



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KOLİSTİN KULLANIMININ
UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KLİNİK ECZACININ
ROLÜ**

Aslınur ALBAYRAK

**UZMANLIK TEZİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK UZMANLIK PROGRAMI**

AĞUSTOS 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
bildirir, aksi durumda aleyhime olabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ecz. Aslınur ALBAYRAK

20.08.2021

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KOLİSTİN KULLANIMININ UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ

(Uzmanlık Tezi)

Aslınur ALBAYRAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

20.08.2021

ÖZET

Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde ve diğer antibiyotiklere direnç varlığında kolistin önemli bir role sahiptir. Kolistin söz konusu tedavilerde kullanımında tedavi etkinliği ve güvenliği açısından uygun şekilde hazırlanışı, uygun dozda kullanımı, renal doz ayarının yapılması ve nefrotoksik ajanlarla kullanılıp kullanılmadığı, önem taşımaktadır. Sunulan tez çalışması prospektif gözlemsel bir çalışmadır ve tez çalışmasının ilk 4 ayında klinik eczacı tarafından sadece kolistin kullanımının uygunluğu değerlendirilmiş ve herhangi bir öneride bulunulmamıştır (gözlem grubu), sonraki 4 ayda ise klinik eczacı tarafından önerilerde bulunulmuştur (müdahale grubu). Gözlem grubu ve müdahale grubu arasındaki uygunluk yüzdesi karşılaştırılarak klinik eczacının tedavi uygunluğuna ve klinik sonuçlara etkisi bu tez konusunda sadece kolistin ilaç örneği ile araştırılmıştır. Kolistin kullanımının uygunluğunun değerlendirilmesinde uluslararası geçerliği olan “International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins” “Polimiksinlerin Optimal Kullanımı için Uluslararası Uzlaş Kılavuzundan” yararlanılmıştır. Çalışmanın tek yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmesi, hasta popülasyon sıklığının az olması ve çalışmanın uzmanlık tezi olması sebebiyle belirli bir süresinin olması örneklem büyüklüğünü sınırlamıştır.

Gözlem grubunda 51, müdahale grubunda 40 kişi dahil edilmiştir. Kolistin toplam kullanım uygunluğu gözlem grubunda %21,6 iken, müdahale grubunda %97,5’e çıkarak klinik eczacı müdahalesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Klinik Eczacının nefrotoksisitenin önlenmesinde istatistiksel olarak önemli bir katkısı olmuştur. Nefrotoksisite insidansı gözlem grubunda %72,7 iken müdahale grubunda %35’e düşerek istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu tez çalışmasında klinik eczacıların hekimlerle karşılıklı işbirliği içinde çalışmasının, kolistin uygun kullanımını artırdığını ve kolistin en önemli yan etkisi olan nefrotoksisite gelişimini azalttığını gösterilmiştir.

Bilim Kodu	10103.08
Anahtar Kelimeler	Kolistin, uyum, klinik eczacı, yoğun bakım ünitesi
Sayfa Adedi	114
Danışman	Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

THE ROLE OF THE CLINICAL PHARMACIST IN THE EVALUATION OF
APPROPRIATE USE OF COLISTIN IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Aslınur ALBAYRAK

GAZİ ÜNİVERSİTİ FACULTY OF PHARMACY

20.08.2021

ABSTRACT

Colistin has an important role in the treatment of multi-drug resistant (MDR) Gram-negative infections and in the presence of resistance to other antibiotics. Proper preparation of colistin, use of appropriate dose, adjustment of renal dose, use with nephrotoxic agents are important for the effectiveness and safety of treatment. In the first 4 months of this prospective thesis study, the suitability of the use of colistin alone was evaluated by the clinical pharmacist and no suggestions were made (observation group), and in the next 4 months, recommendations were made by the clinical pharmacist (intervention group). The impact of clinical pharmacist on treatment compliance and clinical results was investigated by comparing the percentage of compliance between the observation group and the intervention group. “International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins” were used to evaluate the suitability of colistin use. Since the study was conducted in a single intensive care unit, the patient population frequency was low, and the study had a specific duration, the sample size was limited. 51 people were included in the observation group and 40 people in the intervention group. While the total appropriate use of colistin was 21,6% in the observation group, it increased to 97,5% in the intervention group, and the clinical pharmacist intervention was found to be statistically significant ($p < 0,05$). In addition, the incidence of nephrotoxicity decreased from 72,7% in the observation group to 35% in the intervention group and was found to be statistically significant ($p < 0,05$). In this thesis study, it was shown that clinical pharmacists working in cooperation with physicians increased the appropriate use of colistin and reduced the development of nephrotoxicity, which is the most important side effect of colistin.

Science Code 10103.08

Key Words Colistin, adherence, clinical pharmacist, intensive care unit

Page Number 114

Supervisor Prof. Dr. Bensus KARAHALİL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez dönemi ve çalışmalarımda her zaman yanımda olan, bilgisini, desteğini, ilgisini ve tecrübelerini asla esirgemeyen birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Bensu KARAHALİL'e; tez süresince anlayışı, ilgisi ve bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman destek olan Sayın Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT'a; tez çalışmamın yürütülmesinde klinik tecrübeleri ve bilimsel katkılarıyla her zaman destek olan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Görevlisi Hasan Selçuk ÖZGER'e; çalışma süresince bana sağladıkları hoşgörülü ortam ve akademik desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Gülbin Aygencel BIKMAZ'a; uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını esirgemeyen ve desteğini her zaman hissettiğim Sayın Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e; varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim motivasyonumu artıran kıymetli arkadaşlarım Ecz. Dolunay Merve FAKIOĞLU, Ecz. Burcu TİMUR'a; bu zorlu dönemde hep yanımda olan annem Gül Kevser ALBAYRAK'a, babam Şendur ALBAYRAK'a ve ablam Naciye ALBAYRAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Kolistin Kimyasal Yapısı	5
2.2 Kolistin Farmakodinamik Özellikleri.....	6
2.2.1 Kolistin etki mekanizması	6
2.2.2 Kolistinin etki spektrumu	9
2.2.3 Kolistin klinik kullanımı.....	11
2.2.4 Kolistin direnci ve mekanizması	14
2.3 Kolistin Pozoloji ve Uygulama	20
2.3.1 Kolistin doz ayarlaması	20
2.3.2 Kolistin uygulama yolları	23
2.4 Kolistin Farmakokinetik Özellikleri.....	26
2.4.1 Kolistinin sağlıklı gönüllülerde farmakokinetik özellikleri	27
2.4.2 Kolistinin kritik hastalarda farmakokinetik özellikleri.....	29
2.4.3 Kolistinin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik özellikleri	29
2.4.4 Kolistinin kistik fibroz hastalarında farmakokinetik özellikleri.....	30
2.4.5 Kolistinin yanık hastalarında farmakokinetik özellikleri	31

Sayfa

2.4.6 Kolistin terapötik ilaç izlemi	32
2.5 Kolistin Kombinasyon Tedavileri	34
2.5.1 Karbapeneme dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> 'de kolistin kombinasyon tedavileri	35
2.5.2 Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> kolistin kombinasyon tedavileri	36
2.5.3 Karbapeneme dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'da kolistin kombinasyon tedavileri	36
2.6 Kolistin Yan Etkileri	37
2.6.1 Kolistin nefrotoksisitesi.....	38
2.6.2 Kolistin nörotoksisitesi.....	41
2.7 Kolistin Kullanımıyla İlişkili Sorunlar ve Bunların Çözümünde Klinik Eczacının Rolü	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 İstatistiksel Analiz	50
3.2 İzinler ve Etik Kurullar	50
4. BULGULAR.....	51
4.1 Gözlem ve Müdahale Gruplarındaki Hastalara Ait Verilerin Çalışma Başlangıcında Karşılaştırmalı Analizi.....	51
4.2 Gözlem ve Müdahale Gruplarında Kolistin Uygun Kullanımlarının Değerlendirilmesi	57
4.3 Gözlem ve Müdahale Gruplarının Klinik Sonuçlara Göre Karşılaştırılması	62
4.4 Nefrotoksisite Risk Faktörleri Açısından Tüm Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması	63
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	77
EKLER	101
EK-1. Etik Kurul Onayı	102

Sayfa

EK-2. TİTCK Etik Kurul Onayı	106
EK-3. Olgu Rapor Formu	108
ÖZGEÇMİŞ.....	111



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kolistin için CLSI/EUCAST klinik sınır değerleri	10
Çizelge 2.2. Kolistimetat sodyum (CMS) için günlük idame doz önerileri.....	22
Çizelge 2.3. Kolistinin sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik parametreleri	29
Çizelge 2.4. Kolistinin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik parametreleri.....	30
Çizelge 2.5. Kolistinin kistik fibroz hastalarında farmakokinetik parametreleri.....	31
Çizelge 2.6. KDIGO rehberine göre akut böbrek hasarı evreleri	39
Çizelge 4.1. Gözlem ve müdahale gruplarının demografik verilerine göre karşılaştırılması	51
Çizelge 4.2. Gözlem ve müdahale gruplarının kolistin tedavisi öncesi hem hastane yatış hem de yoğun bakım ünitesi yatış günlerine göre karşılaştırılması	52
Çizelge 4.3. Gözlem ve müdahale gruplarının komorbiditelerine göre karşılaştırılması ..	53
Çizelge 4.4. Gözlem ve müdahale gruplarının laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması	53
Çizelge 4.5. Gözlem ve müdahale gruplarının enfeksiyon türü, tedavi şekli ve etken dağılımları açısından karşılaştırılması.....	55
Çizelge 4.6. Gözlem ve müdahale gruplarının eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaç ve vazopresör kullanımı açısından karşılaştırılması	56
Çizelge 4.7. Birlikte kullanılan antimikrobiyaller	57
Çizelge 4.8. Gözlem grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi.....	58
Çizelge 4.9. Gözlem grubunda doz uygunsuzluk nedenleri	60
Çizelge 4.10. Müdahale grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi.....	60
Çizelge 4.11. Gözlem ve müdahale gruplarının klinik sonuçlara göre karşılaştırılması	63
Çizelge 4.12. Nefrotoksisite açısından demografik verilerin karşılaştırılması	64
Çizelge 4.13. Nefrotoksisite açısından yatış süreleri, kolistin kullanım süresi ve APACHE II verilerinin karşılaştırılması	64

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.14. Nefrotoksisite açısından enfeksiyon tanısı ve komorbiditelerin karşılaştırılması	65
Çizelge 4.15. Nefrotoksisite açısından laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	66
Çizelge 4.16. Vazopressör kullanımı ve eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçların nefrotoksisite açısından karşılaştırılması	67
Çizelge 4.17. Tüm gruplarda eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar	68
Çizelge 4.18. Kolistin uygun kullanımı, müdahale grubu ve renal doz ayarının nefrotoksisite açısından karşılaştırılması	68



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kolistinin kimyasal yapısı	6
Şekil 2.2. Kolistinin sırasıyla doğrudan antibakteriyel etkisi ve anti-endotoksin aktivitesi .	8
Şekil 2.3. Kolistinin hidroksil radikal ölüm yolu	9
Şekil 2.4. <i>Enterobacteriaceae</i> 'de lipopolisakkarit modifikasyonlarının düzenlenmesi ve plazmid aracılı yolları.....	17
Şekil 2.5. <i>A. baumannii</i> kolistin direnç mekanizmalarının şematik gösterimi	18
Şekil 2.6. <i>P. aeruginosa</i> kolistin direnç mekanizmalarının şematik gösterimi	19
Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.....	48
Şekil 4.1. Tüm hasta gruplarında etken dağılımları.....	55
Şekil 4.2. Vazopressör kullanım yüzdeleri	56
Şekil 4.3. Gözlem ve müdahale grubunda kolistin uygun kullanım yüzdeleri	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklamalar
bw	Body weight (vücut ağırlığı)
C_{max}	Plazmadaki maksimum konsantrasyon
C_{min}	Plazmadaki minimum konsantrasyon
C_{ss}	Plazmadaki kararlı durum konsantrasyonu
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
t_{1/2}	Yarı ömür
µg	Mikrogram
V_c	Merkez kompartman dağılım hacmi
V_d	Dağılım Hacmi
V_{ss}	Kararlı durum dağılım hacmi
%	Yüzde

Kisaltmalar	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
<i>A.baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ACCP	American College of Clinical Pharmacy (Amerikan Klinik Eczacılık Koleji)
AGP	α-1 asit glikoprotein
AHD	Aralıklı hemodiyaliz

Kısaltmalar	Açıklamalar
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CBA	Colistin base activity (Kolistin baz aktivitesi)
CI	Clearance (Klirens)
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
CMS	Colistimethate sodium (Kolistimetat sodyum)
CrCl	Creatinine clearance (Kreatinin klirensi)
EAA	Eğri altında kalan alan
<i>E. coli</i>	<i>Eschericia coli</i>
EMA	European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
ErCl	Extra-renal clearance (Ekstra-renal klirens)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Orta Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi)
FDA	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FK	Farmakokinetik
GFR	Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
HKP	Hastane kaynaklı pnömoni

Kısaltmalar	Açıklamalar
HPLC	High-performance liquid chromatography (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi)
IDSa	Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
IL-8	İnterlökin-8
İTH	İntratekal
IU	İnternasyonal ünite
İv	İntravenöz
İVT	İntraventriküler
İVA	İdeal vücut ağırlığı
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KBB	Kan beyin bariyeri
KDAB	Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
KDE	Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi)
KDPA	Karbapeneme dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
L-Ara4N	4-amino-4-deoksi-L-arabinoz
LDH	Laktat dehidrogenaz
LPS	Lipopolisakkarit
MCR	Mobil colistin resistance (Mobil kolistin direnç)
MDR	Multi drug resistance (Çoklu ilaca direnç)
MIU	Milyon internasyonal ünite
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon

Kısaltmalar	Açıklamalar
MS	Mass spectrometry (Kütle spektrometresi)
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PETN	Fosfoetanolamin
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
RCI	Renal clearance (Renal klirens)
<i>S. marcesens</i>	<i>Serratia marcesens</i>
SRRT	Sürekli renal replasman tedavisi
SVVH	Sürekli venövenöz hemofiltrasyon
SVVHDF	Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon
TCS	Two component regulatory system (İki bileşenli sistem)
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
UV	Ultraviolet spectroscopy (Ultraviyole spektroskopi)
XDR	Extensively drug resistant (Yaygın ilaç direnci)
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
YSDY	Yavaş sürekli diyaliz yöntemleri

1. GİRİŞ

Antibiyotikler tıpta devrim yaratmıştır ve modern yaşam tarzımızı mümkün kılmıştır. Klinikte temel rollerine ek olarak, antibiyotikler hayvancılıkta büyümeyi hızlandırma amacından, yapı malzemelerinde kullanımına kadar çok sayıda tıbbi olmayan uygulamada da kullanılmaktadır. Bu çok yaygın ve çeşitli kullanım, antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin çoğalması ve yayılmasına neden olarak antibiyotiklerin etkinliklerini tehdit etmektedir (Richardson, 2017). Bakteriler, değişikliklere hızlı uyum sağladıklarından bir bakterinin bir antibiyotiğe direnç sağlaması durumunda ortamda dirençli olmayan bakteriler de uyum sağlayarak dirençli hale gelmektedirler. Antibiyotik direnci birçok enfeksiyona neden olduğu gibi özellikle kritik hastalıkları olan ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyon sayısının artmasıyla ilişkili hastane ortamının bir sorunudur. Ayrıca teşhis edilmesi ve tedavisi zor olan ciddi enfeksiyonlara neden olarak topluma yayılmıştır (Alanis, 2005).

Antibiyotikler genellikle kısa süre için önerilmektedir ve bu şekilde önerilen süreye uygun kullanılmaktadır. Yeni güçlü antibiyotikler genellikle sadece geleneksel ajanlara cevap vermeyen hastalarda kullanılmak üzere yedekte tutulmaktadır. İlaç geliştirme maliyeti yüksek olduğu ve kârı da az olduğu için büyük ilaç firmalarının antimikrobiyal ilaç geliştirmesinde önemli bir düşüş yaşanmaktadır (ECDC, 2009).

Antibiyotik direncinin sağlık hizmetleri üzerindeki olumsuz etkileri, meydana gelen enfeksiyonların artışına, masraflara, hastane faaliyetlerinin kesintiye uğramasına ve tedavi seçeneklerinin sınırlandırılmasına neden olduğu için önem taşımaktadır. (Friedman, Temkin ve Carmeli, 2016). Antibiyotik direncinin artması potansiyel olarak cerrahi prosedürlerin ve immünsüpresif kemoterapinin güvenliğini ve etkinliğini tehdit etmektedir. Cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olan patojenlerin %7-38 ila %9-50'i ve kemoterapiden sonra enfeksiyona neden olan patojenlerin %8-26'sı Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) standart profilaktik amaçlı kullanılan antibiyotiklere dirençlidir (Teillant, Gandra, Barter, Morgan ve Laxminarayan, 2015).

İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) Sağlık Politikası Çalışmaları'nın son raporu, 2015 yılında en yüksek antimikrobiyal direnç oranlarının (Türkiye, Kore ve Yunanistan'da yaklaşık %35) üye

lkeler arasındaki en düşük oranlardan 7 kat daha yüksek olduğunu belirtmiştir (Co-operation ve Development, 2018). 15 yıllık hastane antibiyotik kısıtlama programına rağmen, en yüksek direnç oranına (%38,8) sahip OECD lkesi olarak Türkiye, politikalarını gözden geçirmeye ve mevcut eğilimi tersine çevirmek için etkili bir plana ihtiyaç duymaktadır (Isler ve diğerleri, 2019).

Çoklu ilaca dirençli (Multiple Drug Resistance, MDR) bakterilerin toplumlar için küresel bir tehdit olduğu geniş çapta belgelenmiştir, çünkü bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için etkili antibiyotikler hızla azalmaktadır (O’neill, 2014). Bir MDR organizması ile enfekte olmuş bir hastanın tedavi edilmesi yüksek maliyet gerektirmektedir. Yakın tarihli bir raporda, OECD lkelerinin antibiyotik direnci olmayan bir dünyayla karşılaştırıldığında, 2050 yılına kadar 2,9 trilyon dolar kümülatif kayıplar yaşayabileceği tahmin edilmektedir. Antibiyotik direnci yoğun bakım nitesi ve hastanede kalış sürelerini artırarak toplam hastalık yönetimi maliyetlerini etkilemektedir. MDR organizmaların neden olduğu ilave sağlık harcamalarının yarısından fazlası ek hemşirelik ve tıbbi bakımı kapsamaktadır (Cecchini, Langer ve Slawomirski, 2015).

Katyonik siklik polipeptit bir antibiyotik olan kolistin 1949’da keşfedilmiştir. Kolistin başlangıçta 1950’lerde Japonya’da ve Avrupa’da ve 1959’da Amerika Birleşik Devletleri’nde kolistimetat sodyum formunda kullanılmıştır (Reed, Stern, O’Riordan ve Blumer, 2001). Bununla birlikte, intravenöz (iv) kolistin ve polimiksin B formülasyonları, 1980’lerin başında dünyanın birçok yerinde yüksek nefrotoksisite insidansı nedeniyle yavaş yavaş terk edilmiştir (Brown, Dorman ve Roy, 1970; Koch-Weser ve diğerleri, 1970). Gram-negatif bakterilerin ortaya çıkması ve onlarla savaşmak için yeni antibiyotiklerin eksikliği, eski bir antibiyotik sınıfı olan polimiksinlerin yeniden gündeme gelmesine neden olmuştur. Polimiksin B ve kolistin klinik uygulamada kullanılan 2 polimiksindir. Son birkaç yıl içinde polimiksinlerin yeniden üretilmesinin çoğu kolistin ile ilgilidir. Kolistin *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) *Klebsiella* türleri ve *Enterobacter* türleri dahil olmak üzere seçilen Gram-negatif bakterilere karşı aktiftir (Falagas, Kasiakou ve Saravolatz, 2005).

Kolistin’e klasik direnç nadirdir. 2015 yılında ilk defa Çin’de insanlardan ve gıda hayvanlarından *Escherichia coli* (*E.coli*) izolatlarında mobil kolistin direnç geni (Mobil colistin resistance; *mcr-1*) tespit edilmiştir (Liu ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte,

SENTRY gözetim ağı, 2014-2015 boyunca *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* arasında *mcr-1* genini içeren plazmid aracılı kolistin direnç mekanizmasının varlığı ile ilişkili kolistin direncini tespit etmiştir (Castanheira ve diğerleri, 2016; Irrgang ve diğerleri, 2016). *Mcr-1* geninin keşfinden sonra, yedi kıtanın altısında (Antartika hariç) insan, hayvan ve çevreden izolatlarda çok fazla varyantı olan sekiz diğer *mcr* gen türü (*mcr-2* ila *mcr-9*) tespit edilmiştir. Birçok farklı ülkeden bu genleri taşıyan izolatlar bildirilmiştir. Ülkemizde de 2018’de ilk defa *E.coli* izolatlarında *mcr-1* geni raporlanmıştır (Kurekci, Aydin, Nalbantoglu ve Gundogdu, 2018).

Kolistin yan etkileri genellikle nefrotoksisite ve nörotoksisiteyi içermektedir. Nörotoksisite doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Zayıflık, periferik ve yüz parestezisi, oftalmopleji, yutma güçlüğü, ataksi, göz kapağı pitozu, kısmi sağırılık, görme bozuklukları, vertigo, konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler, ataksi ve nadiren nöromüsküler blokaj, solunum yetmezliği ve ventilasyon desteğine duyulan ihtiyaç olarak kendini göstermektedir (Falagas ve Kasiakou, 2006; John, Bennett ve Blaser, 2015). Nefrotoksisite, kolistin daha yaygın advers etkisidir. Bu advers etki doza bağımlıdır her zaman olmamakla birlikte genelde geri dönüşümlüdür ve kalıcı böbrek hasarı nadiren görülmektedir (John ve diğerleri, 2015; Li ve diğerleri, 2006). Kolistinin hem uygulanması hem de dozunun anlaşılması zor olabilmektedir (Nation ve diğerleri, 2015). Bu da ciddi Gram-negatif enfeksiyonları olan hastaların yönetimini tehlikeye atmakta ve potansiyel olarak direnci arttırmaktadır (Kassamali, Rotschafer, Jones, Prince ve Danziger, 2013). Kolistimetat sodyum tuzu (inaktif ön ilaç) uluslararası birimler veya miligram (mg) şeklinde kullanılabilir veya dozu tanımlamak için mg cinsinden kolistin baz aktivitesi (colistin base activity, CBA) olarak da kullanılabilir (Biswas, Brunel, Dubus, Reynaud-Gaubert ve Rolain, 2012). Birçok bilim insanı kolistin farmakokinetiği ve farmakodinamiği hakkında bilgiler yetersiz olduğu için uygun kullanımının bilinmediğini düşünmektedir. (Ortwine, Kaye, Li ve Pogue, 2015). Ancak yakın tarihte yapılan uluslararası panelde kolistin kullanımıyla ilgili her türlü sorun tartışılmış ve bununla ilgili açıklayıcı bir kılavuz yayınlanmıştır (Tsuji ve diğerleri, 2019).

Aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımı direnç gelişimine ve advers etkilere yol açmaktadır (Arda ve diğerleri, 2007; Drusano, Louie, MacGowan ve Hope, 2016). Kolistin heterodirenci şu şekilde tanımlanmaktadır: “Duyarlı bir popülasyondan kaynaklanan bir alt popülasyonda kolistin direncinin ortaya çıkması” bu da yetersiz kolistin konsantrasyonlarına

maruz kalma ile ilişkili olabilmektedir. Kolistinin uygun şekilde hazırlanışı, uygun dozda kullanımı, renal doz ayarının yapılması, nefrotoksik ajanlarla kullanılıp kullanılmadığı tedavi etkinliği ve güvenliği açısından çok önemlidir. Düşük dozda kullanılması dirence neden olur ve tedavinin etkin bir şekilde yapılmasını engellerken yüksek dozda kullanılması nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi advers etkilere yol açabilmektedir. Her ikisi de hastane yatış süresinin uzamasına ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (Falagas ve Kasiakou, 2006; Li ve diğerleri, 2006). Türkiye’de mevcut kolistin dozlama kurallarına uyum derecesi bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım servisinde yatmakta olan ve kolistin tedavisi alan hastalarda prospektif olarak kolistin kullanımının uygunluğunu ilk önce klinik eczacı önerisi olmadan değerlendirmek, daha sonra klinik eczacının hekimlere ve hemşirelere önerilerde bulunmasıyla uygun kullanım oranını karşılaştırmaktır. Ayrıca klinik eczacı katkısının, diğer bazı ilaçlarda olduğu gibi kolistinde de tedavi etkinliği ve olası nefrotoksisite gibi klinik sonuçlara etkisinin olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

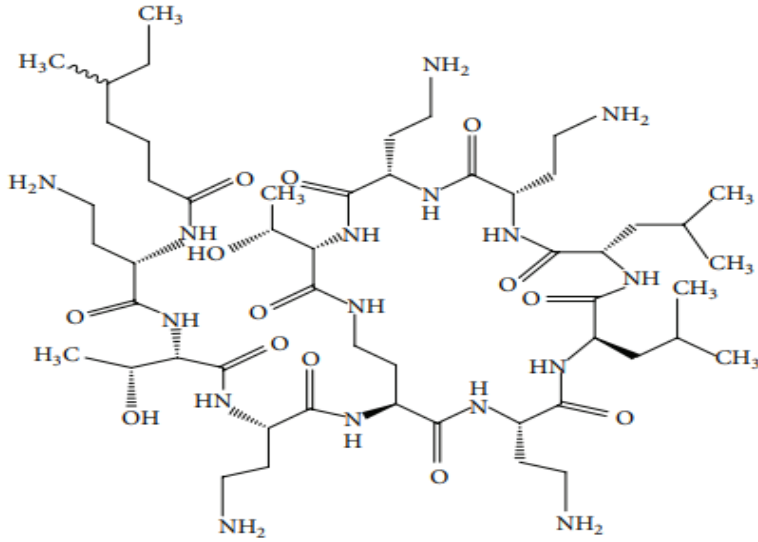
Çoklu ilaca dirençli (Multiple Drug Resistance, MDR) Gram-negatif bakterilerin neden olduğu artan enfeksiyon vakaları, birçok antibiyotik sınıfına çok fazla direnç olduğu için dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir. Son 20 yıl boyunca, yeni tip antibiyotiklerin araştırılması için antibiyotik geliştirme çalışması yapılmamıştır ve MDR Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere direnci artmıştır. Bu da yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir sorun haline gelmeye başlamıştır. Kolistin, MDR Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde ve diğer antibiyotiklere direnç varlığında önemli bir role sahiptir (Loho ve Dharmayanti, 2015).

2.1 Kolistin Kimyasal Yapısı

Kimyasal olarak farklı 5 bileşikten (polimiksin A -E) oluşan bir grup polipeptit antibiyotığıdır (Storm, Rosenthal ve Swanson, 1977). Klinik uygulamada polimiksin A, C ve D çok toksik oldukları için kullanılmamaktadır, sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır (Loho ve Dharmayanti, 2015).

Kolistin 1949'da keşfedilmiştir ve *Bacillus polymixa colistinus* alttüründen izolasyonla Koyama tarafından non-ribozomal olarak sentezlenmiştir (Koyama, 1950). Kolistin, bir α -amit bağlantısı yoluyla bir yağ asidi zincirine bağlı katyonik bir siklik dekaeptitten oluşmaktadır (Katz ve Demain, 1977). Molekül ağırlığı 1750 daltondur. Beş peptit bileşeni, fizyolojik vücut sıvısında katyonik karakteristiğe sahip olan serbest amin bileşenine (NH_4^+) bağlanmaktadır. Kolistin molekülündeki amino asit bileşenleri d-lösin, l-treonin ve α - γ -diaminobütirik asittir (Karvanen, 2013; Storm ve diğerleri, 1977). Peptit ucu hidrofiliktir; yağ asidi kısmı hidrofobiktir. Bu nedenle amfipatik özelliklere sahiptir ve bu özelliği nedeniyle hem sulu hem de sulu olmayan ortamlarda iyi dağılmalarını sağlamaktadır. Sonuç olarak, bu özellikleri nedeniyle prokaryotik ve ökaryotik hücrelerin lipid membranlarında iyi çözünmektedir (Şekil 2.1) (Evans, Feola ve Rapp, 1999; Storm ve diğerleri, 1977).

Klinik uygulamalar için iki tip kolistin kimyasal yapısı vardır. Birincisi sülfat tuzu formunda kolistin sülfat olarak bilinmektedir; ikincisi sodyum tuzu formunda olan kolistimetat sodyumdur. Kolistin ilk olarak kolistin sülfat şeklinde oral ve topikal preparat olarak kullanımı keşfedilmiştir ve güçlü bir nefrotoksik ve nörotoksik etkiye sahiptir.



Şekil 2.1. Kolistinin kimyasal yapısı (Mutasim Elimam, Wagiealla Shantier, Ahmed Gadkariem ve Awadalla Mohamed, 2015)

Daha sonra, bu toksisiteyi azaltmak için molekül yapısında modifikasyonların yapıldığı bazı çalışmalar yürütülmüştür. 1959 yılı civarında, daha az toksisiteye sahip olan kolistin türevi kolistimetat sodyum (colistimethate sodium, CMS) bulunmuştur (Karvanen, 2013). CMS, kolistinin formaldehit ve sodyum bisülfid ile reaksiyonu ile türetilmektedir; kolistin primer aminlerine bir sülfometil grubunun eklenmesiyle oluşturulmuştur (Bergen, Li, Rayner ve Nation, 2006). CMS parenteral olarak uygulanan farmasötik formdur, antibakteriyel aktiviteden sorumlu olan kolistini oluşturmak için in vivo dönüşüme uğramaktadır, bu nedenle CMS aktif olmayan bir ön ilaç (pro-drug) olarak düşünülmelidir (Bergen ve diğerleri, 2006; Markou ve diğerleri, 2008).

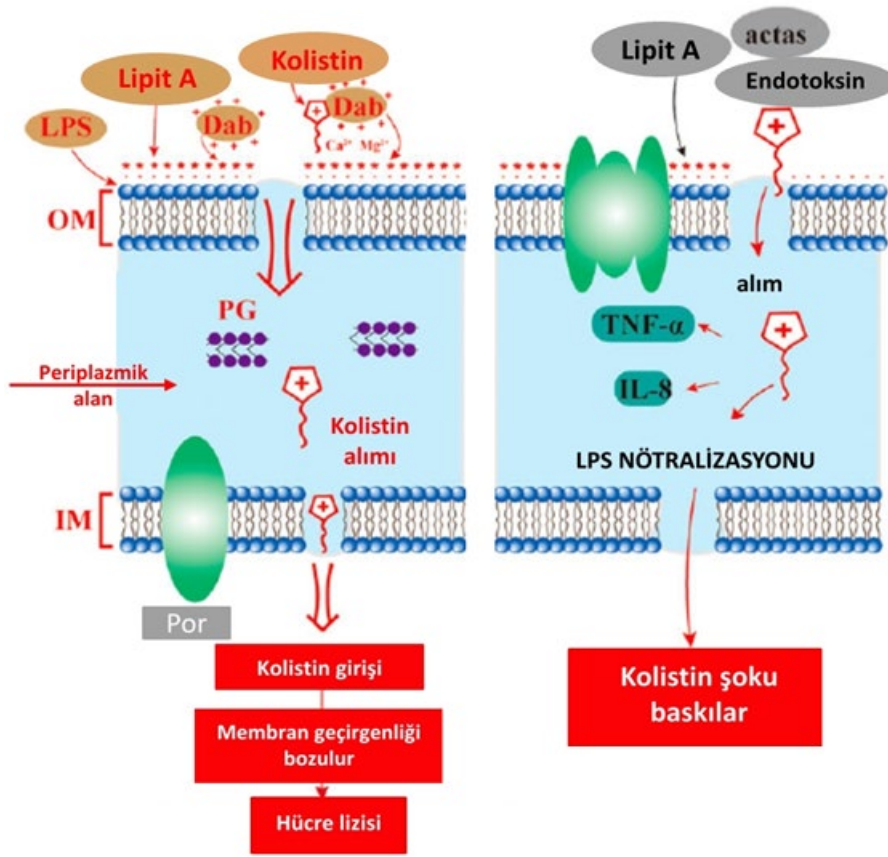
2.2 Kolistin Farmakodinamik Özellikleri

2.2.1 Kolistin etki mekanizması

Kolistinin bakterisit etkisi son derece hızlıdır, ancak bakteri hücrelerini öldürebileceği kesin mekanizma şu anda belirsizdir (C.-S. Lee, 2014). Kolistin Gram-negatif bakterilere karşı etki mekanizması esas olarak dış membranın lipopolisakkaritine (LPS) yöneliktir (Velkov, Thompson, Nation ve Li, 2010). Lipopolisakkaritler, çift lipit tabakasından ve negatif yükler içeren polisakkaritlerden oluşan Gram-negatif bakteri hücre duvarının bileşenidir; ayrıca bunlar iki değerlikli katyonlar, özellikle kalsiyum (Ca^{++}) ve magnezyum (Mg^{++}) ile stabilize edilmektedir. Kolistin, 5 peptid bileşenine ve polikationik uca sahip 5 amin bileşenine

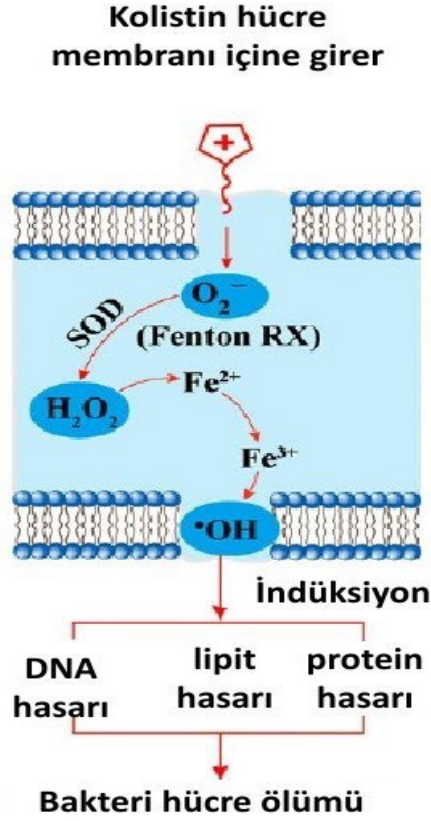
sahiptir ve bunlar, bakteriyel lipit LPS membranı üzerindeki kalsiyum ve magnezyum iyonu ile rekabet edebilmekte ve yer değiştirebilmektedir. Hidrofilik ve pozitif yüke sahip olan kolistin peptit ucu, negatif yüklü bakteriyel LPS membranıyla güçlü bir elektrostatik bağ oluşturacaktır. Polimiksinlerin LPS'nin önemli bir bileşeni olan lipit A'ya bağlanmasıyla LPS'nin 3 boyutlu yapısı değişmektedir. Bu, hücre membranının geçirgenliğinin artmasına yol açarak, hücre içeriğinin sızmasına ve son olarak hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Bu sürece “ozmotik yıkım” ve “direkt antibakteriyel etki mekanizması” adı verilmektedir (Şekil 2.2) (Davis, Iannetta ve Wedgwood, 1971; Newton, 1956; Peterson, Hancock ve McGroarty, 1985; Schindler ve Teuber, 1975)

Kolistin ayrıca güçlü anti-endotoksin aktivitesine sahiptir. Gram-negatif bakterilerin endotoksini, LPS moleküllerinin lipit A kısmıdır ve kolistin LPS'i bağlamakta ve nötralize etmektedir. İn vivo antibakteriyel aktivite için bu mekanizmanın önemi, endotoksinin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interleukin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin salınması ile şok indüklemeye yeteneğinin baskılanmasıdır. Gerçekte, plazma endotoksini hemen LPS bağlayıcı proteine bağlandığından ve kompleks hızla hücre yüzeyi CD14'e bağlandığından, bu baskılayıcı etki halen net değildir (Şekil 2.2) (Gough, Hancock ve Kelly, 1996)



Şekil 2.2. Kolistinin sırasıyla doğrudan antibakteriyel etkisi ve anti-endotoksin aktivitesi (El-Sayed Ahmed ve diğerleri, 2020)

Kolistin ayrıca, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve hidroksil radikal ölüm yolu gibi diğer mekanizmalarla da hareket etmektedir. Genel olarak, süperoksit kolistin dış ve iç membrandan girip geçtiğinde üretilmektedir. Daha sonra süperoksit dismutaz ile süperoksit, hidrojen peroksit'e dönüştürülmektedir. Daha sonra hidrojen peroksit, ferröz demiri, ferrik demire oksitlemektedir, bu işlem Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu reaksiyon bakteriyel DNA, proteinler ve lipidlerde oksidatif hasara neden olabilmekte ve bu da sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır (Şekil 2.3) (Rhouma, Beaudry, Theriault ve Letellier, 2016).



Şekil 2.3. Kolistinin hidroksil radikal ölüm yolu (El-Sayed Ahmed ve diğerleri, 2020)

2.2.2 Kolistinin etki spektrumu

Kolistin *Acinetobacter* türleri, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *E. coli*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Citrobacter* türleri, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* ve *Haemophilus influenzae* dahil olmak üzere çoğu Gram-negatif aerobik basile karşı bakterisit etkiye sahiptir. Kolistin ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı önemli bir in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Gales, Reis ve Jones, 2001; Niks ve diğerleri, 2004). Kolistinin ayrıca *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis* dahil olmak üzere çeşitli mikobakteriyel türlere karşı potansiyel olarak aktif olduğu bildirilmiştir (Rastogi, Henrotte ve David, 1987; Rastogi, Potar, Henrotte, Franck ve David, 1988). Bununla birlikte, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* türleri, *Providencia* türleri, *Serratia* türleri, *Brucella* türleri dahil hepsi kolistine karşı dirençlidir. Ayrıca kolistin Gram-negatif ve Gram-pozitif aerobik koklara, Gram-pozitif aerobik basillere, tüm anaeroblara, mantarlara ve parazitlere karşı aktif değildir (Catchpole, Andrews, Brenwald ve Wise, 1997).

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ortak çalışma grubu, standart broth mikrodilüsyon ISO-74 2077610'un kolistin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) testi için referans yöntem olarak kullanılmasını önermiştir.

Polimiksinlerin sülfat tuzları kullanılmalıdır. Kolistin metansülfonat türevi kullanılmamalıdır; çünkü çözelti içinde yavaş çözünen aktif olmayan bir ön ilaçtır. Agar dilüsyonu, disk difüzyonu ve gradyan difüzyonu şu anda CLSI-EUCAST tarafından önerilmemektedir, çünkü bu yöntemler broth mikrodilüsyonuna kıyasla kabul edilemez derecede yüksek hata oranları vermektedir. Kolistin için CLSI/EUCAST Ortak Çalışma Grubu klinik sınır değerler Çizelge 2.1'de özetlenmiştir. (Hindler ve Humphries, 2013; Testing, 2016; Tsuji ve diğerleri, 2019).

Çizelge 2.1. Kolistin için CLSI/EUCAST klinik sınır değerleri

Kolistin MİK (mg/L)			
Organizma	Duyarlı	Orta	Dirençli
CLSI			
<i>Acinetobacter sp</i>	≤ 2	-	≥ 4
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	-	≥ 4
EUCAST			
<i>Acinetobacter sp</i>	≤ 2		>2
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2		>2
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2		>2

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü; EUCAST: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi; MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

CLSI/EUCAST Ortak Çalışma Grubu, *Acinetobacter sp* ve *P. aeruginosa* için uyumlu klinik sınır değerler önermiştir. Bu öneriler 2016 yılında CLSI Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Alt Komitesi tarafından onaylanmıştır (Testing, 2016). *Enterobacteriaceae* sınır değerleri de dikkate alınmıştır. Ancak yeterli veri yoktur ve klinik bir sınır değer oluşturulamamıştır. Bunun yerine, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) ve *Raoultella ornithinolytica*'nın MİK dağılım verilerine dayanarak bir epidemiyolojik eşik değer tanımlanmıştır. CLSI'nin eşik değeri sadece bu

türlere uygulanmasını önerdiğini belirtmek önemlidir, çünkü wild-tip MİK dağılımları diğer *Enterobacteriaceae* türleri için farklı olabilmektedir (Testing, 2015).

Kolistin konsantrasyona bağlı bakterisit etki göstermektedir ve terapötik etkinliği, pik seviyesinin MİK oranına veya Eğri Altında Kalan Alanın (EAA; AUC-Area Under Curve) MİK'e oranına bağlıdır (Garonzik ve diğerleri, 2011; A. S. Michalopoulos, Karatza ve Gregorakos, 2011). Konsantrasyona bağlı bakterisit etkisine rağmen, kolistin klinik olarak antibiyotik sonrası etkiye çok az hatta hiç sahip değildir (Li, Turnidge, Milne, Nation ve Coulthard, 2001). Poudyal ve arkadaşları, *K. pneumoniae* suşlarına karşı en düşük kolistin konsantrasyonunda bile hızlı bakterisit etkiyi göstermiştir. MDR *A. baumannii*'ye karşı kolistin farmakodinamiğiyle ilgili, araştırmacılar kolistin 64 x MİK'e kadar antibiyotik sonrası etki göstermediğini bildirmişlerdir. CMS monoterapisi ve uzun aralıklı dozaj rejimleri MDR *K. pneumoniae* suşlarında kolistin direncini artırabilmektedir (Poudyal ve diğerleri, 2008). Li ve arkadaşları *P. aeruginosa*'ya karşı kolistin in vitro farmakodinamik özellikleri ile ilgili olarak, 15 dakikalık maruziyetten sonra MİK'in 16 katında önemli bir antibiyotik sonrası etki gözlemiştir (Li ve diğerleri, 2001).

2.2.3 Kolistin klinik kullanımı

Kolistin, bakteriyemi, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sepsis ve Ventilator İlişkili Pnömoni (VİP) vakaları için alternatif bir tedavi haline gelmiştir. Kolistinin idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, osteomyelit, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları veya apse ve göz ve kulak enfeksiyonu gibi bazı klinik kullanımları bulunmaktadır (A. Michalopoulos ve Falagas, 2008).

Markou ve arkadaşları, sepsisli 24 YBÜ hastasında iv kolistin kullanmıştır. Tedavilerin %73'ünde klinik yanıt gözlenmiştir. Renal fonksiyonlarda bozulma hastaların %14,3'ünde bulunurken, 30. günde sağkalım %57,7'dir (Markou ve diğerleri, 2003). Karabinis ve arkadaşları, kolistin iv olarak 9 milyon internasyonel ünite/gün (IU/gün) (2,5 mg/kg, 3 doza bölünmüş) dozda uyguladıkları *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu bakteriyemi/septik şoku olan bir hastanın başarılı tedavisini bildirmişlerdir (Karabinis ve diğerleri, 2004).

MDR *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) suşlarının sadece kolistine duyarlı 35 VİP hastasının 21'ine iv CMS uygulamıştır. Geri kalan hastalar (n=14) VİP tanısı sırasında

YBÜ'ne kabul sırasında benzer Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; APACHE II) Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skorlarına (The Sequential Organ Failure Assessment Score) sahiptir ve duyarlılık testleri ve MİK'lere dayanarak meropenem almışlardır. Hastane içi mortalite, VIP ile ilişkili mortalite ve klinik tedavi dahil gözlemlenen sonuçlar karşılaştırılan gruplarda benzer bulunmuştur. Her iki grupta da vakaların %57'sinde VIP klinik olarak tedavi edilmiştir (Garnacho-Montero ve diğerleri, 2003).

Prospektif bir kohort çalışmasında, Reina ve arkadaşları, 185 YBÜ hastasında *A baumannii* ve *P aeruginosa*'nın neden olduğu YBÜ kaynaklı enfeksiyonlarda kolistin güvenliğini ve etkinliğini incelemişlerdir. En sık görülen enfeksiyon kolistin alan grupta %53, kolistin almayan grupta %66 olacak şekilde VIP'tır. Hastalara kolistin (n=55) veya diğer antibiyotikler (n=130), özellikle karbapenem (%81) verilmiştir. İki grubun yaş, APACHE II, tıbbi durum ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skorları benzer bulunmuştur. Yoğun bakım tedavisinin 6. gününde klinik tedavi kolistin grubunun %15'inde ve kolistin almayan grubun %17'sinde gözlenmiştir. Mortalite oranları sırasıyla %29 ve %24'dır (Reina ve diğerleri, 2005).

Yakın zamanda Cisneros ve arkadaşları, prospektif olarak yapmış oldukları 32 Avrupa merkezinde gerçekleştirilen çok merkezli randomize kontrollü çalışmada; kolistin (4,5 milyon birim yükleme dozu ve ardından 8 saatte bir 3 milyon birim idame dozu) ve levofloksasinle (500 mg 12 saatte bir) kombinasyon halinde, meropenem (8 saatte 2 g) ve levofloksasin kombinasyonuna karşı geç başlangıçlı VIP hastalarında 7-14 gün boyunca kolistin etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırmıştır. Mayıs 2012 ve Ekim 2015 arasında 232 hasta rastgele 2 tedavi grubuna atanmıştır. Birincil sonlanım noktası, mikrobiyolojik olarak değiştirilmiş tedavi etme niyeti (Microbiologically modified intention to treat, mMITT) popülasyonunda randomizasyondan 28 gün sonra mortalitedir. İkincil sonuçlar klinik ve mikrobiyolojik tedaviyi, tedavinin sonunda böbrek fonksiyonunu ve ciddi advers olayları içermektedir (Cisneros ve diğerleri, 2019). Toplam 157 (%67,7) hasta mMITT popülasyonuna dahil edilmiştir, bunların 36'sında (%22,9) VIP vardır. mMITT popülasyonunda, kolistin grubu (19/82, %23,2) ile meropenem grubu (19/75, %25,3) arasında mortalite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (15,59 ila 11,26, p = 0,377). Kolistin ve levofloksasin kombinasyonu renal yetmezlik insidansını ve renal replasman

tedavisini artırmıştır. Bu bulgular erken sonlandırma nedeniyle geç VİP tedavisinde ampirik kolistin kullanımını desteklememektedir.

Fernandez ve arkadaşları, tarafından yapılan bir araştırma, *A. baumannii*'nin neden olduğu inatçı idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) tedavisi için intravezikal CMS kullanımının olduğunu bildirmiştir. 3,5 mg/kg CMS 500mL NaCl içinde seyreltildiğinde ve 7 gün boyunca irrigasyon olarak verildiğinde, irrigasyon tedavisinin 2. gününde İYE semptomları azalmıştır. İrrigasyon işlemi tamamlandıktan sonra 10 gün içinde alınan idrar kültürü sonuçları negatif sonuç göstermiştir (Volkow-Fernández, Rodríguez ve Cornejo-Juárez, 2012).

Tascini ve arkadaşları, MDR *P. aeruginosa*'ya bağlı şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan 4'ü osteomiyelitle komplike olmuş 8 diyabetik hastada, tek başına veya diğer antimikrobiyallerle kombinasyon halinde kolistin güvenliğini ve etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Ortalama tedavi süresi $72 \pm 52,9$ gündür. 8 hastadan 6'sı (%75) kolistin tedavisinden başarıyla yararlanırken, 2 hasta başarısız olmuştur ve/veya tedavinin kesilmesine neden olan yan etkiler yaşanmıştır. Bir hastada ciddi advers olaylar (yani akut böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem) gözlenmiştir. Veriler, kolistinin tek başına veya diğer antimikrobiyallerle kombinasyon halinde, MDR *P. aeruginosa*'ya bağlı diyabetik ayak enfeksiyonunun iyileşmesini desteklemek için uygulandığında güvenli ve etkili olduğu sonucuna ulaşmamızı sağlamaktadır (Tascini ve diğerleri, 2006).

MDR organizmalarının neden olduğu sepsis ile yenidoğanlarda (preterm ve tam dönem) kolistin etkinliğini değerlendirmek için sınırlı bir çalışma yapılmıştır (Alan ve diğerleri, 2014; İpek, Aktar, Okur, Celik ve Ozbek, 2017; Tekgunduz, Kara, Caner ve Demirelli, 2015). Ocak 2012 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Türkiye'de 2 merkezde kanıtlanmış veya şüphelenilen nozokomiyal enfeksiyonları olan 106 yenidoğandan 47'si kolistin ile tedavi edilen ve 59'u kontrol olarak başka antimikrobiyal ajan alan bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır (İpek ve diğerleri, 2017). Yenidoğanlarda kolistin tedavisinin etkinliği Alan ve arkadaşları ve Serafettin Tekgunduz ve arkadaşları tarafından sırasıyla 21 ve 12 yenidoğan ile retrospektif olarak incelenmiştir (Alan ve diğerleri, 2014; İpek ve diğerleri, 2017; Tekgunduz ve diğerleri, 2015). Tüm bu çalışmalar, iv kolistin uygulamasının, bu popülasyondaki MDR enfeksiyonları için etkili olduğunu göstermiştir.

2.2.4 Kolistin direnci ve mekanizması

Kolistin direnci insidansı dünya çapında nispeten nadir olsa da, kolistin dirençli izolatlar yakın zamanda *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi Gram-negatif bakteri türlerinde tanımlanmıştır (Park, Choi, Shin ve Ko, 2011). Kolistin dirençli klonların enfekte olmayan kişiye yayılmaması önemlidir, çünkü kolistin *P. aeruginosa* kolonizasyonunun ortadan kaldırılması için önemli bir antibiyotiktir (Johansen, Moskowitz, Ciofu, Pressler ve Høiby, 2008).

Direncin altında yatan mekanizma belirsiz olsa da, kolistin direncinin çeşitli moleküler direnç mekanizmaları vardır, bu da çeşitli yollarla ve lipopolisakkarit modifikasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunlar, (i) dış membran porlarının spesifik modifikasyonu ve LPS'nin toplam negatif yükündeki azalmalar, (ii) efluks pompasının aşırı ekspresyonu (iii) kapsül polisakkaritinin aşırı üretimi (iiii) ve şimdiye kadar enzimatik direnç mekanizmaları rapor edilmemiş olsa da, *Bacillus polymyxa* suşlarının kolistinaz ürettiği bilinmektedir (Ito-Kagawa ve Koyama, 1980; Johansen ve diğerleri, 2008).

Enterobacteriaceae'de kolistin direnç mekanizmaları

İntrinsik direnç mekanizması

Polimiksinlere direnç, katyonik değişim yoluyla LPS'nin modifikasyonu ile *Proteus mirabilis* (*P.mirabilis*) ve *Serratia marcescens*'de (*S.marcescens*) doğal olarak ortaya çıkmaktadır. Bu türlerdeki direnç mekanizması, *arnBCADTEF* operon ve *eptB* geninin ekspresyonu ile bağlantılıdır. Bu şekilde LPS'ye sırasıyla 4-amino-4-deoksi-L-arabinoz (L-Ara4N) ve fosfoetanolamin katyonik grupları, bu operon ve gen tarafından LPS'ye ilave edilir. *P. mirabilis*'in LPS'sinin L-Ara4N içerdiği ve bu bakterinin genomunun LPS'nin fosfoetanolamin ile modifikasyonuna aracılık eden *eptC* geni içerdiği gösterilmiştir (Aquilini, Merino, Knirel, Regué ve Tomás, 2014; Boll, Radziejewska-Lebrecht, Warth, Krajewska-Pietrasik ve Mayer, 1994). Ayrıca, *rppA/rppB* varlığının *arnBCADTEF* operonunun aktivasyonunda rol oynadığı keşfedilmiştir. Benzer şekilde, bu operon *S. marcescens*'teki kolistin'e karşı intrinsik dirençten sorumludur (Gales, Jones ve Sader, 2011; Vaara, 2010).

LPS'nin bu modifikasyonu ve artan yükleri, LPS'ye bağlanma için kolistin afinitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, bu türlerde intrinsik direnç meydana gelmiştir (Jiang ve diğerleri, 2010).

Kazanılmış direnç mekanizması

Kazanılmış kolistin direnç mekanizmaları, *E.coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp. gibi *Enterobacteriaceae* familyasının bazı üyelerinde tanımlanmıştır ve diğer bakteri türleri için bilinmemektedir. (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu ve Piddock, 2015; J.-Y. Lee, Choi, Choi ve Ko, 2016). Şimdiye kadar sadece bir direnç mekanizması yatay transfer edilebilir bir mekanizma (plazmid aracılı *mcr* geni) olarak tanımlanmıştır (Poirel, Jayol ve Nordmann, 2017). Birçok gen ve operon, LPS'nin modifikasyonunda rol oynamakta ve bu da kolistin direncine yol açmaktadır. Bunlar arasında: *pmrC* ve *pmrE* genleri ve *pmrHFIJKLM* operon gibi LPS modifikasyonunda doğrudan rolü olan enzimleri kodlamaktan sorumlu genler ve operonlar (Falagas, Rafailidis ve Matthaiou, 2010); *PmrAB* ve *PhoPQ* dahil düzenleyici iki bileşenli sistemler (TCS; Two component regulatory system) *PmrAB* sistemini düzenleyen *crrAB* geni (Jayol, Nordmann, Brink ve Poirel, 2015); *PmrAB* ve *PhoPQ* dahil TCS'lerin negatif bir regülatörü olan *mgrB* geni (Cannatelli ve diğerleri, 2013); plazmid aracılı *mcr* genleri (Liu ve diğerleri, 2016; Xavier ve diğerleri, 2016) ve sırasıyla kapsül biyosentezinin yukarı regülasyonunun düzenleyicisi olarak *Cpx* ve *Rcs* ve *PhoPQ* sistemini düzenleyen efluks pompası *KpnEF*'in aktivatörüdür (Baron, Hadjadj, Rolain ve Olaitan, 2016).

Plazmid aracılı kolistin, kolistin dirençli genlerin duyarlı suşlara kolay transferi nedeniyle küresel bir endişedir. *Mcr* genleri kolistin direncinin yatay transferinden sorumludur. Bu plazmid aracılı genler ilk olarak Çin'de domuzlardan ve etlerden izole edilen *E. coli*'de rapor edilmiştir (Liu ve diğerleri, 2016). *Mcr*, fosfoetanolamin (PETN) enzim ailesinin bir üyesidir ve ekspresyonu, lipid A'ya PETN eklenmesine yol açar (Şekil 2.4). Araştırmalara göre *mcrI* genini taşıyan izolatlar, diğer direnç mekanizmaları olmadan kolistine direnç göstermektedir. İzolatlarda *mcrI* varlığı, diğer direnç mekanizmaları olmadan kolistin direnci için yeterlidir, çünkü bu geni taşıyan izolatlar kolistin MİK'de 4 ila 8 kat artış göstermiştir (Poirel ve diğerleri, 2017). *McrI*'in hayvanlarda, özellikle domuzlarda ve sığırlarda ortaya çıktığı ve daha sonra insanlara yayıldığı hipotezi vardır; ancak *mcrI*-pozitif izolatların oranı insanlarda, hayvanlara kıyasla düşüktür (Poirel ve Nordmann, 2016). Bu

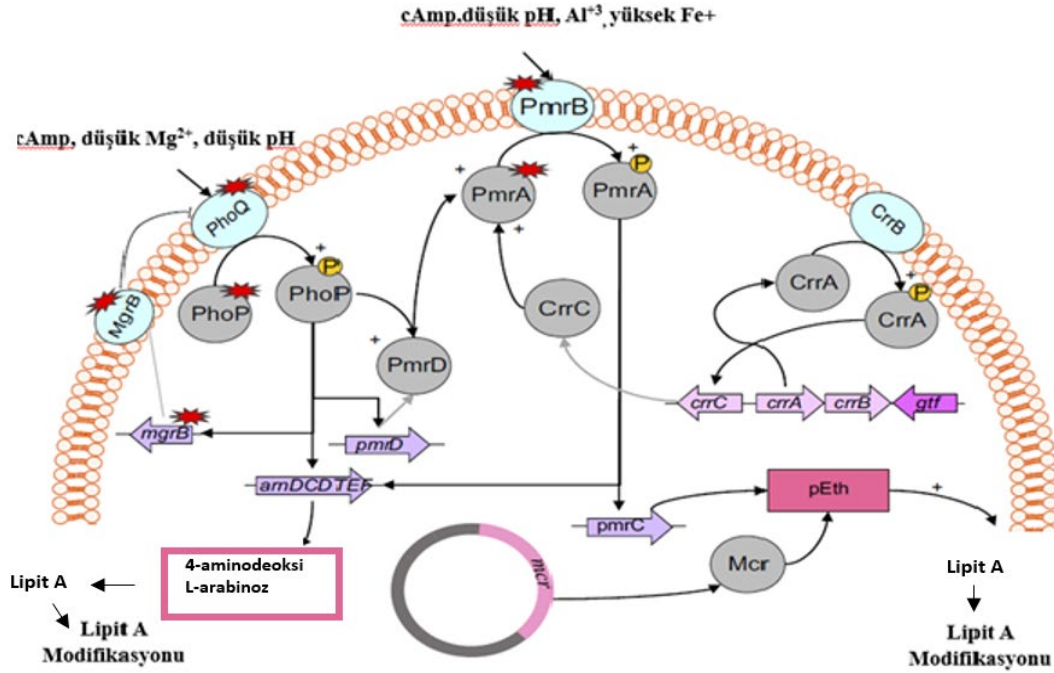
bulaşıcı gen, çoğunlukla *E. coli* olmak üzere, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri ve *Cronobacter* türleri dahil olmak üzere çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerinde bildirilmiştir. *Mcr1* genini içeren bazı plazmidler, Beta laktamlar, aminoglikozitler, kinolonlar sülfonamidler, tetrasiklinler ve fosfomisin gibi diğer antibiyotiklere dirençli diğer genleri taşımaktadır (Poirel ve diğerleri, 2017).

Xavier ve arkadaşları, *E. coli*'de *mcr2* olarak bilinen yeni bir plazmid aracılı kolistin direnç geni rapor etmişlerdir (Xavier ve diğerleri, 2016). Daha sonra *mcr3* ve *mcr4* genleri keşfedilmiştir (Carattoli ve diğerleri, 2017; Yin ve diğerleri, 2017). Son olarak, Temmuz 2017'de Borowiak ve arkadaşları, *Salmonella paratyphi B*'den *mcr* ailesinin yeni bir geninin, plazmidler yerine transpozonlarla taşındığı bildirilmiştir (Borowiak ve diğerleri, 2017). Ayrıca 2018'de üç mobil kolistin direnç geni (*mcr6*, *mcr7* ve *mcr8*) keşfedilmiştir. AbuOun ve arkadaşları, *Moraxella pluranimalium*'dan *mcr6.1* adını verdikleri yeni bir *mcr2* varyantı keşfetmiştir (AbuOun ve diğerleri, 2017). *Moraxella spp.* doğal bir *mcr* rezervuarı içermektedir ve *mcr* barındıran *Moraxella* domuz popülasyonlarında ortaya çıkmıştır. Yang ve arkadaşları, *K. pneumoniae* izolatlarının Çin'de tavuklardan geri kazanılan yeni bir *mcr* varyantı (*mcr7.1*) barındırdığını bulmuştur (Yang, Li, Lei, Zhang ve Wang, 2018). *Mcr7*'nin *mcr-3* gibi *Aeromonas spp*'ten geldiğini ve yapısının *mcr3*'e benzediğini ileri sürmüşlerdir. *K. pneumoniae*'de yeni bir mobil genetik element olan *mcr-8* keşfedilmiştir. Bu, *mcr8* ile karbapenemaz kodlayan gen *blaNDM*'nin bir arada bulunması olarak tanımlanmış ve bu büyük bir endişe kaynağıdır (X. Wang ve diğerleri, 2018).

Kapsül polisakkaritin, kolistin dahil katyonik antimikrobiyal peptitlere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (M. Campos, Vargas, Regueiro ve Llompart). Kapsül katmanlarının sayısı direnç seviyesiyle ilgilidir. Birkaç katmana sahip *K. pneumoniae*'nin, daha az katmana sahip izolatlarla kıyasla kolistinlere dirençli olduğu gözlenmiştir (Formosa, Herold, Vidaillac, Duval ve Dague, 2015). Bununla birlikte, bir kapsül biyosentez geninin yukarı regülasyonu, kolistin *K. pneumoniae*'de hedef bölge ile etkileşimini ve bunu takiben kolistin direncini artırmıştır (M. A. Campos ve diğerleri, 2004).

Birkaç çalışma, eflüks pompa sistemlerinin kolistin direncine dahil olduğunu göstermiştir. *Enterobacteriaceae*'de KpnEF, AcrAB ve Sap proteinleri gibi eflüks pompaları rapor edilmiştir. Bu pompaların aktivasyonu ile kolistin direnci artmaktadır (Chambers ve Sauer, 2013; Srinivasan ve Rajamohan, 2013). Eflüks pompası KpnEF, *K. pneumoniae*'de kapsül

sentezinden sorumludur ve SMR protein ailesine aittir (Baron ve diğerleri, 2016). *K. pneumoniae*'de bu pompaya kolistin direnci ve seftriakson, eritromisin ve rifampisin dahil diğer antibiyotikler aracılık etmektedir. KpnEF'teki mutasyonların duyarlılık artışına ve kolistin MİK'inde 2 kat azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (Srinivasan ve Rajamohan, 2013).



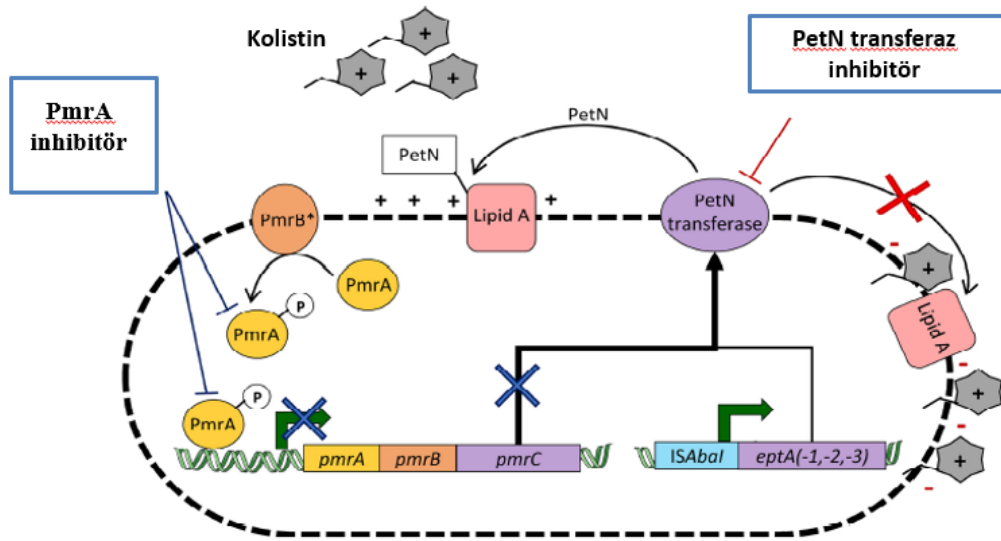
Şekil 2.4. *Enterobacteriaceae*'de lipopolisakkarit modifikasyonlarının düzenlenmesi ve plazmid aracılı yolları (Aghapour ve diğerleri, 2019)

Acinetobacter baumannii'de kolistin direnç mekanizmaları

Mcr-1, *Enterobacteriaceae* türlerinde daha çok görülmektedir ve *A. baumannii*'de de yakın zamanda tespit edilmiştir (Hameed ve diğerleri, 2019; RAHMAN ve Ahmad, 2019). *A. baumannii*'de kolistin direncine lipit A'ya PETN ilavesi aracılık etmektedir ve bu direnç mekanizması *PmrAB* TCS tarafından düzenlenmektedir. Diğer patojenlerin aksine, *A. baumannii*'de L-Ara-4-N lipit A modifikasyon yolu mevcut değildir (Olaitan, Morand ve Rolain, 2014).

A. baumannii'de kolistin direnç mekanizması PETN transferazın aşırı ekspresyonuna neden olan *pmrC* ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Sensör kinaz *PmrB*'nin (*PmrB**) mutasyona uğramış bir varyantı tarafından önceden fosforile edilmiş (aktive edilmiş)

transkripsiyonel regülatör *PmrA* tarafından aktive edilmektedir. Ayrıca *A. baumannii* PETN transferaz aşırı ekspresyonu, bir *eptA* izoformunun ISAbal entegrasyonundan da kaynaklanabilmektedir. PETN transferaz enzimleri dış membran lipid A'yı PETN ile kaplayarak negatif yükü düşürmektedir ve kolistin bağlanmasını önlemektedir. Potansiyel *PmrA* inhibitörleri, yalnızca *pmrC* yolunu (koyu mavi çapraz) bloke ederken, PETN transferaz inhibitörleri, lipid A modifikasyonunu (kırmızı çapraz) bloke eder ve *A. baumannii*'ye karşı kolistin etkinliğini geri kazandırmaktadır (Adams ve diğerleri, 2009; Trebosc ve diğerleri, 2019) (Şekil 2.5).



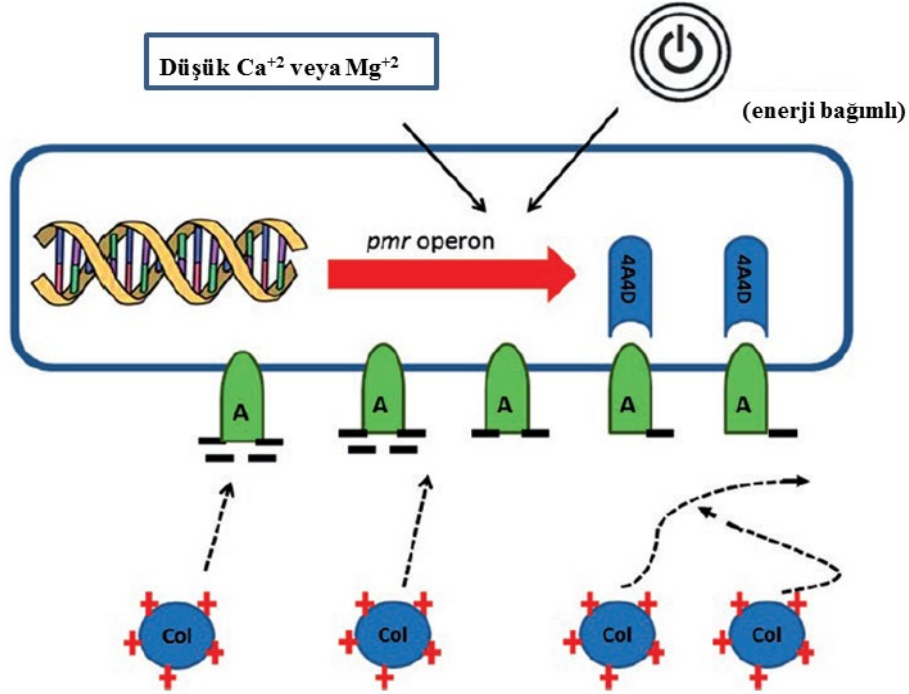
Şekil 2.5. *A. baumannii* kolistin direnç mekanizmalarının şematik gösterimi (Trebosc ve diğerleri, 2019)

Pseudomonas aeruginosa'da kolistin direnç mekanizmaları

Adaptif polimiksin direncinin ana yolunun *PmrAB*, *PhoPQ*, *ParRS* ve *CprRS*'nin çok bileşenli düzenleyici genler, *P. aeruginosa*'da polimiksin direncine katıldığı bilinmektedir. Bu iki bileşenli sistemlerde polimiksin duyarlılığının amino asit değişiklikleri ile korelasyonu da dahil olmak üzere, bu direnç mekanizmalarının kesin moleküler ayrıntıları da belirsiz kalmıştır (J.-Y. Lee, Na, Park ve Ko, 2014).

PhoPQ sistemi, kolistin gibi katyonik peptitlere karşı direnç indükleyen poliaminlerin varlığında küresel bir düzenleyici sistemdir (Ly, Yang, Bulitta ve Tsuji, 2012). *PmrAB*, gen ürünleri, lipid A kısımlarına bağlanan ve negatif yüklü fosfolipidleri nötralize eden L-Ara-4-N sentezinden sorumlu olan *pmr HIJKLM* operonunu doğrudan kontrol etmektedir ve negatif

yüklü hücre membranında kolistin direncine yol açan bir değişikliğe neden olmaktadır (Şekil 2.6) (J.-Y. Lee ve Ko, 2014).



Şekil 2.6. *P. aeruginosa* kolistin direnç mekanizmalarının şematik gösterimi (Lora-Tamayo, Murillo ve Ariza, 2019)

Türkiye için kolistin direncine baktığımızda 2015 yılında yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae*'deki kolistin direnç oranı 2013'teki %6 oran ile karşılaştırıldığında %16,1'dir. Bu Avrupa'ya göre yüksek bir orandır (%8,8). *A. baumannii* için kolistin direnci %2,1 iken, *P. aeruginosa* için %8,8 bulunmuştur. Çalışmada en yüksek ölüm oranı *A. baumannii* bakteriyemisi (%58), ardından *P. aeruginosa* (%45), *K. pneumoniae* (%41), *Enterobacter cloacae* (%32) ve *E. coli* (%8) bakteriyemisi bulunmuştur. Çalışma ayrıca Türkiye'de kolistin dirençli *K. pneumoniae* izole kan kültürlerinden oranın son zamanlarda belirgin şekilde arttığını, *A. baumannii*'deki kolistin direncinin ise azaldığını göstermiştir. Çok değişkenli analizde hem karbapenemlerin hem de kolistin artmış MİK değerinden bağımsız olarak daha yüksek vaka ölüm oranları gözlenmiştir. (Aydın ve diğerleri, 2018).

Sonuç olarak, birçok çalışma *Enterobacteriaceae* arasında kolistin direnci prevalansının hızla arttığını göstermiştir. Klinisyenler MDR bakterilerinin mutasyon veya adaptasyon mekanizmalarıyla kolistin direnci geliştirmesi konusunda uyarılmalıdır. Kolistin gibi daha

eski antibiyotiklerin kullanılması için mantıklı yaklaşımlara ihtiyacımız bulunmaktadır (Aghapour ve diğerleri, 2019).

2.3 Kolistin Pozoloji ve Uygulama

Kolistin, inaktif ön ilaç CMS şeklinde parenteral olarak uygulanmaktadır. Parenteral CMS flakonlarını etiketlemek ve hastalar için dozları ifade etmek için dünyanın farklı bölgelerinde 2 farklı birim kullanılmaktadır. Her 2'si de mikrobiyolojik değerlendirmeye dayanmaktadır. 1 milyon IU ~ 33 mg CBA'ya karşılık gelmektedir ve 1 milyon IU ayrıca ~ 80 mg CMS'ye karşılık gelmektedir. Bu nedenle, dozların miligram kimyasal CMS cinsinden reçete edilmemesi önemlidir (Nation ve diğerleri, 2015). Bilimsel literatürü okurken, klinisyenler miligram cinsinden bildirilen dozların CBA veya CMS'den hangisine atıfta bulunduğunu açıkça anlamalıdır (Nation ve diğerleri, 2014).

2.3.1 Kolistin doz ayarlaması

Eski bir ilaç olan kolistin, tüm modern ilaç geliştirme prosedürlerinden geçmemiştir; bu nedenle, kullanımını yönlendirmek için sınırlı veri bulunmaktadır. Ek olarak, ilacın erken farmakokinetik çalışmalarının çoğu, CMS'nin kolistine dönüşümü nedeniyle kolistin konsantrasyonunu fazla tahmin eden mikrobiyolojik testlerin kullanımını içermiştir (Nation ve Li, 2009). Bu nedenle, başlangıçta önerilen doz şu anda önerilenden daha düşüktür.

Kritik hastalarda CMS tedavisine başladıktan sonra, oluşan kolistin plazma konsantrasyonlarının saatler hatta günler içinde yavaşça arttığı bildirilmiştir (Karaikos ve diğerleri, 2015; Mohamed ve diğerleri, 2012). Etkili bir ilaç konsantrasyonunu erken elde edilmesine izin verebileceğinden ve özellikle septik şok hastalarında zaman kaybına yol açacak terapötik gecikmelerden kaçınmak için bir yükleme dozunun potansiyel gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Karaikos ve diğerleri, 2015; Karaikos, Souli, Galani ve Giamarellou, 2017). Ayrıca, daha yüksek başlangıç kolistin konsantrasyonlarının hedeflenmesinin, subterapötik ilaç konsantrasyonlarına maruziyeti sınırlandırdığı ve böylece dirençli türlerin ortaya çıkışını en aza indirdiği öne sürülmüştür (Grégoire, Aranzana-Climent, Magréault, Marchand ve Couet, 2017). CMS'nin aktif kolistin formuna dönüşüm oranı, metansülfonasyonun derecesi ile ilgili olarak seriden seriye farklılık göstermektedir. Bu yüzden kolistin farmakokinetiği önemli değişkenliğe sahiptir (He ve diğerleri, 2013).

En son konsensüs kılavuzları, klinisyenlerin iv yükleme dozunda 300 CBA'nın uygulanmasını, bunu takiben 2 mg/L kararlı durum kolistin plazma konsantrasyonu hedefleyen, böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış günlük idame dozu önermektedir Ayrıca normal böbrek fonksiyonuna sahip bir hasta için, ikiye bölünmüş ve 12 saatlik aralıklarla 0,5-1 saatlik infüzyonla günlük 300-360 mg CBA (~9-10,9 milyon IU) idame dozunun uygulanması önerilmektedir (Tsuji ve diğerleri, 2019). Bu bağlamda, son zamanlarda yapılan birkaç gözlemsel çalışma yüksek doz rejimleri alan hastalarda bir yükleme dozunun ilave değerini değerlendirmiştir; bununla birlikte, etkinliği ve böbrek güvenliği ile ilgili tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (Alp ve diğerleri, 2017; Katip, Meechoui, Thawornwittayakom, Chinwong ve Oberdorfer, 2019).

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency; EMA), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) ve farmakokinetik çalışma grubunun onayladığı kolistimetat sodyum etkin maddesi için renal fonksiyona göre günlük idame dozları Çizelge 2.2 'de yer almaktadır (Nation ve diğerleri, 2016; Nation ve diğerleri, 2017; Tsuji ve diğerleri, 2019).

Çizelge 2.2. Kolistimetat sodyum (CMS) için günlük idame doz önerileri

CrCl (mL /min)	FK Çalışma Grubu div bid (Maksimum günlük doz)*	EMA (div bid veya tid)*	U.S FDA (Wt-IBW)*
≥90	360 mg/gün	300 mg/gün	2.5-5 mg/kg/gün div 2-4 doz
80- <90	340 mg/gün		
70- <80	300 mg/gün		2.5-3.8 mg/kg/gün dv 2 doz
60- <70	275 mg/gün		
50- <60	245 mg/gün		
40- <50	220 mg/gün	183-250 mg/gün	2.5 mg/kg günlük veya div bid
30- <40	195 mg/gün		
20- <30	175 mg/gün	150-183 mg/gün	1.5 mg/kg 36 saatte bir
10- <20	160 mg/gün		
5- <10	145 mg/gün	117 mg/gün	N/R
<5	130 mg/gün		

*Bütün dozlar kolistin baz aktivitesine göre belirtilmiştir. Wt: Ağırlık; IBW: İdeal vücut ağırlığı; CrCl: Kreatinin klirensi; FK: Farmakokinetik; EMA: European Medicines Agency; Avrupa İlaç Kurumu; FDA: Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi; Div: Divide/Bölünüz; Bid: Bis in die/Günde iki kez; Tid: Ter in die/Günde 3 kez.

Kılavuzlar aralıklı hemodiyaliz (Intermittent Hemodialysis, AHD) hastası için; hemodiyalize girmediği gün 130 mg CBA/gün (~3,95 milyon IU/gün) CMS dozu uygulanmasını önermektedir. Ayrıca diyaliz gününde, 3 veya 4 saatlik hemodiyaliz oturumu için sırasıyla 40 mg CBA (~1,2 milyon IU) veya 50 mg CBA (~1.6 milyon IU) ek doz uygulanmasını önermektedir. Sürekli renal replasman tedavisi (Continuous Renal Replacement Therapy, SRRT) alan hastalar için ise, 12 saatte bir 220 mg CBA olmak üzere (12 saatte bir ~ 6,65 milyon IU) 440 mg/gün CBA (~ 13,3 milyon IU /gün) önerilmektedir (Nation ve diğerleri, 2017; Tsuji ve diğerleri, 2019).

CMS ve oluşan kolistin aralıklı ve sürekli renal replasman tedavileri ile etkili bir şekilde temizlenir; yavaş düşük etkinlikli diyaliz (Slow Low Efficiency Dialysis, YSDY) için AHD ve SRRT formlarına göre daha az bilgi mevcuttur. AHD veya YSDY alan hastalar için ek CMS dozları gerekmektedir. Kolistinin çok açıkca klirensinden dolayı CMS'nin doz gereksinimi SRRT hastalarında normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre daha

fazladır. 1 saatlik YSDY başına başlangıç günlük doza %10 ilave edilmesi önerilmektedir (Karaiskos ve diğerleri, 2016; Nation ve diğerleri, 2017).

ABD obez hastalarda kolistini, böbrek fonksiyonuna dayalı ayarlamalar ile ideal vücut ağırlığına (İVA) dayalı dozlamayı önerirken, Avrupa böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış standart (ağırlık bazlı olmayan) dozlamayı önermektedir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan FK çalışmaları, kolistin başlangıçta İVA'ye dayanan bir yükleme dozu olarak uygulanmasını ve idame dozunun hedef kararlı durum konsantrasyonuna ve tahmini kreatinin klerensine bağlı olduğunu göstermektedir (Garonzik ve diğerleri, 2011; Nation ve diğerleri, 2017). Kolistinin obez hastalardaki farmakokinetik değişiklikleri klinik başarıyı ve toksisite riskini etkilemektedir (DeRyke, Crawford, Uddin ve Wallace, 2010; Pogue ve diğerleri, 2011).

Çocuklar ve yenidoğanlar için halen farmakokinetik veri yetersizliği bulunmaktadır. EMA tarafından 75,000–150,000 IU/kg/gün ve FDA tarafından 83,000–166,000 IU/kg/gün çocuk CMS dozları önerilmektedir (Antachopoulos ve Iosifidis, 2017; Nation ve diğerleri, 2016).

2.3.2 Kolistin uygulama yolları

Kolistinin en sık uygulama yolu olan iv uygulamanın güvenliliği, nefrotoksisite ve nörotoksisitede değişkenlik gösterdiği için tartışma konusu olmuştur. (Biswas ve diğerleri, 2012). Ayrıca, kolistinin fizikokimyasal özelliklerinden dolayı, iv uygulamasından sonra düşük akciğer dokusu penetrasyonu vardır, bu da bu hasta grubundaki etkinliğini engellemektedir (Rodvold, George ve Yoo, 2011; Rottbøll ve Friis, 2016). Bu yüzden inhaler, intratekal, intraventriküler gibi alternatif uygulama yolları geliştirilmiştir.

Kolistin İnhaler Uygulama

Antimikrobiyaller inhalasyon yoluyla parenteral ve oral uygulama yollarının aksine; akciğerlerde noninvaziv olarak, minimum sistemik maruziyetle yüksek ve sürekli ilaç konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. İnhaler tedavi, doz sınırlayıcı toksisite sergileyen ajanlarda daha da önemlidir ve sistemik yan etkileri en aza indirirken terapötik ve hatta subterapötik dozların uygulanmasına izin vermektedir (Rhodes, Cruce, O'Donnell, Wunderink ve Hauser, 2018; Wenzler, Fraidenburg, Scardina ve Danziger, 2016). Çoğu sistemik antimikrobiyal, epiteliyal sıvıya sınırlı penetrasyondan dolayı, inhalasyon yolu

mevcut antimikrobiyal gücünü en üst düzeye çıkarmak için avantajlı bir uygulama yoludur (Wenzler ve diğerleri, 2016). Jet öğütme veya püskürtme kurutma yoluyla ileri partikül mühendisliği inhale formülasyonların akciğer parankiminde daha iyi birikime neden olmakta ve inhalasyon başına daha yüksek dozlar verilmesine izin vermektedir. Ancak inhalasyon için parenteral formülasyonların kullanımının eksipiyenlerle (ilaç yardımcı maddeleriyle) ilişkili toksisitelere yol açtığı gösterilmiştir. Ne yazık ki ülkemizde ve ABD'de hiçbir polimiksin inhale bir formülasyon olarak mevcut değildir, ancak inhale kolistin (Colobreathe®) Avrupa'da ticari olarak temin edilebilmektedir (Biagi, Butler, Tan, Qasmieh ve Wenzler, 2019). Nebulizasyon için, 1 veya 2 milyon IU kolistin sırasıyla 2 ml veya 4 ml steril normal salin içinde %0,9 seyreltilerek hazırlanmaktadır (Webb ve Dodd, 1997).

Literatürde kolistin monoterapisi farmakokinetiğiyle ilgili çalışma azdır. Bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada, inhale kolistin monoterapisi *A. baumannii* veya *P. aeruginosa* nedeniyle VİP hastalarında prospektif olarak değerlendirilmiştir. Beta-laktam dirençli izolatlarla enfekte olan hastalara, inhale kolistin ve iv aminoglikozit, beta-laktam duyarlı hastalara iv beta-laktam ve inhale kolistin verilmiştir. İn hale kolistin her 8 saatte bir 5 milyon IU olarak dozlanmıştır. Beta-laktam duyarlı VİP grubundaki hastalar uygun başlangıç tedavisi anlamlı olarak daha yüksek oranda alınmasına rağmen klinik sonuçlar tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, MDR *A. baumannii* veya *P. aeruginosa* VİP tedavisinde yüksek doz inhale kolistin kullanımına destek sağlamaktadır (Q. Lu ve diğerleri, 2012).

İv kolistinle birlikte kombinasyon tedavileri incelendiğinde, sadece kolistin duyarlı izolatları nedeniyle Gram-negatif VİP için iv kolistin veya inhale ve iv kolistin ile tedavi edilen 208 hasta retrospektif olarak ele alınmıştır. İv kolistin, her 8-12 saatte bir, günlük olarak 100.000 IU'luk bir kilogram dozunda uygulanmıştır ve inhale kolistin, jet veya ultrasonik nebulizör yoluyla günde 3 kez CMS 1 milyon ünite olarak uygulanmıştır. Birincil sonuç, tüm pnömoni belirti ve semptomlarının düzelmesi ve kolistin tedavisinin sonunda tüm göğüs radyografisi anormalliklerinin düzelmesi olarak tanımlanan klinik tedavidir. Birincil sonuç, inhale ve iv kolistin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bir oranda elde edilmiştir (%69,2'ye karşı %54,8; $p = 0,03$) (Tumbarello ve diğerleri, 2013).

İnhale tedavi sistemik maruziyeti ve dolayısıyla böbrek toksisitelerini en aza indirmektedir. İn hale kolistin tedavisi ile tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı en kritik hastalarda en

yüksek oranlarda görülmekle birlikte %0 ila %30 arasında değişmektedir (Hoste ve diğerleri, 2015; Valachis, Samonis ve Kofteridis, 2015; Vardakas, Voulgaris, Samonis ve Falagas, 2018). İn hale edilen kolistinler özellikle kistik fibrozis veya diğer kronik hava yolu hastalığı olan hastalarda, bronkospazm ve bronkokonstriksiyon riski bulunmaktadır (Alothman ve diğerleri, 2005; Le Brun ve diğerleri, 2002). Bronkokonstriksiyon mekanizması bilinmemektedir, ancak hava yollarının kimyasal tahrişi ve histamin salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir (Alothman ve diğerleri, 2005).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Toraks Derneği'nin en son kılavuzları ve son yayımlanan kolistin uzlaş kılavuzu iv polimiksine ek olarak hastane kaynaklı pnömoni (HKP)/VİP hastalarında inhale kolistin ilave olarak uygulamasını önermektedir (Kalil ve diğerleri, 2016; Tsuji ve diğerleri, 2019). Mevcut çalışmalar öncelikli olarak retrospektif çalışmalarla sınırlı olduğundan, inhale kolistinlerin optimal formülasyonunu, dozunu, uygulama tekniğini, sıklığını ve süresini belirlemek için randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Biagi ve diğerleri, 2019).

Kolistin intratekal ve intraventriküler uygulama

Sağlık bakımı ile ilişkili ventrikülit ve menenjit, artan nöroşirurji prosedürleri nedeniyle meydana gelmektedir. En yaygın patojenler; stafilokoklar ve MDR, yaygın ilaç direnci (Extensively drug resistant; XDR) Gram-negatiflerdir (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*). Koagülaz-negatif stafilokoklar Gram-pozitifler arasından baskın türlerdir ve Gram-negatif çubuklar arasında *A. baumannii* insidansı %3,6-11'dir (B.-N. Kim ve diğerleri, 2009; Tunkel ve diğerleri, 2017). Enfeksiyon için risk faktörleri; beyin omurilik sıvısının (BOS) sızıntısı, insizyon sırasında eşlik eden enfeksiyon, uzun süreli veya tekrarlanan cerrahi ve uzun süreli ventriküler drenaj ve altta yatan durumun ciddiyeti ile temsil edilmektedir (Gutiérrez-González, Boto ve Perez-Zamarron, 2012). Tedavi, MDR Gram-negatif bakterilerden dolayı giderek daha zor hale gelmiştir ve bazı durumlarda, menenjit patojenlerine karşı aktif olan tek ajan kolistin veya polimiksin B'dir (Karaiskos ve Giamarellou, 2014). Kolistin, serebrospinal sıvıya sınırlı penetrasyon göstermektedir; iv uygulamasından sonra BOS'ta serum kolistin seviyelerinin sadece %5'i tespit edilmektedir (Markantonis ve diğerleri, 2009). Menenjit varlığında, iv uygulamadan sonra BOS kolistin konsantrasyonlarında 0,5 mg/L olan BOS kolistin seviyeleri potansiyel olarak terapötik seviyenin altındadır (Antachopoulos ve diğerleri, 2010). Bununla birlikte, XDR gram-

negatif enfeksiyonları olan beyin cerrahisinde tedavi gören 9 hastada intraventriküler (ivt) kolistin uygulanması, BOS'ta 3,0-12,2 mg/L arasında ortalama kararlı durum kolistin konsantrasyonları elde edilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda ölçülen BOS konsantrasyonları sürekli olarak 2 mg/L kolistin MİK sınır değerinin üzerindedir ve BOS içindeki kolistin klerensi drene edilen BOS miktarına bağlıdır (Falagas, Bliziotis ve Tam, 2007).

İvt polimiksin dozu, 3-4 mL steril normal salin ile seyreltilmektedir ve eşit hacimde BOS çıkarıldıktan sonra verilmektedir. Polimiksin uygulamasından sonra, drenajda kalan dozu en aza indirmek için ventriküler drenaj 2 mL salin çözeltisi ile yıkanır ve 1 saat boyunca eksternal bir ventriküler drenaj yoluyla verilir. İntratekal (ith) polimiksin lomber drenaj yoluyla uygulanmaktadır (Karaiskos, Galani, Baziaka ve Giamarellou, 2013).

FDA, doz rejimlerinin ampirik seçilmesinden ve karşılaştırmalı kontrollü çalışmaların eksikliğinden dolayı ivt veya ith kullanımı için hiçbir antimikrobiyal ajan onaylamamıştır. Bu nedenle, uygulanan ivt kolistin kesin dozunu tanımlayan bir veri eksikliği vardır. Bununla birlikte, 2004 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America; IDSA) tarafından yayınlanan kılavuzlar ivt/ith kolistin uygulaması için 125.000 IU dozunu önermektedir (Tunkel ve diğerleri, 2004).

İvt veya ith uygulama yolları ile kolistin tedavisinde toksisite ile ilgili bir endişe söz konusudur. Bildirilen en önemli yan etki kimyasal ventrikülit ve menenjit. Kimyasal meningeal iritasyon; ateş, değişen zihinsel durum, BOS'ta lökosit sayısındaki artış ve düşük glikoz konsantrasyonlarıyla bakteriyel menenjit taklit etmektedir. Ancak tek fark kimyasal menenjit durumunda steril BOS kültürleri ile ortaya çıkmaktadır (Karaiskos ve diğerleri, 2013).

2.4 Kolistin Farmakokinetik Özellikleri

Bu molekülün 60 yılı aşkın bir süre önce keşfedilmesine ve MDR enfeksiyonları için yeni bir tedavi seçeneği olduğu için yeniden kullanılmasına rağmen, farmakokinetik özellikleri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kimyasal olarak karmaşık bir yapıya, dar terapötik pencereye sahip bir ön ilaç olmasından dolayı değişken farmakokinetik özellikler göstermektedir (Pacheco ve diğerleri, 2019).

2.4.1 Kolistinin sağlıklı gönüllülerde farmakokinetik özellikleri

Sağlıklı gönüllülere 1 MIU CMS 1 saatlik iv infüzyonundan sonra, CMS plazma konsantrasyonları uygulama sonunda ortalama maksimum 4,8 mg/L değerine ulaşmıştır. Daha sonra CMS konsantrasyonları, 0,5 saatlik bir dağılım yarılanma ömrü ($t_{1/2\alpha}$) ve 2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) vardır (Couet ve diğerleri, 2011). CMS'nin sağlıklı gönüllülerde üçte ikisi renal sekresyona uğramaktadır. Sağlıklı gönüllülerde CMS'nin renal klirensi yaklaşık 100 mL/dakikadır; bu da glomerüler filtrasyon hızına (GFR; yaklaşık 120 mL/dak) yakındır. Bununla birlikte, plazmada CMS'nin serbest fraksiyonu bilinmediğinden, tübüler reabsorpsiyon ve CMS sekresyonu tahmin edilememiştir. Sağlıklı gönüllülerde CMS'nin renal olmayan klirensi ise yaklaşık 50 mL/dak'dır (Couet ve diğerleri, 2011). Sağlıklı gönüllülerde kolistin renal klirensi tübüler reabsorpsiyon nedeniyle çok düşüktür (1,9 mL/dk) (Couet ve diğerleri, 2011). Kolistinin renal reabsorpsiyonu, organik katyon taşıyıcıları, peptit taşıyıcıları ve düşük yoğunluklu bir lipoprotein reseptörü olan megalini içermektedir. Renal reabsorpsiyon süreci idrar pH değerine duyarlıdır (X. Lu ve diğerleri, 2016; Ma ve diğerleri, 2009).

Kolistinin eliminasyon yolları çoğunlukla bilinmemektedir. Peptit yapısı göz önüne alındığında, kolistin hidroliz yoluyla elimine olmaktadır; ancak ilgili enzimleri ve lokalizasyonu halen bilinmemektedir. Kan, karaciğer ve böbrekler büyük miktarlarda proteaz ve peptidaz içerdiğinden kolistin eliminasyonu için muhtemelen önemli biyolojik materyal ve organlardır; ancak bu enzimlerin vücutta her yerde bulunabilmesi nedeniyle kolistin proteolitik degradasyonu klasik eliminasyon organlarıyla sınırlı olmamaktadır (Diao ve Meibohm, 2013). Kolistinin siklik yapısının kolistini proteolitik endopeptidazlardan korumaya yardımcı olduğu ve hidrofobik açıl zincirinin ekzopeptidazlara karşı korumaya yardımcı olduğu için kolistin yarılanma ömrü birçok peptitten daha uzundur (Diao ve Meibohm, 2013).

Fizyolojik pH'da büyük molekül ağırlıkları ve elektrik yükleri nedeniyle, CMS ve kolistin, hücre membranlarını ve fizyolojik engelleri zayıf bir şekilde geçmektedir. Sağlıklı gönüllülerde CMS ve kolistin dağılım hacimlerinin (sırasıyla 14,0 ve 12,4 L) hücre dışı alanla sınırlı bir dağılımla tutarlı olduğu gösterilmiştir (Grégoire ve diğerleri, 2017) .

Kolistin'in α -1 asit glikoproteine (AGP) bağlandığı bildirilmiştir; ancak albümin, lipoproteinler veya globulinler gibi diğer plazma bileşenlerine bağlanması araştırılmaktadır (Azad ve diğerleri, 2012). Kolistin'in AGP'ye bakteriyel LPS'den daha az afinite ile bağlandığı gösterilmiştir (Azad ve diğerleri, 2012). Kritik hastalarda plazma bileşenlerine kolistinin bağlanması yaklaşık %59-74'tür (Mohamed ve diğerleri, 2012). Plazma AGP düzeyi, hastalık durumuna, özellikle bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak artabilmektedir (Kremer, Wilting ve Janssen, 1988). Bu nedenle, kritik hastalardaki kolistin protein bağlanmasının sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olması beklenmektedir.

Kolistinin akciğerde dağılımına bakıldığında; Yapa ve arkadaşları, CMS 5 MIU tek bir iv uygulamasından sonra balgamda 1 mg/L'den daha düşük kolistin konsantrasyonları bildirmiştir (Yapa ve diğerleri, 2014). Genel olarak, çalışmalar CMS nebulizasyonundan sonra, kolistinin sistemik maruziyetini düşük, ancak akciğerdeki kolistin konsantrasyonlarını yüksek bildirmiştir. CMS'nin kritik hastalarda veya kistik fibrozis hastalarına nebulizasyonundan sonra, kolistin plazma konsantrasyonları, düşüktür (0,73 mg/L) (Boisson ve diğerleri, 2014; Ratjen ve diğerleri, 2006).

CMS ve kolistin tarafından kan-beyin bariyerinden (KBB) geçiş sınırlıdır. Tekrarlayan iv CMS uygulamalarından sonra BOS'a kolistin penetrasyonunun kritik hastalarda düşük (%5) olduğu gösterilmiştir (Markantonis ve diğerleri, 2009). Meningeal inflamasyonun varlığı BOS'a penetrasyonu artırmıştır (%11) (Ziaka ve diğerleri, 2013). Taşıyıcıların KBB'nin CMS veya kolistin tarafından geçişi üzerindeki etkisi rapor edilmemiştir (Grégoire ve diğerleri, 2017).

Gastrointestinal sistemden kolistin absorpsiyonu hafif veya yoktur (Guyonnet ve diğerleri, 2010). Simüle edilmiş mide sıvısında kolistinin bozunmasıyla elde edilen metabolitler antimikrobiyal aktivitesini korumuştur (Rhouma ve diğerleri, 2015). Kolistin sülfat bazen sindirim sisteminin perioperatif dekontaminasyonu için kullanılmaktadır. Bu endikasyonda, kolistin sülfat genellikle diğer anti-enfektif ajanlar ile kombinasyon halinde, her 6 saatte bir 100 mg'lık bir dozlama rejimini takiben oral olarak uygulanmaktadır (Guyonnet ve diğerleri, 2010; Huttner ve diğerleri, 2013; Oren ve diğerleri, 2013).

Kolistinin sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik parametreleri Çizelge 2.3'te özetlenmiştir (Couet ve diğerleri, 2011; Pacheco ve diğerleri, 2019).

Çizelge 2.3. Kolistinin sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik parametreleri

Parametre	Kolistimetat	Kolistin
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4,8	0,83
T_{max} (saat)	-	2
Vd	Vc: 8,92 L Vss: 14 L	12,4 mL/min
CL (mL/dak)	148	48,7
ErCL	48	46,6
RCL	103	1,9
$t_{1/2}$ (saat)	0,49	3

CL: Klirens; ErCL: Ekstra-renal klirens; RCL: Renal klirens; C_{max} : Maksimum pik konsantrasyonu; $t_{1/2}$: Yarılanma ömrü; T_{max} : Maksimum pik konsantrasyon zamanı; Vd: Dağılım hacmi; Vc: Merkez kompartman dağılım hacmi; Vss: Kararlı durum dağılım hacmi

2.4.2 Kolistinin kritik hastalarda farmakokinetik özellikleri

Ortalama plazma profili, hastanın renal fonksiyonunun değişmesi durumu dışında, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Plazmadaki maksimum konsantrasyon (C_{max}) infüzyon sonunda gözlemlenmiştir. Yarı ömür 1,9 ile 4,5 saat arasındadır. Kolistin konsantrasyonları, kreatinin klirensi ile ilişkili olan CMS'nin renal klirensi ile bağlantılıdır (Garonzik ve diğerleri, 2011; Grégoire ve diğerleri, 2014). Örnek olarak, kreatinin klirensi değeri 120, 50 ve 25 mL/dak olan hastalar için, tipik CMS renal klirensleri sırasıyla yaklaşık 100, 50 ve 25 mL/dak'dır. Renal fonksiyonu bozulduğunda CMS renal klirensindeki bu azalmanın majör etkisiyle, kolistine dönüşen CMS fraksiyonu artmaktadır.

Ayrıca, CMS'nin dağılım hacminin vücut ağırlığı ile orantılı olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, bireysel böbrek fonksiyonu ve vücut ağırlığı düşünüldüğünde bile, CMS'nin farmakokinetiği iv CMS uygulamasından sonra hastalar arasında çok değişkendir (Garonzik ve diğerleri, 2011; Grégoire ve diğerleri, 2014).

2.4.3 Kolistinin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik özellikleri

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, CMS idrarla zayıf bir şekilde atılır ve bu nedenle kolistin dozu artmaktadır. Sonuç olarak, hemodiyaliz seansının olmadığı günlerde, hemodiyalize ihtiyaç duyan kritik hastalarda, renal fonksiyonu korunmuş ve aynı doz ile

tedavi edilen hastalara göre kolistin maruziyeti 3 kat daha fazladır (Jacobs ve diğerleri, 2016).

Molekül ağırlıkları göz önüne alındığında, plazmada bağlanmamış CMS ve kolistin fraksiyonları diyaliz membranlarından serbestçe geçmektedir (Garonzik ve diğerleri, 2011; Honore ve diğerleri, 2013; Jitmuang ve diğerleri, 2015). Kolistin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik parametreleri Çizelge 2.4'te özetlenmiştir (Pacheco ve diğerleri, 2019).

Çizelge 2.4. Kolistin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik parametreleri

	CMS Klirensi	Kolistin klirensi	Kaynak
Aralıklı Hemodiyaliz (AHD)	71-95 mL/dkk	57-134 mL/dkk	(Marchand ve diğerleri, 2010)
Sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVH)	64 mL/dkk	34 mL/dkk	(Garonzik ve diğerleri, 2011)
Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon (SVVHDF)	-	%50	(Markou ve diğerleri, 2012)

2.4.4 Kolistin kistik fibroz hastalarında farmakokinetik özellikleri

CMS için kistik fibrözis hastalarında farmakokinetik çalışmalar ve sağlıklı gönüllülerle tutarlıdır (Couet ve diğerleri, 2011; Yapa ve diğerleri, 2014). Dünya çapındaki kistik fibrözis merkezleri, günde iki kez 1 MIU CMS ile günde iki kez 2 MIU CMS arasında değişen inhale CMS doz rejimlerini benimsemiştir (Hansen, Pressler ve Høiby, 2008; Schuster, Haliburn, Döring, Goldman ve Group, 2013).

Kolistin kistik fibrözis hastalarındaki farmakokinetik parametreleri Çizelge 2.5'te özetlenmiştir (Pacheco ve diğerleri, 2019).

Çizelge 2.5. Kolistinin kistik fibroz hastalarında farmakokinetik parametreleri

Parametre	Özellik	Referans
Cl	100 (mL/dk)	(Yapa ve diğerleri, 2014)
Vd	18 L	(Li ve diğerleri, 2003)
t _{1/2}	2,5 saat	(Li ve diğerleri, 2003)
Maruziyet	> %39 Sağlıklı gönüllülere göre	(Yapa ve diğerleri, 2014)

2.4.5 Kolistinin yanık hastalarında farmakokinetik özellikleri

Yanık yaranlanması, en sık ısı enerjisinin uygulanmasına bağlı olarak ciddi deri ve yumuşak doku hasarı ile karakterize bir majör travmayı temsil etmektedir. Özellikle yanık boyutunun önemli olduğu (%20-30 toplam vücut yüzey alanı) veya hava yolu tutulumu olduğu durumlarda, uzun süreli hastanede yatış ve YBÜ'ye yatışı sıklıkla gerekmektedir (Udy, Roberts, Lipman ve Blot, 2018).

İlk yaranlandıktan sonraki ilk 48 ila 72 saat boyunca, ciddi termal yaranlanması olan hastalar yanık şoku yaşayabilmektedir ve bu da büyük hacimli sıvı resüsitasyonu gerektirmektedir. İnflamasyon hem yaranlanma yerinde hem de sistemik olarak vazodilatasyona, vasküler aşırı geçirgenliğe ve interstisyel onkotik basınçta azalmaya neden olmaktadır. Bu durum sıvı ve albümini intravasküler boşluktan interstisyel boşluğa kaydırmaktadır (Cota ve diğerleri, 2016). Bu, büyük sıvı resüsitasyonu ile birleştiğinde, Vd'de artışlara yol açmaktadır. Terapötik serum konsantrasyonuna ulaşmak için normalden daha yüksek dozların uygulanması gerekebilmektedir (Blanchet, Jullien, Vinsonneau ve Tod, 2008).

Bu süre zarfında, ayrıca miyokardiyal kasılma ve kalp debisi azalmış, bağırsağa, karaciğere ve böbreklere kan akışını azaltmıştır. Buna karşılık, enteral olarak uygulanan ilaçların absorpsiyon hızı azalabilmektedir; bu da etki başlangıcında bir gecikmeye ve maksimum serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açmaktadır (Cota ve diğerleri, 2016).

Karaciğer metabolizmasında ve renal eliminasyonda azalmalar da meydana gelebilmektedir ve advers ilaç etkilerinden kaçınmak için daha az sıklıkta dozlama gerekebilmektedir (Blanchet ve diğerleri, 2008).

Yaralanmadan sonraki 5 gün, hastalar yanık sonrası hipermetabolik bir yanıt geliştirmeye başlamaktadır. Bu yanıt, yanık yaralanmasından sonra 1 ila 3 yıla kadar sürdürülebilmektedir. Hipermetabolik faz sırasında, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres artmış kardiyak kontraktilite ve artmış kalp debisine yol açar. Enteral olarak uygulanan ilaçlar için bağırsaktan absorpsiyon daha hızlı olabilmekte ve bu da etki başlama süresini kısaltabilmektedir. Karaciğere ve böbreklere kan akışı da artarak hepatik metabolizmayı ve renal klirensi artırmaktadır. Kolistinin farmakokinetik ve farmakodinamiğini optimize etmek için doz stratejilerinin değiştirilmesi gerekebilmektedir (Cota ve diğerleri, 2016) .

Lee ve arkadaşları, her 12 saatte bir 5 MIU CMS'nin iv uygulamasını takiben 6,6 saatlik bir kolistin yarılanma ömrü bildirmişlerdir, klirensi kritik hastalar ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılabilir niteliktedir. Bu, kolistin Vd'nin sağlıklı gönüllüler için bildirilenden biraz daha yüksek olması nedeniyle, bu hasta popülasyonunun hipermetabolizmasından etkilenmediğini düşündürmektedir (J. Lee ve diğerleri, 2013).

Bununla birlikte, yanık hastalarında CMS'nin kesin doz rejimi bilinmemektedir. Kolistinin farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikleri daha iyi anlaşılana ve dozlama önerileri yapılmaya kadar, kolistin ile tek ajan tedavisi kullanılmamalıdır. Polimiksin B yanık hastalarında kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır ve şu anda hiçbir doz ayarlaması önerilmemektedir (Pruskowski, 2021).

2.4.6 Kolistin terapötik ilaç izlemi

Terapötik ilaç izlemi, hastanın kan dolaşımında sabit bir konsantrasyonu korumak için belirli ilaçları belirli aralıklarla ölçerek; bireysel doz rejimlerini optimize etmenin klinik uygulamasıdır. Çoğu ilaç için terapötik ilaç izlemi kullanmak gereksizdir ve esas olarak dar terapötik aralıkları olan ilaçları, belirgin farmakokinetik değişkenliği olan ilaçları, hedef konsantrasyonlarının izlenmesi zor olan ilaçları ve yan etkilere neden olduğu bilinen ilaçları izlemek için kullanılmaktadır (Kang ve Lee, 2009; Muller, Huttner ve Huttner, 2018)

Terapötik ilaç izlem süreci, doz ve plazma ilaç konsantrasyonu arasında, konsantrasyon ile terapötik etkiler arasında tanımlanabilir bir ilişki olduğu varsayımına dayanmaktadır. Terapötik izlem, ilacın ilk kez reçete edilmesiyle başlar ve klinik duruma, yaş, ağırlık, organ

fonksiyonu ve eşlik eden ilaç tedavisi gibi hasta özelliklerine uygun bir başlangıç doz rejiminin belirlenmesini içermektedir (Kang ve Lee, 2009; Tange, Grey ve Senécal, 1994).

Kolistin farmakokinetiği hastalar arasında çok değişken olduğu ve terapötik penceresi dar olduğu için iv uygulamasından sonra kolistin kan düzeyi izlemi gereklidir (Landersdorfer ve Nation, 2015). Kolistin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili sınırlı veri, hastaların dozlarını belirlerken, kolistin dirençli bakterilerin kontrolsüz artışına ve nörotoksik ve nefrotoksik etkilere neden olmuştur (Lim ve diğerleri, 2010). Farmakokinetik özellikleri kritik hastalarda değişebilmektedir, çünkü bu hastalarda dağılım hacmi, renal klirens dalgalanmaları ve protein bağlanmasında değişkenlikler kolistin serum konsantrasyonunu etkileyebilmektedir (Spapen, Jacobs, Van Gorp, Troubleyn ve Honoré, 2011a). Tüm bu nedenlerden dolayı kolistinin terapötik izlemi önemlidir.

Kolistin terapötik izlemi valide edilmiş bir biyoanalitik yöntem gerektirmektedir. CMS örneklemeden sonra kolistine hidroliz olabileceğinden, kan örneklerinin bir sonraki dozdan (vadi) hemen önce, yani CMS konsantrasyonları en düşük olduğunda alınması önerilmektedir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High-Performance Liquid Chromatography; HPLC) şu anda en çok kullanılan analiz tekniklerinden biridir; farklı kimyasal etkileşim türlerini içeren bir numunenin bileşenlerini ayırmaya dayanan yüksek bir doğruluk ve hassasiyet derecesine sahiptir (Wootton, Holt ve Macgowan, 2005). Kütle spektrometrisi (Mass Spectrometry; MS) oldukça seçici ve hassas bir tekniktir; böylece farklı matrislerde, özellikle insan plazmasında kolistin miktar tayini sağlamaktadır (Gobin, Lemaître, Marchand, Couet ve Olivier, 2010). Bu ilacın molekülü çok az ultraviyole (UV) emilimine sahiptir ve floresans özelliği yoktur, bu nedenle UV spektroskopisi gibi teknikler miktar tayini için sıklıkla kullanılmaz (Domes, Domes, Popp, Pletz ve Frosch, 2017).

Etkili olabilmesi için kolistin kararlı durum konsantrasyonu (steady state concentrations; C_{ss}) değerlerinin 2 mg/L'den yüksek olması gerektiği bildirilmiştir (Nation ve diğerleri, 2017). Bununla birlikte, 2,5 mg/L'den daha yüksek kolistin minimum plazma konsantrasyonları (C_{min}), artmış nefrotoksisite riski ile ilişkilendirilmiştir (Horcajada ve diğerleri, 2016; Sorlí ve diğerleri, 2013). Bu nedenle, etkili olması ve advers olaylardan kaçınmak için, C_{ss} ideal olarak 2 ila 2,5 mg/L arasında olmalıdır.

Sorli ve arkadaşları, iv CMS alan hastalarda yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada Cmin'in kolistinle ilişkili akut böbrek hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Sorlí ve diğerleri, 2013). Sorli ve arkadaşları, daha sonra yaptıkları bir çalışmada CMS ile tedavi edilen XDR *P. aeruginosa* enfeksiyonlu hastalarda kolistin plazma seviyelerinin klinik tedavi etkinliği veya mortalite ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (Sorlí ve diğerleri, 2017). Kolistin terapötik olarak izlenmesi, enfeksiyona ve ilaç cevabına göre hastalara uygulanacak doğru dozun uygulanmasına yardımcı iyi bir klinik uygulamadır. CMS doz rejimi, eşlik eden ilaçlara ve her hasta için risk/yarar oranına göre bireyselleştirilmelidir (Grégoire ve diğerleri, 2017; Pacheco ve diğerleri, 2019).

2.5 Kolistin Kombinasyon Tedavileri

Kolistin kombinasyon tedavisi tartışmalı bir konudur. Kombinasyon tedavisinin çeşitli avantajları vardır. Bu avantajlar arasında; günlük CMS dozları onaylanmış ürün etiketinin üst sınırında olsa bile, kolistin plazma konsantrasyonlarının hastaların büyük bir kısmında yetersiz bulunmuştur (Garonzik ve diğerleri, 2011; Mohamed ve diğerleri, 2012; Nation ve diğerleri, 2017; Plachouras ve diğerleri, 2009). Ancak günlük CMS dozlarını, ana dozu sınırlayan yan etki olan nefrotoksisite potansiyeli nedeniyle, önerilen dozların daha fazlasını uygulamak/dozu artırmak mümkün değildir (Rigatto ve diğerleri, 2016; Zavascki ve Nation, 2017). Preklinik akciğer enfeksiyonu modellerinde ortaya çıkan kanıtlar, parenteral yoldan uygulandığında polimiksinlere zayıf in vivo yanıtı neden olduklarını düşündürmektedir (Cheah ve diğerleri, 2015; Landersdorfer ve diğerleri, 2018). Monoterapi sırasında klinik tedavi başarısızlığı ve direnç ortaya çıkmasıyla ilgili raporlar dünya çapında artmaktadır (Marchaim ve diğerleri, 2011; Rojas ve diğerleri, 2017). Kombinasyon tedavilerinin desteklenmesi kolistin tedavisini optimize etme açısından desteklenmektedir (Bulman ve diğerleri, 2017; Smith ve diğerleri, 2017; Zhao ve diğerleri, 2017).

XDR Gram-negatif bakterilere karşı kombinasyon terapisinin kullanımının mantığı, kolistin ve ikinci bir antibiyotığın bakterisit etkisini arttırmak için sinerjik olarak etkileştiği hipotezine dayanmaktadır. Böylece ayrı etkilerinin toplamından daha büyük bir etki üretilmekte veya aynı öldürme etkisi böylece daha düşük dozlarda elde edilebilmektedir. İn vitro deneylerin sonuçları antibiyotik kombinasyonlarının ardındaki mantığı güçlendirmektedir. Bu tür çalışmalar, polimiksin ile birlikte bir aminoglikozit, fosfomisin

veya karbapenem kullanımının, birçok *P. aeruginosa* suşuna karşı ilave veya sinerjistik öldürme sağladığını göstermiştir (Lenhard, Nation ve Tsuji, 2016).

2.5.1 Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'de kolistin kombinasyon tedavileri

Karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ye bağlı 125 kan dolaşım enfeksiyonu hastasıyla ilgili bir raporda; kolistin, meropenem ve tigesiklin ile kombinasyon tedavisi, sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (OR=0,11, %95 CI=0,02-0,69) (Tumbarello ve diğerleri, 2012). Bu bulgular, biri Yunanistan'dan diğeri İtalya'dan daha büyük iki kohort çalışmasıyla yapılan analizle desteklenmiştir (Daikos ve diğerleri, 2014; Tumbarello ve diğerleri, 2015). İlginç bir şekilde, Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'de (bağlı 437si kan dolaşım enfeksiyonu hastasını içeren çok uluslu gözlemsel (INCREMENT) çalışmasının sonuçları, kombinasyon tedavisinin gerçek faydasının daha ciddi hastalık şiddeti olan hastalarla sınırlı olabileceğini göstermiştir. Bu analizde kombinasyon tedavisi, yüksek mortalite skoru gösteren hastalarda, monoterapiye kıyasla daha düşük mortalite ile ilişkilidir, ancak düşük mortalite skoru gösteren hastalarda bu durum gösterilmemiştir (Gutiérrez-Gutiérrez ve diğerleri, 2017). Zusman ve arkadaşları, tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta analize göre polimiksin monoterapisi ile mortalite veya klinik başarısızlık arasında; karbapenemlerle kombinasyon tedavisine kıyasla ilişki olduğu gözlenmiştir. Polimiksinin aminoglikozitler, tigesiklin veya fosfomisin ile kombinasyon tedavisinin özellikle karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile bakteriyemide sağkalımla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Polimiksin monoterapisi ve mortalite arasındaki gözlemsel çalışmalardaki bu ilişkilerin, kanıtların genel olarak düşük kalitesi göz önüne alındığında, kombinasyon terapisinin üstünlüğünün kanıtı olarak alınamayacağından bahsedilmektedir (Zusman ve diğerleri, 2016).

Uluslararası Uzlaşım Kılavuzu, KDE'ye bağlı invaziv enfeksiyonlar için, patojenin duyarlı bir MİK sergilediği bir veya daha fazla ek ajan ile kombinasyon halinde polimiksin B veya kolistin kullanılmasını önermektedir. Eğer duyarlı bir MİK sergilediği ikinci bir aktif ajan mevcut değilse, polimiksin B veya kolistin ikinci ve/veya üçüncü duyarlı olmayan bir ajan ile kombinasyon halinde kullanılmasını önermektedir (Tsuji ve diğerleri, 2019).

2.5.2 Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* kolistin kombinasyon tedavileri

Karbapeneme dirençli *A. baumannii* (KDAB) ile ilgili olarak, mevcut gözlemsel kanıtların polimiksin monoterapisine göre kombinasyon tedavisi ile bir avantaj görülmemektedir (El Chakhtoura ve diğerleri, 2018; Lopez-Cortes ve diğerleri, 2014; Zusman ve diğerleri, 2016). KDAB ile enfekte olan hastalarda sadece kolistin ve rifampin ile kolistin kombinasyonunu değerlendiren 2 randomize kontrollü çalışmada ve sadece kolistin, kolistin ve fosfomisin kombinasyonunu değerlendiren bir ön çalışmada da kombinasyon ile monoterapi arasında mortalite oranı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Aydemir ve diğerleri, 2013; Durante-Mangoni ve diğerleri, 2013; Sirijatuphat ve Thamlikitkul, 2014). AIDA randomize kontrollü çalışmada kolistin monoterapisiyle, kolistin ve yüksek doz uzatılmış infüzyon meropenem tedavisi karşılaştırmıştır. Bu çalışma KDE ve karbapenem-dirençli *P. aeruginosa*'yı içermektedir ve bu çalışmaya dahil edilen 406 hastadan 312 hastada (%77) KDAB vardır. Tüm kohortta monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında klinik başarısızlık veya 28 günlük periyotta değerlendirilen mortalite oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca 28. güne kadar klinik örneklerde kolistin direncinin tanımlanmasında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Paul ve diğerleri, 2018). Wang ve arkadaşları, sistematik bir derlemede yayınladıkları meta analiz çalışmasında; kolistin monoterapisi ile kombinasyon tedavisini mikrobiyolojik yanıt ve mortalite oranı açısından analiz etmişlerdir ve anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Bununla birlikte, nefrotoksisite insidansları kolistin monoterapisinde kombinasyon tedavisine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (J. Wang, Niu, Wang ve Cai, 2019).

Uluslararası Uzlaşım Kılavuzuna göre KDAB'ye bağlı invaziv enfeksiyonlar için, patojenin duyarlı bir MİK sergilediği bir veya daha fazla ek ajan ile kombinasyon halinde polimiksin B veya kolistin kullanılması önerilmektedir. Eğer duyarlı MİK sergileyen ikinci ajan mevcut değilse kolistin monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (Tsuji ve diğerleri, 2019).

2.5.3 Karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'da kolistin kombinasyon tedavileri

MDR/XDR *P. aeruginosa* enfeksiyonları için polimiksin monoterapisi ve kombinasyon tedavisine ait karşılaştırmalı sonuçları değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. AIDA çalışmasında karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* (KDPA) ile enfekte olan kolistin-

meropenem ile tedavi edilen ve sadece kolistin ile tedavi edilen az sayıda hastada (n=21) klinik başarısızlık ve mortalite oranı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Paul ve diğerleri, 2018). Kolistin meropenemden farklı kombinasyonlarda KDE ve KDPA'ya karşı fayda sağlayabilmektedir. Örneğin, 32 hastaya fosfomisin ile kolistin kombinasyon halinde KDE (n=41) ve/veya KDPA (n=17) kaynaklı ciddi enfeksiyonların tedavisi için gözlemsel ve prospektif çalışmalar yapılarak, klinik başarı açısından değerlendirilmiştir. Hastaların %54,2'sinde klinik başarı elde edilmiştir (Pontikis ve diğerleri, 2014). Apisarnthanarak ve Mundy, KDPA'nın neden olduğu hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastaların tedavisinde kolistin ve fosfomisin (n=24) ile kolistin ve doripenem (n=25) karşılaştırılarak retrospektif bir çalışma yürütülmüştür; her iki grupta da mortalite oranı %40 bulunmuştur (Apisarnthanarak ve Mundy, 2012).

Yukarıda sunulan tüm çalışmaların gözlemsel nitelikler ve hasta sayısı açısından sınırlamaları vardır. Bu nedenle daha ileri kanıt sağlayabilecek ve bu kısıtlamaların aşıldığı yani gözlemsel nitelikleri detaylandırılmış ve hasta sayısının doğru istatistiksel değerlendirmeye olanak sayıda olacağı çalışmalara ihtiyaç vardır. Uluslararası Uzlaşım Kılavuzuna göre KDPA'ya bağlı invaziv enfeksiyonlar için, patojenin duyarlı bir MİK sergilediği bir veya daha fazla ek ajan ile kombinasyon halinde polimiksin B veya kolistin kullanılması önerilmektedir. Eğer duyarlı bir MİK sergilediği ikinci bir aktif ajan mevcut değilse, polimiksin B ve kolistin ikinci ve/veya üçüncü bir duyarlı olmayan ajanla kombinasyonu önerilmektedir (Tsuji ve diğerleri, 2019).

2.6 Kolistin Yan Etkileri

Kolistinin yan etkileri genellikle nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nörotoksisite prevalansı nefrotoksisiteden önemli ölçüde daha azdır. Nefrotoksisite esas olarak azalmış kreatinin klerensi ve artmış serum üre ve kreatinin seviyeleriyle seyreden akut tübüler nekroza neden olmaktadır. Nörotoksisite ise doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Nörotoksik etkiler, halsizlik, periferik ve yüz parestezisi, oftalmopleji, yutma güçlüğü, ataksi, göz kapağı pitozu, kısmi sağırılık, görme bozuklukları, vertigo, konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler, ataksi ve nadiren nöromusküler blokaj solunum yetmezliği ve ventilasyon desteğine duyulan ihtiyaç olarak kendini göstermektedir (Falagas ve Kasiakou, 2006; Mendes ve Burdmann, 2009).

Kolistin kullanımı ile de bildirilen diğer advers reaksiyonlar arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, deri döküntüsü, ürtiker, genel kaşıntı, ateş ve hafif gastrointestinal bozukluklar da bulunmaktadır (Koch-Weser ve diğerleri, 1970). İn hale kolistin ile bronkokonstriksiyon ve göğüs sıkışması görülebilmektedir. Bununla birlikte, inhale kolistin tedavisine başlamadan önce inhale beta-2 agonistleri ile tedavi bronkokonstriksiyon gelişimini önleyebilmektedir (Cunningham ve diğerleri, 2001).

2.6.1 Kolistin nefrotoksitesitesi

Kolistinin nefrotoksitesitesi esas olarak d-aminobutirik asit ve yağ asidi bileşenleri ile ilgilidir ve nefrotoksitesite mekanizması antibakteriyel etkisine benzemektedir. Kolistin, tübüler epitel hücre membranı geçirgenliğini artırmaktadır; bu da katyon, anyon ve su girişine yol açarak hücrenin şişmesine ve lizisine neden olmaktadır. Bu da kolistinin, proteinüri, silindirüri ve oligüriye ek olarak serum kreatininde artış ve kreatinin klirensinde azalma şeklinde kendini gösteren akut tübüler nekroza neden olmaktadır (Javan, Shokouhi ve Sahraei, 2015) (Falagas, Fragoulis, Kasiakou, Sermaidis ve Michalopoulos, 2005).

Kolistin nefrotoksitesitesi doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür (John ve diğerleri, 2015) ve genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmaktadır (DeRyke ve diğerleri, 2010; ja Ko ve diğerleri, 2011; Pogue ve diğerleri, 2011). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; NGAL), lipokalin ailesinin bir proteindir; idrarda hem fare hem de sıçan renal yetmezlik modellerinde iskemik hasardan 3 saat içinde ve farelerde 1 gün içinde saptanmaktadır (Han ve Bonventre, 2004). Ghilissi ve arkadaşları, bir hayvan kolistin nefrotoksitesitesi modelinde, plazma sistatin C, idrar NGAL, gama glutamil transferaz, laktat dehidrojenaz, alkalın fosfataz, aspartat ve alanin aminotransferaz değişimini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuçları, kolistin nefrotoksitesitesinin saptanmasında plazma sistatin C'nin plazma duyarlı olduğunu ve idrar NGAL'in en duyarlı biyogösterge olduğunu göstermiştir (Ghilissi ve diğerleri, 2013).

Kolistin nefrotoksitesite değerlendirmesinde güncel çalışmalar Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfının (Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDIGO) kriterlerine göre değerlendirmektedir. KDIGO kriterleri Çizelge 2.6'da sunulmuştur (Kdigo, 2012).

Çizelge 2.6. KDIGO rehberine göre akut böbrek hasarı evreleri

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
I	48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL artması veya bazalin 1,5- 1,9 katına çıkması	$<0,5$ mL/kg/saat x 6-12 saat
II	Bazalin 2,0-2,9 katına çıkması	$<0,5$ mL/kg/saat x 12-24 saat
III	Bazale göre ≥ 3 kat artış olması veya serum kreatinin düzeyinin $\geq 4,0$ mg/dL olması veya RRT başlanması veya <18 yaş hastalarda eGFR'de <35ml/dk/1,73 m ² azalma	$<0,3$ mL/kg/saat >24 saat veya Anüri, ≥ 12 saat

eGFR: Estimated glomerular filtration rate, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Nefrotoksisite insidansı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklara neden olan faktörler;

- i. Büyük ölçüde heterojen hasta popülasyonları,
- ii. Farklı nefrotoksisite tanımları,
- iii. Çok çeşitli kolistin dozlarının uygulanması
- iv. Hastalığın şiddeti (hafif yada ciddi seyretmesi gibi)
- v. Hastalara ait diğer risk faktörler

Bu faktörlerin varlığı/yokluğu %0'dan %60'a kadar değişmektedir ve nefrotoksisiteyi değişen oranlarda etkilemektedir (Gauthier ve diğerleri, 2012; Phe ve diğerleri, 2014); (Temocin ve diğerleri, 2015). Polimiksin Uluslararası Uzlaşım Kılavuzu yaygın olarak kabul edilen polimiksin dozlarını ve akut böbrek hasarı tanımlarını kullanan güncel çalışmalar, her iki polimiksin için ilişkili nefrotoksisite oranını %20-50 arasında olduğunu vurgulamıştır (Tsuji ve diğerleri, 2019).

Kolistin nefrotoksisitesinin risk faktörleri; kolistin tedavisinin dozu ve süresi, diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte uygulanması, yaş, cinsiyet, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi,

altta yatan hastalıklar ve hastalığın şiddeti gibi hasta ile ilişkili faktörlerdir (Doshi, Mount ve Murphy, 2011; Kim, Lee, Yoo ve Pai, 2009; Kwon ve diğerleri, 2010; Rattanaumpawan, Ungprasert ve Thamlikitkul, 2011; Tuon ve diğerleri, 2014). Kolistin maruziyeti proksimal tübül hücrelerde oksidatif stresi indüklediği için, eş zamanlı antioksidan kullanımının koruyucu olduğuna dair kanıtlar giderek güçlenmektedir (Dai, Li, Tang, Li ve Xiao, 2014). Kolistin nefrotoksisitesine karşı koruyucu olarak askorbik asit, alfa-tokoferol, baikalin, silastatin, gelofusin, silibin gibi birçok bileşik hayvan modellerinde denenmiştir (Bader, Waheed, Bakhtiar ve Khan, 2018; Dai, Tang, Wang, Velkov ve Xiao, 2017; Edrees, Galal, Monaem, Beheiry ve Metwally, 2018; Hassan, Thomann, Ettarh ve Ahmad, 2017; Sirijatuphat ve diğerleri, 2015; Sivanesan ve diğerleri, 2017). Askorbik asit potent bir indirgeyici ajandır ve serbest radikal temizleyicisidir. Sadece askorbik asite ait randomize kontrollü bir çalışma bulunmaktadır Bu randomize kontrollü çalışma 28 hastada gerçekleştirilmiş ve iv askorbik asidin (12 saatte 2 g) kolistin üzerindeki potansiyel nefroprotektif etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 2 grup oluşturulmuştur ve Grup 1'de 13 hastaya kolistin ve askorbik asit uygulanırken, Grup 2'de 15 hastaya sadece kolistin uygulanmıştır. Kolistin-askorbik asit grubunda ve kolistin grubunda nefrotoksisite insidansı sırasıyla %53,8 (7/13) ve %60'tır yani askorbik asitin koruyucu etkisi nefrotoksisite insidansındaki azalmayla gösterilmiştir. Bununla birlikte, NGAL değerleri kolistin tedavisi sırasında çeşitli zamanlarda idrar atılım oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. İki gruptaki hastaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçları ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Sirijatuphat ve diğerleri, 2015).

Çocuk ve yenidoğan hastalarda kolistinin yan etkileriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bal ve arkadaşları, tarafından 104 çocukta yapılan retrospektif çalışmada, kolistin alan hastaların %10,5'inde nefrotoksisite bildirilmiştir (Sahbudak Bal ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte, bu çocuklar aynı zamanda başka eşlik eden nefrotoksik ilaçları da almaktadır ve sadece kolistin kullanan hastaların hiçbirinde nefrotoksisite gelişmemiştir bu da başka ilaçların kullanılmasının nefrotoksisite gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Jajoo ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, kolistin ile tedavi edilen 18 yenidoğanın ikisinde nefrotoksisite bildirilmiştir (Jajoo, Kumar, Jain, Kumari ve Manchanda, 2011). Preterm yenidoğanları da içeren yenidoğanlarda yapılan diğer retrospektif çalışmalarda, kolistin iyi tolere edilmiştir ve rapor edilmiş renal yetmezlik vakası gözlenmemiştir (Jasani, Kannan, Nanavati, Gogtay ve Thatte, 2016; Nakwan ve diğerleri, 2016).

Ayrıca kolistin tedavisi alan hastalarda elektrolit dengesizlikleri, özellikle hipomagnezemi, hiponatremi ve hipokalemi bildirilmiştir. Serafettin Tekgunduz ve arkadaşları, retrospektif bir çalışmada iv kolistin ile tedavi edilen 12 yenidoğan hastada anlamlı hiponatremi ve hipokalemi bildirmişlerdir. Bu çalışmada tüm hastalar için en az bir kez magnezyum replasmanına ihtiyaç duyulmuştur (Tekgunduz ve diğerleri, 2015). İpek ve arkadaşları, yaptıkları vaka kontrol çalışmasında kolistin ile tedavi edilen 47 yenidoğanı, kolistin dışındaki diğer ajanlarla tedavi edilen 59 yenidoğanla karşılaştırmışlardır. Kolistin kullanımının hipokalemi ve hipomagnezemi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (İpek ve diğerleri, 2017). 13 yaşın üzerindeki çocuklarda nefrotoksisite geliştirme riski küçük çocuklara göre yaklaşık 7 kat daha fazla bulunmuştur. Geri dönüşümlü nörotoksisite (esas olarak pareteziler ve baş ağrısı) CMS ile tedavi edilen daha büyük çocuklarda nadiren gözlenmiştir (Tamma ve diğerleri, 2013).

2.6.2 Kolistin nörotoksisitesi

Kolistinin nörotoksisitesi yüksek lipit içeriğine sahip nöronlarla etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Nörolojik toksisite, baş dönmesi, halsizlik, yüz ve periferik parestezi, vertigo, görme bozuklukları, konfüzyon, ataksi ve nöromusküler blokaj ile ilişkilidir, bu da solunum yetmezliğine veya apneye yol açabilmektedir. Nörotoksisite doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. 1975 yılından önceki çalışmalarda bildirilen kolistin ilişkili nörotoksisite insidansı yaklaşık %7'dir ve majör nörotoksik advers etki paretezilerdir (Koch-Weser ve diğerleri, 1970). Nörotoksisite gelişme olasılığı, kandaki aktif kolistin formunun konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Nöromusküler blokaj, reseptör bölgesine müdahale eden ve sinaptik boşluğa asetilkolin salınımını engelleyen kolistinin presinaptik etkisine atfedilmiştir (Duncan, 1973; McQuillen, Cantor ve O'Rourke, 1967). Nörotoksik olayı açıklamak için iki fazlı bir mekanizma önerilmiştir; asetilkolin ve kolistin arasındaki kompetitif blokajın kısa bir evresini, kalsiyum tükenmesi ile ilişkili depolarizasyonla karakterize uzun bir evre izlemektedir (Kubikowski ve Szreniawski, 1963; Sabawala ve Dillon, 1959).

Nörotoksisite gelişimini potansiyel olarak tetikleyebilecek risk faktörleri arasında hipoksi ve polimiksinlerin kas gevşeticiler, narkotikler, sedatifler, anestezi ilaçları veya kortikosteroidlerle birlikte uygulanması yer almaktadır (de Gouw ve diğerleri, 1993; Perkins, 1964). Hastanın cinsiyeti, advers etkilerin gelişme olasılığını etkileyebilmektedir.

Özellikle, nefrotoksisite cinsiyetten bağımsız gibi görünse de, nörotoksisite kadınlarda daha sık görülmektedir (Koch-Weser ve diğerleri, 1970). Bozulmuş renal fonksiyonu veya myastenia gravis hastalığı olanlarda, nöromusküler blokaj ve solunum felci geliştirme riski daha yüksektir (Decker ve Fincham, 1971; Falagas ve Kasiakou, 2006).

Yoğun bakım ünitesinde kolistin kaynaklı nefrotoksisite ve nörotoksisitenin değerlendirilmesindeki önemli bir sınırlama; çoklu organ yetmezliği, septik şok ve mekanik ventilasyon desteğinden kaynaklanmaktadır. Bu da kolistin kaynaklı toksisitenin değerlendirmesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Potansiyel nefrotoksik veya nörotoksik ajanların kolistinle birlikte uygulanmasının engellenmesi toksisite gelişimini önlemede önemli bir faktördür (Falagas ve Kasiakou, 2006).

Nörotoksisitenin teşhisi çoğunlukla klinik olarak yapılmaktadır, bu da kolistin kaynaklı nörotoksisite ile YBÜ hastalarında daha sık görülen "kritik hastalık polimiyonöropatisi" arasında ayırım yapmayı zorlaştırmaktadır. Yalnızca bir çalışmada, en az 7 gün kolistin alan sınırlı sayıda hastada elektrofizyolojik ölçüm yapılmıştır. Bu hastaların %50'si kritik hastalık polimiyonöropatisi ile uyumlu tipik özellikler sergilemiştir, ancak hiçbirinde nöromusküler blokaja dair kanıt yoktur (Spapen, Jacobs, Van Gorp, Troubleyn ve Honoré, 2011b).

2.7 Kolistin Kullanımıyla İlişkili Sorunlar ve Bunların Çözümünde Klinik Eczacının Rolü

Onbinden fazla üyesi bulunan Klinik Eczacılık Amerikan Koleji (American College of Clinical Pharmacy; ACCP), klinik eczacılığı “eczacılar tarafından farmakoloji, toksikoloji, klinik biyokimya, farmakokinetik ve terapötiklerin bilimsel bakım prensiplerini hasta bakımını sağlamak için hasta üzerine uygulayan bir sağlık bilimi uzmanlığı” olarak tanımlamaktadır (Franklin ve Van Mil, 2005; Hepler, 2004).

Antimikrobiyal direnç büyüyen bir halk sağlığı tehdididir (Akpan, Ahmad, Shebl ve Ashiru-Oredope, 2016). Antimikrobiyal direncin gelişimi doğal bir süreçtir; bununla birlikte antimikrobiyallerin uygunsuz kullanımı, direncin gelişme hızını artırır. Hastane ve toplum ortamlarında yüksek dirençli patojenlerin gelişimine yol açmaktadır (Garau, Nicolau, Wullt ve Bassetti, 2014). Yeni antimikrobiyallerin geliştirilmemesi, mevcut tedavileri koruma ve uygun kullanımını destekleyen bir stratejinin oluşmasına neden olmuştur.

Antimikrobiyal direnç ile mücadeleye yardımcı olmak için, birçok ülkede ulusal, bölgesel ve yerel düzeylerde antimikrobiyal yönetim programları başarıyla uygulanmaktadır. Antimikrobiyal yönetim programları, gelecekteki etkinliklerini korumak için antimikrobiyal tedavilerin uygun seçimini, dozunu, uygulama yolunu ve süresini desteklemeyi ve izlemeyi amaçlayan organizasyonel sağlık sistemi yaklaşımıdır (Dellit ve diğerleri, 2007; Fishman, America ve America, 2012). Antimikrobiyal yönetim programında yer alması gereken ekipte enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik eczacı ve klinik mikrobiyologların bulunması zorunludur (Dellit ve diğerleri, 2007).

Klinik eczacılar antimikrobiyal yönetim programlarında konudaki uzmanlıkları ve mikrobiyolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından farklı bir bakış açısı ve altyapısı ile önemli bir role sahiptirler.

Klinik eczacılar,

- i. Antimikrobiyal kılavuzların geliştirilmesi ve yönetilmesi,
- ii. Antimikrobiyal tedavinin optimize edilmesinde hasta rejimlerine katkısı ve bu tedavi planının gözden geçirilmesi,
- iii. Sağlık personelinin antimikrobiyal tedavinin doğru ve uygun kullanımı konusunda eğitilmesinde,
- iv. Antimikrobiyal tedavi rejimin uygulanmasının takibi ve uygulama sonuçlarının denetlenmesi ve yorumlanmasında hayati önemi olan görev ve sorumluluklara sahiptirler. (Gilchrist ve diğerleri, 2015).

Çok sayıda çalışma, uygunsuz ilaç uygulamalarının gelişmekte olan ülkelerin toplum ve hastane ortamlarında nispeten yaygın olduğunu vurgulamıştır (Ab Rahman, Teng ve Sivasampu, 2016; Al-Niemat, Aljbouri, Goussous, Efaishat ve Salah, 2014; Özger, Fakıoğlu, Erbay, Albayrak ve Hızel, 2020). Antibiyotiklerin ihtiyacın ötesinde (aşırı) reçete edilmesi yaygındır ve gelişmekte olan ülkelerdeki hastanelerde klinik eczacıların eksikliği bu durumun yaygın olmasının ve kontrolden çıkmasının sebeplerinden biridir (Walia, Ohri ve Mathai, 2015).

Kolistin, MDR Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde ve diğer antibiyotiklere direnç varlığında önemli bir role sahiptir (Loho ve Dharmayanti, 2015). Kolistinin uygun bir şekilde kullanılması önemlidir. Kolistinin hem uygulanması hem de dozunun ayarlanmasının anlaşılması zor (kafa karıştırıcı) olabilmektedir (Nation ve diğerleri, 2015). Bu da ciddi Gram-negatif enfeksiyonları olan hastaların tedavisini tehlikeye atmakta ve potansiyel olarak kolistin direncini artırmaktadır (Kassamali ve diğerleri, 2013). Kolistinin uygun şekilde hazırlanması, uygun dozda kullanımı, renal doz ayarının yapılması, nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılıp-kullanılmaması tedavide etkinlik ve maliyet açısından çok önemlidir. Düşük dozda uygulama dirence neden olmakta ve tedavinin etkinliğini engellemektedir. Yüksek dozda kullanılması nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bütün bunlar hastane yatış süresinin uzamasına ve mortalite oranının artmasına neden olmaktadır (Falagas ve Kasiakou, 2006; Li ve diğerleri, 2006). Ayrıca eş zamanlı kullanılan ilaçlara da dikkat edilmelidir. Rifampin, aminoglikozit ve vankomisinle kullanımı nefrotoksisite riskini artırmaktadır (Pogue ve diğerleri, 2011; Temocin ve diğerleri, 2015). Kas gevşeticiler, sedatifler, anestezik ilaçlar veya kortikosteroidlerle birlikte uygulanması da nörotoksisite riskini artırmaktadır (de Gouw ve diğerleri, 1993; Perkins, 1964).

Klinik eczacıların kolistinin uygun kullanılmasında önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu konuda literatür verisi çok azdır ve yapılan çalışmalarda kolistin uygulamasının kullanımının uygunluğu düşük bulunmuştur. 2017 yılında Vazin ve arkadaşları tarafından İran'da yoğun bakımlarda kolistin kullanımının uygunluğunu değerlendirmek için prospektif bir çalışma yapılmıştır ve değerlendirme sonuçlarına göre öneride bulunulmuştur. Ampirik tedavinin yanlış sürdürüldüğü klinik eczacı tarafından belirtilerek tüm hastalarda kolistin kesilmesi önerilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, farmasötik bakım ekibinin antibiyotiklerle tedavinin tüm aşamalarına katılmasının gerektiğini vurgulamaktadır. Eczacı önerilerinden sonra, kolistinin uygun kullanımı sağlanmış ve kolistin kullanım kriterleri standart değerlere yaklaşmıştır (Vazin, Karimzadeh, Zand, Hatami-Mazinani ve Firouzabadi, 2017). 2018'de eczacılar tarafından yapılan retrospektif çalışmada, Güney Afrika hastanelerinde kolistin kullanımının uygunluğunu değerlendirmişlerdir. Başlamadan önce kültür yapılıp yapılmadığı, bir yükleme dozunun uygulanması, doğru yükleme dozunun uygulanması, böbrek fonksiyonuna göre idame dozunun ayarlanması, kolistinin başka bir antibiyotik ile birlikte uygulanıp-uygulanmadığı, kültür ve duyarlılık sonuçlarının ardından de-eskalasyon yapılıp yapılmadığı gibi 6 kritere göre değerlendirme yapılmıştır. Yükleme ve idame

dozlarıyla ilgili uyumsuzluk, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı ve kültür duyarlılığından sonra de-eskalasyon eksikliği belirgin uyumsuzluklardandır (Messina, Brink, Richards ve Van Vuuren, 2018).

Türkiye’de kolistin kullanımında klinik eczacının rolüne ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalında yatmakta olan intravenöz (iv) kolistin alan hastalarda 8 ay boyunca yürütülmüştür. Çalışma pandemiden dolayı 1 Haziran 2020 tarihinde başlamış ve 1 Şubat 2021 tarihinde sonlandırılmıştır. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Etik Kurul Kararı için Bkz. "3.2 İzinler ve Etik Kurullar bölümü".

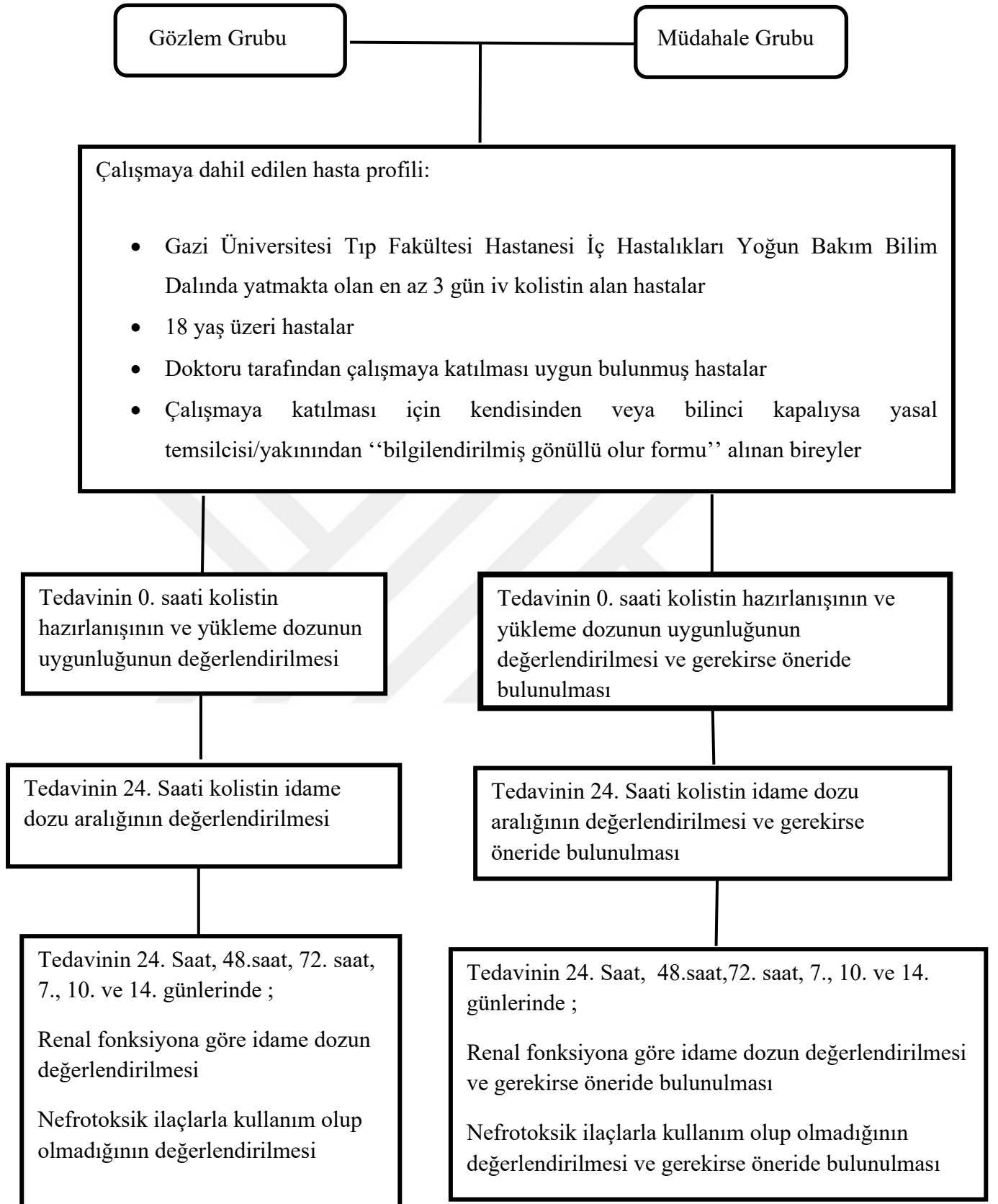
Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalında yatmakta olan iv kolistin alan hastalar
- 18 yaş üzeri hastalar
- Doktoru tarafından çalışmaya katılması uygun bulunmuş hastalar
- Çalışmaya katılması için kendisinden veya bilinci kapalıysa yasal temsilcisi/yakınından “bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” alınan bireyler

Çalışmaya dahil edilmeme ya da çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Hastaların çalışmadan çıkarılma talebi
- ≤ 18 yaş hastalar ve gebeler
- Kolistin alerjisi tespit edilmiş hastalar
- 3 günden az süre iv kolistin almış hastalar
- Klinik eczacının herhangi bir sebeple belirlenen günlerde (0.saat 24.saat, 48.saat, 72.saat, 7 ve 10. ve 14. gün) gözlemleyemediği hastalar
- Nefrotoksisite değerlendirilirken ileri böbrek hasarı olan hastalar ve renal replasman tedavisi alan hastalar
- Aynı hastanın birden fazla kez kolistin alması durumunda yalnızca ilk tedavisi değerlendirilmiştir.

Çalışmanın ilk 4 ayında kolistin tedavisi alan hastalarda tedavinin uygunluğu değerlendirilmiştir (gözlem grubu). Sonraki 4 ayında ise klinik eczacının aktif olarak tedavi sürecine katılımıyla (müdahale grubu) kolistin tedavisinin uygunluğunun nasıl etkilendiği belirlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

Kolistin tedavisi alan hastalara 0.saat 24.saat, 48.saat, 72.saat, 7. gün, 10.gün ve 14. günlerde vizit yapılmıştır ve uygun kullanım değerlendirilmiştir. Takibinin daha kolay olması ve her kolistin tedavisinin eşit süre takip edilmesi amacıyla belirlenen günlerde vizit yapılmıştır. Kolistin kullanımının uygunluğunu değerlendirmek için 2019'da yayınlanan "Polimiksinlerin Optimal Kullanımı için Uluslararası Uzlaş Kılavuzundan" yararlanılmıştır. Hazırlama metodu, yükleme dozunun uygunluğu, idame dozuna başlama zamanının uygunluğu, idame dozunun normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda uygunluğu, aralıklı hemodiyaliz hastalarında ve sürekli renal replasman tedavileri alan hastalarda uygunluğu, kreatinin klirensi göre hastanın renal fonksiyon durumunun göz önüne alınıp alınmadığı, nefrotoksisite geliştiğinde doz ayarı yapılıp-yapılmadığı ve nefrotoksik ilaçlarla birlikte uygulanıp-uygulanmadığı kolistin uygunluk değerlendirme parametreleri olarak kullanılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) skoru, biyokimyasal parametreleri, eşlik eden hastalıkları, kolistin kullanım nedeni, tedavinin türü, birlikte kullanılan ilaçları, birlikte kullanılan diğer antimikrobiyal ilaçları, nefrotoksik ilaçları, kolistin-ilac etkileşimleri ve eczacı önerileri "Olgu Rapor Formuna" kaydedilmiştir. Hastaların bilgileri dosya üzerinden ve hasta bilgi ve yönetim sistemi olan Nucleus® (*hastane ağının tamamında 4K çözünürlüğe varan video içeriklerinin toplanmasını, yönetilmesini ve dağıtılmasını kolaylaştıran, ölçeklenebilir, geleceğe dönük ve modaliteden bağımsız bir platform*) yazılımından sağlanmıştır.

Bu parametrelerden en az birinde uygunsuzluk "uygunsuz kullanım" olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca kolistinin klinik iyileşme sağlaması, mikrobiyolojik eradikasyonu ve nefrotoksitesisi klinik eczacı önerisi olan ve olmayan grup arasında istatistiksel analizle karşılaştırılmıştır. Nefrotoksisite risk faktörlerine de bakılmıştır. Nörotoksisite çok nadir bir yan etki olduğundan ve yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmesi güç olduğundan bu yan etki değerlendirilmemiştir.

"Klinik iyileşme" 72 saatte 37°C'nin altında sıcaklık, lökosit sayısının 12.000 hücre/mm³'den düşük olması (normal aralık: 4.500-11.000 hücre/mm³), aynı enfeksiyonun hastanede kalma süresi boyunca tekrar ortaya çıkmaması ve prokalsitonin değerinin başlangıç değeri %50 azalma göstermesi olarak tanımlanmıştır. Klinik iyileşme en az 7 gün tedavi alan hastalarda değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik eradikasyon, kolistin tedavisi

sırasında veya sonunda takip kültür çalışmaları yoluyla bakteriyel patojenin izolasyon yerinden elimine edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Nefrotoksisite ise Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kriterlerine göre (Çizelge 2.6) belirlenmiştir. Nefrotoksisite için ileri böbrek hasarı olan hastalar (başlangıç serum kreatinini ≥ 4 mg/dL) ve renal replasman tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum sadece nefrotoksisiteyi değerlendirmede uygulanmış olup, kolistin tedavisinin uygunluğunun değerlendirmesinde ve klinik iyileşmede çalışma dışı bırakılmamıştır.

Kolistinle ilgili ilaç-ilaç etkileşimleri UpToDate-Lexicomp® Drug Interactions yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde normal dağılım varlığında parametrik testler; normal dağılım olmadığı durumda non-parametrik testler kullanılmıştır. Sürekli ve kategorik değişkenler sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma (SD), medyan çeyrekler arası aralık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin yorumlanması için hastaların olgu rapor formundan edinilen bilgileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) 20 paket programına düzenli olarak aktarılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi, kategorik olmayan değişkenleri karşılaştırmak için Student t-testi (normal dağılım gösteren) ve Mann-Whitney U testleri (normal dağılım göstermeyen) kullanılmıştır.

3.2 İzinler ve Etik Kurullar

Çalışmanın türü prospektif gözlemsel ilaç çalışmasıdır. Etik kurul izni "Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 160 Nolu Karar" ile ve "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu"ndan alınmıştır ve ekte sunulmuştur.

4. BULGULAR

Bu tez çalışması süresince prospektif olarak 102 hasta takip edilmiştir. Hastalardan 4'ü kolistin tedavisine başladıktan 3 gün içinde vefat ettiği için, 7 hastanın da belirtilen günlerde tedavi süreci izlenemediği veya müdahale edilemediğinden toplam 11 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya gözlem grubunda 51 ve müdahale grubunda 40 hasta olmak üzere toplam 91 hasta dahil edilmiştir.

Klinik iyileşme en az 7 gün kolistin tedavisi alan hastalarda bakılmıştır. Toplam 60 hastada klinik iyileşme değerlendirilmiştir. Nefrotoksisite için ileri böbrek hasarı olan hastalar (başlangıç serum kreatinini ≥ 4 mg/dL) ve renal replasman tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır ve 42 hastada nefrotoksisite değerlendirilmiştir.

4.1 Gözlem ve Müdahale Gruplarındaki Hastalara Ait Verilerin Çalışma Başlangıcında Karşılaştırmalı Analizi

Gözlem ve müdahale grupları arasında yaş, VKİ, APACHE II değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaş medyan değeri gözlem grubunda 70 (64-79) iken, müdahale grubunda 66 (51,2-80,5)'dir. Erkek cinsiyet müdahale grubunda %77,5 iken gözlem grubunda %52,9'dur. Her iki grupta da yaşların medyan değeri 65 yaşın üzerindedir ve geriatrik bir hasta grubudur. Vücut kitle indeksi, müdahale grubunda medyan 25,9 (22,9-28,1) iken gözlem grubunda 27,4 (24,5-29,4)'tür ve normalin üzerinde fazla kilolu kategorisine girmektedir. APACHE II skorlarına göre müdahale grubunda ortalaması 19 (16-25) iken gözlem grubunda 22 (18-26,5) 'dir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Gözlem ve müdahale gruplarının demografik verilerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Gözlem Grubu	Müdahale Grubu	p
Yaş, medyan (%25-75 çeyreklik)	70 (64-79)	66 (51,2-80,5)	0,205
Cinsiyet n (%)			
Erkek	27 (52,9)	31 (77,5)	0,016
Kadın	24 (47,1)	9 (22,5)	

Çizelge 4.1. (devam) Gözlem ve müdahale gruplarının demografik verilerine göre karşılaştırılması

VKİ medyan (%25-75 çeyreklik)	27,4 (24,5-29,4)	25,9 (22,9-28,1)	0,088
APACHE II (%25-75 çeyreklik)	22 (18-26,5)	19 (16-25)	0,074

VKİ: Vücut kitle indeksi; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)

Gözlem ve müdahale grupları arasında kolistin tedavisi öncesi hastane yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi değişkenlerine göre istatistiksel fark saptanmamıştır. Gözlem grubunda tedavi öncesi hastane yatış süresi medyan 20 (11-30) iken müdahale grubunda 18,5 (13-30)'dur. Gözlem grubunda tedavi öncesi yoğun bakım ünitesi yatış süresi medyan 10 (3-21) iken müdahale grubunda 12 (6-19,2) dir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Gözlem ve müdahale gruplarının kolistin tedavisi öncesi hem hastane yatış hem de yoğun bakım ünitesi yatış günlerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Gözlem Grubu	Müdahale Grubu	p
Tedavi öncesi hastane yatış süresi (gün) medyan (%25-75 çeyreklik)	20 (11-30)	18,5 (13-30)	0,924
Tedavi öncesi YBÜ yatış süresi (gün) medyan (%25-75 çeyreklik)	10 (3-21)	12 (6-19,2)	0,755

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Gözlem ve müdahale grupları komorbiditelerine göre karşılaştırıldığında KOAH hastalığı hariç istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gözlem grubunda kronik hastalık çoktan aza doğru kardiyovasküler (%74,5), diyabet (%35), kronik böbrek hastalığı (%35,3), kanser (%21,6), nöropsikiyatrik hastalık (%13,7), astım (%7,8), koah ve kronik karaciğer hastalığı (%5,9)'dır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Gözlem ve müdahale gruplarının komorbiditelerine göre karşılaştırılması

Komorbiditeler	Gözlem Grubu n (%)	Müdahale Grubu n (%)	p
Diyabet	18 (35,3)	15 (37,5)	0,828
Kardiyovasküler Hastalık	38 (74,5)	30 (75)	0,957
KOAH	3 (5,9)	9 (22,5)	0,028
Astım	4 (7,8)	3 (7,5)	1,0
Kronik Böbrek Hastalığı	8 (35,3)	13 (32,5)	0,780
Kronik Karaciğer Hastalık	3 (5,9)	-	N/A
Nöropsikiyatrik Hastalık	7 (13,7)	8(20)	0,423
Kanser	11 (21,6)	5 (12,5)	0,259

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Gözlem ve müdahale grubunun başlangıç (1.gün) Hem gözlem grubunda 2,13 (1,31-3,9) hem de müdahale grubunda 1,95 (0,92-3,55) da kreatinin medyan değerleri yüksektir ve akut böbrek hasarı bulunmaktadır. Prokalsitonin gözlem grubunda medyan 2,85 (1,35-10,5) müdahale grubunda medyan 2,1 (0,7-2,4) ve CRP gözlem grubunda medyan 144 (71-196) müdahale grubunda 114 (71,5-161,5) yüksek medyan değerleriyle enfeksiyon varlığına kanıt oluşturmaktadır (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Gözlem ve müdahale gruplarının laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri Başlangıç Medyan (%25-75 çeyreklik)	Gözlem Grubu	Müdahale Grubu	p
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,990 (7,980-15,740)	11,970 (9,132-20,375)	0,265

Çizelge 4.4. (devam) Gözlem ve müdahale gruplarının laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	187 (114-267)	177,500 (92,500-247)	0,713
Hemoglobin(g/dL)	8,5 (7,9-9,7)	8,9 (8,3-9,7)	0,253
Albumin (g/dL)	2,3 (2,1-2,6)	2,4 (2,2-2,6)	0,467
Kreatinin (mg/dL)	2,13 (1,31-3,9)	1,95 (0,92-3,55)	0,410
BUN (mg/dL)	61,1 (39-91)	47,5 (35,7-77,5)	0,142
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$)	2,85 (1,35-10,5)	2,1 (0,7-7,4)	0,250
CRP (mg/L)	144 (71-196)	114 (71,5-161,5)	0,403
Laktat(mMol/L)	1,85 (1,3-2,0)	1,9 (1,5-2,7)	0,300

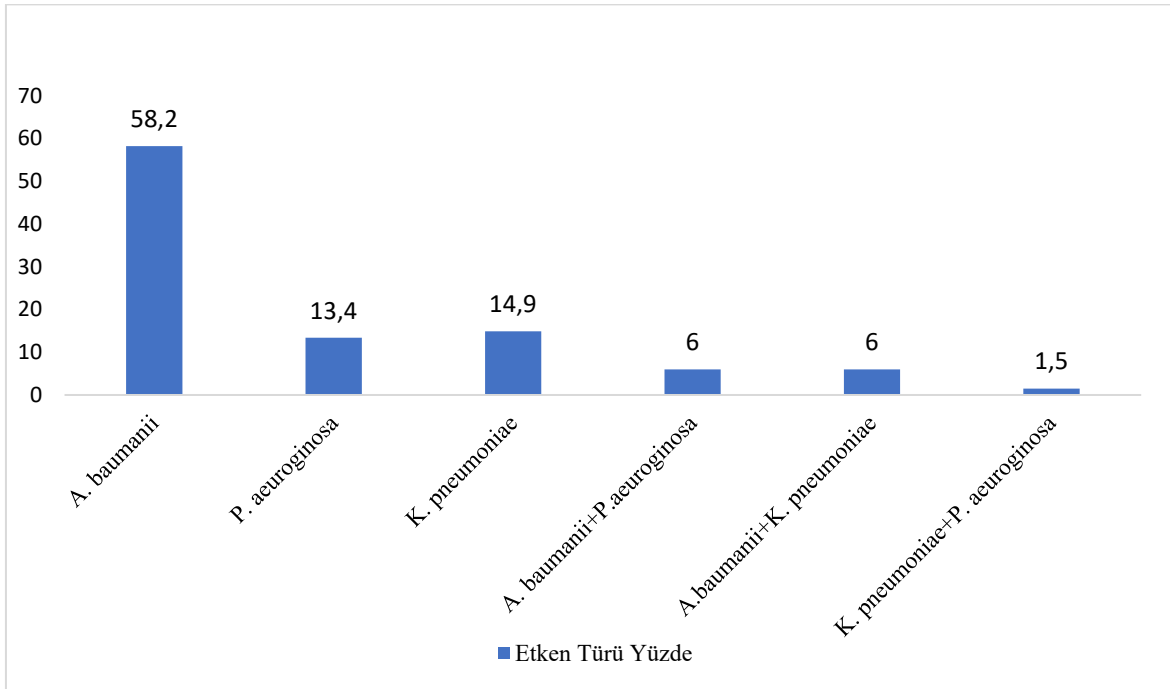
CRP: C-Reaktif Protein

Gözlem ve müdahale grubunun tanı, tedavi şekli ve etken dağılımları açısından karşılaştırılmıştır. Tanı açısından sepsis her iki grupta da %72,5 bulunmuştur. Tedavi türünde etkene yönelik tedavi ampirik tedaviye göre yüzde olarak her iki grupta da daha yüksektir. Etkene yönelik tedavi gözlem grubunda %76,5 müdahale grubunda ise %65 bulunmuştur. Etken dağılımlarına bakıldığında ise gözlem grubunda %65 müdahale grubunda %48,1 oranla *Acinetobacter baumannii* en yüksek grubu oluşturmaktadır (Çizelge 4.5). Tüm hasta gruplarında ampirik tedavi %28,6 iken etkene yönelik tedavi % 71,4'tür. *Acinetobacter baumannii* her iki grup toplam hastalar içinde %58,9, *Pseudomonas aeruginosa* %13,43 ve *Klebsiella pneumonia* %14,93'tür (Şekil 4.1).

Çizelge 4.5. Gözlem ve müdahale gruplarının enfeksiyon türü, tedavi şekli ve etken dağılımları açısından karşılaştırılması

	Gözlem Grubu n (%)	Müdahale Grubu n (%)	p
Tanı			
Pnömoni	14 (27,5)	11 (27,5)	1
Sepsis	37 (72,5)	29 (72,5)	
Tedavi şekli			
Ampirik	12 (23,5)	14 (35)	0,229
Etkene yönelik	39 (76,5)	26 (65)	
Etken Dağılımları(hasta)*			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	26 (65)	13 (48,1)	0,01
<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	1 (2,5)	8 (29,6)	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8 (20)	2 (7,4)	
Birden fazla etken	5 (12,5)	4 (14,8)	

* Fark pseudomonas aeuroginasinın gözlem grubu ve müdahale grupları arasındaki dağılım farklılıklarıyla ilişkilidir.



Şekil 4.1. Tüm hasta gruplarında etken dağılımları

Gözlem ve müdahale grubu eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaç ve vazopresör kullanımı açısından karşılaştırılması Çizelge 4.6’da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Nefrotoksik ilaç kullanımı gözlem grubunda %15,7 iken müdahale grubunda %7,5’tir. Vazopresör kullanımı gözlem grubunda %21,6 iken müdahale grubunda %25 bulunmuştur.

Çizelge 4.6. Gözlem ve müdahale gruplarının eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaç ve vazopresör kullanımı açısından karşılaştırılması

	Gözlem Grubu n (%)	Müdahale Grubu n (%)	p
Nefrotoksik ilaç	8 (15,7)	3 (7,5)	0,336
Vazopresör	11(21,6)	10 (25)	0,700

Çalışmada kullanılan vazopresör tipleri ve kullanım sıklıkları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2.Vazopresör tipleri ve kullanım sıklıkları

Çalışmada kolistin monoterapi olarak hiç kullanılmamıştır. En yüksek oranda meropenemle birlikte kullanılmıştır (%15,4) bunu tigesiklin (%8,8) izlemiştir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Birlikte kullanılan antimikrobiyaller

İlaç	Sayı	Yüzde
Meropenem	14	15,4
Tigesiklin	8	8,8
Meropenem+Teikoplanin+Tigesiklin	6	6,6
Meropenem+Teikoplanin	5	5,5
Meropenem+Tigesiklin	3	3,3
Meropenem+Linezolid	3	3,3
Meropenem+Tigesiklin+Anidulafungin	3	3,3
Tigesiklin+Flukanazol	2	2,2
Meropenem+Teikoplanin+Flukanazol	2	2,2
Diğer	45	49,4

Çalışmada toplam 3 hastada (%3,3) inhale kolistin tedavisi kullanılmıştır. Ayrıca 2 kolistin ile 2 tane potansiyel ilaç-ilaç etkileşmesi bulunmaktadır. İki etkileşim de amfoterisin B ile ilgilidir.

4.2 Gözlem ve Müdahale Gruplarında Kolistin Uygun Kullanımlarının Değerlendirilmesi

Hazırlama metodu gözlem grubunda %100, yükleme %96,1 ve idame dozu başlama aralığı %100 oranında uygun bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda total uygunluk %26,9 iken, aralıklı hemodiyaliz alan hastalarda total uygunluk %32 ve sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda total uygunluk %50 bulunmuştur. Kreatinin klirensine göre hastanın renal fonksiyonu takibi total uygunluk %27,5, kolistin nefrotoksitesi geliştiğinde doz uygunluğu %29,4 bulunmuştur. Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım uygunluğu ise %88,2'dir. Kreatinin klirensine göre hastanın renal fonksiyon uygunluk yüzdesi ve kolistin toplam uygunluk yüzdesi 3 gün boyunca giderek azalmış 10. günde artarak 14. günde tekrar azalmıştır. Gözlem grubunda total uygunluk yüzdesi 21,6 bulunmuştur (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Gözlem grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi

	0.Saat n(%)	24.Saat n (%)	48.Saat n (%)	72.Saat n (%)	7.Gün n (%)	10.Gün n (%)	14.Gün n (%)	Total n (%)
Hazırlama metodu	51 (100)	-	-	-	-	-	-	51 (100)
Yükleme dozu	49 (96,1)	-	-	-	-	-	-	49 (96,1)
İdame dozu başlama zaman aralığı	-	51 (100)	-	-	-	-	-	51 (100)
Normal böbrek fonksiyonu na sahip hastada idame dozu	-	12 (44,4)	13 (46,4)	10 (40)	8 (44,4)	8 (66,7)	5 (55,6)	7 (26,9)
Aralıklı hemodiyaliz hastalarında idame dozu	-	7 (31,8)	6 (28,6)	5 (23,8)	3 (21,4)	4 (30,8)	1 (12,5)	8 (32)
Sürekli Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda İdame Dozu	-	2 (100)	1 (50)	1 (33,3)	1 (50)	1 (100)	-	6 (50)

Çizelge 4.8. (devam) Gözlem grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi

CrCl'e göre hastanın renal fonksiyon takibi	-	21 (41,2)	20 (39,2)	16 (31,4)	12 (35,3)	13 (41,9)	6 (35,3)	14 (27,5)
Kolistin nefrotoksitesi geliştiğinde doz ayarı	-	1 (50)	1 (14,3)	3 (23,1)	2 (28,6)	2 (40)	1 (20)	5 (29,4)
Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım uygunluğu	-	44 (86,3)	44 (86,3)	44 (86,3)	29 (85,3)	24 (96)	17 (100)	45 (88,2)
Toplam Uygun Kullanım	49 (96,1)	21 (41,2)	17 (33,3)	15 (29,4)	11 (32,4)	11 (44)	7 (41,2)	11 (21,6)

n: Kişi sayısı CrCl: Kreatinin klirensi

Gözlem grubunda doz uygunsuzluk nedenleri; dozun düşük, yüksek olması ve diyaliz sonrası ek doz yapılmamasıdır. Diyaliz sonrası ek doz yapılmaması en yüksek yüzdeye sahiptir (Çizelge 4.9). Dozun düşük veya yüksek olmasının nedenleri hastaların günlük kreatinin takibiyle kreatinin klirensine göre doz ayarı yapılmamış olması ve genellikle hastaların gerçek kilosunu esas almayıp her hastayı 70 kilo kabul etmeleridir.

Çizelge 4.9. Gözlem grubunda doz uygunsuzluk nedenleri

	Doz Uygunsuzluk Nedeni			Toplam
	Düşük n (%)	Yüksek n (%)	Diyaliz Sonrası ek doz yapılmamış n (%)	
Doz 1.gün	8 (26,7)	8 (26,7)	14 (46,7)	30 (100)
Doz 2.gün	8 (25,8)	9 (29)	14 (45,2)	31 (100)
Doz 3.gün	10 (30,3)	9 (27,3)	14 (42,4)	33 (100)
Doz 7.gün	7 (35)	3 (15)	10 (50)	20 (100)
Doz 10.gün	3 (21,4)	2 (14,3)	9 (64,3)	14 (100)
Doz 14.gün	2 (16,7)	3 (25)	7 (58,3)	12 (100)

Klinik eczacı önerisiyle total kolistin kullanım uygunluğu %97,5'a çıkmıştır (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Müdahale grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi

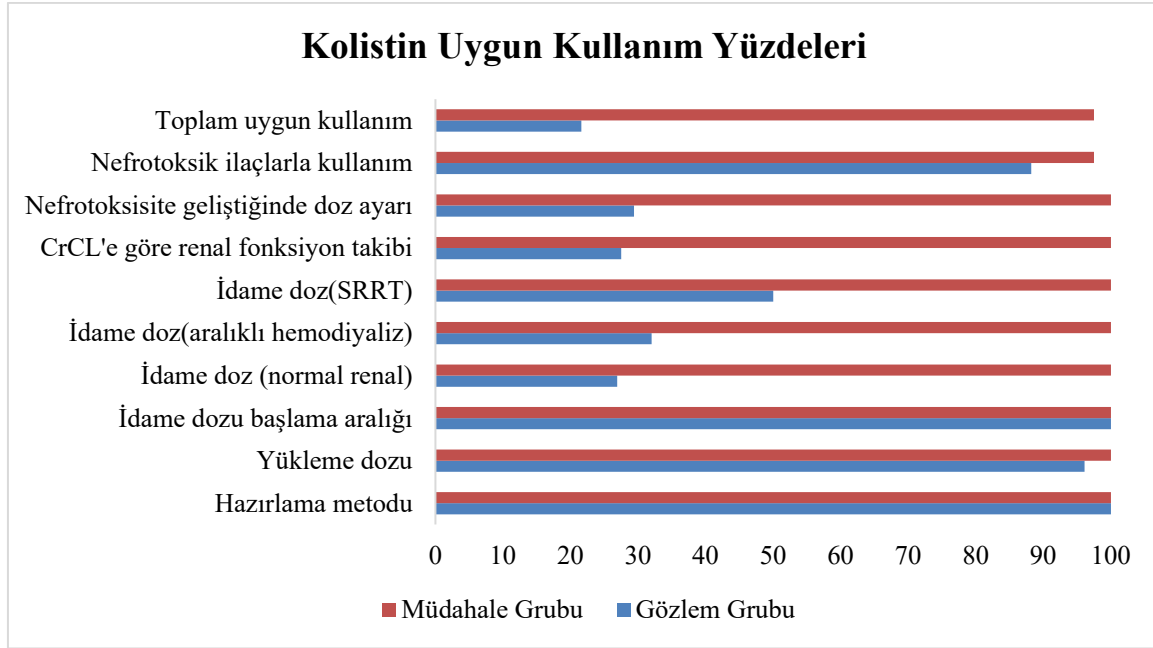
	0.Saat n(%)	24.Saat n(%)	48.Saat n(%)	72.Saat n(%)	7.Gün n(%)	10.Gün n(%)	14.Gün n(%)	Total n(%)
Hazırlama metodu	40 (100)	-	-	-	-	-	-	40 (100)
Yükleme dozu	40 (100)	-	-	-	-	-	-	40 (100)
İdame Dozu Başlama Zaman Aralığı	-	40 (100)	-	-	-	-	-	40 (100)
Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastada idame dozu	-	21 (100)	21 (100)	19 (100)	15 (100)	8 (100)	6 (100)	20 (100)

Çizelge 4.10.(devam) Müdahale grubunda kolistin tedavisinin kolistin kullanımının uygunluğuna göre değerlendirilmesi

Aralıklı hemodiyaliz hastalarında idame dozu	-	15 (100)	17 (100)	16 (100)	7 (100)	9 (100)	4 (100)	18 (100)
Sürekli Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda İdame Dozu	-	4 (100)	2 (100)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (100)	3 (100)
CrCL'e göre hastanın renal Fonksiyonu	-	40 (100)	40 (100)	40 (100)	23 (100)	18 (100)	10 (100)	40 (100)
Kolistin nefrotoksitesi geliştiğinde doz ayarı	-	-	3 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (100)	2 (100)	8 (100)
Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı var mı?	-	38 (97,5)	39 (97,5)	39 (97,5)	22 (100)	18 (100)	10 (100)	39 (97,5)
Toplam Uygun Kullanım	40 (100)	39 (97,5)	39 (97,5)	39 (97,5)	23 (100)	18 (100)	11 (100)	39 (97,5)

n: Kişi sayısı CrCl: Kreatinin klirensi

Şekil 4.3'te gözlem ve müdahale grubunda kolistin uygun kullanım yüzdeleri gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Gözlem ve müdahale grubunda kolistin uygun kullanım yüzdeleri

4.3 Gözlem ve Müdahale Gruplarının Klinik Sonuçlara Göre Karşılaştırılması

Her 2 grup YBÜ yatış süresi, kolistin kullanım süresi, kolistin kullanım uygunluğu, klinik iyileşme, mikrobiyolojik eradikasyon, nefrotoksisite insidansı, nefrotoksisite başlangıç günü ve 30 günlük mortalite gibi klinik sonuç parametreleri açısından karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.8). YBÜ yatış süresi ve kolistin kullanım süresi bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,854$, $p=0,883$). Kolistin uygun kullanımı gözlem grubunda %21,6 iken müdahale grubunda %97,5'dir ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) Nefrotoksisite insidansı gözlem grubunda %72,7 iken müdahale grubunda %35'e yarıya kadar düşerek her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kolistin nefrotoksisite başlangıç günü müdahale grubunda daha geç bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,576$). Klinik iyileşme gözlem grubunda %14,7 iken, müdahale grubunda %30,8'e çıkmıştır ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,134$). 30 günlük mortalite oranı gözlem grubunda %84,3 iken müdahale grubunda %70'e düşmüştür ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,102$).

Çizelge 4.11. Gözlem ve müdahale gruplarının klinik sonuçlara göre karşılaştırılması

Değişkenler	Gözlem grubu	Müdahale grubu	p değeri
YBÜ yatış süresi (gün) medyan (%25-75 çeyreklik)	22 (15-36)	23,5 (16,2-35,7)	0,854
Kolistin kullanım süresi (gün) medyan (%25-75 çeyreklik)	7 (3-14)	8,5 (3-14)	0,883
Kolistin uygun kullanımı n (%)	11 (21,6)	39 (97,5)	<0,001
Klinik iyileşme (n= 60) ^a n (%)	5 (14,7)	8 (30,8)	0,134
Mikrobiyolojik eradikasyona ^b n (%)	15 (71,4)	8 (66,7)	1,00
Nefrotoksisite insidansı	16 (72,7)	7 (35)	0,014
Nefrotoksisite başlangıç günü medyan (%25-75 çeyreklik)	3 (2-4,5)	3 (2-7)	0,576
30 günlük mortalite n (%)	43 (84,3)	28 (70)	0,102

^a: ≥ 7 gün kolistin tedavisi alan 60 hastada karşılaştırma yapılmıştır.

^b: 33 hastada değerlendirilmiştir.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

4.4 Nefrotoksisite Risk Faktörleri Açısından Tüm Çalışma Gruplarının

Karşılaştırılması

Nefrotoksisite için ileri böbrek hasarı olan hastalar (başlangıç serum kreatinini ≥ 4 mg/dL) ve renal replasman tedavisi alan hastalar dışlama kriteri olarak uygulanıp çalışma dışı bırakılmıştır. 42 hasta nefrotoksisite açısından incelenmiştir. 23 hastada nefrotoksisite gelişirken, 19 hastada nefrotoksisite gelişmemiştir. Çalışmamızda genel nefrotoksisite insidansı %54,8'dir. Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksine göre nefrotoksisite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12. Nefrotoksisite açısından demografik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n (%)	Nefrotoksisite yok n (%)	p
Cinsiyet n (%)			
Erkek	16 (69,6)	14 (73,4)	0,769
Kadın	7 (30,4)	5 (26,6)	
Yaş ortalama ± standart sapma	67,5±13,7	69,2±16,8	0,727
VKİ ortalama ± standart sapma	26,2±4,32	24,7±2,7	0,199

VKİ: Vücut kitle indeksi

Kolistin tedavisi öncesi YBÜ yatış süresi, kolistin tedavisi öncesi hastane yatış süresi, toplam YBÜ yatış süresi, kolistin kullanım süresi ve APACHE II nefrotoksisite var olup olmamasına göre karşılaştırılmıştır. Sadece APACHE II istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Nefrotoksisite açısından yatış süreleri, kolistin kullanım süresi ve APACHE II verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var	Nefrotoksisite yok	p
Kolistin tedavisi öncesi YBÜ yatış süresi medyan (%25-75 çeyreklik)	10,5 (2-20,2)	14 (8-27,5)	0,325

Çizelge 4.13. (devam) Nefrotoksisite açısından yatış süreleri, kolistin kullanım süresi ve APACHE II verilerinin karşılaştırılması

Kolistin tedavisi öncesi hastane yatış süresi medyan (%25-75 çeyreklik)	19 (10,7-32,5)	21 (13-33,7)	0,605
Toplam YBÜ yatış süresi medyan (%25-75 çeyreklik)	28,5 (18,7-40)	26 (17,2-41,2)	0,588
Kolistin kullanım süresi medyan (%25-75 çeyreklik)	10 (7-17,7)	8 (6,2-15,2)	0,400
APACHE II (ortalama $\pm$ standart sapma)	21,8 $\pm$ 6,5	17,8 $\pm$ 5,5	0,03

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; APACHE II: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

Enfeksiyon tanısı ve komorbiditeleri nefrotoksisite açısından karşılaştırılmıştır. Kardiyovasküler hastalık (sırasıyla %73,9, %63,2) ve kronik böbrek hastalığı (sırasıyla %26,1, %5,3) nefrotoksisite olan grupta nefrotoksisite olmayan gruba göre daha fazladır. İstatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Nefrotoksisite açısından enfeksiyon tanısı ve komorbiditelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n (%)	Nefrotoksisite yok n (%)	p
Tanı			
Sepsis	13 (56,5)	13 (68,4)	0,429
Pnömoni	10 (43,5)	6 (31,6)	
Komorbiditeler			
Diyabet	6 (26,1)	5 (26,3)	1,000
Kardiyovasküler	17 (73,9)	12 (63,2)	0,453
KOAH	5 (21,7)	5 (26,3)	0,729
Astım	1 (4,3)	2 (10,5)	0,581

Çizelge 4.14. (devam) Nefrotoksisite açısından enfeksiyon tanısı ve komorbiditelerin karşılaştırılması

Kronik Böbrek Hastalığı	6 (26,1)	1 (5,3)	0,105
Nöropsikiyatrik Hastalık	5 (21,7)	3 (15,8)	0,709
Kanser	1 (4,3)	4 (21,1)	0,158

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Laboratuvar başlangıç (1.gün) bulguları nefrotoksisite varlığı açısından karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.15). Lökosit, trombosit, hemoglobin ve albümin değerleri nefrotoksisite olmayan grupta olan gruba göre daha fazladır. Kreatinin, BUN ve CRP değerleri nefrotoksiste olmayan grupta daha düşüktür. Nefrotoksisite açısından hiçbir laboratuvar bulgusunda istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Çizelge 4.15. Nefrotoksisite açısından laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları (Başlangıç)	Nefrotoksisite var	Nefrotoksisite yok	p
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) medyan (%25-75 çeyreklik)	11,080 (8,28-14,22)	11,92 (7,85-15,98)	0,870
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) medyan (%25-75 çeyreklik)	189 (163-268)	232 (182-406)	0,180
Hemoglobin(g/dL) ortalama $\pm$ standart sapma	9,19 $\pm$ 1,42	9,55 $\pm$ 1,79	0,471
Albumin (g/dL) ortalama $\pm$ standart sapma	2,27 $\pm$ 0,34	2,41 $\pm$ 0,41	0,233
Kreatinin (mg/dL) medyan (%25-75 çeyreklik)	1,12 (0,73-1,92)	0,71 (0,53-2,11)	0,426
BUN (mg/dL) medyan (%25-75 çeyreklik)	52,4 (25,8-80)	35 (29-61,1)	0,456

Çizelge 4.15. (devam) Nefrotoksisite açısından laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Prokalsitonin (µg/L) medyan (%25-75 çeyreklik)	0,93 (0,53-2,44)	0,96 (0,22-3,35)	0,441
CRP (mg/L) medyan (%25-75 çeyreklik)	140 (77-161)	114 (42-165)	0,667
Laktat (mMol/L) medyan (%25-75 çeyreklik)	1,85 (1,5-1,9)	1,9 (1,2-2,7)	0,742

RP: -Reaktif Protein

Eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar ve vazopresör kullanımı nefrotoksisite varlığı açısından karşılaştırıldığında sınırlı sayıda hastada çalışıldığı için istatistik uygulanamamıştır (Çizelge 4.16). Eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar çizelge 4.17’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. Vazopresör kullanımı ve eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçların nefrotoksisite açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n (%)	Nefrotoksisite yok n (%)	p
Eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar	2 (8,7)	-	N/A
Vasopresör kullanımı	7 (30,4)	-	N/A

Çizelge 4.17’de eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar gösterilmiştir. 8 hastada nefrotoksik ilaç kullanılmıştır.

Çizelge 4.17. Tüm gruplarda eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar

İlaç	Frekans	Yüzde
Gansiklovir	1	12,5
Furosemid	2	25
Takrolimus	1	12,5
Trimetoprim/Sulfametoksazol	2	25
Amfoterisin B + Trimetoprim/Sulfametoksazol	2	25

Kolistinin her iki grup tarafından toplam uygun kullanımı, müdahale grubu ve kreatinin klirensine göre doz ayarının nefrotoksisite açısından karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Kolistin uygun kullanımı, müdahale grubu ve renal doz ayarının nefrotoksisite açısından karşılaştırılması

	Nefrotoksisite var n (%)	Nefrotoksisite yok n (%)	p
Kolistin uygun kullanımı	11 (47,8)	16 (84,2)	0,023
Müdahale grubu	7 (30,4)	13 (65)	0,014
Gözlem grubu	6 (72,7)	6 (27,3)	
CrCl'e göre doz ayarı	10 (47,6)	5 (78,9)	0,041

CrCl: Kreatinin klirensi

5. TARTIŞMA

MDR Gram-negatif mikroorganizmaların ortaya çıkışı dünya çapında bir sağlık sorunudur. Bu organizmaları içeren enfeksiyonlar, uygun antimikrobiyal tedavinin geç başlaması, artan sağlık bakım maliyetleri, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (MacVane, 2017). 1940'ların sonlarında keşfedilen ve 1962'de FDA tarafından onaylanan bir antibiyotik olan kolistin, MDR organizmaları da dahil olmak üzere çok çeşitli Gram-negatif patojenlere karşı aktivite sergilemektedir. Etkili olmasına rağmen, kolistin nefrotoksisite insidansının yüksek olması nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. Bununla birlikte, MDR organizmalarına karşı diğer antimikrobiyal ajanların yetersizliği nedeniyle yakın zamanda yeniden uygulamaya konulmuştur (Almutairy ve diğerleri, 2020). Kolistin en uygun kullanımı için 2019 yılında “Polimiksinlerin Optimal Kullanımı için Uluslararası Uzlaşım Kılavuzu” yayımlanmıştır. Kolistin uygun şekilde hazırlanışı, uygun dozda kullanımı, renal doz ayarının yapılması, nefrotoksik ajanlarla kullanılıp kullanılmadığı, tedavi etkinliği ve maliyet açısından çok önemlidir. Düşük dozda kullanılması direnç neden olur ve tedavinin etkin bir şekilde yapılmasını engellerken, yüksek dozda kullanılması nefrotoksisite gibi advers etkilere yol açabilmektedir (Falagas ve Kasiakou, 2006). Bu tez çalışmasının amacı kolistin tedavisi alan hastalarda prospektif olarak klinik eczacının kolistin kullanımının uygunluğuna etkisini değerlendirmektir. Ayrıca klinik eczacı katkısının, kolistin tedavi etkinliği ve olası nefrotoksisite gibi klinik sonuçlara etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Tez çalışması süresince prospektif olarak 102 hasta takip edilmiştir. Hastalardan 4'ü kolistin tedavisine başladıktan 3 gün sonra vefat ettiği için, 7 hasta da belirtilen günlerde tedavi süreci izlenemediği veya müdahale edilemediği için çalışmadan çıkarılmak zorunda kalmıştır. Çalışmaya gözlem grubunda 51 ve müdahale grubunda 40 hasta olmak üzere toplam 91 hasta ile devam edilmiştir.

Jung ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan kolistin tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada kolistin tedavisinde etken mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* %79 iken, *Pseudomonas aeruginosa* %21'dir. Tanı türü ise pnömonide %73, sepsis için ise %27'dir (Jung, Chung, Jun, Son ve Rhie, 2019). Vazin ve arkadaşlarının kolistin kullanımının uygunluğunu değerlendiren çalışmada hastaların %87'si etkene yönelik tedavi alırken %13'ü ampirik tedavi almıştır. Etkene yönelik tedavilerden %78'i *Acinetobacter baumannii*, %16'sı *Klebsiella pneumonia* ve %6'sı *Pseudomonas aeruginosa*

veya *Escherichia coli*'dir. Tanı türü ise pnömonide %69, sepsiste %14, yumuşak doku enfeksiyonları için %6'dır (Vazin ve diğerleri, 2017). Bu tez çalışmasında ise her iki grup toplam hastalar içinde benzer şekilde en yüksek oran, %58,9'u *Acinetobacter baumannii*'dir. Bunu da sırasıyla %14,93'ü *Klebsiella pneumonia* ve %13,43'ü *Pseudomonas aeruginosa* izlemektedir. Vazin ve arkadaşlarına benzer şekilde tüm hasta gruplarında etkene yönelik tedavi %71,4 çoğunluğu oluşturmaktadır. Diğer çalışmaların aksine bu çalışmada sepsis oranı her iki grupta da %72,5 ile yüksektir.

Vazin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada prospektif olarak kolistin kullanım uygunluğunu değerlendirmiştir. Ancak hangi kılavuz ve hangi bilgi kaynaklarından yararlanıldığı makalede açıkça belirtilmemiştir. Çalışmada hastaların %39'unda hazırlama ve dilüsyon yöntemleri doğru bulunmuştur. Kolistin tedavisi süresi $15,61 \pm 11,55$ gündür. Uygulama zaman aralığı ve tedavi süresi, sırasıyla hastaların %71 ve %84'ünde uygun bulunmuştur. Farmakokinetik dozlama yöntemi hiçbir hasta için kullanılmamıştır. Tedavinin başlangıcında uygulanan dozların %76'sı uygun bulunmuştur. Uygun olmayan başlangıç dozlarının, %22'si düşük ve %2'si optimum dozdan daha yüksektir. Çalışma süresince hiçbir hastaya yükleme dozu uygulanmamıştır. Tedavi süresince vakaların %76'sında kolistin idame dozu uygun bulunmuştur. Reçeteleme öncesi hastanın böbrek fonksiyonunun dikkate alınması %91, tedavi sırasında periyodik olarak serum kreatinin düzeyinin izlenmesi %100, kolistin nefrotoksitesisi gelişen hastalarda dozun azaltılması veya kesilmesi %55 bulunmuştur. Hastaların %67,33'ünde kolistin kullanımının toplam indeksleri standart kılavuzlara uygun bulunmuştur (Vazin ve diğerleri, 2017). Messina ve arkadaşları çok merkezli retrospektif olarak, Güney Afrika Klinik Eczacılık Derneği Kılavuzu ve Visser Kift ve arkadaşlarının kılavuzuna göre kolistin kullanımının uygunluğunu değerlendirmiştir. Medyan kolistin tedavisi süresi 9 (6 – 16) gündür. Kolistin tedavisine başlamadan önce uygun bir kültürün elde edilmesi %99, yükleme dozu varlığı %93,5, yükleme dozu uygunluğu %90,3, renal yetmezliğine göre ayarlama dahil uygun idame dozunun reçetesi %48,2, başka bir Gram-negatif etkili antibiyotik ile kombinasyon halinde kolistin reçetesi %98,5 kolistin tedavisinin de-eskalasyonu %69,9'dur (Messina ve diğerleri, 2018). Bu tez çalışmasında kolistin kullanım süresi gözlem grubunda medyan 7 (3-14), müdahale grubunda medyan 8,5 (3-14) olmak üzere bahsedilen çalışmalara göre daha kısa bulunmuştur. Bu durum bazı hastaların tedavi tamamlanmadan vefat etmesinden kaynaklanmış olabilmektedir. Gözlem grubunda hazırlama metodu %100, yükleme dozu uygunluğu %96, idame dozu başlangıç zamanı %100 uygun bulunmuştur. Bu durum Vazin

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre oldukça yüksek bir sonuçtur. Çünkü Vazin ve arkadaşlarının çalışmasında yükleme dozu yapılmamıştır. Kolistin hazırlanışı da %39 oranında uygundur. Bu tez çalışmasının yürütüldüğü yoğun bakım servisinde hazırlanışı, yükleme dozunun ve idame dozu başlangıç zamanına dikkat edildiğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında, değerlendirmesi ve yorumlanması zor olabileceğinden kültür değerlendirilmesi ve de-eskalasyon yapılmamıştır. Ayrıca uygunluk değerlendirme parametresi olarak endikasyon parametresine yer verilmemiştir. Çünkü kolistin tedavisinin bir kısmı ampirik (bu çalışmada %28,6) başlanmaktadır ve kültürde üreme olmamasına rağmen devam edilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik devam edilmesinde ve kesilmesinde klinik yanıtı daha fazla önem verildiğinden, kolistin uygun kullanımıyla kültür sonucu arasında bir ilişki kurmak yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bir hasta için uygun olmayabilmektedir. Çalışmamızda kreatinin klirensine göre renal doz ayarı uygunluğu %27,5, kolistin nefrotoksitesitesi geliştiğinde doz ayarı uygunluğu %29,4, nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım %88,2 toplam uygun kullanım %21,6'dır. Toplam kolistin uygunluğunun bu kadar düşük olmasının nedenlerinden biri takip edilen günler içinde herhangi bir günde veya herhangi bir parametrede uygunsuzluğun “uygunsuz kullanım” olarak değerlendirilmesidir. Kreatinin klirensine doz ayarının uygunsuzluğunun nedenleri diyaliz sonrası ek doz verilmemiş olması, dozun düşük veya yüksek olmasıdır. Hastanın kilosuna bakmaksızın 70 kilo kabul edilmesi, obez hastalar için ideal vücut ağırlığına göre kreatinin klirensi hesaplanmaması ve hastanın rutin kreatinin düzeylerini takip edilmemesi doz uygunsuzluğu sebeplerindendir. Ayrıca farklı kılavuzların baz alınması, çalışmanın retrospektif veya prospektif yapılması da uygun kullanım yüzdelerini etkilemiş olabilmektedir. Bu tez çalışmasında birden fazla günde değerlendirme yapılmıştır. Çalışmanın gözlem evresi, retrospektif nokta prevalans çalışması olarak yürütülseydi, gözlem grubunda daha yüksek oranda tedavi uygunluğu bulunabilirdi. Ayrıca çalışmanın gözlem evresi retrospektif yürütülseydi Nucleus® hasta bilgi ve yönetim sisteminde dozlarla ilgili veri eksikliğinden dolayı yine gözlem grubunda daha yüksek oranda tedavi uygunluk bulunabilirdi. Messina ve arkadaşlarının kullandıkları Güney Afrika Klinik Eczacılık Derneği Kılavuzu 2016 yılında oluşturulmuştur ve şu an en güncel kılavuz olan “Polimiksinlerin Optimal Kullanımı için Uluslararası Uzlaşa Kılavuzundan” farklıdır. Örneğin Güney Afrika Klinik Eczacılık Derneği Kılavuzunda sürekli renal replasman tedavisinde doz ayarının normal renal fonksiyona göre ayarlanmasını önerilirken, güncel kılavuzda günde 2 kez 220 mg CBA kolistin dozu önerilmektedir ki bu normal renal fonksiyona göre ciddi bir doz artışı demektir.

Bu tez çalışmasında klinik eczacı önerileriyle kolistin toplam uygunluk yüzdesi %97,5'e yükselmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu da hasta takip süreçlerine klinik eczacı katkısının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca klinik eczacı önerilerinin doktor tarafından yüksek oranda kabul edildiğini de göstermektedir.

Kolistin dışında yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik uygunluğunu değerlendiren çalışmalara bakıldığında, örneğin Türkiye'de yoğun bakım ünitesinde klinik eczacılar ve enfeksiyon hekimlerinin ortak yürüttükleri prospektif bir çalışmada, Gram-pozitif antibiyotiklerin (vankomisin, linezolid, teikoplanin, daptomisin) uygunluğu değerlendirilmiştir. Uygunluk değerlendirme parametreleri endikasyon, uygun kültür örneği alımı, doz uygunluğu, de-eskalasyon, tedavi süresi olup; 1. 3. 7. ve 14. günlerde değerlendirme yapılmıştır ve %83 oranında uygunsuz kullanım görülmüştür. Bu oran bu tez çalışmasında bulduğumuz uyum oranına (%21,6 uygun kullanım) yakındır (Özger ve diğerleri, 2020). İran'da yoğun bakım ünitesinde yapılan prospektif bir çalışmada klinik eczacılar tarafından vankomisin kullanımının uygunluğu değerlendirilmiştir. Pnömoni (%22,6), sepsis (%22,1) ve SSS enfeksiyonu (%12,6) vankomisin tedavisi için en önemli endikasyonlar olarak bulunmuştur. Hastaların %81'ine ampirik olarak vankomisin reçete edilmiştir. Hastaların hiçbirisi yükleme dozu almamıştır ve hastaların çoğu sabit doz almıştır. Ortalama vankomisin kullanım skoru 15 üzerinden $7,1\pm0,6$ bulunmuştur, bu da vankomisin kullanım oranının Amerikan Enfeksiyon Hastalıklar Derneği'ne dayalı kılavuza %47,3 oranında uygun olduğunu göstermektedir (Vazin, Birjand ve Darake, 2018). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde yoğun bakım ünitesinde uygunsuz antibiyotik kullanımının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir.

Kolistin uygun kullanımının klinik sonuçlarına odaklanan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Messina ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmasında hasta sonuçları ile belirli bir organizma, bir kan dolaşımı enfeksiyonunun varlığı veya yokluğu, tedavi süresi veya yükleme dozu arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, mortalite ile reçete edilen idame dozu arasında önemli bir ilişki bulunmuştur ($p=0,0037$; phi; iki kategorili süresiz iki değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde kullanılan dörtlü kolerasyon katsayısı 0,26). Ölen hastalar, hayatta kalanlara göre daha düşük idame dozları almıştır (Messina ve diğerleri, 2018). Almutairy ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada EMA, FDA ve Garonzik ve arkadaşlarının formülüne göre dozların uygunluğunun kolistin nefrotoksitesisi ve klinik iyileşme ile ilişkisini araştırmışlardır. Hastaların hiçbirisi

yükleme dozu almamıştır. EMA, FDA ve Garonzik ve arkadaşlarının formülüne göre dozların uygunluğu ile nefrotoksisite ve klinik iyileşme arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Almutairy ve diğerleri, 2020). Ali ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada yoğun bakım ünitesinde antibiyotiklerin uygun kullanımının klinik sonuçlara ve mortaliteye etkisini araştırmışlardır. Hastaların %86'sında uygun olmayan antibiyotik reçetelemesi tespit edilmiştir ve %96,5 mortalite ile istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Ali ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında gözlem ve müdahale grupları arasında yoğun bakım ünitesi yatış süresi ve kolistin kullanım süresi arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Nefrotoksisite insidansı Almutairy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın aksine istatistiksel açıdan anlamlıdır ve klinik eczacının katkısını ve kolistin uygun kullanımının önemini göstermektedir ($p<0,05$). Nefrotoksisite başlangıç günü açısından her iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). 30 günlük mortalite açısından Ali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın aksine gözlem ve müdahale grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Klinik iyileşme en az 7 gün tedavi alan 60 hastada değerlendirilmiştir. Klinik iyileşme gözlem grubunda %14,7 müdahale grubunda %30,8'e çıkmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu durum süre kısıtlılığı nedeniyle hasta sayısının azlığından kaynaklanabilmektedir. Daha geniş popülasyonda prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Özkarakaş ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada, nefrotoksisite için risk, yaralanma, başarısızlık, kayıp ve son aşama (risk, injury, failure, loss and end-stage, RIFLE) kriterini kullanmıştır. Çalışmalarında 72 hasta kolistin tedavisi almıştır ve nefrotoksisite insidansı %70 bulunmuştur. Nefrotoksisite risk faktörleri hipoalbuminemi, ileri yaş ve vazopressör kullanımıdır (Özkarakaş ve diğerleri, 2017). Aydoğan ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada, RIFLE kriterini kullanarak nefrotoksisite insidansı geriatric grup ve genç grup arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmada 76 kişi kolistin tedavisi almıştır ve nefrotoksisite insidansı %47,4'tür. Kalp hastalığı varlığı, böbrek patolojisi ve başvuru anında yüksek kreatinin değeri, vücut kütlesi başına günlük kolistin miktarı, toplam kolistin miktarı, akciğer enfeksiyonu için kolistin kullanımı, başvuru sırasında amfoterisin B ve vazopressör kullanımı tüm çalışma gruplarında kolistin nefrotoksisite gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Vücut kitlesi başına günlük kolistin miktarı (Risk oranı: 0,41; %95 CI 0,19-0,89) ve hastanede yatış sırasında vazopressör kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (Risk Oranı: 13,54; %95 CI 2,21-83,09). Çalışmada geriatric

hasta grubunda kolistin nefrotoksisitesi genç yaş grubundan farklı bulunmamıştır (Aydoğan ve diğerleri, 2018). Shields ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfının (Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDIGO) kriterlerine göre nefrotoksisite insidansı ve risk faktörlerini değerlendirmiştir. Kolistin ile tedavi edilen 249 hasta arasında nefrotoksiste oranları 48. saat ve 7. günde sırasıyla %12 ve %29'dur. 48. saatte, yoğun bakım ünitesindeki hastalar artmış nefrotoksisite riski altındadır. 7 gün içinde, kolistin günlük dozlarının >5 mg/kg olması, kronik karaciğer hastalığı ve eş zamanlı vankomisin nefrotoksisite için bağımsız prediktörlerdir. Çalışmada kolistin güvenli kullanımı için, nefrotoksisitenin KDIGO kriterleri ile erken tespiti, nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması ve tedavi süresinin sınırlandırılması vurgulanmıştır (Shields ve diğerleri, 2017). Kolistin nefrotoksisitesiyle ilgili özellikle randomize klinik çalışmaları içeren bir meta-analizde kolistin ile ilişkili nefrotoksisite oranının %36,2 olduğu ve beta-laktam bazlı rejimlere kıyasla bu riskte %140 artış olduğu belirtmiştir (Eljaaly ve diğerleri, 2021). Polimiksin Uluslararası Uzlaşım Kılavuzu yaygın olarak kabul edilen polimiksin dozlarını ve akut böbrek hasarı tanımlarını kullanan güncel çalışmalar, her iki polimiksin için ilişkili nefrotoksisite oranının %20-50 arasında olduğunu vurgulamıştır (Tsuji ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında 42 hasta nefrotoksisite açısından incelenmiştir. Nefrotoksisite KDIGO kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 23 hastada nefrotoksisite gelişirken, 19 hastada nefrotoksisite gelişmemiştir. Çalışmamızda genel nefrotoksisite insidansı %54,8'dir. Ayrıca gözlem grubunda %72,7 iken müdahale grubunda %35 bulunmuştur. Gözlem grubunda, nefrotoksisite insidansı yapılan çalışmalara ve Uluslararası Uzlaşım Kılavuzu'na göre beklenen değerden biraz yüksek bulunmuştur. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; APACHE II), kolistin uygun kullanımı, eczacı önerisinin varlığı, kreatinin klirensine göre doz ayarı nefrotoksisite gelişiminde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Nefrotoksisite insidanslarının ve risk faktörlerinin farklı olması, farklı heterojen hasta popülasyonu, farklı nefrotoksisite değerlendirme kriterleri, çok çeşitli kolistin dozlarının uygulanması ve hastalara ait diğer özelliklerden kaynaklanabilmektedir.

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Çalışmayı yürüten tek klinik eczacı olması ve tek yoğun bakımda hizmet vermesi, hasta popülasyon sıklığının az olması ve çalışmanın uzmanlık tezi olması sebebiyle belirli bir süresinin olması örneklem büyüklüğünü sınırlamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolistin, MDR Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde ve diğer antibiyotiklere direnç varlığında önemli bir role sahiptir. Kolistinin uygun şekilde hazırlanması, uygun dozda kullanımı, renal doz ayarının yapılması, nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılıp kullanılmaması tedavinin etkili olması ve güvenilirliği açısından çok önemlidir. Klinik eczacıların hekimlerle karşılıklı işbirliği içinde çalışması, tedavi optimizasyonunu artırmaktadır.

Bu tez çalışması, klinik eczacının hastaları takip ederek öneri vermesinin kolistinin uygun kullanım sıklığını ve yüzdesini artırdığını ve bu durumun nefrotoksisite insidansını azalttığını göstermiştir.

Çalışmada klinik eczacı katkısının hastane yatış süresi, mortalite oranı ve klinik iyileşmeye katkısı gösterilememiştir. Çalışmanın daha uzun sürede ve birden fazla yoğun bakım ünitesinde yapılmasıyla klinik eczacının kolistin kullanımına katkılarının daha iyi değerlendirileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, uyumu artırmak için bir kolistin antimikrobiyal yönetim paketinin tasarımının önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Ab Rahman, N., Teng, C. L. and Sivasampu, S. (2016). Antibiotic prescribing in public and private practice: a cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. *BMC infectious diseases*, 16(1), 208.
- AbuOun, M., Stubberfield, E. J., Duggett, N. A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., Randall, L. P., Lemma, F., Crook, D. W. and Teale, C. (2017). mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2745-2749.
- Adams, M. D., Nickel, G. C., Bajaksouzian, S., Lavender, H., Murthy, A. R., Jacobs, M. R. and Bonomo, R. A. (2009). Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(9), 3628-3634.
- Aghapour, Z., Gholizadeh, P., Ganbarov, K., Bialvaei, A. Z., Mahmood, S. S., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., Yousefi, B. and Kafil, H. S. (2019). Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and drug resistance*, 12, 965.
- Akpan, M. R., Ahmad, R., Shebl, N. A. and Ashiru-Oredope, D. (2016). A review of quality measures for assessing the impact of antimicrobial stewardship programs in hospitals. *Antibiotics*, 5(1), 5.
- Al-Niemat, S. I., Aljbouri, T. M., Goussous, L. S., Efaishat, R. A. and Salah, R. K. (2014). Antibiotic prescribing patterns in outpatient emergency clinics at Queen Rania Al Abdullah II Children's Hospital, Jordan, 2013. *Oman medical journal*, 29(4), 250.
- Alan, S., Yildiz, D., Erdeve, O., Cakir, U., Kahvecioglu, D., Okulu, E., Ates, C., Atasay, B. and Arsan, S. (2014). Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *American journal of perinatology*, 31(12), 1079-1086.
- Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Archives of medical research*, 36(6), 697-705.
- Ali, M., Naureen, H., Tariq, M. H., Farrukh, M. J., Usman, A., Khattak, S. and Ahsan, H. (2019). Rational use of antibiotics in an intensive care unit: a retrospective study of the impact on clinical outcomes and mortality rate. *Infection and drug resistance*, 12, 493.
- Almutairy, R., Aljrarri, W., Noor, A., Elsamadisi, P., Shamas, N., Qureshi, M. and Ismail, S. (2020). Impact of Colistin Dosing on the Incidence of Nephrotoxicity in a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia. *Antibiotics*, 9(8), 485.
- Alothman, G. A., Ho, B., Alsaadi, M. M., Ho, S. L., O'Drowsky, L., Louca, E. and Coates, A. L. (2005). Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest*, 127(2), 522-529.

- Alp, E., Eren, E., Elay, G., Cevahir, F., Esmaoğlu, A. and Rello, J. (2017). Efficacy of loading dose of colistin in *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infez Med*, 25(4), 311-319.
- Antachopoulos, C. and Iosifidis, E. (2017). Colistin use in neonates and children with infections due to carbapenem-resistant bacteria. *The Pediatric infectious disease journal*, 36(9), 905-907.
- Antachopoulos, C., Karvanen, M., Iosifidis, E., Jansson, B., Plachouras, D., Cars, O. and Roilides, E. (2010). Serum and cerebrospinal fluid levels of colistin in pediatric patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3985-3987.
- Apisarnthanarak, A. and Mundy, L. M. (2012). Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia I with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin. *International journal of antimicrobial agents (Print)*, 39(3), 271-272.
- Aquilini, E., Merino, S., Knirel, Y. A., Regué, M. and Tomás, J. M. (2014). Functional identification of *Proteus mirabilis* eptC gene encoding a core lipopolysaccharide phosphoethanolamine transferase. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6689-6702.
- Arda, B., Sipahi, O. R., Yamazhan, T., Tasbakan, M., Pullukcu, H., Tunger, A., Buke, C. and Ulusoy, S. (2007). Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *Journal of Infection*, 55(1), 41-48.
- Aydemir, H., Akduman, D., Piskin, N., Comert, F., Horuz, E., Terzi, A., Kokturk, F., Ornek, T. and Celebi, G. (2013). Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiology & Infection*, 141(6), 1214-1222.
- Aydın, M., Ergönül, Ö., Azap, A., Bilgin, H., Aydın, G., Çavuş, S., Demiroğlu, Y., Alışkan, H., Memikoğlu, O. and Menekşe, Ş. (2018). Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *Journal of Hospital Infection*, 98(3), 260-263.
- Aydoğan, B. B., Yıldırım, F., Zerman, A., Gönderen, K., Türkoğlu, M. and Aygencel, G. (2018). Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(6), 573-580.
- Azad, M. A., Huang, J. X., Cooper, M. A., Roberts, K. D., Thompson, P. E., Nation, R. L., Li, J. and Velkov, T. (2012). Structure–activity relationships for the binding of polymyxins with human α -1-acid glycoprotein. *Biochemical pharmacology*, 84(3), 278-291.
- Bader, Z., Waheed, A., Bakhtiar, S. and Khan, I. M. (2018). Alpha-tocopherol ameliorates nephrotoxicity associated with the use of colistin in rabbits. *Pak. J. Pharm. Sci*, 31(2), 463-467.

- Baron, S., Hadjadj, L., Rolain, J.-M. and Olaitan, A. O. (2016). Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *International journal of antimicrobial agents*, 48(6), 583-591.
- Bergen, P. J., Li, J., Rayner, C. R. and Nation, R. L. (2006). Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(6), 1953-1958.
- Biagi, M., Butler, D., Tan, X., Qasmieh, S. and Wenzler, E. (2019). A breath of fresh air in the fog of antimicrobial resistance: inhaled polymyxins for Gram-negative pneumonia. *Antibiotics*, 8(1), 27.
- Biswas, S., Brunel, J.-M., Dubus, J.-C., Reynaud-Gaubert, M. and Rolain, J.-M. (2012). Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert review of anti-infective therapy*, 10(8), 917-934.
- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. and Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51.
- Blanchet, B., Jullien, V., Vinsonneau, C. and Tod, M. (2008). Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clinical pharmacokinetics*, 47(10), 635-654.
- Boisson, M., Jacobs, M., Grégoire, N., Gobin, P., Marchand, S., Couet, W. and Mimoz, O. (2014). Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(12), 7331-7339.
- Boll, M., Radziejewska-Lebrecht, J., Warth, C., Krajewska-Pietrasik, D. and Mayer, H. (1994). 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose in LPS of enterobacterial R-mutants and its possible role for their polymyxin reactivity. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 8(4), 329-341.
- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J. A., Hendriksen, R. S., Szabo, I. and Malorny, B. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(12), 3317-3324.
- Brown, J., Dorman, D. and Roy, L. (1970). Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Medical Journal of Australia*, 2(20), 923-924.
- Bulman, Z. P., Chen, L., Walsh, T. J., Satlin, M. J., Qian, Y., Bulitta, J. B., Peloquin, C. A., Holden, P. N., Nation, R. L. and Li, J. (2017). Polymyxin combinations combat *Escherichia coli* harboring *mcr-1* and *bla*NDM-5: preparation for a postantibiotic era. *MBio*, 8(4), e00540-00517.
- Campos, M., Vargas, M., Regueiro, V. and Llompart, C. Albert, í, S., and Bengoechea, JA (2004). Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infect. Immun*, 72, 7107-7114.

- Campos, M. A., Vargas, M. A., Regueiro, V., Llompарт, C. M., Albertí, S. and Bengoechea, J. A. (2004). Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infection and immunity*, 72(12), 7107-7114.
- Cannatelli, A., D'Andrea, M. M., Giani, T., Di Pilato, V., Arena, F., Ambretti, S., Gaibani, P. and Rossolini, G. M. (2013). In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(11), 5521-5526.
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Pezzotti, G. and Magistrali, C. F. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Eurosurveillance*, 22(31).
- Castanheira, M., Griffin, M. A., Deshpande, L. M., Mendes, R. E., Jones, R. N. and Flamm, R. K. (2016). Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* clinical isolates collected worldwide as part of the SENTRY antimicrobial surveillance program during 2014-2015. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, AAC. 01267-01216.
- Catchpole, C., Andrews, J., Brenwald, N. and Wise, R. (1997). A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 39(2), 255-260.
- Cecchini, M., Langer, J. and Slawomirski, L. (2015). Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. *Paris: Organization for Economic Co-operation and Development*.
- Chambers, J. R. and Sauer, K. (2013). The MerR-like regulator BrlR impairs *Pseudomonas aeruginosa* biofilm tolerance to colistin by repressing PhoPQ. *Journal of bacteriology*, 195(20), 4678-4688.
- Cheah, S.-E., Wang, J., Nguyen, V. T. T., Turnidge, J. D., Li, J. and Nation, R. L. (2015). New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(12), 3291-3297.
- Cisneros, J. M., Rosso-Fernández, C. M., Roca-Oporto, C., De Pascale, G., Jiménez-Jorge, S., Fernández-Hinojosa, E., Matthaiou, D. K., Ramírez, P., Díaz-Miguel, R. O. and Estella, A. (2019). Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Critical care*, 23(1), 383.
- Co-operation, O. f. E. and Development. (2018). *Stemming the superbug tide: just a few dollars more*: OECD publishing.
- Cota, J. M., FakhriRavari, A., Rowan, M. P., Chung, K. K., Murray, C. K. and Akers, K. S. (2016). Intravenous antibiotic and antifungal agent pharmacokinetic-pharmacodynamic dosing in adults with severe burn injury. *Clinical therapeutics*, 38(9).

- Couet, W., Gregoire, N., Gobin, P., Saulnier, P., Frasca, D., Marchand, S. and Mimos, O. (2011). Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(6), 875-879.
- Cunningham, S., Prasad, A., Collyer, L., Carr, S., Lynn, I. B. and Wallis, C. (2001). Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*, 84(5), 432-433.
- Dai, C., Li, J., Tang, S., Li, J. and Xiao, X. (2014). Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 4075-4085.
- Dai, C., Tang, S., Wang, Y., Velkov, T. and Xiao, X. (2017). Baicalein acts as a nephroprotectant that ameliorates colistin-induced nephrotoxicity by activating the antioxidant defence mechanism of the kidneys and down-regulating the inflammatory response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(9), 2562-2569.
- Daikos, G. L., Tsaousi, S., Tzouveleakis, L. S., Anyfantis, I., Psychogiou, M., Argyropoulou, A., Stefanou, I., Sypsa, V., Miriagou, V. and Nepka, M. (2014). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(4), 2322-2328.
- Davis, S. D., Iannetta, A. and Wedgwood, R. J. (1971). Activity of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*: inhibition by calcium. *Journal of Infectious Diseases*, 124(6), 610-612.
- de Gouw, N. E., Crul, J. F., Vandermeersch, E., Mulier, J. P., van Egmond, J. and Van Aken, H. (1993). Interaction of antibiotics on pipecuronium-induced neuromuscular blockade. *Journal of clinical anesthesia*, 5(3), 212-215.
- Decker, D. A. and Fincham, R. W. (1971). Respiratory arrest in myasthenia gravis with colistimethate therapy. *Archives of neurology*, 25(2), 141-144.
- Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., Huskins, W. C., Paterson, D. L., Fishman, N. O. and Carpenter, C. F. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases*, 44(2), 159-177.
- DeRyke, C. A., Crawford, A. J., Uddin, N. and Wallace, M. R. (2010). Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4503-4505.
- Diao, L. and Meibohm, B. (2013). Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations of therapeutic peptides. *Clinical pharmacokinetics*, 52(10), 855-868.
- Domes, C., Domes, R., Popp, J. r., Pletz, M. W. and Frosch, T. (2017). Ultrasensitive detection of antiseptic antibiotics in aqueous media and human urine using deep UV resonance raman spectroscopy. *Analytical chemistry*, 89(18), 9997-10003.

- Doshi, N. M., Mount, K. L. and Murphy, C. V. (2011). Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 31(12), 1257-1264.
- Drusano, G., Louie, A., MacGowan, A. and Hope, W. (2016). Suppression of emergence of resistance in pathogenic bacteria: keeping our powder dry, part 1. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(3), 1183-1193.
- Duncan, D. (1973). Colistin toxicity. Neuromuscular and renal manifestations. Two cases treated by hemodialysis. *Minnesota medicine*, 56(1), 31-35.
- Durante-Mangoni, E., Signoriello, G., Andini, R., Mattei, A., De Cristoforo, M., Murino, P., Bassetti, M., Malacarne, P., Petrosillo, N. and Galdieri, N. (2013). Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clinical infectious diseases*, 57(3), 349-358.
- ECDC, E. (2009). The bacterial challenge—time to react a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the eu and development of new antibacterial agents. *Solna: ECDC & EMEA Joint Press Release*.
- Edrees, N. E., Galal, A. A., Monaem, A. R. A., Beheiry, R. R. and Metwally, M. M. (2018). Curcumin alleviates colistin-induced nephrotoxicity and neurotoxicity in rats via attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Chemico-biological interactions*, 294, 56-64.
- El-Sayed Ahmed, M. A. E.-G., Zhong, L.-L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y. and Tian, G.-B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerging microbes & infections*, 9(1), 868-885.
- El Chakhtoura, N. G., Saade, E., Iovleva, A., Yasmin, M., Wilson, B., Perez, F. and Bonomo, R. A. (2018). Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward ‘molecularly targeted’ therapy. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(2), 89-110.
- Eljaaly, K., Bidell, M. R., Gandhi, R. G., Alshehri, S., Enani, M. A., Al-Jedai, A. and Lee, T. C. (2021). *Colistin Nephrotoxicity: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
- Evans, M. E., Feola, D. J. and Rapp, R. P. (1999). Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(9), 960-967.
- Falagas, M. E., Bliziotis, I. A. and Tam, V. H. (2007). Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *International journal of antimicrobial agents*, 29(1), 9-25.
- Falagas, M. E., Fragoulis, K. N., Kasiakou, S. K., Sermaidis, G. J. and Michalopoulos, A. (2005). Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(6), 504-507.

- Falagas, M. E. and Kasiakou, S. K. (2006). Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical care*, 10(1), R27.
- Falagas, M. E., Kasiakou, S. K. and Saravolatz, L. D. (2005). Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases*, 40(9), 1333-1341.
- Falagas, M. E., Rafailidis, P. I. and Matthaiou, D. K. (2010). Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. *Drug resistance updates*, 13(4-5), 132-138.
- Fishman, N., America, S. f. H. E. o. and America, I. D. S. o. (2012). Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(4), 322-327.
- Formosa, C., Herold, M., Vidaillac, C., Duval, R. E. and Dague, E. (2015). Unravelling of a mechanism of resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* using atomic force microscopy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(8), 2261-2270.
- Franklin, B. D. and Van Mil, J. (2005). Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 27(3), 137.
- Friedman, N. D., Temkin, E. and Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416-422.
- Gales, A. C., Jones, R. N. and Sader, H. S. (2011). Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2070-2074.
- Gales, A. C., Reis, A. O. and Jones, R. N. (2001). Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *Journal of clinical microbiology*, 39(1), 183-190.
- Garau, J., Nicolau, D. P., Wullt, B. and Bassetti, M. (2014). Antibiotic stewardship challenges in the management of community-acquired infections for prevention of escalating antibiotic resistance. *Journal of global antimicrobial resistance*, 2(4), 245-253.
- Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Jimenez-Jimenez, F., Barrero-Almodovar, A., Garcia-Garmendia, J., Bernabeu-Wittell, M., Gallego-Lara, S. and Madrazo-Osuna, J. (2003). Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clinical Infectious Diseases*, 36(9), 1111-1118.
- Garonzik, S., Li, J., Thamlikitkul, V., Paterson, D., Shoham, S., Jacob, J., Silveira, F., Forrest, A. and Nation, R. (2011). Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study

- provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(7), 3284-3294.
- Gauthier, T. P., Wolowich, W. R., Reddy, A., Cano, E., Abbo, L. and Smith, L. B. (2012). Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(5), 2392-2396.
- Ghल्ली, Z., Hakim, A., Mnif, H., Ayadi, F. M., Zeghal, K., Rebai, T. and Sahnoun, Z. (2013). Evaluation of colistin nephrotoxicity administered at different doses in the rat model. *Renal failure*, 35(8), 1130-1135.
- Gilchrist, M., Wade, P., Ashiru-Oredope, D., Howard, P., Sneddon, J., Whitney, L. and Wickens, H. (2015). Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists. *Infectious diseases and therapy*, 4(1), 51-64.
- Gobin, P., Lemaître, F., Marchand, S., Couet, W. and Olivier, J.-C. (2010). Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(5), 1941-1948.
- Gough, M., Hancock, R. and Kelly, N. M. (1996). Antiendotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infection and immunity*, 64(12), 4922-4927.
- Grégoire, N., Aranzana-Climent, V., Magréault, S., Marchand, S. and Couet, W. (2017). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. *Clinical pharmacokinetics*, 56(12), 1441-1460.
- Grégoire, N., Mimoz, O., Mégarbane, B., Comets, E., Chatelier, D., Lasocki, S., Gauzit, R., Balayn, D., Gobin, P. and Marchand, S. (2014). New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rationale. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(12), 7324-7330.
- Gutiérrez-González, R., Boto, G. and Perez-Zamarrón, A. (2012). Cerebrospinal fluid diversion devices and infection. A comprehensive review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31(6), 889-897.
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Salamanca, E., de Cueto, M., Hsueh, P.-R., Viale, P., Paño-Pardo, J. R., Venditti, M., Tumbarello, M., Daikos, G. and Cantón, R. (2017). Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 17(7), 726-734.
- Guyonnet, J., Manco, B., Baduel, L., Kaltsatos, V., Aliabadi, M. and Lees, P. (2010). Determination of a dosage regimen of colistin by pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modeling for treatment of GIT disease in pigs. *Research in veterinary science*, 88(2), 307-314.
- Hameed, F., Khan, M. A., Muhammad, H., Sarwar, T., Bilal, H. and Rehman, T. U. (2019). Plasmid-mediated mcr-1 gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52.

- Han, W. K. and Bonventre, J. V. (2004). Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Current opinion in critical care*, 10(6), 476-482.
- Hansen, C., Pressler, T. and Høiby, N. (2008). Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(6), 523-530.
- Hassan, S. S., Thomann, C., Ettarh, R. and Ahmad, Z. (2017). Possible protective role of silybin against polymyxin E-induced toxic effect in rat kidneys: A biochemical approach. *Neurourology and urodynamics*, 36(8), 2003-2010.
- He, H., Li, J.-C., Nation, R. L., Jacob, J., Chen, G., Lee, H. J., Tsuji, B. T., Thompson, P. E., Roberts, K. and Velkov, T. (2013). Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(10), 2311-2317.
- Hepler, C. D. (2004). Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(11), 1491-1498.
- Hindler, J. A. and Humphries, R. M. (2013). Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Journal of clinical microbiology*, 51(6), 1678-1684.
- Honore, P. M., Jacobs, R., Lochy, S., De Waele, E., Van Gorp, V., De Regt, J., Martens, G., Joannes-Boyau, O., Boer, W. and Spapen, H. D. (2013). Acute respiratory muscle weakness and apnea in a critically ill patient induced by colistin neurotoxicity: key potential role of hemoadsorption elimination during continuous venovenous hemofiltration. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 6, 107.
- Horcajada, J. P., Sorlí, L., Luque, S., Benito, N., Segura, C., Campillo, N., Montero, M., Esteve, E., Mirelis, B. and Pomar, V. (2016). Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *International journal of antimicrobial agents*, 48(6), 725-727.
- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D. and Govil, D. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41(8), 1411-1423.
- Huttner, B., Haustein, T., Uçkay, I., Renzi, G., Stewardson, A., Schaerrer, D., Agostinho, A., Andreumont, A., Schrenzel, J. and Pittet, D. (2013). Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(10), 2375-2382.
- İpek, M. S., Aktar, F., Okur, N., Celik, M. and Ozbek, E. (2017). Colistin use in critically ill neonates: A case-control study. *Pediatrics & Neonatology*, 58(6), 490-496.

- Irrgang, A., Roschanski, N., Tenhagen, B.-A., Grobbel, M., Skladnikiewicz-Ziemer, T., Thomas, K., Roesler, U. and Kaesbohrer, A. (2016). Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from livestock and food in Germany, 2010–2015. *PloS one*, 11(7).
- Isler, B., Keske, Ş., Aksoy, M., Azap, Ö., Yilmaz, M., Yavuz, S., Aygün, G., Tigen, E., Akalin, H. and Azap, A. (2019). Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(6), 651-653.
- Ito-Kagawa, M. and Koyama, Y. (1980). Selective cleavage of a peptide antibiotic, colistin by colistinase. *The Journal of antibiotics*, 33(12), 1551-1555.
- ja Ko, H., hyok Jeon, M., ju Choo, E., jung Lee, E., hyong Kim, T., Jun, J.-B. and Gil, H.-W. (2011). Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clinical practice*, 117(3), c284-c288.
- Jacobs, M., Gregoire, N., Megarbane, B., Gobin, P., Balayn, D., Marchand, S., Mimos, O. and Couet, W. (2016). Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in critically ill patients with acute renal failure requiring intermittent hemodialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(3), 1788-1793.
- Jajoo, M., Kumar, V., Jain, M., Kumari, S. and Manchanda, V. (2011). Intravenous colistin administration in neonates. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(3), 218-221.
- Jasani, B., Kannan, S., Nanavati, R., Gogtay, N. J. and Thatte, U. (2016). An audit of colistin use in neonatal sepsis from a tertiary care centre of a resource-limited country. *The Indian journal of medical research*, 144(3), 433.
- Javan, A. O., Shokouhi, S. and Sahraei, Z. (2015). A review on colistin nephrotoxicity. *European journal of clinical pharmacology*, 71(7), 801-810.
- Jayol, A., Nordmann, P., Brink, A. and Poirel, L. (2015). Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(5), 2780-2784.
- Jiang, S.-S., Liu, M.-C., Teng, L.-J., Wang, W.-B., Hsueh, P.-R. and Liaw, S.-J. (2010). *Proteus mirabilis* *pmrI*, an *RppA*-regulated gene necessary for polymyxin B resistance, biofilm formation, and urothelial cell invasion. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(4), 1564-1571.
- Jitmuang, A., Nation, R. L., Koomanachai, P., Chen, G., Lee, H. J., Wasuwattakul, S., Sritippayawan, S., Li, J., Thamlikitkul, V. and Landersdorfer, C. B. (2015). Extracorporeal clearance of colistin methanesulphonate and formed colistin in end-stage renal disease patients receiving intermittent haemodialysis: implications for dosing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(6), 1804-1811.
- Johansen, H. K., Moskowitz, S. M., Ciofu, O., Pressler, T. and Høiby, N. (2008). Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(5), 391-397.
- John, E., Bennett, R. and Blaser, M. (2015). Polymyxins (polymyxin B and colistin). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8, 549-555.

- Jung, S., Chung, E. K., Jun, M. S., Son, E. S. and Rhie, S. J. (2019). Differences in colistin administration and bacterial and treatment outcomes in critically ill patients. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11.
- Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'Grady, N. P., Bartlett, J. G. and Carratalà, J. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*, 63(5), e61-e111.
- Kang, J.-S. and Lee, M.-H. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*, 24(1), 1.
- Karabinis, A., Paramythiotou, E., Mylona-Petropoulou, D., Kalogeromitros, A., Katsarelis, N., Kontopidou, F., Poularas, I. and Malamou-Lada, H. (2004). Colistin for Klebsiella pneumoniae—associated sepsis. *Clinical infectious diseases*, 38(1), e7-e9.
- Karaiskos, I., Friberg, L. E., Galani, L., Ioannidis, K., Katsouda, E., Athanassa, Z., Paskalis, H. and Giamarellou, H. (2016). Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *International journal of antimicrobial agents*, 48(3), 337-341.
- Karaiskos, I., Friberg, L. E., Pontikis, K., Ioannidis, K., Tsagkari, V., Galani, L., Kostakou, E., Baziaka, F., Paskalis, C. and Koutsoukou, A. (2015). Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(12), 7240-7248.
- Karaiskos, I., Galani, L., Baziaka, F. and Giamarellou, H. (2013). Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *International journal of antimicrobial agents*, 41(6), 499-508.
- Karaiskos, I. and Giamarellou, H. (2014). Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(10), 1351-1370.
- Karaiskos, I., Souli, M., Galani, I. and Giamarellou, H. (2017). Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 13(1), 59-71.
- Karvanen, M. (2013). *Optimization of colistin dosage in the treatment of multiresistant gram-negative infections*. Acta Universitatis Upsaliensis,
- Kassamali, Z., Rotschafer, J. C., Jones, R. N., Prince, R. A. and Danziger, L. H. (2013). Polymyxins: wisdom does not always come with age. *Clinical infectious diseases*, 57(6), 877-883.
- Katip, W., Meechoui, M., Thawornwittayakom, P., Chinwong, D. and Oberdorfer, P. (2019). Efficacy and safety of high loading dose of colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a prospective cohort study. *Journal of intensive care medicine*, 34(11-12), 996-1002.

- Katz, E. and Demain, A. L. (1977). The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions. *Bacteriological reviews*, 41(2), 449.
- Kdigo, A. (2012). Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International. Supplement*, 2(1), 1-138.
- Kim, B.-N., Peleg, A. Y., Lodise, T. P., Lipman, J., Li, J., Nation, R. and Paterson, D. L. (2009). Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *The Lancet infectious diseases*, 9(4), 245-255.
- Kim, J., Lee, K.-H., Yoo, S. and Pai, H. (2009). Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International journal of antimicrobial agents*, 34(5), 434-438.
- Koch-Weser, J., SIDEL, V. W., FEDERMAN, E. B., KANAREK, P., FINER, D. C. and EATON, A. E. (1970). Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Annals of internal medicine*, 72(6), 857-868.
- Koyama, Y. (1950). A new antibiotic 'colistin' produced by spore-forming soil bacteria. *J. Antibiot.*, 3, 457-458.
- Kremer, J. M., Wilting, J. and Janssen, L. (1988). Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacological reviews*, 40(1), 1-47.
- Kubikowski, P. and Szreniawski, Z. (1963). THE MECHANISM OF THE NEUROMUSCULAR BLOCKADE BY ANTIBIOTICS. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 146, 549-560.
- Kurekci, C., Aydin, M., Nalbantoglu, O. U. and Gundogdu, A. (2018). First report of *Escherichia coli* carrying the mobile colistin resistance gene *mcr-1* in Turkey. *Journal of global antimicrobial resistance*, 15, 169.
- Kwon, J.-A., Lee, J. E., Huh, W., Peck, K. R., Kim, Y.-G., Kim, D. J. and Oh, H. Y. (2010). Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *International journal of antimicrobial agents*, 35(5), 473-477.
- Landersdorfer, C. B. and Nation, R. L. (2015). *Colistin: how should it be dosed for the critically ill?* Paper presented at the Seminars in respiratory and critical care medicine.
- Landersdorfer, C. B., Wang, J., Wirth, V., Chen, K., Kaye, K. S., Tsuji, B. T., Li, J. and Nation, R. L. (2018). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(2), 462-468.
- Le Brun, P., De Boer, A., Mannes, G., De Fraiture, D., Brimicombe, R., Touw, D., Vinks, A., Frijlink, H. and Heijerman, H. (2002). Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2: inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54(1), 25-32.

- Lee, C.-S. (2014). Therapy of infections due to carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Infection & chemotherapy*, 46(3), 149-164.
- Lee, J.-Y., Choi, M.-J., Choi, H. J. and Ko, K. S. (2016). Preservation of acquired colistin resistance in Gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(1), 609-612.
- Lee, J.-Y. and Ko, K. S. (2014). Mutations and expression of PmrAB and PhoPQ related with colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 78(3), 271-276.
- Lee, J.-Y., Na, I. Y., Park, Y. K. and Ko, K. S. (2014). Genomic variations between colistin-susceptible and-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and their effects on colistin resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(5), 1248-1256.
- Lee, J., Han, S., Jeon, S., Hong, T., Song, W., Woo, H. and Yim, D.-S. (2013). Population pharmacokinetic analysis of colistin in burn patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(5), 2141-2146.
- Lenhard, J. R., Nation, R. L. and Tsuji, B. T. (2016). Synergistic combinations of polymyxins. *International journal of antimicrobial agents*, 48(6), 607-613.
- Li, J., Coulthard, K., Milne, R., Nation, R. L., Conway, S., Peckham, D., Etherington, C. and Turnidge, J. (2003). Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(6), 987-992.
- Li, J., Nation, R. L., Turnidge, J. D., Milne, R. W., Coulthard, K., Rayner, C. R. and Paterson, D. L. (2006). Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet infectious diseases*, 6(9), 589-601.
- Li, J., Turnidge, J., Milne, R., Nation, R. L. and Coulthard, K. (2001). In Vitro Pharmacodynamic Properties of Colistin and Colistin Methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(3), 781-785.
- Lim, L. M., Ly, N., Anderson, D., Yang, J. C., Macander, L., Jarkowski III, A., Forrest, A., Bulitta, J. B. and Tsuji, B. T. (2010). Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 30(12), 1279-1291.
- Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L.-X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B. and Huang, X. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet infectious diseases*, 16(2), 161-168.
- Loho, T. and Dharmayanti, A. (2015). Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant Gram-negative infections. *Acta Medica Indonesiana*, 47(2).
- Lopez-Cortes, L., Cisneros, J., Fernandez-Cuenca, F., Bou, G., Tomas, M., Garnacho-Montero, J., Pascual, A., Martinez-Martinez, L., Vila, J. and Pachon, J. (2014). Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant

- Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(11), 3119-3126.
- Lora-Tamayo, J., Murillo, O. and Ariza, J. (2019). Clinical Use of colistin in biofilm-associated infections. *Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside*, 181-195.
- Lu, Q., Luo, R., Bodin, L., Yang, J., Zahr, N., Aubry, A., Golmard, J.-L. and Rouby, J.-J. (2012). Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 117(6), 1335-1347.
- Lu, X., Chan, T., Xu, C., Zhu, L., Zhou, Q. T., Roberts, K. D., Chan, H.-K., Li, J. and Zhou, F. (2016). Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 403-412.
- Ly, N. S., Yang, J., Bulitta, J. B. and Tsuji, B. T. (2012). Impact of two-component regulatory systems PhoP-PhoQ and PmrA-PmrB on colistin pharmacodynamics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(6), 3453-3456.
- Ma, Z., Wang, J., Nation, R. L., Li, J., Turnidge, J. D., Coulthard, K. and Milne, R. W. (2009). Renal disposition of colistin in the isolated perfused rat kidney. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(7), 2857-2864.
- MacVane, S. H. (2017). Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on gram-negative bacterial infections. *Journal of Intensive Care Medicine*, 32(1), 25-37.
- Marchaim, D., Chopra, T., Pogue, J. M., Perez, F., Hujer, A. M., Rudin, S., Endimiani, A., Navon-Venezia, S., Hothi, J. and Slim, J. (2011). Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(2), 593-599.
- Marchand, S., Frat, J.-P., Petitpas, F., Lemaître, F., Gobin, P., Robert, R., Mimoz, O. and Couet, W. (2010). Removal of colistin during intermittent haemodialysis in two critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(8), 1836-1837.
- Markantonis, S., Markou, N., Foustieri, M., Sakellaridis, N., Karatzas, S., Alamanos, I., Dimopoulou, E. and Baltopoulos, G. (2009). Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(11), 4907-4910.
- Markou, N., Apostolakis, H., Koumoudiou, C., Athanasiou, M., Koutsoukou, A., Alamanos, I. and Gregorakis, L. (2003). Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical care*, 7(5), R78.
- Markou, N., Foustieri, M., Markantonis, S. L., Zidianakis, B., Hroni, D., Boutzouka, E. and Baltopoulos, G. (2012). Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2459-2462.
- Markou, N., Markantonis, S. L., Dimitrakis, E., Panidis, D., Boutzouka, E., Karatzas, S., Rafailidis, P., Apostolakis, H. and Baltopoulos, G. (2008). Colistin serum

- concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clinical therapeutics*, 30(1), 143-151.
- McQuillen, M., Cantor, H. and O'Rourke, J. (1967). Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Transactions of the American Neurological Association*, 92, 163.
- Mendes, C. A. C. and Burdmann, E. A. (2009). Polymyxins-a review focusing on their nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55(6), 752-759.
- Messina, A., Brink, A., Richards, G. and Van Vuuren, S. (2018). Opportunities to optimise colistin stewardship in hospitalised patients in South Africa: Results of a multisite utilisation audit. *South African Medical Journal*, 108(1), 28-32.
- Michalopoulos, A. and Falagas, M. E. (2008). Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical care clinics*, 24(2), 377-391.
- Michalopoulos, A. S., Karatza, D. C. and Gregorakos, L. (2011). Pharmacokinetic evaluation of colistin sodium. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(2), 245-255.
- Mohamed, A. F., Karaikos, I., Plachouras, D., Karvanen, M., Pontikis, K., Jansson, B., Papadomichelakis, E., Antoniadou, A., Giamarellou, H. and Armaganidis, A. (2012). Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(8), 4241-4249.
- Muller, A. E., Huttner, B. and Huttner, A. (2018). Therapeutic drug monitoring of beta-lactams and other antibiotics in the intensive care unit: which agents, which patients and which infections? *Drugs*, 78(4), 439-451.
- Mutasim Elimam, M., Wagiealla Shantier, S., Ahmed Gadkariem, E. and Awadalla Mohamed, M. (2015). Derivative spectrophotometric methods for the analysis and stability studies of colistin sulphate. *Journal of Chemistry*, 2015.
- Nakwan, N., Usaha, S., Chokephaibulkit, K., Villani, P., Regazzi, M. and Imberti, R. (2016). Pharmacokinetics of colistin following a single dose of intravenous colistimethate sodium in critically ill neonates. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(11), 1211-1214.
- Nation, R. L., Garonzik, S. M., Li, J., Thamlikitkul, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Paterson, D. L., Turnidge, J. D., Forrest, A. and Silveira, F. P. (2016). Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clinical infectious diseases*, 62(5), 552-558.
- Nation, R. L., Garonzik, S. M., Thamlikitkul, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Forrest, A., Paterson, D. L., Li, J. and Silveira, F. P. (2017). Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clinical infectious diseases*, 64(5), 565-571.
- Nation, R. L. and Li, J. (2009). Colistin in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases*, 22(6), 535.

- Nation, R. L., Li, J., Cars, O., Couet, W., Dudley, M. N., Kaye, K. S., Mouton, J. W., Paterson, D. L., Tam, V. H. and Theuretzbacher, U. (2014). Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clinical infectious diseases*, 58(1), 139-141.
- Nation, R. L., Li, J., Cars, O., Couet, W., Dudley, M. N., Kaye, K. S., Mouton, J. W., Paterson, D. L., Tam, V. H. and Theuretzbacher, U. (2015). Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *The Lancet infectious diseases*, 15(2), 225-234.
- Newton, B. (1956). The properties and mode of action of the polymyxins. *Bacteriological reviews*, 20(1), 14.
- Niks, M., Hanzen, J., Ohlasova, D., Rovná, D., Purgelová, A., Szövényiová, Z. and Vaculikova, A. (2004). Multiresistant nosocomial bacterial strains and their "in vitro" susceptibility to chloramphenicol and colistin. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 10(3), 124-129.
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev. Antimicrob. Resist*, 20, 1-16.
- Olaitan, A. O., Morand, S. and Rolain, J.-M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in microbiology*, 5, 643.
- Oren, I., Sprecher, H., Finkelstein, R., Hadad, S., Neuberger, A., Hussein, K., Raz-Pasteur, A., Lavi, N., Saad, E. and Henig, I. (2013). Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial. *American journal of infection control*, 41(12), 1167-1172.
- Ortwine, J. K., Kaye, K. S., Li, J. and Pogue, J. M. (2015). Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(1), 11-16.
- Özger, H. S., Fakıoğlu, D. M., Erbay, K., Albayrak, A. and Hızıl, K. (2020). Inappropriate use of antibiotics effective against gram positive microorganisms despite restrictive antibiotic policies in ICUs: a prospective observational study. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-7.
- Özkarakaş, H., KÖSE, I., Zincircioğlu, Ç., Ersan, S., Ersan, G., Şenoğlu, N., Köse, Ş. and Erbay, R. H. (2017). Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity and mortality in critically ill patients. *Turkish journal of medical sciences*, 47(4), 1165-1172.
- Pacheco, T., Bustos, R.-H., González, D., Garzón, V., García, J.-C. and Ramírez, D. (2019). An approach to measuring colistin plasma levels regarding the treatment of multidrug-resistant bacterial infection. *Antibiotics*, 8(3), 100.
- Park, Y. K., Choi, J. Y., Shin, D. and Ko, K. S. (2011). Correlation between overexpression and amino acid substitution of the PmrAB locus and colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*, 37(6), 525-530.

- Paul, M., Daikos, G. L., Durante-Mangoni, E., Yahav, D., Carmeli, Y., Benattar, Y. D., Skiada, A., Andini, R., Eliakim-Raz, N. and Nutman, A. (2018). Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 18(4), 391-400.
- Perkins, R. L. (1964). Apnea with intramuscular colistin therapy. *Jama*, 190(5), 421-424.
- Peterson, A., Hancock, R. and McGroarty, E. (1985). Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of bacteriology*, 164(3), 1256-1261.
- Phe, K., Lee, Y., McDanel, P. M., Prasad, N., Yin, T., Figueroa, D. A., Musick, W. L., Cottreau, J. M., Hu, M. and Tam, V. H. (2014). In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(5), 2740-2746.
- Plachouras, D., Karvanen, M., Friberg, L., Papadomichelakis, E., Antoniadou, A., Tsangaris, I., Karaikos, I., Poulakou, G., Kontopidou, F. and Armaganidis, A. (2009). Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3430-3436.
- Pogue, J. M., Lee, J., Marchaim, D., Yee, V., Zhao, J. J., Chopra, T., Lephart, P. and Kaye, K. S. (2011). Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical infectious diseases*, 53(9), 879-884.
- Poirel, L., Jayol, A. and Nordmann, P. (2017). Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clinical microbiology reviews*, 30(2), 557-596.
- Poirel, L. and Nordmann, P. (2016). Emerging plasmid-encoded colistin resistance: the animal world as the culprit? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(8), 2326-2327.
- Pontikis, K., Karaikos, I., Bastani, S., Dimopoulos, G., Kalogirou, M., Katsiari, M., Oikonomou, A., Poulakou, G., Roilides, E. and Giamarellou, H. (2014). Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *International journal of antimicrobial agents*, 43(1), 52-59.
- Poudyal, A., Howden, B. P., Bell, J. M., Gao, W., Owen, R. J., Turnidge, J. D., Nation, R. L. and Li, J. (2008). In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1311-1318.
- Pruszkowski, K. A. (2021). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents in Burn Patients. *Surgical Infections*, 22(1), 77-82.
- RAHMAN, M. and Ahmad, S. (2019). 549. First Report for Emergence of Chromosomal Borne Colistin Resistance Gene *mcr-1* in a Clinical *Acinetobacter Baumannii* Isolates from India. Paper presented at the Open Forum Infectious Diseases.

- Rastogi, N., Henrotte, J.-G. and David, H. L. (1987). Colistin (polymyxin E)-induced cell leakage in *Mycobacterium aurum*. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, 263(4), 548-551.
- Rastogi, N., Potar, M.-C., Henrotte, J.-G., Franck, G. and David, H. L. (1988). Further studies on colistin (polymyxin E)-induced cell leakage in mycobacteria: Mg^{++} efflux in *Mycobacterium avium* and its effects on drug-susceptibility. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, 268(2), 251-258.
- Ratjen, F., Rietschel, E., Kasel, D., Schwiertz, R., Starke, K., Beier, H., Van Koningsbruggen, S. and Grasemann, H. (2006). Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(2), 306-311.
- Rattanaumpawan, P., Ungprasert, P. and Thamlikitkul, V. (2011). Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Journal of Infection*, 62(2), 187-190.
- Reed, M. D., Stern, R. C., O'Riordan, M. A. and Blumer, J. L. (2001). The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41(6), 645-654.
- Reina, R., Estenssoro, E., Sáenz, G., Canales, H. S., Gonzalvo, R., Vidal, G., Martins, G., Neves, A. D., Santander, O. and Ramos, C. (2005). Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 31(8), 1058-1065.
- Rhodes, N. J., Cruce, C. E., O'Donnell, J. N., Wunderink, R. G. and Hauser, A. R. (2018). Resistance trends and treatment options in gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Current infectious disease reports*, 20(2), 3.
- Rhouma, M., Beaudry, F., Thériault, W., Bergeron, N., Laurent-Lewandowski, S., Fairbrother, J. M. and Letellier, A. (2015). Gastric stability and oral bioavailability of colistin sulfate in pigs challenged or not with *Escherichia coli* O149: F4 (K88). *Research in veterinary science*, 102, 173-181.
- Rhouma, M., Beaudry, F., Theriault, W. and Letellier, A. (2016). Colistin in pig production: chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1789.
- Richardson, L. A. (2017). Understanding and overcoming antibiotic resistance. *PLoS biology*, 15(8), e2003775.
- Rigatto, M. H., Oliveira, M. S., Perdigão-Neto, L. V., Levin, A. S., Carrilho, C. M., Tanita, M. T., Tuon, F. F., Cardoso, D. E., Lopes, N. T. and Falci, D. R. (2016). Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(4), 2443-2449.
- Rodvold, K. A., George, J. M. and Yoo, L. (2011). Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid. *Clinical pharmacokinetics*, 50(10), 637-664.

- Rojas, L. J., Salim, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Marshall, S. and Rudin, S. D. (2017). Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clinical infectious diseases*, 64(6), 711-718.
- Rottbøll, L. A. H. and Friis, C. (2016). Penetration of antimicrobials to pulmonary epithelial lining fluid and muscle and impact of drug physicochemical properties determined by microdialysis. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 78, 58-65.
- Sabawala, P. B. and Dillon, J. B. (1959). The action of some antibiotics on the human intercostal nerve-muscle complex. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 20(5), 659-668.
- Sahbudak Bal, Z., Kamit Can, F., Yazici, P., Berna Anil, A., Duyu, M., Yilmaz Ciftoglu, D., Nisel Yilmaz, O., Cilli, F. and Karapinar, B. (2018). The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: Results from two reference hospitals and review of literature.
- Schindler, P. R. and Teuber, M. (1975). Action of polymyxin B on bacterial membranes: morphological changes in the cytoplasm and in the outer membrane of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 8(1), 95-104.
- Schuster, A., Haliburn, C., Döring, G., Goldman, M. H. and Group, F. S. (2013). Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*, 68(4), 344-350.
- Shields, R. K., Anand, R., Clarke, L. G., Paronish, J. A., Weirich, M., Perone, H., Kieserman, J., Freedy, H., Andrzejewski, C. and Bonilla, H. (2017). Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PloS One*, 12(3), e0173286.
- Sirijatuphat, R., Limmahakhun, S., Sirivatanauksorn, V., Nation, R. L., Li, J. and Thamlikitkul, V. (2015). Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(6), 3224-3232.
- Sirijatuphat, R. and Thamlikitkul, V. (2014). Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(9), 5598-5601.
- Sivanesan, S. S., Azad, M. A., Schneider, E. K., Ahmed, M. U., Huang, J., Wang, J., Li, J., Nation, R. L. and Velkov, T. (2017). Gelofusine ameliorates colistin-induced nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(12), e00985-00917.
- Smith, N. M., Bulman, Z. P., Sieron, A. O., Bulitta, J. B., Holden, P. N., Nation, R. L., Li, J., Wright, G. D. and Tsuji, B. T. (2017). Pharmacodynamics of dose-escalated 'front-loading' polymyxin B regimens against polymyxin-resistant mcr-1-harboring *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(8), 2297-2303.

- Sorlí, L., Luque, S., Grau, S., Berenguer, N., Segura, C., Montero, M. M., Álvarez-Lerma, F., Knobel, H., Benito, N. and Horcajada, J. P. (2013). Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC infectious diseases*, 13(1), 380.
- Sorlí, L., Luque, S., Segura, C., Campillo, N., Montero, M., Esteve, E., Herrera, S., Benito, N., Alvarez-Lerma, F. and Grau, S. (2017). Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC infectious diseases*, 17(1), 11.
- Spapen, H., Jacobs, R., Van Gorp, V., Troubleyn, J. and Honoré, P. M. (2011a). Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 1(1), 14.
- Spapen, H., Jacobs, R., Van Gorp, V., Troubleyn, J. and Honoré, P. M. (2011b). Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 1(1), 1-7.
- Srinivasan, V. B. and Rajamohan, G. (2013). KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(9), 4449-4462.
- Storm, D. R., Rosenthal, K. S. and Swanson, P. E. (1977). Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annual review of biochemistry*, 46(1), 723-763.
- Tamma, P. D., Newland, J. G., Pannaraj, P. S., Metjian, T. A., Banerjee, R., Gerber, J. S., Weissman, S. J., Beekmann, S. E., Polgreen, P. M. and Hersh, A. L. (2013). The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(1), 17.
- Tange, S. M., Grey, V. L. and Senécal, P. E. (1994). Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 34(3), 200-214.
- Tascini, C., Gemignani, G., Palumbo, F., Leonildi, A., Tedeschi, A., Lambelet, P., Lucarini, A., Piaggese, A. and Menichetti, F. (2006). Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *Journal of chemotherapy*, 18(6), 648-651.
- Teillant, A., Gandra, S., Barter, D., Morgan, D. J. and Laxminarayan, R. (2015). Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *The Lancet infectious diseases*, 15(12), 1429-1437.
- Tekgunduz, K. S., Kara, M., Caner, I. and Demirelli, Y. (2015). Safety and efficacy of intravenous colistin in neonates with culture proven sepsis. *Iranian journal of pediatrics*, 25(4).

- Temocin, F., Erdinc, S., Tulek, N., Demirelli, M., Bulut, C. and Ertem, G. (2015). Incidence and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 68(4), 318-320.
- Testing, E. C. o. A. S. (2015). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. In: Växjö, Sweden.
- Testing, E. C. o. A. S. (2016). Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Växjö, Sweden*: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf.
- Trebosc, V., Gartenmann, S., Tötzl, M., Lucchini, V., Schellhorn, B., Pieren, M., Lociuoro, S., Gitzinger, M., Tigges, M. and Bumann, D. (2019). Dissecting colistin resistance mechanisms in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *MBio*, 10(4).
- Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., Paul, M., Daikos, G. L., Forrest, A., Giacobbe, D. R., Viscoli, C., Giamarellou, H. and Karaiskos, I. (2019). International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(1), 10-39.
- Tumbarello, M., De Pascale, G., Trecarichi, E. M., De Martino, S., Bello, G., Maviglia, R., Spanu, T. and Antonelli, M. (2013). Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*, 144(6), 1768-1775.
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Losito, A. R., Bartoletti, M., Del Bono, V. and Corcione, S. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2133-2143.
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., Spanu, T., Ambretti, S., Ginocchio, F. and Cristini, F. (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases*, 55(7), 943-950.

- Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M. and Whitley, R. J. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases*, 39(9), 1267-1284.
- Tunkel, A. R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., van de Beek, D., Bleck, T. P., Garton, H. J. and Zunt, J. R. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clinical infectious diseases*, 64(6), e34-e65.
- Tuon, F. F., Rigatto, M. H., Lopes, C. K., Kamei, L. K., Rocha, J. L. and Zavascki, A. P. (2014). Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *International journal of antimicrobial agents*, 43(4), 349-352.
- Udy, A. A., Roberts, J. A., Lipman, J. and Blot, S. (2018). The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 123, 65-74.
- Vaara, M. (2010). Polymyxins and their novel derivatives. *Current opinion in microbiology*, 13(5), 574-581.
- Valachis, A., Samonis, G. and Kofteridis, D. P. (2015). The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Critical care medicine*, 43(3), 527-533.
- Vardakas, K. Z., Voulgaris, G. L., Samonis, G. and Falagas, M. E. (2018). Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*, 51(1), 1-9.
- Vazin, A., Birjand, M. M. and Darake, M. (2018). Evaluation of vancomycin therapy in the adult ICUs of a teaching hospital in southern Iran. *Drug, healthcare and patient safety*, 10, 21.
- Vazin, A., Karimzadeh, I., Zand, A., Hatami-Mazinani, N. and Firouzabadi, D. (2017). Evaluating adherence of health-care team to standard guideline of colistin use at intensive care units of a referral hospital in Shiraz, Southwest of Iran. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(3), 391.
- Velkov, T., Thompson, P. E., Nation, R. L. and Li, J. (2010). Structure– activity relationships of polymyxin antibiotics. *Journal of medicinal chemistry*, 53(5), 1898-1916.
- Volkow-Fernández, P., Rodríguez, C. F. and Cornejo-Juárez, P. (2012). Intravesical colistin irrigation to treat multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* urinary tract infection: a case report. *Journal of medical case reports*, 6(1), 426.
- Walia, K., Ohri, V. and Mathai, D. (2015). Antimicrobial stewardship programme (AMSP) practices in India. *The Indian journal of medical research*, 142(2), 130.

- Wang, J., Niu, H., Wang, R. and Cai, Y. (2019). Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*, 53(4), 383-400.
- Wang, X., Wang, Y., Zhou, Y., Li, J., Yin, W., Wang, S., Zhang, S., Shen, J., Shen, Z. and Wang, Y. (2018). Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 1-9.
- Webb, A. and Dodd, M. (1997). Nebulised antibiotics for adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 52(Suppl 2), S69.
- Wenzler, E., Fraidenburg, D. R., Scardina, T. and Danziger, L. H. (2016). Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), 581-632.
- Wootton, M., Holt, H. and Macgowan, A. (2005). Development of a novel assay method for colistin sulphomethate. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(3), 243-244.
- Xavier, B. B., Lammens, C., Ruhal, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H. and Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *EuroSurveillance Monthly*, 21(27), 30280.
- Yang, Y.-Q., Li, Y.-X., Lei, C.-W., Zhang, A.-Y. and Wang, H.-N. (2018). Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7), 1791-1795.
- Yapa, S. W., Li, J., Patel, K., Wilson, J. W., Dooley, M. J., George, J., Clark, D., Poole, S., Williams, E. and Porter, C. J. (2014). Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(5), 2570-2579.
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., Zhang, R., Walsh, T. R., Shen, J. and Wang, Y. (2017). Erratum for Yin et al., "Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*". *MBio*, 8(4), e01166-01117.
- Zavascki, A. P. and Nation, R. L. (2017). Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(3), e02319-02316.
- Zhao, M., Bulman, Z. P., Lenhard, J. R., Satlin, M. J., Kreiswirth, B. N., Walsh, T. J., Marrocco, A., Bergen, P. J., Nation, R. L. and Li, J. (2017). Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: a 'treasure trove' combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 1985-1990.
- Ziaka, M., Markantonis, S. L., Fousteri, M., Zygoulis, P., Panidis, D., Karvouniaris, M., Makris, D. and Zakynthinos, E. (2013). Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(4), 1938-1940.

- Zusman, O., Altunin, S., Koppel, F., Dishon Benattar, Y., Gedik, H. and Paul, M. (2016). Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 29-39.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

12.02.2020

Sayın *Prof. Dr. S. Gülin Aygün*
Proje Yürütücüsü *B. Kemoz*

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Şubat 2020 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

EK-1.(devam)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Uygunluğunun Değerlendirilmesinde Klinik Eczacının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ofisi Kat 6 06500 Beşevler-Ankara
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Ş. Gülbin AYGENCEL BIKMAZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı – Yoğun Bakım BD / G Ü T F			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☒		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

EK-1.(devam)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Uygunluğunun Değerlendirilmesinde Klinik Eczacının Rolü						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.01.2020	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☒	Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.01.2020	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU	13.01.2020	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☒	Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama					
	SIGORTA	☐						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	13.01.2020 Ver No:1.0					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	İLAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 160	Tarih: 10.02.2020						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmako. Bİ Dr	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast. AD Ç. Met. Bes BD	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	E ☒ H ☐		

EK-1.(devam)

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD	G Ü T F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD	G Ü T F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD Tıbbi Onkoloji BD	G Ü T F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Aylın SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD	G Ü T F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD	G Ü T F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD	G Ü T F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD	G Ü T F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr Öğr. Üyesi A. Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD	G Ü T F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araştır. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
I. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

- Araştırma ile İlişkisi
- Toplantıda Bulunma

EK-2. TİTCK Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

25.02.2020

Sayın Prof. Dr. Şahender Gülbin AYGENCEL BIKMAZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı
ANKARA

- İlgi: a) Kurum evrak kayıt 29.01.2020 tarihli, E.53432 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 17.02.2020 tarihli, E.88455 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen gözlemsel çalışmaya ait başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Çalışmanın Adı:	Yoğun bakım ünitesinde kolistin kullanımının uygunluğunun değerlendirilmesinde klinik eczacının rolü
Koordinatör:	Prof. Dr. Şahender Gülbin AYGENCEL BIKMAZ
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

EK-2.(devam)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	13.01.2020	1.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	13.01.2020	1.0
Olgu Rapor Formu	13.01.2020	2.0
Bütçe	13.01.2020	-
Etik Kurul Kararı	10.02.2020	160

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımınızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

EK-3. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Hasta Ad-Soyadı		Dosya Numarası	
Yaş		Cinsiyet	
Kilo		Yoğun Bakım Yatış günü	
İdeal Kilo		Hastane Yatış günü	
Boy		Yatış APACHE Skoru	
VKİ		Yoğun Bakım Adı	

Komorbid Hastalıklar

☐	Kardiyovasküler hastalık	☐	Hipertansiyon
☐	KOAH	☐	Kronik böbrek hastalığı
☐	Astım	☐	Kronik karaciğer hastalığı
☐	Diabetes mellitus	☐	Nöropsikiyatrik hastalık
☐	Solid organ malignitesi	☐	
☐	Diğer.....		

Biyokimyasal Parametreler

	1.Gün	2. Gün	3.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün
Kreatinin						
BUN						
GFR						
Kreatinin Klirensi						
CRP						
Prokalsitonin						
Albumin						
Hemoglobin						
Hemotokrit						
Lökosit						
Laktat						
PLT						

Endikasyon

Sepsis	☐	Pnömoni	☐
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	☐	İdrar Yolu Enfeksiyonu	☐
Peritonit	☐	Diğer	☐

Tedavinin Türü

Empirik		
Belirlenen Mikroorganizmaya Göre Tedavi Alanlar	Acinetobacter baumannii	O
	Pseudomonas aeruginosa	O
	Klebsiella pneumoniae	O
İnhale Kullanım Var mı?	O Evet	O Hayır

Ek-3.(devam)

Birlikte Kullanılan Antimikrobiyaller					
1. Gün	2. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün

Birlikte Kullanılan İlaçlar					
1.Gün	2. Gün	3. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün

Kolistin İlaç-İlaç Etkileşimleri
Eczacı Notları

EK-3.(devam)

Yoğun Bakımlarda Kolistin Kullanımının Uygunluğunun Değerlendirilmesi							
	0.Gün	1.Gün	2.Gün	3.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün
Hazırlama metodu uygun mu?	O Evet	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	O Hayır						
Yükleme dozu uygun mu?	O Evet	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	O Hayır						
İdame dozu başlama zaman aralığı uygun mu?	O Evet	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	O Hayır						
İdame dozu normal böbrek fonksiyonuna sahip hastada uygun mu?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır
İdame dozu aralıklı hemodiyaliz hastalarında uygun mu?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır
İdame dozu sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda uygun mu?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır
Kreatinin klirensine göre hastanın renal fonksiyon takibi yapılmış mı?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır
Kolistin nefrotoksisite si geliştiğinde doz ayarı yapılmış mı?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır
Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı var mı?	☒	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet	O Evet
		O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır	O Hayır

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ALBAYRAK, Aslınur
Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Klinik Eczacılık A.B.D	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2018-Devam Ediyor	Gazi Üniversitesi Klinik Eczacılık A.B.D	Devam Ediyor

Yabancı Dil

İngilizce (İleri)

Yayınlar

Fakıoğlu DM., Altun B., Albayrak A. (2019). Streptomycin induced ototoxicity in patient with Brucellosis. Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports, 27(2), 99-102.

Albayrak, A., Acartürk, F. (2020). Mikrobiyal Biyofilm Kontrolünde Lipozom Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemler. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 9(1), 77-89.

Albayrak, A., Fakioğlu, D. M., Şenol, E. (2020). Meropenem, rifampicin and gentamicin combination therapy in a patient with complicated urinary tract infection caused by extreme drug-resistant *P. aeruginosa*. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 27(2), 121-122.

Özger, H. S., Fakioğlu, D. M., Erbay, K., Albayrak, A., Hızıl, K. (2020). Inappropriate use of antibiotics effective against gram positive microorganisms despite restrictive antibiotic policies in ICUs: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 20, 1-7.

Albayrak, A., Akkuzu, E., Karahalil, B. (2021). The impact of antimicrobial use on potential major drug-drug interactions in the pediatric intensive care unit patients at University Hospital, Turkey. *Minerva Pediatrics*. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.21.06173-9>

Albayrak A., Karahalil B. “Obez Çocuklarda Farmakokinetik Değişiklikler ve İlaç Dozuna Etkileri” *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi* (Kabul edildi).

Özger HS., Albayrak A., Fakioğlu DM., Yurtal Ö., Dizbay M. “Evaluation of the Effect of Antibiotics on Drug-Drug Interaction In Cancer Patients” *İstanbul Journal of Pharmacy* (Değerlendirme Aşamasında).

Albayrak., A., Karakaş., N. M., Karahalil, B. “Evaluation of Parental Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children in a Tertiary Care Hospital in Turkey” *BMC Pediatrics* (Değerlendirme aşamasında).

Kitap Bölümü

Albayrak A., Karahalil B. (2020). Sağlık Bilimlerinde Farklı Alanlar ve Sorunlara Bakış, Yeni Antifungal İlaçlar. (Birinci Baskı). Türkiye: İksad Yayınevi, 15-39.

Albayrak A., Karahalil B. (2020). Sağlık Bilimlerinde Farklı Alanlar ve Sorunlara Bakış, Sepsis Ve Septik Şokta Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik Ve Farmakodinamiği. (Birinci Baskı). Türkiye: İksad Yayınevi, 217-243.

Bildiriler

Yurtal Ö., Fakioğlu D.M., Albayrak A., Özger HS., Üner A., “Onkoloji Servisinde 5HT-3 Antagonist İlişkili İlaç-İlaç Etkileşimleri” *Ulusal 23.Kanser Kongresi* 17-19 Nisan 2019, Antalya/Türkiye.

Özger HS., Topuz D., Erbay K., Albayrak A., Hızal K., “Yoğun Bakımlarda Ulusal Antibiyotik Kısıtlama Politikası Altında Gram Pozitif Etkili Antibiyotiklerin Uygunsuz Kullanımlarının Değerlendirilmesi” XXI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 26-30 Mayıs 2021, Çevrimiçi Kongre.

Özger HS., Albayrak A., Fakıoğlu DM., Dizbay M., “Kanser Hastalarında Antibiyotiklerin İlaç-İlaç Etkileşimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi.” XXI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 26-30 Mayıs 2021, Çevrimiçi Kongre.

Albayrak A., Özger HS., Başgut B., Aygencel Bıkmaz G., Karahalil B. “Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Uygunluğunun Değerlendirilmesi” XXI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 26-30 Mayıs 2021, Çevrimiçi Kongre.

Albayrak A., Karakaş N.M., Karahalil B., “ Evaluation of Parental Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children in a Tertiary Care Hospital in Turkey” 13th International Symposium On Pharmaceutical Sciences 22-25 Haziran 2021, Ankara /Türkiye

Albayrak, A., Akkuzu, E., Karahalil, B., “The impact of antimicrobial use on potential major drug-drug interactions in the pediatric intensive care unit patients at University Hospital” 13th International Symposium On Pharmaceutical Sciences 22-25 Haziran 2021, Ankara /Türkiye

Ödüller

Albayrak A., Özger HS., Başgut B., Aygencel Bıkmaz G., Karahalil B., “Yoğun Bakım Ünitesinde Kolistin Kullanımının Uygunluğunun Değerlendirilmesi” XXI Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 26-30 Mayıs 2021, Çevrimiçi Kongre’de sözlü bildiri ikinciliği.

Sertifikalar

Temel SPSS ile Nicel Veri Analizi, Temel SPSS ile Nicel Veri Analizi, Online, Sertifika, 01.12.2020.

Integration Of Pharmaceutical Care Services Into Antimicrobial Stewardship Programs, Antimicrobial Stewardship Programs, Turkey, Sertifika, 21.11.2020 -22.11.2020.

XIX. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetistirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi, Sertifika, 14.11.2017 -22.11.2017.

Üye Olunan Dernek ve Kuruluşlar

Klinik Eczacılık Derneği

Hobiler

Yüzmek, doğa yürüyüşü, seyahat etmek

