

ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, *BURKHOLDERIA CEPACIA*, *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* İLE OLUŞAN İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA ANTİMİKROBİK TEDAVİ

Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İSTANBUL
ozturkrecep@superonline.com

ÖZET

Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia cepacia* kompleks ve *Stenotrophomonas maltophilia* çok ilaca direnç sorunu olan önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleridir. Bu bakterilerle oluştuğu düşünülen ciddi seyirli enfeksiyonlarda empirik tedaviye kombine antimikrobik tedaviyle başlanır. Antibiyogram sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenir. *P.aeruginosa* ve *B.cepacia* kompleksin kistik fibrozularda neden olduğu akciğer enfeksiyonlarında bazı antibiyotikler inhalasyon yoluyla uygulanabilir.

Anahtar sözcükler: antimikrobik tedavi, *Burkholderia cepacia* kompleks, çok ilaca direnç, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*

SUMMARY

Antimicrobial Treatment for Infectious Diseases with Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia cepacia* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* are considerable nosocomial pathogens that may carry multi-drug resistance. Serious infections suspected to be due to such agents are generally treated with antimicrobial combinations empirically. The therapy can be modified according to the antimicrobial susceptibility tests thereafter. Pulmonary infections of the patients with cystic fibrosis due to *P.aeruginosa* and *B.cepacia* complex can be treated by some inhaled antibiotics.

Keywords: antimicrobial therapy, *Burkholderia cepacia* complex, multi-drug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) fermentatif (enterik bakteriler: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) ve nonfermentatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* kompleks, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) Gram negatif bakteriler hastane kökenli enfeksiyonlarda (özellikle yoğun bakım birimlerinde) ciddi sorunlar oluşturan, sık rastlanan etkenlerdir^(2,3,5,9,10,22,28). Son 2-3 dekattır keşfedilen ve uygulamaya sokulan değişik yeni ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık, fazla ve akılcı olmayan kullanımları sonucu Gram negatif bakteriler bu grup antibiyotiklere karşı da çoklu direnç geliştirmiş, hatta hastanelerde za-

man zaman panrezistan kökenlerle karşılaşılmağa başlanmıştır. ÇİD kavramı, antipsödomonal penisilinler/sefalosporinler, beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozitlerden en az ikisine karşı direnç durumunu ifade etmektedir^(21,26). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz veya indüklenebilir beta-laktamaz yaparak direnç geliştiren enterik bakterilerle, nonfermentatif bakterilerden *Acinetobacter* başka bölümlerde ele alınacaktır. Bu yazıda ÇİD *Pseudomonas* spp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan enfeksiyonların antimikrobik tedavisi tartışılacaktır.

Pseudomonas, *Burkholderia* ve *Stenotrophomonas* aerobik, spor yapmayan, Gram negatif çomaklardır; hareketlidirler (*B.mallei* hariç). Katalaz pozitifler; oksidazları pozitifdir (*B.gladiali* ve *S.maltophilia* hariç)^(3,19).

Pseudomonas aeruginosa

Hastanelerin ve özellikle yoğun bakım birimlerinin (YBB) en sık rastlanan patojenleri arasındadır. Ülkemizde YBB'lerinde bazı dönemlerde ilk sıralarda, son yıllarda *Acinetobacter*'den sonra ikinci sıradaki etkindir (Gram negatiflerin % 25-34'ü) ve ÇİD *P.aeruginosa* özellikle ventilatör ilişkili pnömonilerde daha sık saptanmaktadır^(8,9,15,26). Febril nötropeni gibi bağışıklığı baskılayan durumlarda da ciddi seyirli enfeksiyonların da sık rastlanan etkenlerinden biridir.

P.aeruginosa'da çoklu ilaç direnç sorunu siktir; direnç intrensek veya edinilmiş direnç şeklindedir. Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, 1. kuşak sefalosporinler, 2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim karşı doğal dirençlidir^(3,9,14).

Beta-laktam, aminoglikozit ve kinolonlara karşı çoğul antibiyotik direnci söz konusudur. Hastanelerde zaman zaman panrezistan kökenlerle karşılaşmaktadır⁽⁹⁾. Direnç değişik mekanizmalarla gelişir: porin mutasyonları (dış membran geçirgenliğinin azalması), aktif pompa (efluks) sistemi uyarılması/yüksek düzey ekspresyonu (bakteri içi ilaç konsantrasyonunda azalma), enzimatik inaktivasyon [beta-laktamaz (AmpC beta-laktamaz), GSBL (PER-1, OXA, TEM-24), metallo-beta-laktamaz, aminoglikozid modifiye eden enzimler], hedef değişimi (DNA giraz ve topoizomeras IV'te meydana gelen spesifik mutasyonlar)^(7,9,14,21).

PER-1 veya diğer ESBL yapan kökenlerle oluşan enfeksiyonlarda tedavi başarısı düşüktür⁽⁷⁾. Tedavi esnasında sekonder direnç gelişebilir; direnç gelişme riski seftazidim < piperasilin-tazobaktam < siprofloksasin < imipenem şeklindedir ve risk imipenemde en fazladır; aminoglikozitlerle kombinasyon sekonder direnç gelişimini etkilememiştir⁽⁵⁾.

Ülkemizde ve dünyanın değişik ülkelerinde *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek oranda direnç bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalara göre hastane enfeksiyon etkenlerine karşı en duyarlı bulunan piperasilin-tazobaktama bile % 23-40 düzeyinde, diğer antipsödomonal seçeneklere karşı % 25-55 oranında direnç saptanmıştır^(8,9,15).

In-vitro çalışmalar aşağıdaki kombinasyonlar ile artmış bir etki olduğunu ortaya koymuştur: tikarsilin+rifampin; polimiksin B+rifampin; florokinolon+seftazidim/ seftazidim+kolistin; klaritromisin+tobramisin; azitromisin+tobramisin /doksisisiklin/ trimetoprim+rifampin; kolitsin+rifampin⁽¹⁴⁾.

P.aeruginosa'da yüksek orandaki direnç oranları nedeniyle ampirik tedavide her kurum kendi verilerini dikkate alarak tedaviyi düzenlemelidir. Genel olarak bir antipsödomonal beta-laktam [(piperasilin-tazobaktam, seftazidim, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, karbapenemler (imipenem/meropenem) ile aminoglikozitler (tobramisin, amikasin) veya kinolon (siprofloksasin)] kombine edilir. Seftazidim veya karbapenem ile aminoglikozit kombinasyonu ve imipenem+siprofloksasin kombinasyonu *P.aeruginosa* için sinerjistik etkili bulunmuştur^(3,7,14).

Ciddi *P.aeruginosa* enfeksiyonları tedavisinde temel esaslar şunlardır: Tedavi erken dönemde başaltılmalıdır, çünkü tedavide gecikme mortaliteyi artırır; kateterler vd yabancı cisimler çıkarılmalı; varsa apse boşaltılmalı/direne edilmeli, tıkanmalar giderilmelidir. Bazı yüksek riskli ve ciddi enfeksiyonlarda kombine tedavi uygulanmalıdır⁽¹⁴⁾.

Kombine tedavi ve tekli antibiyoterapi konusu son 4-5 yılda yapılan meta-analizlerde tartışılmıştır. 64 çalışma ve 7586 hastayı (immunitesi normal hastalar) içeren bir meta-analizde mortalitede fark bulunmamış (relatif risk 0.90, 95 % CI 0.77-1.06); klinik yetersizlik kombinasyonda daha sık (0.87, 0.78 to 0.97), kombinasyon tedavisinin Gram negatif enfeksiyonlarda avantajı yok (1835 hasta) veya *P.aeruginosa* enfeksiyonunda (426 hasta), direnç gelişme oranında fark yok, nefrotoksisite kombinasyon tedavisinde daha sık (0.36, 0.28 to 0.47) bulunmuştur⁽²⁷⁾.

Onyedinci çalışmayı içeren ikinci meta-ana-

lizde (sadece iki çalışma randomize) Gram negatif bakteremilerde kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gösterilememiştir (OR 0.96); ama *P.aeruginosa* alt grubunda mortalitenin azalmış olduğu saptanmıştır (OR 0.50; 95 % CI 0.30-0.79)⁽³²⁾.

Kistik fibrozlu hastaların *P.aeruginosa* ile oluşan akciğer infeksiyonlarında da kombine tedavinin etkili olduğu gösterilememiş, ancak kombine tedavi alan grupta bakteri yoğunluğu daha az ve müteakip akciğer infeksiyonu nedeniyle hastanede yatma süresi daha uzun bulunmuştur^(14,34).

P.aeruginosa'nın etken olma ihtimali olan ciddi infeksiyonlarda ampirik tedavi ikili anti-*psödomonal* antibiyotikle başlatılmalıdır. *P.aeruginosa*'nın etken olduğu yoğun bakım hastası, 48 saatte düzelme olmayan tekli tedavi alan hasta, febril nötropenik atak, menenjit, bakteremi/sepsis ve ventilatör ilişkili pnömönide kombine tedavi verilmesi önerilmekle birlikte kombine tedavi zorunluluğunu destekleyen bilimsel kanıt yoktur⁽¹⁴⁾. Her ne kadar kombine tedavilerin mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığına dair literatür verileri mevcutsa da (% 27'ye karşı % 47)^(11,14) bunun çalışmalardaki metod sorunları (randomizasyon yokluğu, bakteremi gibi ciddi seyirli olgularda tekli tedavide tek başına aminoglikozit kullanılmış olması; ki bu durumda mortalite % 70-80 gibi yüksektir)^(4,14) nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Kombine tedavinin faydasız olduğu febril nötropenik ataklarda da gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Kombine tedaviyi vermekten asıl maksat *P.aeruginosa*'da çok ilaca yüksek direnç oranları nedeniyle kullanılacak antibiyotiklerden birine karşı direnç ihtimali bulunmasıdır.

P.aeruginosa infeksiyonlarında antimikrobik seçenekler aşağıda özetlenmiştir; bu antibiyotiklerin hepsinin İV kullanılması (aksi önerilmedikçe) gereklidir^(14,26):

- Antipseödomonal penisilinler (tikarsilin: 3 g 4 saatte bir, piperasilin 4 g 4 saatte bir).
- Penisilin+beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (tikarsilin-klavulanat: 3.1 g 4 saatte bir, piperasilin-tazobaktam: 4.5 g 8 saatte bir veya 3.375 g 6 saatte bir). Piperasilin-tazobaktam infüzyonunu 4 saatten daha uzun

sürede gerçekleştirmek olumlu sonuçlar alınması imkanı vermektedir; bunun olası mekanizması doz aralığının en az % 50 kısmında serbest serum beta-laktam miktarının MİK değer üzerinde olmasının sağlanması nedeniyle bakterisit etkinin artmasıdır⁽²⁰⁾. Benzer etki diğer beta-laktamlar ile de alınabilir.

- Üçüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim: 2 g 8 saatte bir, sefoperazon: 2 g 12 saatte bir)
- Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim: 2 g 12 saatte bir).
- Monobaktam (aztreonam: 2 g 8 saatte bir).
- Karbapenemler (imipenem: 0.5 g 6 saatte bir, meropenem: 1 g 8 saatte bir). Tedavi esnasında en sık direnç gelişen imipenemdir; bu nedenle çoklu dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarında rezerv olarak saklanmalıdır⁽⁵⁾.
- Florokinolonlar (siprofloksasin: 400 mg 8 saatte bir); levofloksasinin antipseödomonal etki açısından siprofloksasine bir üstünlüğü yoktur; ancak solunum yollarının mikst infeksiyonlarında (*Pseudomonas*+pnömokok) günde 750 mg İV tek doz kullanılabilir.
- Aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin: her ikisi 3-5 mg/kg/gün, 2 veya 3'e bölünen dozlarda, amikasin: 7.5 mg/kg 12 saatte bir) sıklıkla kombine edilerek kullanılırlar; üriner sistem infeksiyonları hariç tek başına kullanımları önerilmez. Akciğerdeki asidik ortam pnömönide tek başına kullanılmalarını etkisiz kılar. Nötropenik hastalardaki bakteremi/sepsis, endokardit ve menenjit durumlarında kombinasyona eklenmeleri önerilmektedir⁽¹⁴⁾.
- Rifampin: standart tedavi rejimleriyle olumlu sonuç alınamayan *P.aeruginosa* bakteremilerinde kombine tedavi de bir seçenektir.
- Alternatif İV antibiyotikler: Kolistin ve polimiksin B ÇİD *P.aeruginosa* infeksiyonlarında ve ÇİD Gram negatif bakteri infeksiyonlarında bir tedavi seçeneğidir⁽²⁹⁾. Bir çalışmada *P.aeruginosa* infeksiyonlarında % 80 klinik ve mikrobiyolojik başarı sağlanmıştır⁽¹⁴⁾. İV uygulama yanında inhalasyon yoluyla da kullanılabilir (1 milyon U≈80 mg, günde 2 kez nebulizerlerle uygulanır). İnhalasyonla kullanılması hedef dokuda daha yüksek miktar-

lara ulaşmasına imkan verir ve toksisitesinin azalmasını sağlar^(14,26). Kistik fibrozlu hastalarda önceden hazırlanmış solüsyonun inhalasyonla kullanılması durumunda, prodrog kolistimetatin hidrolizi ile oluşan kolistin A (polimiksin E1)'nin solunum yollarında inflamasyona neden olduğu ve sonuçta ARDS gelişmesine yol açtığı konusunda FDA uyarı yapmış ve solüsyonun hazırlanma sonrası hemen kullanılması önerilmiştir^(12,13).

- Dirençli *Pseudomonas* akciğer infeksiyonlarında seftazidim, tobramisin (80 mg, günde 2 kez) aralıklı aerosolizasyonla kullanılmıştır⁽¹⁴⁾.

Ampirik tedavide; ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında (menenjit, bakteremi/sepsis, endokardit, pnömoni, yanık infeksiyonları) ÇİD riski nedeniyle kombinasyonla başlanır; kültür-antibiyoqram sonuçlarına göre durum yeniden değerlendirilir. Üriner sistem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik infeksiyonlarında hasta nötropenik değilse tekli tedavi önerilir. Aminoglikozit tekli tedavisi sadece üriner sistem infeksiyonları için uygundur⁽¹⁴⁾.

Burkholderia cepacia kompleksi

B.cepacia kompleksi bugün için 9 tür veya "genomovar" bakteri içerir; bunlar arasında *B.multivorans* ve *B.cenocepacia* en sık rastlanır^(18,28). Su, toprak ve bitkiler başta olmak üzere çevrede bulunur. Sağlık kuruluşları veya bunların dışındaki kurumlarda kişiden kişiye infeksiyöz çıkartılarla veya damlacıklarla doğrudan veya dolaylı temasla bulaşabilir⁽²⁸⁾. Mutad fırsatçı bir patojen olup, altta yatan hastalığı olanlarda bakteremi/sepsis, üriner sistem infeksiyonu, septik artrit, peritonit, pnömoniye neden olur. Özellikle kronik granülomatöz hastalığı olanlar, lökositleri hücre içi mikroorganizma öldürülmesi için gerekli superoksit ve reaktif oksidantları yapamayan primer immun yetmezliklilerde infeksiyona neden olur. Kistik fibrozlularda infeksiyona sık neden olan mikroorganizmalar arasında yer alır (% 0-20). *B.cepacia* ayrıca bir nozokomiyal patojen olup hastanelerde alet, ilaçlar ve hatta povidon iyodür ve benzalkonyum klorür dahil dezenfektanları kontamine edebilir^(19,28).

Ampisilin, amoksisilin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, aminoglikozitlere ve polimiksine intrensek direnç gösterir. İndüklenebilir beta-laktamaz ve/veya değişen PBP nedeniyle beta-laktam antibiyotiklere sıklıkla direnç gösterir. Daha az sıklıkta plazmid aracılıklı TEM grubundan beta-laktamaz yapımı da beta-laktam direncine neden olur. Karbapenemleri değiştiren metallo-beta-laktamazlar başta imipenem olmak üzere karbapenem direncine neden olur. Efluks pompa sistemleri ve geçirgenliğin az olması nedeniyle çoklu ilaç direnci gösterir. Antibiyotik efluks pompaları ile kloramfenikol, florokinolonlar ve trimetoprim direnç gösterir. Klinik izolatlar kotrimoksazol, kloramfenikol, bazı florokinolonlar, imipenem, meropenem, seftazidim ve minosikline duyarlı olabilir. Kistik fibrozlu hastalardan elde edilen kökenler diğer klinik kökenlerden daha dirençlidir; hatta panrezistan kökenler söz konusudur. Kistik fibrozlu hastalardan üretilen kökenler üzerine meropenem, seftazidim ve piperasilin daha etkili bulunmuştur⁽¹⁾. *B.cepacia* kompleksine karşı meropenem imipenemden; gatifloksasin ve levofloksasin siprofloksasin ve ofloksasinden daha etkilidir⁽²⁸⁾. CLSI kotrimoksazol, minosiklin, meropenem ve seftazidim için disk difüzyon duyarlılık yöntemini standardize etmiştir⁽⁶⁾. Diğer antimikrobik maddeler için MİK buyyon dilüsyon veya E-test kullanılmalıdır. Başlangıçta duyarlı saptanan *B.cepacia* kompleks tedavi esnasında direnç kazanabilir; bu nedenle iyileşmesi gecikmiş olgularda antibiyoqram tekrarlanmalıdır. Kistik fibrozlu hastalardan izole edilen çoklu ilaç dirençli kökenler için sinerji çalışmalarına gerek duyulabilir.

Kistik fibrozlu hastalardan izole edilen kökenler in-vitro duyarlı olmakla birlikte tedavi ile eradikasyonda başarısızlık söz konusudur; bunun olası nedenleri değişen farmakokinetik özellikler, bronşiektazik akciğere ilacın dağılım yetersizliği, anormal viskoz bronş sekresyonları varlığı yüzünden bronş mukozasına penetrasyon yetmezliği, yüksek koloni sayısı (>10⁷ KOB/mL), azalmış pH ve artmış divalan katyonların akciğerde fagositozu bozması gibi lokal faktörlerdir⁽¹⁸⁾. Ayrıca kistik fibrozlularda balgamda belli bir yoğunlukta bulunan laktoferrinin doksisisiklin ve rifampisin gibi antibiyo-

tiklerin MİK ve MBK değerlerini azalttığı bulgusu in-vitro dirençli kökenlerin etken olduğu infeksiyonlarda bunlarla yapılan tedavinin başarı sağlayabileceği anlamına gelir^(1,19).

ÇİD *B.cepacia* kompleksinin neden olduğu kistik fibrozlardaki akciğer infeksiyonlarında meropenem, yüksek doz tobramisin (200 µg/mL, aerosol olarak verilerek sağlanır) ve bir kinolon gibi üçüncü bir antibiyotik % 81-93 oranında bakterisid etki göstermiştir. Meropenemi uzun süreli (üç saat) infüzyonla vermek farmakodinamik maruziyeti maksimize ederek bakterisit etkiyi ve sonuçta tedavi başarısını artırır⁽¹⁶⁾.

Tedavi esnasında direnç gelişim riski nedeniyle tedaviye iki etkili antibiyotikle parenteral olarak başlanması önerilmektedir. Tedavi süresi klinik ve mikrobiyoloji laboratuvar sonuçları dikkate alınarak belirlenir. Antibiyogramda duyarlı bulunursa kotrimoksazol (5 mg/kg trimetoprim, 6 saatte bir)+beta-laktam (seftazidim/piperasilin) veya kinolon uygun bir kombinasyondur.

Kistik fibrozlarda etkili iki antibiyotik kombine edilir (14-21 gün); ayrıca bronşların sürekli temizliğini sağlamak üzere solunum fizyoterapisi ve bronkodilatatörler verilir⁽³¹⁾. Duyarlı kökenlerle oluşan kistik fibröz alevlenmelerinde klinik etkinlik nedeniyle parenteral kotrimoksazol (5 mg/kg trimetoprim, 6 saate bir), kloramfenikol (15-25 mg/kg, 6 saate bir) veya her ikisi kombine edilerek uygulanır. Alevlenmeleri azaltmak için oral antibiyotiklerle tedaviye devam edilmesi uygulanabilir; bu amaçla kotrimoksazol uygun bir seçenek olup direnç durumunda minosiklin kullanılabilir. Minosikline karşı da direnç gelişimi söz konusudur; ayrıca diş ve deriyi boyar. Kistik fibrozlarda *P.aeruginosa* veya diğer kombine etkenlerin duyarlılığı dikkate alınarak tedavi düzenlenir^(18,19,28).

Kistik fibrozlarda ikili sistemik kombine antibiyoterapiyle birlikte tobramisin'in nebülizasyonla uygulanması bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca nebülize taurolidin (4 mL % 2 solüsyon) de denenmiş ama in-vivo aktivite saptanmamıştır⁽¹⁷⁾.

Kistik fibrozlarda ÇİD riski yüksekliği nedeniyle temas önlemlerine özenle uyulmalıdır.

Kronik granülomatozlu hastaların invazif infeksiyonlarında *B.cepacia* kompleks de tedavi spektrumuna alınmalıdır. Seftazidim+kotrimoksazol başlangıç için iyi bir kombinasyon önermektedir⁽²⁸⁾.

MSS infeksiyonlarında (menenjit, şant infeksiyonu, beyin apsesi) duyarlı bulunursa meropenem, seftazidim, kloramfenikol, kotrimoksazol uygun seçeneklerdir. Yabancı cisim (MSS şanti, damar içi kateter) uygulanmış hastalarda öncelikle bunlar çıkarılıp antimikrobik tedavi uygulanır⁽²⁸⁾.

Stenotrophomonas maltophilia

Çevre mikroorganizmasıdır; ev ve hastanelerde sularda bulunmaktadır. Günümüzde nozokomiyal etkenler arasında yer almakta olup, yoğun bakımlar ve hematoloji-onkoloji birimlerinde endemik ve epidemik infeksiyonlara neden olur. Hastane infeksiyonlarının kaynağı genellikle tıbbi ekipman ve kontamine su sistemidir^(19,22,23).

Klinik örneklerde üretilen etkenlerin çoğunun kolonizasyon olabileceğini dikkate almak gerekir. Malinite, nötropeni, kemoterapi, kalıcı santral venöz kateter varlığı, daha önce antimikrobik madde kullanımı gibi risk faktörleri olanlarda hastalık yapar. Ana klinik tablo bakteremi/sepsis olup kaynak çoğunlukla damar içi kateterlerdir. Üriner sistem infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonu, endokardit, göz infeksiyonu ve menenjitte de neden olabilir⁽²²⁾.

Doğal olarak pek çok antibiyotiğe intrensek direnç gösterir. Karbapenem, sefalosporinler gibi beta-laktamlara (iki indüklenebilir ve bir çinko bağımlı beta-laktamaz) ve aminoglikozitlere (permeabilite) karşı doğal dirençlidir. Tedavi esnasında kullanılan antimikrobik maddelere direnç gelişebilir. Aktif pompa sistemi (Sme pompaları) ve geçirgenlik değişimi nedeniyle direnç kazanabilir. Dış membran proteinlerindeki mutasyonel değişiklikler aminoglikozit ve florokinolonlara karşı direnç sağlar^(2,19,21,25). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kotrimoksazol dışında denenilen diğer antibiyotiklere % 60 üzerinde direnç saptanmıştır⁽⁹⁾.

CLSI, kotrimoksazol, levofloksasin ve minosiklin için disk difüzyon duyarlılık yöntemini standardize etmiştir. Buyyon mikrodilüsyon,

agar dilüsyon ve E-test duyarlılık saptanmasında tercih edilen metotlardır⁽⁶⁾.

Tedavide seçenekler kotrimoksazol, minosiklin, tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, yeni kuşak kinolonlardır (moksifloksasin, trovofloksasin, klinafloksasin; bunlar eskilere göre daha etkilidir); seftazidim ve tigesiklin duyarlı bulunursa alternatif seçeneklerdir⁽²³⁾. Kotrimoksazol+tikarsilin-klavulanat, siprofloksasin+ tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam+siprofloksasin, seftazidim+siprofloksasin, doksisisiklin+tikarsilin-klavulanat kombine edilebilecek seçenekler arasındadır^(18,22).

Kotrimoksazole karşı % 90 duyarlıdır; bir onkoloji merkezinden % 25 direnç bildirilmiştir⁽²²⁾.

Tedavi konusunda ayrıntılı bir klinik çalışma yoktur. Tedavide seçilecek antimikrobik madde antibiyogram sonuçlarına göre belirlenir. İlk tercih edilecek antimikrobik madde kotrimoksazol olup dozu trimetoprim 10 mg/kg/gün olarak hesap edilir. Kotrimoksazole aşırı duyarlılık durumunda desensitizasyon uygulanabilir⁽³⁵⁾. Bakteremi/sepsis, pnömoni, febril nötropeni gibi hayatı tehdit eden infeksiyonlarda kombinasyon uygulanır. Çok merkezli prospektif bir gözlem çalışmasında 91 *S.maltophilia* bakteremi hastası irdelenmiş ve kombinasyon tedavisinde (kotrimoksazol+geniş spektrumlu penisilin veya 3. kuşak sefalosporin) mortalitenin daha az görüldüğü saptanmıştır (% 11'e karşı % 33)⁽²⁴⁾. Kombinasyonlarda kotrimoksazol dışındaki diğer seçenekler tikarsilin-klavulanat (3.1 g, 6 saatte bir İV) veya seftazidimdir (2 g 8 saatte bir İV) (Tablo). Santral venöz kateter ilişkili bakteremi/sepsiste kateterin; menenjitte varsa ventrikül içi drenlerin çıkarıl-

Tablo: *S.maltophilia* bakteremisinde kullanılabilinecek antimikrobik maddeler*.

Antimikrobik madde	Doz
Trimetoprim-sulfametoksazol	320 mg/1600 mg 12 saatte bir İV
Tikarsilin-klavulanat	3.1 g 6 saatte bir İV
Seftazidim	2 g 8 saatte bir İV
Siprofloksasin	400 mg 12 saatte bir İV
Levofloksasin	500-750 mg 24 saatte bir İV
Doksisisiklin**	100 mg 12 saatte bir İV

*Normal böbrek fonksiyonuna sahip 70 kg hasta için,**Ülkemizde parenteral formu mevcut değil.

ması önerilmektedir. Bir endokardit olgusunda moksifloksasin+seftazidim kombinasyonu (+ "annular wrappin" teknik) etkili bulunmuştur⁽³³⁾. Endoftalmitte seftazidim, siprofloksasin, amikasin intravitreal uygulanır.

Sonuç olarak, ÇİD nonfermentatif Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisi zor ve pahalıdır; konuyla ilgili olarak bir infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanının görüşlerine başvurulmalıdır ve bu mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlarda korunma ve kontrol politikalarına ağırlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, Macdonald NE: Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4):1206-12.
2. Al-Jasser AM: *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:23.
3. Blondell-Hill E, Henry DA, Speert DP: *Pseudomonas*, "Murray PR, Jo Baron E, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Vol 1" kitabında s.734-48, ASM Press, Washington, D.C. (2007).
4. Bodey GP, Jadeja L, Elting L: *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes, *Arch Intern Med* 1985;145(9):1621-9.
5. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1379-82.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighteenth Informational Supplement, CLS Document M100-S18, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa (2008).
7. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase, *BMC Infect Dis* 2006;6:52.

8. Eraksoy H, Basustaoglu A, Kortzen V et al and Turkish MYSTIC Study Group: Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program, *J Chemother* 2007;19(6):650-7.
9. Gülay Z: Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):66-77.
10. Gülmez D, Haşçelik G: *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(11):880-6.
11. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients, *Am J Med* 1989;87(5):540-6.
12. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/safety07.htm#Colistimethate> (erişim tarihi: 29 .4.2008)
13. http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_a_k/169059&selectedTitle=1~40&source=search_result (erişim tarihi: 29 .4.2008)
14. Kanj SS, Sexton DJ: Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections, UpToDate online 16.1, 2008 ([http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey= gram_rod/5770&selectedTitle=2~150&source=search_result](http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=gram_rod/5770&selectedTitle=2~150&source=search_result)).
15. Kortzen V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B and Turkish MYSTIC Study Group: Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7.
16. Kuti JL, Moss KM, Nicolau DP, Knauff RF: Empiric treatment of multidrug-resistant *Burkholderia cepacia* lung exacerbation in a patient with cystic fibrosis: application of pharmacodynamic concepts to meropenem therapy, *Pharmacotherapy* 2004;24(11):1641-5.
17. Ledson MJ, Gallagher MJ, Robinson M et al: A randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial of nebulized taurolidine in adult cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia*, *J Aerosol Med* 2002;15(1):51-7.
18. LiPuma JJ, Currie BJ, Lum GD, Vandamme PAR: *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoreae*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, and *Acidovorax*, "Murray PR, Jo Baron E, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9th ed, Vol 1" kitabında s.749-69, ASM Press, Washington,D.C. (2007).
19. LiPuma JJ: *Burkholderia cepacia*. Management issues and new insights, *Clin Chest Med* 1998;19(3):473-86.
20. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy, *Clin Infect Dis* 2007;44(3):357-63.
21. McGowan JE Jr: Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum, *Am J Infect Control* 2006;34(5 Suppl 1):S29-37.
22. Muder RR: *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, "Yu VL, Weber R, Raoult D (eds): Antimicrobial Therapy and Vaccines, 2nd ed, Vol 1" kitabında s.679-84, ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA (2005).
23. Muder RR: Optimizing therapy for *Stenotrophomonas maltophilia*, *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(6):672-7.
24. Muder RR, Harris AP, Muller S et al: Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes, *Clin Infect Dis* 1996;22(3):508-12.
25. Nicodemo AC, Paez JI: Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):229-37.
26. Paterson DL: The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S43-8.
27. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *BMJ* 2004;328(7441):668 (<http://www.bmj.com/cgi/reprint/328/7441/668>).
28. Pegues DA: *Burkholderia cepacia* complex, "Yu VL, Weber R, Raoult D (eds): Antimicrobial Therapy and Vaccines, 2nd ed, Vol 1" kitabında s.141-8, ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA (2005).
29. Pintado V, San Miguel LG, Grill F et al: Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria, *J Infect* 2008;56(3):185-90.
30. Pizzo, PA, Hathorn, JW, Hiemenz J et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia, *N Engl J Med* 1986;315(9):552-8.

31. Ramsey BW: Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 1996;335(3):179-88.
32. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia? A meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.
33. Sanioglu S, Sokullu O, Yavuz SS et al: *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis treated with moxifloxacin-ceftazidime combination and annular wrapping technique, *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(1):79-80.
34. Smith AL, Doershuk C, Goldmann D et al: Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis, *J Pediatr* 1999;134(4):413-21.
35. Yilmaz M, Celik AF, Mert A: Successfully treated nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia following desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole, *J Infect Chemother* 2007;13(2): 122-3.