

Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımı

Stenotrophomonas maltophilia

Özlem KANDEMİR*

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN

Tedavisi zor, birçok antibiyotığe dirençli (MDR) nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biri olarak son dekadda artan sıklıkta ortaya çıkmış oportunistik bir patojendir. Hastanede yatan özellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi alan kistik fibrozisli olgularda, ayrıca transplant hastaları ve maligniteli olgularda enfeksiyon oluşturma eğilimindedir.

Önceleri *Pseudomonas maltophilia* ve daha sonra *Xanthomonas maltophilia* olarak isimlendirilen bakteri, nonfermentatif gram-negatif bir basildir. Bu bakteriye çeşitli çevrelerde (su, toprak, bitkiler, yiyecek ve hastane gibi) rastlamak mümkündür. Hareketli, serbest yaşayan, glikozu fermente etmeyen, multitriş polar flajellası olan aerop bir basildir. Tanımlanmasında amonyak benzeri koku yayması yardımcıdır. Klinik izolatların çoğu oksidaz negatiftir. Maltozu ve genellikle dekstrozu ve ksilozu kullanır. *Stenotrophomonas maltophilia* ekstraselüler özel ortamlarda deoksiribonükleaz üretebilir.

Eskülini ve ortonitrofenol beta D galaktopiranozidi hidrolize edebilir ve katalaz üretebilir. Maltozlu ortamlarda oksidasyon-fermentasyon olayında güçlü asidik reaksiyon verir. Üremek için birçok suşu metionin ihtiyacı duyar.

S. maltophilia izolasyonu gerçek enfeksiyondan çok kontaminasyon veya kolonizasyonu gösterebilir ve bu nedenle mikroorganizmanın etken olduğunu kanıtlamak zordur. Çünkü patojenitesi çok iyi bilinmemekte ve aşık virülans faktörleri bulunmamaktadır. Son zamanlarda gösterilen bir virülans faktörü alkalik serin proteazdır (StmPr1 proteaz). Bu insan serum ve proteinlerini degrade eder. En önemli özelliği pan proteaz inhibitörlerine (alfa 1-antitripsin ve alfa 2-makroglobulin gibi) dirençli olmasıdır. Bir diğer patojenite faktörü sentetik materyale yapışabilme yeteneğidir. Bu yeteneği ile biyofilm oluşturur. Böylece konak immün defansı ve farklı antimikrobiyal ajanlara karşı doğal olarak korunur.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Özlem KANDEMİR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN
e-mail: kandemirege@hotmail.com

Hastanede yatan olgularda bu mikroorganizmaların en sık izole edildiği yer (%56-69) solunum sistemidir. Nozokomiyal *S. maltophilia* pnömonisi özellikle obstrüksiyon ve bakteremi ile birlikte olduğunda yüksek mortalite ile birlikte dir. Kontrolsüz klinik çalışmalarda *S. maltophilia* ile ilişkili mortalite oranı %21-69 olarak bildirilmiştir. *S. maltophilia*'nın Avrupa ve Amerika'da solunum sistemi infeksiyonu yapma oranı sırayla %3.2-%3.3'tür. Kanada'da %5.2, Asya ve Latin Amerika'da sırayla %2.8 ve %1.8'dir. *S. maltophilia* infeksiyonları için en önemli risk faktörleri uzamış mekanik ventilasyon, trakeostomi, nebulizör kullanımı, şiddetli mukozid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımınıdır. *S. maltophilia* pnömoni dışında farklı klinik tablolar da gösterir; kan akımı infeksiyonları, cilt ve cerrahi alan infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, endokardit, menenjit, intraabdominal infeksiyonlar ve endoftalmid gibi. Kistik fibrozisli olgular *S. maltophilia* ile sıklıkla kolonizedir. Bazen kolonizasyon ve infeksiyonu ayırt etmek zordur. Ayırıcı tanı; fizik muayene, radyolojik bulgular, klinik ve görüntüleme bulguları ve laboratuvar test sonuçları (mikrobiyolojik veriler dahil) gibi faktörlerin birlikteliğine göre yapılmalıdır.

S. maltophilia'nın neden olduğu infeksiyonların tedavisi tartışmalıdır ve zordur. Bunun muhtemel nedenleri *S. maltophilia* türlerinin üyeleri arasında genotipik ve fenotipik değişikliklerin olması, antimikrobiklerin çoğuna karşı *S. maltophilia* tarafından intrensek direnç mekanizmalarının ekspresyonu, tedavi sırasında *S. maltophilia*'nın direnç geliştirebilme yeteneği, duyarlılık belirlenmesinde standardizasyonun kötü olması, testlerin yoruma açık olması, in vitro bulguların klinik pratiğe taşınmasındaki zorluk, antimikrobiyal ajanların etkinliğini karşılaştıran randomize klinik çalışmaların azlığıdır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Klinik *S. maltophilia* suşları rutin test edilen antibiyotiklere (geniş spektrumlu penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozidler ve birinci-ikinci kuşak kinolonlar gibi) sıklıkla yüksek düzey direnç göstermesine rağmen bu mikroorganizmanın direnç mekanizmaları genellikle iyi bilinmemektedir.

Beta-Laktamaz Üretiminin Yol Açtığı Direnç

Beta-laktam direncine iki indüklenebilir beta-laktamazın ekspresyonu yol açar (L1 ve L2). L1 metallo beta-laktamaz 118 kDa'luk bir homotetramerdir. Bu bir çinko bağımlı metalloenzimdir. Monobaktamlar hariç beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin tümünü hidrolize eder. Dahası L1 enzimi klavulanik asitle de inhibe edilemez. L2 serin beta-laktamaz bir sefalosporinazdır. Aztreonamı hidrolize eder ve klavulanik asitle tamamen inhibe olurken, diğer beta-laktamaz inhibitörleriyle kısmen inhibe olur. Bu beta-laktamazların ekspresyonu kromozomal genler tarafından belirlenmiştir ve bunlar türler içinde oldukça polimorfiktir. Avison ve arkadaşları 2000 yılında *S. maltophilia*'nın bir klinik izolatından yapısal olarak beta-laktamaz geninin eksprese edildiğini gösterdiler ve buradan eksprese edilen enzim TEM2'nin bir aa sekansı ile aynı olan Bush 2a penisilinazı olarak tanımlanmıştır. Bu gen bu suşun genomunda bir transpozon içinde bulunmuştur. Bu bulgular patojenin mobil beta-laktamaz genleri için bir rezervuar gibi aktivite gösterebileceğini düşündürmüştür.

Beta-laktamlara direnç bu ajanların hücre duvar membranlarından geçişinde difüzyonun bozulmasına da bağlanır.

Efluks Sisteminin Yol Açtığı Direnç

Çok ilaca dirençli pompa sistemi *S. maltophilia*'da önemli bir direnç mekanizması olarak bildirilmiştir. Efluks pompası bir membran füzyon proteini, bir enerji bağımlı transporter ve dış membran proteinlerinden oluşur (OMPs). İlk kez Alonso ve Martinez *S. maltophilia*'dan multidrug efluks pompasını klonlamışlar ve karakterize etmişlerdir. Bu yeni sistemi Sme DEF olarak adlandırmışlardır. Aynı araştırmacılar 2001 yılında çalışılan *S. maltophilia* suşlarının %33'ünde Sme DEF ekspresyonunu göstermişlerdir. Sonuçta bu direnç kliniğe tetrasiklinler, kloramfenikol, eritromisin, norfloksasin ve ofloksasinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinde artış olarak yansımıştır. Goul ve Avison, Avrupa, Kuzey, Güney ve Santral Amerika'da filogenetik olarak gruplanmış 30 *S. maltophilia* klinik izolatını incelemişler ve bunların Sme DEF düzeylerini ve dirençlerini karşılaştırmışlardır. Test edilen 20 dirençli suşun dördünün Sme DEF pompasını aşırı düzeyde eksprese ettiğini,

ancak sadece ikisinde smeT geninde mutasyon olduğunu saptamışlardır. Bu gen *S. maltophilia*'nin Sme DEF efluks pompasını baskılayan genidir. Bu nedenle smeT'de mutasyon çok ilaca dirençli *S. maltophilia*'da Sme DEF'in aşırı ekspresyonundan sorumlu olabilir görünmektedir. Ancak bu çalışmada smeT'nin, Sme DEF ekspresyonunu etkileyen tek gen ürünü olmadığı da belirtilmiş ve genel bir Sme DEF aracılı fenotip belirlenememiştir.

Li ve arkadaşları daha sonra Sme ABC sistemini tanımlamışlardır. Ancak direnç bu multidrug efluks sisteminin sadece Sme C OMP komponentine bağlı bulunmuştur. Sme C bu genlerden bağımsız eksprese edilebilir. Bu özelliği Sme C'nin henüz tanımlanmamış ek bir efluks sisteminin parçası olarak fonksiyon da alabileceğini düşündürür. Chang ve arkadaşları, Sme ABC efluks sistemi eksprese edenlerin siprofloksasine, Sme DEF efluks sistemi eksprese edenlerin meropeneme dirençli olduklarını göstermişlerdir. Efluks sistemleri genellikle florokinolonlara dirençte önemli iseler de ayrıca aminoglikozid ve beta-laktamlara dirençte de rol oynarlar.

Aminoglikozid Direnci

Son yayınlar bu mikroorganizmanın aminoglikozid direncinde birçok mekanizmanın rolü olduğunu düşündürmektedir. Örneğin; aminoglikozid modifiye eden enzimler, ısıya bağlı direnç (dış membran değişikliğine neden olarak), efluks sistemleri ve hedef değişikliği gibi. Aminoglikozidlerin enzimatik modifikasyonlarına bir enzim ailesi yol açar (O-nükleotidil transferaz, O-fosfotransferaz ve N asetil transferaz). Lambert ve arkadaşları, 1999 yılında *S. maltophilia*'nın kromozomal aac (6') Iz genini tanımlamışlar ve aac (6') Iz enzimi üreten suşların gentamisine yüksek direnç geliştirdiğini saptamışlardır. Li ve arkadaşları aac (6') Iz asetil transferaz enzimi üretenlerin özellikle tobramisin duyarlılığının azaldığını göstermişlerdir. Daha yenilerde Okazaki ve Avison *S. maltophilia*'nın aph (3') IIa determinantını gösterdiler, burası gentamisin dışındaki aminoglikozid direncini kodlayan bölgedir.

Aminoglikozidlere belirlenen en önemli direnç mekanizması bunların modifiye edici enzimlerle inaktivasyonlarından çok bu bileşiklerin uptakeinin azaltılması ile olduğu gösterilmiştir.

Lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki değişiklikler çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi ile birliktelik göstermiştir. *S. maltophilia* aminoglikozid ve polimiksin B gibi çeşitli antibiyotiklere karşı ısıya bağlı duyarlılık değişikliği gösterir. Isıya bağlı dış membran akışkanlığı, LPS yan zincir uzunluğu ve muhtemelen kor fosfat içeriği değişiklikleri aminoglikozid duyarlılığında ısı bağımlı değişiklikleri açıklar görünmektedir. Farklı ısılarda *S. maltophilia*'nın O polisakkaridlerinin büyüklüğünü ve LPS'lerin fosfat içeriğini değiştirebilmeleri nedeniyle 37°C ile kıyaslandığında 30°C'de aminoglikozid direncinin arttığı gösterilmiştir. Düşük üreme ısısında LPS'nin fosfat içeriğinde değişiklik ile hücre yüzey mikroçevresinde oluşan değişikliğin aminoglikozid direnci ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Aminoglikozid direnci hedef değişikliği ile de olabilir (16S rRNA metilasyonu veya ribozomal mutasyon).

Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMZ) Direnci

S. maltophilia'nın TMP-SMZ direnç mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Barbolla ve arkadaşları, TMP-SMZ'ye artmış MİK değeri gösteren 3 klonda sul 1 gen (plazmid aracılı direnç) varlığından söz etmektedir. Otörlere göre bu bulgular diğer mekanizmalarla kıyaslandığında sadece klas 1 integronların artmış yayılımını desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda ciddi infeksiyonlarda TMP-SMZ kullanımını kısıtlamayı gerektirmektedir.

BİYOFİLM OLUŞUMU

Biyofilm oluşumu direkt olarak bir direnç mekanizması olmamasına rağmen, bu yapı antimikrobiyal ajanlara direnci artırır. *S. maltophilia* cansız yüzeylere yapışabilme yeteneğindedir. Bakterinin hücre yüzeyinin pozitif yükü, onun negatif yüklü yüzeylere adezyonunu mümkün kılan en önemli faktör gibi görünmektedir. Prostetik materyaller üzerinde (santral venöz kateter, üriner sistem kateterleri ve kardiyak kapaklar vb.) biyofilm oluşturma bu bakterinin biyolojik bir özelliğidir. Biyofilm bakteri hücre topluluklarının, kendilerince oluşturulan ekzopolisakkarid bir matriksle çevrelenmesi ve hareketsiz yüzeye yapışmasından ibarettir. DiBonaventura ve arkadaşları bir in vitro çalışmada *S. maltophilia* biyofilim formasyonunun kinetiklerini karakterize etmiş-

lerdir. İnokülasyondan iki saat sonra bakteri hızlıca polystyrene yapışmış ve sonra biyofilm oluşumu zamanla artmıştır. Maksimum yoğunluğa kültürün 24. saatinde ulaşılmıştır. Ekstraselüler slime veya glikokaliks üretimi bakteri aderansı için ve bakterinin konak defansından ve antibakteriyel ajanlardan korunmasında esas faktördür. Bu enfeksiyonu tedavi etmek zordur ve genellikle bunun için prostetik araçların çıkarılması gerekir.

DUYARLILIK TESTLERİ

S. maltophilia'nın in vitro duyarlılık testleri ile ilgili birçok belirsizlik vardır. Örneğin; test edilen antimikrobiyal ajanların seçimi, kullanılacak en iyi metot, kullanılan in vitro metodun doğruluğu, mevcut farklı metotlar arasında korelasyon gibi. *S. maltophilia*'nın duyarlılık testleri için farklı kurumlar tarafından yapılan öneriler test edilecek antimikrobiyal ajanın seçimine, disk içeriğine, yorumlanan zon çapları kriterlerine ve eş değer MİK "breakpoint"ine göre değişir. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" *S. maltophilia* duyarlılığını saptamak için sadece TMP-SMZ, minosiklin ve levofloksasin için disk difüzyon testini önermektedir. CLSI'ya göre diğer ajanların disk difüzyon "breakpoint"ini saptamak için yeterince çalışılmamıştır. Yorumlanabilen MİK "breakpoint"i ise sadece tikarsilin-klavulanik asit, seftazidim, minosiklin, levofloksasin, TMP-SMZ ve kloramfenikol için mevcuttur. Bu nedenle farklı antimikrobiyal ajanlara *S. maltophilia*'nın in vitro duyarlılık testlerini geliştirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir.

TEDAVİ

S. maltophilia antimikrobiyallerin çoğuna intrinsek dirençli olmasıyla karakterizedir. Mikroorganizmaya karşı kullanılabilecek sınırlı sayıda antimikrobiyal ajan vardır. Tedavi önerileri çok değişkendir ve ideal standart tedavi tanımlanmamıştır. Öncelikle kolonizasyon ve klinik olarak önemli enfeksiyon etkeni olan *S. maltophilia* ayırımını yapmak esastır. Klinik olarak bildirilen *S. maltophilia* ile ilgili tablolar genellikle bakteremi ve pnömoni şeklindedir. *S. maltophilia*'nın tek etken olduğu bakteremili olgularda (kistik firozisli olgular dışında) genellikle enfeksiyon kaynağı venöz kateeterlerdir. Bunun çıkarılması ile klinik kür gözlenir. Son yıllara kadar TMP-SMZ hala duyar-

lılık sonuçlarına göre makul seçenek olarak görülmektedir. "SENTRY antimicrobial surveillance" programının 1997-1999 yıllarını kapsayan sonuçlarına göre farklı kıtalarda izole edilen *S. maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve prevalansı büyük değişiklikler göstermekteydi. Dünyada geneli solunum sistemi kaynaklı olmak kaydı ile 842 suşun çoğu TMP-SMZ (%2-10 dirençli) ve tikarsilin-klavulanik asite (%10-29 dirençli) duyarlı idi. Diğer kaynaklarda da belirtildiği gibi tikarsilin-klavulanik asit bu mikroorganizmaya karşı en aktif beta-laktam olarak saptanmıştır. 1997-1999 yılları arasını kapsayan İtalyan epidemiyolojik gözlem çalışmasında ise 307 solunum sistemi orijinli *S. maltophilia*'da antibiyotik direnci araştırılmıştır. İtalya'da TMP-SMZ'ye bölgesel direncin özellikle merkezde %20'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Tüm bölgelerde ise direnç oranı %7-12 bulunmuştur. "SENTRY antimicrobial surveillance" programda (1997-2003 yıllarını kapsayan) bu defa 2076 suşun TMP-SMZ duyarlılığı %95.3 olarak bulunmuştur. Genelde beta-laktam antibiyotikler *S. maltophilia*'ya düşük derecede aktivite gösterir. Klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleri bazen *S. maltophilia*'nın bu ajanlara hassasiyetini artırabilir. Bu nedenle tikarsilin-klavulanik asit, dirençli veya sülfonamidli rejimlere intoleran olgularda bir seçenek olarak düşünülmüştür. Birçok çalışmada bu ilaç kombinasyonuna %70'in üzerinde duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Ancak Sader ve Jones SENTRY çalışmasındaki 2076 suşta tikarsilin-klavulanik asit direnç oranını %54.7 olarak rapor etmişlerdir. Nicodemo ve arkadaşları in vitro direnç oranını %41 bulmuşlardır. Garrison ve arkadaşları tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonunu değerlendirmek için farmakodinamik model kullanılarak *S. maltophilia* suşlarının parsiyel üreme inhibisyonu sonrası tekrar ürediklerini göstermişlerdir. Sonuçta *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde bu kombinasyonun etkisini daha net belirlemek için kontrollü çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Sefalosporinler genelde mikroorganizmaya düşük aktivite gösterir. Oysa sefoperazon, seftazidim ve sefepimin in vitro aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ancak direnç oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Beta-laktamaz üretiminin neden olduğu direnç artışı ve düşük beta-laktam aktivitesi özellikle sefalosporin-

lerin *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde ampirik kullanımını sınırlar. Beta-laktamaz inhibitörleri ile sefalosporinlerin kombinasyonunun (seftazidim-klavulanik asit, sefopezon-sulbaktam, sefepim-klavulanik asit gibi) in vitro etkinliğini gösteren çalışma sayısı azdır.

Yeni kinolonlar (klinafloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin ve sitafloksasin) *S. maltophilia*'ya karşı önceki kinolonlara göre daha iyi in vitro aktivite gösterir. "SENTRY antimicrobial surveillance" programda (1997-2003 yıllarını kapsayan) 2076 suşun kinolon duyarlılıkları levofloksasin için %86.1, gatifloksasin için %69.4 bulunmuştur. Aynı zamanda her iki kinolonun siprofloksasinden daha aktif olduğu gözlenmiştir (siprofloksasin duyarlılığı %30.9). Yeni kinolonların *S. maltophilia* direnç oranları gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve trovafloksasinde %15'i geçmemiştir. Siprofloksasine MİK₉₀ değeri son yıllarda artmıştır. Klinafloksasin çalışmalarda en aktif florokinolon olarak gözlenmiştir. Gales ve arkadaşları SENTRY çalışmasının bir bölümü olarak gatifloksasin direncini Avrupa'da %2, Kanada'da %15 bulmuşlardır. Sade ve Jones direnç oranlarını gatifloksasin için %14.1, levofloksasin için %6.5 olarak bulmuşlardır. Cohn ve Waites time kill yöntemini kullanarak *S. maltophilia* izolatlarına karşı gatifloksasinin bakterisidal etkili olduğunu göstermişlerdir.

MİK değeri 2 g/L'nin üzerinde olan suşların neden olduğu solunum sistemi infeksiyonlarına karşı moksifloksasin ile monoterapi dirençli mutantların seçilmesine neden olabilir. Ba ve arkadaşları moksifloksasinin siprofloksasinden daha fazla bakterisidal aktiviteli olduğunu göstermişler, ancak otörler her iki kinolona direnç gösteren mutantların seçilebileceğini de doğrulamışlardır. Di Bonaventure ve arkadaşları ofloksasin ve grepafloksasinin *S. maltophilia* suşları tarafından üretilen biyofilmin üzerine aktivite gösterdiklerini saptamışlar ve böylece *S. maltophilia* ile oluşan vasküler kateter ilişkili kan akımı infeksiyonlarında tedavide önemli fayda sağlayabileceklerini bildirmişlerdir. Yeni kuşak kinolonların etkinliğini doğru saptamak ve bunların tek başına veya kombine kullanımları için daha fazla in vitro ve in vivo çalışmalar gereklidir.

Duyarlılık profilinde büyük farklar olmasına karşın (%11.5-81.4) kloramfenikol *S. maltophilia* suşlarına karşı bir miktar in vitro aktivite gösterir. Ancak *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde bu ilaç ile deneyimler oldukça sınırlıdır. Minosiklin *S. maltophilia* suşlarına karşı yüksek in vitro aktivite gösterir. Bu ajana *S. maltophilia* duyarlılığı farklı çalışmalarda %80'in üzerinde bildirilmiştir. Tigesiklin bir glisilsiklidir ve *S. maltophilia*'ya karşı in vitro iyi aktivite gösteren bir bileşiktir. *S. maltophilia* intrensek olarak karbapenemlere dirençlidir. Howe ve arkadaşları hem imipenem hem de meropenemin L1 beta-laktamaz indükleyicisi olduğunu göstermişler ve bu nedenle in vitro *S. maltophilia*'ya bunların etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Aminoglikozidlere karşı düşük duyarlılık oranı gösterir (%13.7-16.8).

Polimiksinlerin nonfermentatif çok ilaca dirençli gram-negatif basiller ile oluşan infeksiyonun tedavisinde kullanımı son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Bununla ilgili olarak Gales ve arkadaşları 23 *S. maltophilia* suşunu değerlendirmiş ve %73.9 oranında hem kolistin hem de polimiksin B'ye duyarlılık saptamışlardır. Nicodemo ve arkadaşları bu oranları kolistin ve polimiksin B için sırayla %75.7 ve %77.2 olarak bulmuşlardır. Polimiksin kullanımının sınırlandırılmasının ana nedeni bu ilaçlarla klinik çalışmaların nadir olması ve ilaçların toksisitesidir.

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

TMP-SMZ'ye *S. maltophilia*'nın artan direnci (Kanada ve Latin Amerika'da %2 ve %10 olsa da son çalışmalarda %26-58 olarak bildirilmekte) ve bu patojenle ciddi pnömöni olgularının artması, bakteriye karşı in vitro sinerji gösteren antibiyotiklerin kombinasyonunu düşündürmüştür. *S. maltophilia* infeksiyonları tedavisinde antimikrobiyal kombinasyonlar tartışmalıdır. Yayınlanan çalışmaların sonuçlarından kesin yargıya varmak zordur. Çünkü sınırlı sayıda suş çalışılmıştır, kombinasyon testleri çok çeşitlidir ve kullanılan metotlar farklıdır. Aynı zamanda in vitro çalışmaların klinikte güvenilirliğini değerlendirmede zorluklar da buna neden olmaktadır. İlaç kombinasyonları arasında sinerji gösterilebilmesine rağmen bu etki klinik olarak ulaşılabilen ilaç konsantrasyonlarında gözlenmeyebilir.

Genel olarak yapılan çalışmalarda TMP-SMZ ve tikarsilin-klavulanik asitin kombinasyonu kullanılmıştır. Yeni kinolonlar gibi alternatif ajanların rolü kombinasyon tedavisinde umut verici olsa da ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır. Giamarellou-Bourboulis ve arkadaşları kolistin + rifampin ve kolistin + TMP-SMZ kombinasyonunun sinerjisini 24 TMP-SMZ dirençli suşta 24 saatlik time kill yöntemi ile değerlendirmişler ve kolistin + rifampin sinerjisini %62.5, kolistin + TMP-SMZ sinerjisini %41.7 bulmuşlardır. Aktivite mekanizmaları temelinde polimiksinler bakteri içine TMP-SMZ ve rifampin girişini kolaylaştırır. Munoz Bellido ve arkadaşları 32 *S. maltophilia* suşunu çalışmışlar ve tikarsilin-klavulanik asit + aztreonam kombinasyonunu aztreonam-klavulanik asitle karşılaştırmışlardır. Tikarsilin-klavulanik asit + aztreonam kombinasyonunun iki-dört kat daha aktif olduğunu bulmuşlar ve bu kombinasyonun daha iyi bakterisidal etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bugün için ciddi *S. maltophilia* infeksiyonlarında önerilen antimikrobiyal tedavi (in vitro duyarlılık testlerine göre) genellikle TMP-SMZ ve tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonunun yüksek dozlarıdır (sırayla 15-20 mg/kg/gün ve 3.1 g/her 4 saatte). Bunun dışında üçlü kombinasyon da TMP-SMZ + minosiklin + tikarsilin-klavulanik asit şeklinde düşünülmüştür. *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde farklı ilaçlar arasında sinerjiyi ve in vitro sinerjinin klinik güvenilirliğini değerlendiren daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, eğer prostetik materyal kaynaklı cerrahi olarak çıkarılmalı veya nekrotik doku mevcutsa debridmanı yapılmalıdır.

MUHEMEL ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Sadece in vitro çalışmalar temelinde minosiklin, muhtemelen tigesiklin ve bazı yeni florokinolonlar (moksifloksasin ve levofloksasin gibi) *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisi için alternatif seçenekler olarak düşünülebilir. Diğer antimikrobiyal ajanların eklenmesi TMP-SMZ direnci yüksek bulunan hastanelerde veya klinik olarak ciddi infeksiyon varsa düşünülebilir. Mono veya kombinasyon tedavi seçimi tartışmalıdır. Birçok otör birçok aktif görünen ilacın bakteriyostatik etkili olduğunu ve tedavi sırasında direnç gelişebileceğini düşünür. Özellikle immünyetmezlikli olgularda ciddi infeksiyonların tedavisinde

antimikrobiyallerin kombinasyonu bu nedenle düşünülebilir.

KORUNMA ve KONTROL

Çevrede yaygın olarak bulunduğu ve hastadan hastaya geçebildiğinden bu mikroorganizmadan korunma stratejilerini düzenlemek zordur. Genellikle kabul edilen koruyucu önlemler:

- Kolonize hastanın izolasyonu,
- Uygun antibiyotik politikaları (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını ve süresini kısıtlama, özellikle kinolon sefepim ve imipenem) geliştirilmesi,
- Sıkı el hijyeni ve infekte veya kolonize hastalar için bariyer önlemleri alınması,
- Kistik fibrozisli olguların süreyansı ve potansiyel nozokomiyal rezervuarların identifikasyonu için süreyans (su sistemi, içme suları, lavabo drenajları, musluklar, kontamine el yıkayıcıları ve tıbbi malzemeler gibi) yapılması,
- Özellikle hastaların ve sağlık çalışanlarının eğitimi bu önleme yöntemlerinin en önemli noktasıdır.

Sonuç olarak; nonfermentatif gram-negatif basiller son yıllarda giderek artmakta olan ciddi hastane infeksiyonlarından sorumlu önemli oportunistik patojenlerdir. Özellikle yoğun bakımlarda immünyetmezlikli olgularda gelişen nozokomiyal pnömonilerde sıklıkla bu etkenlerle karşılaşılmaktadır. Spesifik risk faktörleri aynı zamanda intrensek faktörler bu mikroorganizmalarla hastaların kolonizasyonuna predispozisyon yaratır. Bu mikroorganizmalarla nozokomiyal pnömoni tedavisi direnç nedeniyle zordur. Bu da klinik başarısızlığa neden olur. Pnömoninin şiddeti özellikle riskli olgularda mikroorganizmanın doğal virülansı ile birleşince agresif tedavi gereksinimi doğar. Genellikle bu nedenle sinerjistik ve yüksek bakterisidal etkili antimikrobiyal ajanların kombinasyonu gerekir.

Eski ve genellikle toksik antimikrobiyaller (tetrasiklin ve polimiksin gibi) MDR'lerle olan infeksiyonların kurtarma tedavisinde kullanılmak üzere yeniden gündeme gelmiştir.

Devamlı süreyans çalışmaları ile farklı coğrafik alanlarda bu patojenlerin antimikro-

biyal duyarlılıklarının izlenmesi oldukça önemlidir. Böylece optimum antimikrobiyal rejim seçilebilecektir. Hastanenin lokal antimikrobiyal direnç paternini bilmek yeterli ve uygun tedavinin hemen başlanması bu infeksiyonların iyileşmesinde anahtar faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Nicodemo AC, Garcia Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007.
2. Aisenberg G, Rolston KV, Dickey BF, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in cancer patients without traditional risk factors for infection, 1997-2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:13-20.
3. Ferrara AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. Int JAA 2006;27:183-95.
4. Fritsche TR, Sader HS, Matthew G, et al. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. Diag Microbiol Infect Dis 2005;52:187-93.
5. Nicodemo AC, Araujo MRE, Ruiz AS, Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: Comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. JAC 2004;53:604-8.
6. Gulmez D, Hascelik G. *Stenotrophomonas maltophilia*: Antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital. Clin Microbiol Infect Dis 2006;11:80-6.
7. Boubakar BB, Feghal H, Arpin C, et al. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. AAC 2004;48:946-53.
8. Zelenitskya SA, Iacovidesa H, Arianoa RE, Harding GKM. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. Diag Microbiol Infect Dis 2005;51:39-43.
9. Tan TY, Ng SY. The in-vitro activity of colistin in gram-negative bacteria. Singapore Med J 2006;47: 621-4.
10. McGowan JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum. AJIC 2006;32(Suppl 1):29-37.
11. Avison MB, Higgins CS, Heldreich CJ, et al. A TEM-2 beta lactamase encoded on an active Tn1-like transposon in the genome of clinical isolate of *S. maltophilia*. JAC 2000;46:879-84.