

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Antimicrobial Susceptibilities and Distribution of Stenotrophomonas maltophilia Strains Isolated from Clinical Specimens

İdris Kandemir¹, Nida Özcan², Ümit Alanbayı¹, Hasan Bozdağ³, Nezahat Akpolat², Kadri Gül²

ÖZET

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia* önemi artan fırsatçı bir patojendir. Antimikrobiyal ajanların büyük bir çoğunluğuna karşı intrensek dirence sahip olması nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Bu çalışmanın amacı, dört yıllık süre boyunca izole edilmiş *S. maltophilia* suşlarının dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemektir.

Yöntemler: 2011-2015 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 53 *S. maltophilia* suşunun antibiyotiklere direnç oranları incelendi. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı için BD Phoenix 100 Otomatize Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, ABD) kullanıldı.

Bulgular: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının en sık yoğun bakım ünitelerinde görüldüğü ve suşlara en etkili antimikrobiyal ilaçların trimetoprim-sulfametoksazol ve levofloksasin olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmada gözlenen yüksek direnç oranları nedeniyle, *S. maltophilia* suşlarının etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde olabildiğince in-vitro duyarlılık testlerinden yararlanılması gerekir. Bunun mümkün olmadığı ve ampirik tedavi uygulanması gereken durumlarda ise trimetoprim-sulfametoksazol ve levofloksasin iyi birer tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sulfametoksazol, levofloksasin, direnç

ABSTRACT

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* is an opportunistic pathogen of increasing importance. Since it is intrinsically resistant to many antimicrobial agents, the treatment of *S. maltophilia* infections is quite difficult. The aim of this study was to investigate the distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *S. maltophilia* strains isolated in four years' time.

Methods: In this study; a total of 53 *S. maltophilia* strains, isolated from various clinical specimens between 2011-2015 years were investigated in terms of antibiotic resistance rates. The isolates were identified and antibiotic susceptibility tests performed by conventional methods and BD Phoenix 100 automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, USA).

Results: *S. maltophilia* infections were mostly encountered in the intensive care units. The most effective antimicrobial agents against *S. maltophilia* strains were found as trimethoprim-sulfamethoxazole and levofloxacin.

Conclusion: Antimicrobial susceptibility tests should be performed for nosocomial infections caused by *S. maltophilia* due to high antimicrobial resistance rates. If this is not possible, trimethoprim-sulfamethoxazole and levofloxacin could be good choices for empiric treatment.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sulfamethoxazole, levofloxacin, resistance

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia günümüzde gittikçe daha sık izole edilen, fırsatçı bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir[1]. Hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitelerinde yatış, kronik solunum yolu hastalıkları (kistik fibrozis vb.), geniş spekt-

rumlu antibiyotik kullanımı, malignensiler, immünsüpresyon, mukokütanöz bariyerin bozulması (kater girişimleri, mekanik ventilasyon, trakeotomi, periton diyalizi vb.), prematürite gibi risk faktörleri taşıyanlarda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının görülme sıklığı yüksektir [2]. *S. maltophilia* beta-lak-

¹ Siirt Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Siirt, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

³ Midyat Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Mardin, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: İdris Kandemir,

Siirt Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Siirt, Türkiye Email: dridriskandemir@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.01.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

tamlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler gibi pek çok geniş spektrumlu antibiyotiğe çeşitli mekanizmalar ile direnç gösterir (dış membran geçirgenliğinde azalma, eflüks pompa genlerinin ekspresyonunu artırma, çeşitli enzimlerin üretimi gibi). Bu durum tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır [3,4].

Bu çalışma, hastanemizde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının direnç durumlarını belirlemek ve daha sonra yapılacak benzer çalışmalarda direnç oranlarının karşılaştırılabilmesini sağlamak için kaynak oluşturması amacı ile yapılmıştır.

YÖNTEMLER

Dicle Üniversitesi Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına 2011-2015 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerde üreyen *S. maltophilia* izolatları retrospektif olarak incelenmiştir. Örnekler %5 koyun kanlı agar, Eozin Metilen Blue (EMB) agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine, sayım ve seyreltme yöntemi ile ekilmiştir. Besiyeri plakları 35±2°C'lik ısı aralığındaki inkübatörde aerobik olarak 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir.

Boyalı mikroskopik incelemede gram negatif basil görünümünde olan katalaz pozitif, oksidaz negatif, nonfermentatif bakteriler Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, ABD) ile tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılığının incelenmesinde, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından *S. maltophilia* izolatları için önerilen A grubu antibiyotik olarak trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT), B grubu antibiyotik olarak da levofloksasin ve seftazidim alınmıştır [5].

BULGULAR

S. maltophilia suşları, klinik materyal olarak en sık kan(%40), ikinci sıklıkta yara (%13) örneklerinden izole edildi. Yoğun bakım üniteleri bakterinin en sık (%70) izole edildiği birimler olarak tespit edildi (Tablo 1).

İzolatların antimikrobik duyarlılık testi sonuçlarına baktığımızda, en düşük direnç oranına sahip antibiyotiğin TMP-SXT(%9,5) olduğu saptanırken, en yüksek direnç oranının ise seftazidime (%87,4) karşı olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. *S. maltophilia* suşlarının izole edildikleri servis ve örneklere göre dağılımı.

Örnek	YBÜ	Nefroloji	Pediyatri	İntaniye	Organ nakli	FTR	Onkoloji	KBB	GH	Toplam n (%)
Boğaz					1					1 (2)
Balgam	3						1		1	5 (9)
ETA	6									6 (11)
İdrar	3	1	1		1					6 (11)
Kan	18	1	2							21 (40)
Kulak								1		1 (2)
Plevra							1		1	2 (4)
Yara	4		1	1		1				7 (13)
Katater	3	1								4 (8)
Toplam	37	3	4	1	2	1	2	1	2	53 (100)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi; KBB: Kulak Burun Boğaz; GH: Göğüs Hastalıkları; FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Tablo 2. *S. maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı suş sayısı n (%)
TMP-SXT	48 (90,5)
Seftazidim	12 (22,6)
Levofloksasin	41 (77,3)

TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

TARTIŞMA

S. maltophilia, doğada kaynak suları, musluk suları, toprak, bitkiler gibi pek çok ortamda bulunabilen non-fermenter bir etkidir [6]. Hastane ortamında mortalite ve morbiditeyi artıran enfeksiyonların yanısıra toplum kaynaklı enfeksiyonlara da yol açmaktadır [7,8]. İn vitro olarak *S. maltophilia*'ya

karşı etkili görünse bile tedavide kullanılabilecek antimikrobik ilaç sayısı oldukça sınırlıdır. Bazı antibiyotiklerin kullanımı da dirence yol açmaktadır. Özellikle karbapenemlerin aşırı kullanımı sonucu hızla direnç geliştiği bildirilmektedir [9,10]. Bu durum klinisyenlerin elinde *S. maltophilia* tedavisinde kullanabilecekleri az sayıda ajan kalmasına neden olmaktadır.

S. maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın TMP-SXT olduğu bildirilmekle birlikte, bu ajana karşı da direnç geliştiği yönünde raporlar giderek artmaktadır [12,13]. Çalışmamızda 53 hastaya ait *S. maltophilia* izolatı incelenmiş ve %9,5'inin SXT'ye dirençli olduğu görülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda SXT direncini ülkemizde Tekin ve ark.%43 [14], Çaylan ve ark.%6 [9], Kore'de Song ve ark.%16 [15], Çin'de Hu ve ark.%68 [16] olarak belirtmişlerdir.

CLSI, antibiyotik duyarlılığının test edilmesinde β -laktamlardan seftazidim çalışılmasını önermekte [5], EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ise hiçbir β -laktam ajanın çalışılmasını önermemektedir [17]. Yurt içi çalışmalarda, seftazidim direnci %45,1-87,8 arasında bildirilmiştir [18-21]. Seftazidim direncini, Valdezate ve ark. [11] İspanya'da %49,5, Farrell ve ark. [22] ise Kuzey Amerika'da %34,9, Asya-Pasifik bölgesinde de %53,5 olarak tespit etmişlerdir. Çalıştığımız *S. maltophilia* suşlarında da en yüksek direnç %77,6 oranıyla seftazidime karşı saptanmıştır. Özellikle hastanemizde *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde β -laktam antibiyotiklerin kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kinolonlar da *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olarak kullanılan ajanlardır. Yeni nesil kinolonların tedavide daha etkili olduğu bildirilmiştir. Trovafloksasin, klinafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, grepafloksasin ve levofloksasinin siprofloksasinden 4-8 kat daha etkili oldukları bildirilmiştir [11]. Levofloksasin direnç oranlarını; Türk Dağı ve ark. Konya'da %20 [21], Tekin ve ark. Diyarbakır'da %25 olarak bildirmiştir [13]. Yurtdışında yapılan çok merkezli bir çalışmada, levofloksasin direnç oranları Kuzey Amerika'da %8,4, Avrupa'da %8,5, Latin Amerika'da %3,8, Asya-Pasifik bölgesinde %11,7 [22], Taiwan'da yapılan başka bir çalışmada ise %20,4 olarak bildirilmiştir [23].

Levofloksasin direnci çalışmamızda %22,7 olarak saptanmış olup yurtiçi çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda izole edilen suşların yaklaşık %70'i yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. *S. maltophilia* ile yapılan birçok çalışmada izolatların çoğunluğunun YBÜ'lerden izole edildiği görülmüştür [20,21]. Bu hastaların *S. maltophilia* enfeksiyonları için predispozan faktörlerden sayılan, hastanede yatış süresinin uzun olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kateterizasyon gibi faktörlerin çoğunu taşımalarından dolayı etkene YBÜ'lerde daha sık rastlanmaktadır.

Literatürdeki veriler daha çok erişkin popülasyona ait olsa da *S. maltophilia* yenidoğan ve pediatik yaş grupları için görülme sıklığı artan hastane enfeksiyonu etkenleri arasındadır. Çalışmamızda örneklerin %38'i çocukluk yaş grubuna ait iken, Dülger ve ark. bu oranı %45 [19], Türk Dağı ve ark. ise %41 [20] olarak tespit etmişlerdir. Mutlu ve ark. yenidoğan YBÜ'de yaptıkları vaka control çalışmasında etkenin bu yaş grubunda hayati enfeksiyonlara yol açabileceğini vurgulamışlardır [24].

Çalışmamız sürecinde izolasyon yapılan örnekler arasında %39,6 ile ilk sırayı kan kültürlerinin aldığı göze çarpmaktadır. Çaylan ve ark. [25] bizimle uyumlu olarak en sık kan örneklerinden *S. maltophilia* izole etmişlerdir. Kendi hastanemizin verilerine bakıldığında ise Tekin ve ark. [14] ilk sırada idrar daha sonra kan kültürlerinde *S. maltophilia* ürettiklerini bildirmişlerdir. Sonuçlar karşılaştırıldığında, mikroorganizmanın üretildiği enfeksiyon bölgelerinde yıllar içinde farklılıklar olduğu gözlenmektedir.

Sonuç olarak, *S. maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok antibiyotiğe karşı intrinsik direnci nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Hâlihazırda etkenin tedavisinde kullanılan en etkili antimikrobik ajan olan TMP-SXT'ye ve alternatif seçenek olarak kullanılan levofloksasin ile seftazidime karşı direnç hızla artmaktadır. Değişen direnç oranları nedeniyle merkezlerin kendi surveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Dulger D, Berktaş M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi. Van Tıp Derg 2007;14:90-95.
- Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012;25:2-41.
- Nyc O, Matejková J. *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen-review. Folia Microbiol (Praha) 2010;55:286-294.
- Pages D, Rose J, Conrod S, et al. Heavy metal tolerance in *Stenotrophomonas maltophilia*. PLoS One 2008;3:e1539.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd informational supplement. CLSI Document M100-S22, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2013:65.
- Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998;11:57-80.
- Oney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis 2009;9:312-323.
- Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:719-730.
- Çaylan R, Yılmaz G, Sucu N, et al. Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları. Mikrobiyol Bul 2005;39:25-33.
- Sharma S, Chinyadza T, Chapnick EK, Ghitan M. *Stenotrophomonas maltophilia* infection during treatment for pancreatitis with imipenem/cilastatin. Clin Microbiol Newsletters 2008;30:12-13.
- Valdezate S, Vindel A, Loza E, et al. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1581-1584.
- Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sulgenes. Emerg Infect Dis 2007;13:559-565.
- Fedler KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;56:427-436.
- Tekin A, Dal T, Tekin R, et al. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının İn Vitro Antibiyotik Duyarlılık Paterni. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16:4-7.
- Song JH, Sung JY, Kwon KC, et al. Analysis of acquired resistance genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. Korean J Lab Med 2010;30:295-300.
- Hu LF, Chang X, Ye Y, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of sul and dfrA genes in a plasmid-mediated class integron. Int J Antimicrob Agents 2011;37:230-234.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST document version 3.1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2013.
- Dizbay M, Tunçcan ÖG, Maral I, et al. Five year surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29:1406-1411.
- Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, et al. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. Van Tıp Derg 2006;13:49-52.
- Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. Ankem Derg 2011;25:27-30.
- Zer Y, Karaoğlan İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. Klimik Derg 2009;22:21-24.
- Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2735-2737.
- Wu H, Wang JT, Shiao YR, et al. A multicenter surveillance of antimicrobial resistance on *Stenotrophomonas maltophilia* in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012;45:120-126.
- Mutlu M, Yılmaz G, Aslan Y, Bayramoğlu G. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. J Microbiol Immunol Infect 2011;44:467-472.
- Caylan R, Kaklıkkaya N, Aydın K, et al. An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. Jpn J Infect Dis 2004;57:37-40.