

Stenotrophomonas maltophilia Klinik Suşlarında Antimikrobiyal Direnç †

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI*, Adil KARADAĞ** , Hava YILMAZ***, Kerametdin YANIK**, Murat GÜNAYDIN**

Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji** ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*** Anabilim Dalları

ÖZET

Giriş: *Stenotrophomonas maltophilia* önemi gittikçe artan fırsatçı bir patojendir. Birçok enfeksiyona neden olabilmekte ve sıklıkla solunum yolları, kan, yara ve üriner sistem örneklerinden izole edilmektedir. Antimikrobik ajanların büyük bir çoğunluğuna karşı intrinsik dirence sahip olması nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Bu çalışmanın amacı, yedi yıllık süre boyunca izole edilmiş *S. maltophilia* suşlarının dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, yedi yıllık süreçte izole edilmiş olan 566 *S. maltophilia* suşunun dağılımı ve antimikrobik duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıklarına, Vitek2 Compact (Biomeriux, France) ve Phoenix (BD, USA) otomatik cihazları ile bakılmıştır.

Bulgular: Suşlar en sık olarak dâhiliye kliniğinden (n=141) izole edilmiştir. Solunum yolu örnekleri (n=283) suşların en sık izole edildiği örnek türü olmuştur. Suşların, %7,2'si (n=41) trimetoprim-sulfametoksazol'e, %11,5'i (n=65) levofloksasine ve % 53,5'i (n=303) seftazidime orta duyarlı veya dirençli olarak saptanmıştır.

Sonuç: Antimikrobik direnç oranları merkezler arasında farklılık göstermektedir. Değişen direnç oranları göz önüne alındığında aktif ve geniş kapsamlı surveyans sistemlerine gereksinim olduğu düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, direnç, *Stenotrophomonas maltophilia*

SUMMARY

Antimicrobial Resistance in Clinical Strains of *Stenotrophomonas maltophilia*

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* is an opportunistic pathogen of increasing importance. It's known that *S. maltophilia* can cause several different infections and it is mostly isolated from respiratory tract, bloodstream, wound and urinary tract specimens. 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 during a seven year period.

Materials and Methods: The antimicrobial susceptibility patterns of 566 *S. maltophilia* strains isolated during a period of seven years (2006-2012) were analyzed retrospectively. Identification and antimicrobial susceptibilities of the isolates were determined by Vitek2 Compact (Biomeriux, France) and Phoenix (BD, USA) automated systems.

Results: *S. maltophilia* strains were isolated mostly from the internal medicine clinic (n=141). Lower respiratory tract specimens (n=283) were the most common specimens that *S. maltophilia* strains were isolated. The rates of antimicrobial resistance (intermediate and resistant) were as follows: trimetoprim-sulphamethoxazole 7.2% (n=41), levofloxacin 11.5% (n=65), and ceftazidime 53.5% (n=303).

Conclusion: Antimicrobial resistance rates of *S. maltophilia* strains vary among healthcare centers. In view of the varying resistance rates, requirement for active and comprehensive antimicrobial surveillance systems might be suggested.

Key words: Antibiotic, resistance, *Stenotrophomonas maltophilia*

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia, hem doğadan hem de insanların orofarenksinden izole edilebilen non-

fermentatif gram negatif bir basildir. Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, invazif girişimler ve bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış nedeniyle giderek artan sıklıkta izole edilmektedir. Yoğun bakımlar başta olmak

Alındığı tarih: 18.09.2012

Kabul tarihi: 23.12.2012

Yazışma adresi: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Keçiören/Ankara

e-posta: yeliztanriverdi@gmail.com

†Bu çalışma, 5. "Eurasia Congress of Infectious Diseases (EACID)" kongresinde bildiri olarak sunulmuştur. (15-18 Mayıs 2013, Tiran, Arnavutluk)

üzere uzun süre hastanede yatış öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mukokutanöz bariyerlerin bozulması, trakeostomi ve periton diyalizi *S. maltophilia* tarafından oluşturulan enfeksiyonlar için olumsuz faktörler olarak sayılmaktadır⁽¹⁾. *S. maltophilia* birçok enfeksiyona neden olmakla beraber solunum yolları, kan dolaşımı, yara ve üriner sistem enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilmektedir⁽²⁾. Ayrıca kistik fibrozlu hastaların solunum yollarından *P. aeruginosa*'dan sonra en sık izole edilen patojendir⁽³⁾. Birçok antibiyotığe dirençli olması da tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. *S. maltophilia* izolatlarında beta-laktamlara direnç gelişmesinde, çinko bağlı beta-laktamaz ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli iki farklı beta-laktamaz üretimi, aminoglikozit direncinde aminoglikozit asetiltransferaz ve dış membran proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar, kinolon direncinde de efluks pompaları ve dış membran porin bozuklukları yer almaktadır^(2,4). Birçok antimikrobik ajana dirençli olan *S. maltophilia*'nın tedavisinde hem in vitro hem de in vivo yüksek etkinliği nedeniyle trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) kullanılması önerilen başlıca antibiyotiktir⁽⁵⁾.

Çalışmamızın amacı, yedi yıllık süre boyunca izole edilmiş *S. maltophilia* izolatlarını ve antibiyotik duyarlılıklarını inceleyerek lokal epidemiyolojik veri elde etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2006-Aralık 2012 tarihleri ara-

Tablo 1. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildiği klinikler.

Klinikler	Sayı (%)
Dâhiliye	141 (25)
Göğüs Hastalıkları	78 (14)
Yenidoğan Yoğun Bakım	69 (12)
Yoğun Bakım	56 (10)
Pediyatri	56 (10)
Pediyatrik Yoğun Bakım	26 (5)
Genel Cerrahi	21 (4)
Enfeksiyon Hastalıkları	17 (3)
Üroloji	15 (3)
Beyin ve Sinir Cerrahisi	13 (2)
Pediyatrik Cerrahi	13 (2)
Kardiyoloji	12 (2)
Diğer*	49 (9)
Toplam	566

*Nöroloji, Göğüs Cerrahisi, Ortopedi, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, Acil, Jinekoloji, Kardiyovasküler Cerrahi, KBB, Dermatoloji, Göz Hastalıkları

sında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş olan *S. maltophilia* suşları retrospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvara gelen örnekler %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue (EMB) agara ekilmiş, üreme olan örneklerdeki şüpheli suşların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı Vitek2 Compact (Biomeriux, France) ve Phoenix (BD, USA) cihazları kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılığın incelenmesinde, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından *S. maltophilia* izolatları için önerilen A grubu antibiyotik olarak TMP-SXT, B grubu antibiyotik olan levofloksasin ve seftazidim alınmıştır⁽⁶⁾.

BULGULAR

Ocak 2006-Aralık 2012 tarihleri arasında toplam 566 suş izole edilmiştir. Suşlar en sık olarak dâhiliye (n=141), göğüs hastalıkları (n=78) ve yeni doğan yoğun bakım ünitesinden (n=69) gönderilen örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1). Suşların izole edildiği örneklerin önemli bir kısmını solunum yolu örnekleri oluşturmaktadır (transtrakeal aspirat: 148, balgam: 135, toplam: 283). Solunum yolu örneklerini sırasıyla kan (n=93) ve yara (n=86) örnekleri takip etmektedir. *S. maltophilia* izole edilen örneklerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Antibiyotik direnç (orta duyarlı ve dirençli) durumu değerlendirildiğinde suşların %7,2'si (n=41) TMP-SXT'ye dirençli, %11,5'i (n=65) levofloksasine dirençli ve %53,5'i (n=303) seftazidime dirençli olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

S. maltophilia, son yıllarda önemi giderek artan hastane kaynaklı enfeksiyon patojeni olarak kabul edil-

Tablo 2. *S. maltophilia* suşlarının izole edildiği örnek türleri.

Örnek Türü	Sayı (%)
Solunum yolu örnekleri	283 (50)
Kan	93 (16)
Yara	86 (15)
İdrar	69 (12)
Steril vücut sıvıları	24 (4)
Beyin omurilik sıvıları	9 (2)
Konjonktiva	2 (0,3)
Toplam	566

mektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış, uzun süre hastanede yatış öyküsü ve karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması *S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonların sıklığında artışa neden olmuştur⁽⁷⁾. Jones ve ark.⁽⁸⁾ tarafından 1997-2001 yılları arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinden sonra en sık izole edilen üçüncü non-fermentatif basil olarak saptanmış ve klinik örneklerden izolasyon oranı %8 olarak bulunmuştur.

S. maltophilia izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar solunum yolları, kan dolaşımı, üriner sistem ve yara enfeksiyonları olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda *S. maltophilia*'nın izole edildiği örnek türleri farklılık göstermektedir. Öngüt ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı bir çalışmada, *S. maltophilia* izolatları en sık trakeal aspirat örneklerinden izole edilmiştir. Dülger ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada ise idrar örnekleri *S. maltophilia*'nın en sık izole edildiği örnek türü olmuştur. Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada da trakeal aspirat örnekleri en sık izole edilen örnek türü olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda *S. maltophilia* suşları en sık olarak solunum yolu örneklerinden (%26 trakeal aspirat ve %24 balgam) izole edilmiştir.

S. maltophilia fırsatçı bir patojendir ve sıklıkla altta yatan ciddi bir hastalığı olanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda *S. maltophilia* suşları en sık olarak hematoloji ve onkoloji hastalarının tedavi gördüğü dahiliye kliniğinden izole edilmiştir. Kan kültüründen izole edilen *S. maltophilia* suşlarının incelendiği bir çalışmada suşlar en sık olarak pediatri kliniğinden izole edilmiştir⁽¹²⁾. Bazı çalışmalarda *S. maltophilia* izolatları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların örneklerinden izole edilmiştir^(9,11).

S. maltophilia'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde en etkili ajan TMP-SXT olarak kabul edilmektedir. Öngüt ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı çalışmada TMP-SXT dirençli suş saptanmamıştır. Gaziantep'ten yapılan bir çalışmada ise direnç oranı %2,7 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾. Ancak Dülger ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada TMP-SXT direnci %56 olarak oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır. TMP-SXT direnci ile ilgili yurt dışında yapılan çalışmalarda da elde edilen

oranlar farklıdır. İspanya'da yapılan bir çalışmada TMP-SXT direnci %26,2 olarak bildirilirken, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada %15 olarak saptanmıştır^(3,4). Kanada'da ise direnç oranı %2 olarak saptanmıştır⁽⁵⁾. Çalışmamızda ise TMP-SXT direnci %7,2 olarak bulunmuştur.

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⁽⁴⁾. Ülkemizde genellikle siprofloksasin duyarlılığı çalışılmış ve direnç oranlarının %9,5 ile 61 arasında değiştiği görülmüştür^(7,9-12). Levofloksasinin de çalışıldığı bir çalışmada ise direnç oranı %20 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. Çok merkezli yapılan bir çalışmada levofloksasin direnci Kuzey Amerika'da %8,4, Avrupa'da %8,5, Latin Amerika'da %3,8 ve Asya-Pasifik bölgesinde ise %11,7 olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Levofloksasin direnci çalışmamızda %11,5 olarak saptanmış olup, Asya-Pasifik bölgesindeki direnç oranıyla benzerlik göstermektedir.

Betalaktam ajanların *S. maltophilia* enfeksiyonlarında kullanımları oldukça sınırlıdır. CLSI⁽⁶⁾, antibiyotik duyarlılığının test edilmesinde seftazidim ve tikarsilin-klavulanik asidin çalışılmasını önermekte, EUCAST⁽¹⁴⁾ ise hiçbir beta-laktam ajanın çalışılmasını önermemektedir. Yurt içi çalışmalarda seftazidim direnci %45,1-87,8 arasında bildirilmiştir^(7,10-12). Seftazidim direncini, İspanya'da Valdetze ve ark.⁽⁴⁾ %49,5 olarak, Farrell ve ark.⁽¹³⁾ ise Kuzey Amerika'da %34,9; Asya-Pasifik bölgesinde ise %53,5 olarak tespit edilmiştir. Çalıştığımız *S. maltophilia* suşlarında da en yüksek direnç oranı %53,5 ile seftazidime karşı saptanmıştır.

Sonuç olarak, *S. maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok antibiyotiğe karşı intrinsik direnci nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Hâlihazırda en etkili ajan TMP-SXT olarak görünmekle birlikte bildirilen yüksek direnç oranları dikkati çekmektedir. Değişen direnç oranları nedeniyle merkezlerin kendi surveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:57-80. PMID:9457429 PMCID:PMC121376
2. LiPuma JJ, Currie BJ, Lum GD, Vandamme PAR. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press, 2007:749-69.
3. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility and treatment outcome. *PLoS One* 2012; 7:e37375. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037375> PMID:22624022 PMCID:PMC3356252
4. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1581-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.5.1581-1584.2001> PMID:11302834 PMCID:PMC90512
5. Al Jasser AM. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:23. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-5-23> PMID:16978420 PMCID:PMC1578578
6. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd informational supplement. CLSI Document M100-S22. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
7. Dizbay M, Tunçcan ÖG, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Five year surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29:1406-11.
8. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative gram negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:551-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00245-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00245-0)
9. Öngüt G, Özcan A, Kandışer A, Ögünç D, Çolak D, Gültekin M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının E Test ile araştırılması. *İnfeksi Derg* 2005; 19:425-8.
10. Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Mısırlıgil A. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. *Van Tıp Derg* 2006; 13:49-52.
11. Zer Y, Karaoğlu İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Derg* 2009; 22:21-4.
12. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011; 25:27-30.
13. 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; 54:2735-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01774-09> PMID:20368399 PMCID:PMC2876359
14. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST document version3.1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2013.