

Dikkat! Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Levofloksasin Direncinde Belirgin Artış Var (2008-2016)

Gülşen HAZIROLAN*, Halime ARAZ**, Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ**, Neriman AKSU*

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZ

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia* sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak yoğun bakımlarda ve immünsüpre hastalarda sıklığı ve önemi gittikçe artan fırsatçı bir patojendir. Hastaların ağırlıklı olarak solunum yolu örneklerinde, kan ve idrarlarında izole edilmektedir. Birçok antibiyotiğe karşı gösterdiği intrinsek direnç nedeniyle tedavisi zordur. Bu çalışmada, sekiz yıllık bir dönemde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direnç oranlarının ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması amaçlanmıştır. Artan trimetoprim-sülfametoksazol direnci nedeniyle yalnızca trimetoprim-sülfametoksazol direncinin bildirilmesinin klinik takip ve tedavide yeterli olup olmayacağı tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, sekiz yıllık süreçte izole edilmiş olan 195 *S. maltophilia* suşunun dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların tanımlama ve antibiyotik duyarlılıklarına, Vitek2 Compact (BioMérieux, Fransa), Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Almanya) sistemi ve Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatik cihazları ile bakılmıştır.

Bulgular: Suşlar en sık yoğun bakım kliniğinden gönderilen (n=63) solunum yolu örneklerinden (n=25) izole edilmişlerdir. Trimetoprim sülfametoksazol direnci ortalama %4.08 (0-13.58), levofloksasin direnci %11.71 (0-17.39) olarak belirlenmiştir. Levofloksasine orta derecede duyarlı yedi suş saptanmıştır.

Sonuç: Yıllar içinde artan direnç göz önüne alındığında, antibiyotik duyarlılığında kısıtlı bildirim yapılması zaten tedavi seçenekleri az olan bir mikroorganizma için klinisyenin işini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle suşlar gereğinde daha geniş antibiyotik duyarlılığı çalışılmak üzere saklanmalıdır.

ABSTRACT

Attention! There is a Significant Increase in Trimetoprim-sulfamethoxazole and Levofloxacin Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Isolated from Clinical Samples (2008-2016)

Objective: As a health services-related infectious agent *Stenotrophomonas maltophilia*, is an opportunistic pathogen whose frequency and importance increase in intensive care units and immunocompromised patients. It is predominantly isolated from the blood, urine and respiratory tract specimens of the patients. Due to its intrinsic resistance to many antimicrobials, the treatment of the patients infected with *S. maltophilia* is very difficult. The aim of this study is to determine the resistance rates of trimetoprim sulfamethoxazole and levofloxacin of *S. maltophilia* strains isolated from various clinical samples within a period of eight years and the variation of these rates with respect to years. We discussed if it is sufficient to report only trimetoprim sulfamethoxazole resistance in terms of clinical follow-up and treatment as there is an increasing resistance to trimetoprim sulfamethoxazole.

Material and Methods: In our study, the distribution and antimicrobial susceptibility of 195 *S. maltophilia* isolates that were collected over an eight-year period were examined retrospectively. The identification and antibiotic susceptibility of the strains were examined using the Vitek2 Compact (BioMérieux, France), Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Germany) system and the Phoenix (Becton Dickinson, USA) automatic devices.

Results: Most of the *S. maltophilia* strains were isolated mostly from respiratory tract samples (n=25), sent from intensive care units (n=63). The median rates of resistance against trimetoprim sulfamethoxazole, and levofloxacin were found to be 4.08% (0-13.58) and 11.71% (0-17.39, respectively). Seven strains had intermediate susceptibility to levofloxacin.

Conclusion: Considering the increase in antibiotic resistance over the years, restricted reporting of antibiotic susceptibility for a microorganism which has fewer treatment options creates difficulties for the clinicians. These strains should be kept for further study of their antibiotic susceptibilities.

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiyotik direnci, trimetoprim sülfametoksazol, levofloksasin

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiotic resistance, trimetoprim sulfamethoxazole, levofloxacin

Alındığı tarih: 09.12.2017

Kabul tarihi: 25.04.2018

Yazma adresi: Halime Araz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
e-posta: halimecavlak@gmail.com

GİRİŞ

Dođada ve hastane ortamlarında yaygın olarak bulunan *Stenotrophomonas maltophilia* fırsatçı bir patojen olup, son yıllarda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı erişkinlerin boğaz kùltürlerinden izole edilebilirler. Hastanelerde özellikle immünsüpressif tedavi alan hastalar ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen olgularda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni nonfermentatif basiller arasında giderek daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır. Uzun süre hastanede kalış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yapılan invaziv işlemler *Stenotrophomonas* enfeksiyonu açısından önemli risk faktörleridir. Akciđer, üriner sistem, kan akımı ve yara enfeksiyonlarının yanı sıra menenjit ve peritonit gibi enfeksiyonlara da yol ağabilir. *S. maltophilia* intrinsek olarak beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri üretbilmeleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile karbapenemler dâhil beta-laktamlar, aminoglikozitler, makrolidler ve tetrasiklinlerin de içinde bulunduğu birçoğ antibiyotiğe karşı doğal dirençlidir. Bu nedenle *S. maltophilia* ile enfekte olguların tedavisinde önemli zorluk seçilecek antibiyotiğe karar verme aşamasındadır. En etkin antibiyotiğin trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SXT) olduğu bildirilmektedir. Ancak TMP-SXT direnci de yıllar içinde giderek artmaktadır. Bu çalışmada, sekiz yıllık bir dönemde hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının TMP-SXT ve levofloksasin direnç oranlarının ve bu oranların yıllara göre değişiminin saptanması amaçlanmıştır. Artan TMP-SXT direnci nedeniyle yalnızca TMP-SXT direncinin bildirilmesinin klinik takip ve tedavide yeterli olup olmayacağı tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu alışmada Ocak 2008-Ekim 2016 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen, çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının levofloksasin ve TMP-SXT direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. 2008-2014 Mart tarihleri arasında, bakterilerin tanımlanması klasik yöntemler (morfolojik özellikler, Gram boyaması, katalaz testi, oksidaz testi) ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi de VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır. 2014 Mart-2016 Ekim tarihleri arasında ise bakterilerin tanımlanmasında Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (MALDI TOF MS, Bruker, Almanya) sistemi, antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında ise Phoenix sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Çalışmanın ilk dönemi olan 2008-Kasım 2015 tarihleri arasında *S. maltophilia* izolatları için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda A grubu antibiyotik olarak TMP-SXT, B grubu antibiyotik olarak levofloksasin, Kasım 2015-Ekim 2016 tarihleri arasındaki ikinci dönemde ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri doğrultusunda TMP-SXT duyarlılıkları değerlendirilmiştir^(1,2).

BULGULAR

Hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2008-2016 yılları arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden toplam 195 *S. maltophilia* suşu tanımlanmıştır. Toplam 195 örneğin %30'u idrar, %30'u trakeal aspirat, %21'i yara, %7'si balgam, %6'sı kan, % 6'sı diğer (safra, periton ve plevra) örneklerden izole edilmiştir.

Bakteri tanımlanmasının MALDI TOF MS ile

yapıldığı 2014 -2016 tarihleri arasındaki çalışmanın ikinci döneminde, örneklerin ve gönderen klinikleri dağılımı daha ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Üremelerin büyük bölümünü (%37) yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerde saptanmıştır. Yoğun bakımlarda üremeler çoğunlukla solunum yolu örnekleri (%25) ve kan kültürlerinde (%5) olmuştur. Malig niteli hastalarda da benzer şekilde bakteri izolasyonu daha çok kan (%5.84) ve balgam (%5) kültürlerinde görülürken, diğer dâhili kliniklerde idrar (%9.5) kültürlerinde, cerrahi kliniklerde ise sıklıkla yara (%7) kültürlerinde saptanmıştır. Poliklinikten başvuruları sırasında alınan kültürlerinde *S. maltophilia* üremesi olan hastaların yakın geçmişte hastanede yatış öyküleri mevcuttur. Bu olguların idrar (%9.5) ve yara (%9) örneklerinden *S. maltophilia* izole edildiği gözlenmiştir. Ayrıntılı veriler Tablo 1’de sunulmuştur. Yıllar içinde *S. maltophilia* izolasyon oranlarında belirgin artış olduğu saptanmıştır. 2008 yılında saptanan suş sayısı 5 iken 2015 yılında sayı 81 suşa yükselmiştir. Değerlendirilen süreçte izole edilen

S. maltophilia suşlarında TMP-SXT ve levofloksasin direncinin giderek arttığı gözlenmiştir. TMP-SXT direnci ortalama %4.08 (0-13.58), levofloksasin direnci %11.71 (0-17.39) olarak belirlenmiştir. Suşların %7’sinde TMP-SXT ve levofloksasin direnci bir arada saptanmıştır. Levofloksasine orta duyarlı yedi suş bulunmuştur. Suşların yıllara göre dağılımı ve direnç oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde tıbbi tanı ve tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle hastanelerde takip edilen hasta profili değişmiş, geriatric yaş grubunda olan ve immünsüpresif tedavi alan hasta sayılarında belirgin artış olmuştur. Hastalara ait özelliklerin yanı sıra hastanede yatış sürelerinin uzaması nedeniyle hastanede gelişen enfeksiyonların sıklığı girerek artmaktadır. Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkenlerinde sıkça görülen ve zaman içinde büyük bir sıkıntı yaratan antibiyotik direnci bu enfeksiyonların takip ve tedavisini giderek zorlaştırmaktadır.

Tablo 1. 2014-2016 yılları arasında *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi saptanan klinik örneklerin hastanenin farklı bölümlerindeki dağılımı.

SERVİS	Yoğun bakım n (%)	Hematoloji-onkoloji-KİT servisi n (%)	Dahili klinikler n (%)	Cerrahi klinikler n (%)	Poliklinikler n (%)
Kan	9 (5)	10 (5.84)	5 (3)	3 (1.75)	0 (0)
İdrar	6 (3.5)	3 (1.75)	15 (9)	4 (2.32)	16 (9.5)
Solunum yolu örneği	43 (25)	9 (5)	6 (3.5)	2 (1.16)	1 (1.16)
Yara	3 (1.75)	0 (0)	1 (0.58)	12 (7)	15 (9)
Safra-periton-plevra	2 (1.16)	1 (0.58)	2 (1.16)	3 (1.75)	0 (0)
Toplam	63 (37)	23 (13.5)	29 (17)	24 (14)	32 (18.5)

KİT servisi: Kemik iliği transplantasyonu servisi

Tablo 2. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının direnç yüzdelerinin yıllara göre dağılımı (%).

YILLAR	2008	2009	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOPLAM
Suş sayısı (n)	5	13	10	13	12	35	81	44	195
TMP-SXT	0	7.7	0	0	0	0	13.58	11.36	4.08
LEV	0	0	20	15.3	16.6	11.7	17.39	*	

LEV: Levofloksasin, TMP- SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

* Kasım 2015’te CLSI’den EUCAST’a geçildiği için 2016 yılında EUCAST’ın önerileri doğrultusunda suşların sadece TMP-SXT duyarlılıkları araştırılmıştır.

Ülkemiz genelinde pek çok hastanede sorun yaratan sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve indüklenebilir beta laktamaz üreten Gram negatif bakteriler, çok ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. ve karbapenemaz üreten *Klebsiella* spp. ilk sıralarda yer almaktadır. Nonfermentatif Gram negatif basiller de enfeksiyon etkeni olarak giderek daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Stenotrophomonas maltophilia çok sayıda antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle tedavi sorunu yaşanan, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili nonfermentatif bir basildir. Son yıllarda sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak izole edilme sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır⁽³⁾.

Houston MD Anderson Cancer Center'da 1986-2002 yılları arasında yürütölen bir çalışmada, *S. maltophilia*'nın tüm Gram negatif bakteriler arasındaki yerinin %2'den %7'ye ulaştığı ve Gram negatif izolatlar içinde doku-zuncu sıradan beşinci sıraya yükseldiği bildirilmiştir⁽⁴⁾.

2012 yılında, "Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends" programı raporunda Asya-Pasifik bölgesinde intra-abdominal enfeksiyonlarda *S. maltophilia*'nın ilk dört etken arasında yer aldığı bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Yine 2012 yılında yürütölen "SENTRY Antimicrobial Surveillance" programı sonucunda ise Latin Amerika'da ilk on pnömoni etkeninden biri olarak saptanmıştır⁽⁶⁾.

2010-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada, *S. maltophilia*'nın sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar arasında *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacter* spp.'den sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Türkiye'den yapılan çalışmalarda, *S. maltophilia* sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni olarak %0-1.6 oranları arasında bildirilmekte, bu oran yoğun bakım ünitelerinde %4'lere kadar çıkmaktadır⁽⁸⁻¹¹⁾.

Çoklu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış ve uygulanan invaziv girişimler *S. maltophilia* enfeksiyonlarının gelişimi açısından önemli risk faktörleridir. Bu gözle bakıldığında immünsüpressif hastaların takip edildiği hematoloji klinikleri, kemik iliği nakil üniteleri ve yoğun bakımlar, *S. maltophilia* enfeksiyonları açısından hastanelerin en riskli üniteleridir. *S. maltophilia* hastane enfeksiyonu etkeni olarak %4-8 oranında izole edilmektedir^(10,12). Diğer taraftan bakterinin yaptığı enfeksiyonların %97'si hastane kaynaklıdır⁽¹³⁾. şen ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ çalışmalarında, suşların %29'u yoğun bakım hastalarının örneklerinde izole edilmiştir. Diğer çalışmalarda paralel olarak çalışmamızda izole edilen suşların büyük bölümünün yoğun bakım hastalarına ait örneklerden elde edildiği belirlenmiştir⁽¹¹⁾. Bunu hematoloji ve kemik iliği nakil ünitelerinde takip edilen hastalardan elde edilen örnekler izlemektedir. Çalışmamızda, *S. maltophilia*'nın enfeksiyon etkeni olarak görölme oranlarının yıllar içinde giderek artması dikkat çekicidir. Bu durum hastanemiz yoğun bakım yatak sayısındaki artış ile ilişkilendirilebilir.

Stenotrophomonas maltophilia bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve yara enfeksiyonları neden olabilir. En sık balgam başta olmak üzere solunum yolu izolatları ve kanda izole edildiği bildirilmektedir^(3,15,16). Çalışmamızda suşların büyük bölümü trakeal aspirat ve idrardan izole edilmiştir. Bunu yara ve kan örnekleri izlemiştir.

Birçok antibiyotiğe intrensek dirençli olan *S. maltophilia*'nın in vitro olarak en duyarlı olduğu antibiyotik TMP-SXT'dir. Bu nedenle

TMP-SXT tedavide ilk yeğlenecek antibiyotik olarak kabul görmektedir. Ancak giderek artan TMP-SXT direnci nedeniyle *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, TMP-SXT direnci ile ilgili olarak birbirinden çok farklı (%2.7-45) oranlar bildirilmektedir^(10,11,17-20). Tüm bu çalışmalara bakıldığında örnek türlerinin benzer olduğu, identifikasyon için otomatize sistemler kullanıldığı, antibiyotik duyarlılıklarının saptanması için disk difüzyon yöntemi kullanıldığı belirtilmiştir, ancak aynı klonal bağlı gelişen enfeksiyonlar olup, olmadığı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Benzer durum farklı ülkeler içinde geçerli olup dünyada %10'lardan başlayıp %75'lere kadar yükselen TMP-SXT direnç oranları bildiren çalışmalar mevcuttur^(12,15,16,21-24). Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup, 8 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu süreçte hastanemizde kullanılan tanı ve duyarlılık testlerinde olan değişiklikler çalışmamızdaki en önemli kısıtlamadır. Retrospektif olarak elde edilen veriler değerlendirildiğinde hastanemiz suşlarında da yıllar içinde artış gösteren bir TMP-SXT direnci olduğu söz konusudur. Son yıllarda bu oranın %10'ların üzerine çıktığı göze çarpmaktadır. Giderek artan TMP-SXT direnci ve antibiyotik duyarlılık testlerinde yalnızca TMP-SXT duyarlılığının çalışılması tedavi boyutunda klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. TMP-SXT direnci durumunda kinolonlar tedavide yeğleyebilecek ajanlardır. Bu grupta *S. maltophilia*'ya karşı en etkili kinolonun levofloksasin olduğu bildirilmektedir⁽²⁵⁾. Dünyanın farklı bölgelerinde levofloksasin direncinde %3 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir. 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 %117 olarak saptanmıştır⁽²⁶⁾. 2010-2012 yılları arasında Çin'de yapılan bir çalışmada, levofloksasin direnci 2010'da 69 olguda sıfır iken, 2012'de 209 olguda %4.1 olarak saptanmıştır⁽²³⁾. Çin'de yapılan başka bir çalışmada, klinik izo-

latlardan izole edilen *S. maltophilia* suşlarında levofloksasin direncinin %49'a ulaştığı bildirilmektedir⁽²⁷⁾. *S. maltophilia*'nın neden olduğu sağlık hizmetleri ile ilişkili pnömonilerin araştırıldığı çalışmada, levofloksasin direnci %30.4 olarak bulunmuştur⁽²⁸⁾.

Ülkemizde *S. maltophilia* suşlarında levofloksasin direncinin % 20'lere ulaştığı gözlenmektedir^(3,18,19). İzmir'den yayınlanan bir çalışmada, Levofloksasin direnci %14.3 siprofloksasin direnci ise %42.8 oranında bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Kandemir ve ark.⁽²⁹⁾ levofloksasin direncini %23'lerde bulmuşlardır.

Hastanemizde 2015 yılına kadar antibiyotik duyarlılık testlerinde CLSI önerileri doğrultusunda levofloksasin duyarlılığına bakılmıştır. Bu süreçte levofloksasin direncinin yıllar içinde artarak %7'lere ulaştığı gözlenmiştir. Suşların %7'sinde TMP-SXT ve levofloksasin direnci bir arada saptanmıştır. Bu suşlar kan ve solunum yolu izolatlarından elde edilmiştir.

Çalışmamızın son döneminde CLSI'dan EUCAST'a geçildiği için 2016 yılında EUCAST'ın önerileri doğrultusunda suşların yalnızca TMP-SXT duyarlılıkları araştırılmıştır. Tek başına TMP-SXT duyarlılığının araştırıldığı 2016 yılında *S. maltophilia* suşlarında TMP-SXT'ye %11.36 oranında direnç olduğu saptanmıştır. Bu olgularda klinisyenin zaten kısıtlı olan diğer tedavi seçenekleri ile ilgili bilgi edinmesi olası olmamaktadır. Ayrıntılı bir antibiyotik duyarlılık testi çalışılması ancak mikrobiyoloji laboratuvarı ile iyi bir iletişime bağlı olup, yeni bir antibiyogram sonucunun çıkması da zaman gerektirmekte hastanın tedavisi ile ilgili karar verilmesi güçleşmektedir.

Laboratuvarda *S. maltophilia* suşlarında duyarlılık testlerinin EUCAST'ın önerileri doğrultusunda çalışılması klinisyeni kısıtlamaktadır. Bu süreçteki yaşanan sorunları aşmak amacıyla

Türk Mikrobiyoloji Derneği Antibiyotik Duyarlılık Test Standardizasyon (TMC-ADTS) alışma grubu, CLSI klavuzunda yer alan önerileri de dikkate alarak EUCAST standartları ile birlikte kullanılabilir bir “kısıtlı antibiyogram” paneli hazırlamıştır. Bu panelde, *S. maltophilia* suşlarında, tüm klinik örneklerde, ilk seçenek olarak TMP-SXT, ikinci seçenek olarak da EUCAST'ta karşılığı bulunmayan, eşik değerleri CLSI kılavuzuna göre önerilen levofloksasin ve seftazidim bulunmaktadır⁽³⁰⁾. EUCAST standartlarına geçiş sürecinde, laboratuvar ve klinik arasında bir sorun yaşanmaması için TMC-ADTS alışma grubunun hazırlamış olduğu “kısıtlı antibiyogram” paneli laboratuvar da kullanılmalıdır.

Son dönemde laboratuvarlarımızda antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST önerileri doğrultusunda yapılmaktadır ve birçok laboratuvar da otomatize sistemler ile antibiyotik duyarlılık profilleri belirlenmektedir. Ancak, *S. maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemede, otomatize sistemlerin performansını, referans yöntem ve yeterli örneklem büyüklüğu ile değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan birkaç çalışmada, standart yöntem ile otomatize sistemler arasındaki temel uyum ve kategorik uyum yüksek olsa da, özellikle direnç sınır değerlerine yakın MİK belirlenen *S. maltophilia* suşlarında, laboratuvarlar suşların antimikrobiyal duyarlılıklarını standart bir yöntem ile de gösterebilmelidir^(31,32).

Sonuç olarak, *S. maltophilia* enfeksiyonları, bakterinin birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle tedavisi güç, mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır. Bu durumun klinik yansıması, tedavi yanıtısızlığı, farklı tedavi seçenekleri aranması, kombinasyon tedavilerinin kullanılması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tedavisi güç olan mikroorganizma üremelerinde elde edilen suşların gereğinde standart yöntemlerle daha geniş duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için

dikkatle saklanması, klinik-laboratuvar iletişiminin iyi kurulması önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd informational Supplement. M100-S22. Wayne, ABD; 2012.
2. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST document version 6.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016.
3. ıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berkaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. Afr Health Sci. 2016;16(1):149-52. <http://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>
4. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2007;15;45(12):1602-9. <http://doi.org/10.1086/522998>
5. Liu YM, Chen YS, Toh HS, et al. In vitro susceptibilities of non-*Enterobacteriaceae* isolates from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region from 2003 to 2010: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents. 2012;40(Suppl):S11-7. [http://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70004-3](http://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70004-3)
6. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(4):354-60. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>
7. Kuo SH, Lin WR, Lin JY, et al. The epidemiology, antibiograms and predictors of mortality among critically-ill patients with central line-associated bloodstream infections. J Microbiol Immunol Infect. 2017; pii: S1684-1182(17)30199-8. <http://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.016>
8. Saar S, Kavas ST, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları sörveyansı: üç yıllık analiz. Infeksiyon Derg. 2008;22(1):15-21.
9. Dizbay M, Tuñcan ÖG, Maral I, Aktař F, şenol E. Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesinde beş yıllık nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu sörveyansı. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(6):1406-11.
10. aylan R. *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri (8-10 Nisan 2004), İstanbul, Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2004: 132.
11. Zer Y, Karaoğlan İ, evik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. Klimik Derg. 2009;22(1):21-4.
12. 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(6):551-6.
http://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00245-0
13. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. Infect Control Hosp Epidemiol. 1990;11(3):134-8
http://doi.org/10.1086/646136
 14. Şen P, Yula E, Er H, Güngör S, Özdemir R, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(3):113-7.
http://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265431
 15. Flores-Treviño S, Gutiérrez-Ferman JL, Morfin-Otero R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 11):1524-30.
http://doi.org/10.1099/jmm.0.074385-0
 16. Hu LF, Chen GS, Kong QX, et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. PLoS One. 2016;11(6):e0157693.
http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157693
 17. Güzelant A, Kaya M, Güvenç Hİ, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden beş yılda izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(2):75-9.
http://doi.org/10.5222/TMCD.2014.075
 18. Tanrıverdi Çaycı Y, Karadağ A, Yılmaz H, Yanık K, Günaydın M. *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(1):22-5.
http://doi.org/10.5222/TMCD.2013.022
 19. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2011;25(1):27-30.
http://doi.org/10.5222/ankem.2011.27
 20. Özkaya E, Aydın F, Bayramoğlu G, Buruk CK, Sandallı C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):201-12.
http://doi.org/10.5578/mb.7262
 21. Friedman ND, Korman TM, Franklin JC, Spelman DW. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. J Infect. 2002;45(1):47-53.
http://doi.org/10.1053/jinf.2002.0978
 22. Gallo SW, Figueiredo TP, Bessa MC, Pagnussatti VE, Ferreira CA, Oliveira SD. Isolation and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from a Brazilian hospital. Microb Drug Resist. 2016;22(8):688-95.
http://doi.org/10.1089/mdr.2015.0306
 23. Jia W, Wang J, Xu H, Li G. Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: Prevalence in a university hospital and possible mechanisms. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(5):5177-95.
http://doi.org/10.3390/ijerph120505177
 24. Song JH, Sung JY, Kwon KC, et al. Analysis of acquired resistance genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. Korean J Lab Med. 2010;30(3):295-300.
http://doi.org/10.3343/kjlm.2010.30.3.295
 25. 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(4):427-36.
http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.003
 26. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jun;54(6):2735-7.
http://doi.org/10.1128/AAC.01774-09
 27. Hu LF, Gao LP, Ye Y, et al. Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. J Chemother. 2014; 26(5):282-6.
http://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000168.
 28. Wei C, Ni W, Cai X, Cui J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Infect Dis (Lond). 2015;47(12):846-51.
http://doi.org/10.3109/23744235.2015.1064542
 29. Kandemir İ, Özcan N, Alanbayı Ü, Bozdağ H, Akpolat N, Gül K. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Dicle Tıp Derg. 2016;43(2):237-40.
http://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0673
 30. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, yorum ve uzman kurallar. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(Suppl):1-206.
 31. Bobenchik AM, Deak E, Hindler JA, Charlton CL, Humphries RM. Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia* with Vitek 2 (2009 FDA) and CLSI M100S 26th Edition Breakpoints. J Clin Microbiol. 2017;55(2):450-6.
http://doi.org/10.1128/JCM.01859-16
 32. Gülmez D, Cakar A, Sener B, Karakaya J, Hasçelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. J Infect Chemother. 2010;16(5):322-8.
http://doi.org/10.1007/s10156-010-0068-2