

Bağıışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalardan İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarına Karşı Sefiderokol ve Trimetoprim/Sulfametoksazolün In Vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi[§]

Evaluation of In Vitro Activity of Cefiderocol and Trimethoprim/Sulfamethoxazole Against Stenotrophomonas maltophilia Isolated from Immunocompromised Patients

Serap Süzük Yıldız^{*✉}, Mehmet Dal^{*✉}, Mert Emre Ölmez^{*✉}, İpek Mumcuoğlu^{*✉}, Tuba Dal^{*✉}

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atıf/Cite as: Süzük Yıldız S, Dal M, Ölmez ME, Mumcuoğlu İ, Dal T. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardan izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı sefiderokol ve trimetoprim/sulfametoksazolün in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):175-181.

Öz

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia*, birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olmasından dolayı tedavide sorun yaşanan bir bakteridir. Bu çalışmada enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. maltophilia* izolatlarında trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT) ve sefiderokolün in-vitro duyarlılığının The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) klinik sınır değerlerine göre belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya kanser tanısı almış hastalarda enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen, her hastanın ilk izolatu olmak üzere, 42 *S. maltophilia* izolatu dahil edildi. Klinik örneklerden izole edilen bakteriler MALDI TOF MS (Biotyper® sirius System, Bruker, Germany) ile tanımlandı. Bakterilerin TMP-SXT ve sefiderokol duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST ve CLSI rehberlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %16.7'sinin hematolojik malignitesi ve %83.7'sinin solid organ tümörü vardı. Hastaların 21'i (%50) yoğun bakım ünitesinde, 13'ü (%31) cerrahi servislerde, 6'sı (%14.3) dahili servislerde ve 2'si (%4.8) kemik iliği ünitesinde yatmaktaydı. Bakterilerin 4'ü (%9.5) kandan, 7'si (%16.7) idrardan, 7'si (%16.7) apseden ve 24'ü (%57.1) derin trakeal aspirat örneklerinden izole edildi. EUCAST'a göre yapılan değerlendirmelerde izolatların tümü TMP-SXT'ye doza bağımlı duyarlı ve sefiderokole duyarlı tespit edildi. CLSI'a göre ise TMP-SXT'ye izolatların 14'ü (%33.3) doza bağımlı duyarlı, 28'i (%66.7) duyarlı ve sefiderokol için tüm izolatlar duyarlı tespit edildi. Sefiderokol için zon çapları 22-37mm arasında tespit edildi.

Sonuç: Sefiderokolün *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi için uygun bir alternatif olacağını düşünüyoruz. Ancak direnç gelişiminin yerel epidemiyolojik veriler ile takip edilmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Sefiderokol, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim/sulfametoksazol, disk difüzyon, çok ilaca direnç

ABSTRACT

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* is a bacterium that presents challenges in treatment due to its resistance to numerous antibiotics. This study aimed to assess the in vitro susceptibility of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SXT) and cefiderocol in *S. maltophilia* strains isolated as infectious agents following the clinical cut-off values established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

Methods: The study included 42 *S. maltophilia* strains identified as the causative agents of infection, with the initial isolate from each patient included in the analysis. Bacteria obtained from clinical specimens were identified using MALDI-TOF MS (Biotyper® sirius System, Bruker, Germany). Susceptibilities of isolates to TMP-SXT and cefiderocol were tested using disc diffusion method. The results of antibiotic susceptibility test were evaluated according to EUCAST and CLSI guidelines.

Results: Of the patients, 16.7% had haematological malignancy and 83.7% had solid organ tumours. Of the patients, 21 (50%) were hospitalised in intensive care unit, 13 (31%) in surgical wards, 6 (14.3%) in internal wards and 2 (4.8%) in bone marrow unit. 4 (9.5%) of the bacteria were isolated from blood, 7 (16.7%) from urine, 7 (16.7%) from abscess and 24 (57.1%) from deep tracheal aspirate samples. According to EUCAST, all

Alındığı tarih / Received:
13.01.2025 / 13.January.2025

Kabul tarihi / Accepted:
14.05.2025 / 14.May.2025

Yayın tarihi / Publication date:
25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

S. Süzük Yıldız 0000-0002-4820-6986
M. Dal 0009-0003-4624-1088
M. E. Ölmez 0009-0005-2377-4185
İ. Mumcuoğlu 0000-0002-6392-8880
T. Dal 0000-0001-7045-1462

[§] Bu çalışma 15. Antimikrobiyal Kemoterapi Günlerinde (9-11 Mayıs 2024, İstanbul), Sözlü Sunum (SS-004) olarak sunulmuştur.

✉ serapsuzuk@gmail.com

isolates were dose-dependent susceptible to TMP-SXT and susceptible to cefideroxol. According to CLSI, 14 (33.3%) isolates were dose-dependently susceptible, 28 (66.7%) were susceptible to TMP-SXT and all isolates were susceptible to cefiderocol. Zone diameters for cefiderocol were between 22-37mm.

Conclusion: Cefiderocol is considered a suitable alternative for the treatment of infections caused by *S. maltophilia*. However, local epidemiological data should be utilized to monitor the emergence of resistance.

Keywords: Cefiderocol, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim/sulfamethoxazole, disc diffusion, multidrug resistance

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia birçok antibiyotiğe karşı doğal dirence sahip non-fermentatif, zorunlu aerob bir basildir. Birçok ilaca doğal dirençli olmasından dolayı özellikle immunsupresif hastalarda kolonizasyon ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bakterinin biyofilm oluşturması kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Kolonize olduğu hastalarda özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına ve kan dolaşım enfeksiyonlarına neden olur. Bakterinin klinikte sıklıkla tercih edilen sefalosporin, karbapenem, aminoglikozit gibi antibiyotiklere doğal dirençli olmasından dolayı genellikle ampirik tedaviler etkisiz kalmaktadır. *S. maltophilia*, birçok antibiyotiğe karşı hem doğal hem de kazanılmış dirence sahip olmasından dolayı klinisyenleri sınırlı tedavi seçeneklerine zorlamaktadır^(1,2). Infectious Diseases Society of America'nın (IDSA) ve Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) kılavuzlarında bu patojene yönelik tedavi protokolleri şu şekildedir: Hafif enfeksiyonlarda monoterapide trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT) ya da minosiklin önerilmektedir, alternatif olarak monoterapide tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol kullanılabileceği belirtilmektedir. Orta ya da şiddetli enfeksiyonlarda üç yaklaşım öngörülmektedir: i) TMP-SXT ve minosiklin kombinasyonu, ii) tek başına TMP-SXT başlanması ancak iyileşme olmaması durumunda minosiklin (başta olmak üzere), tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol ilavesiyle kombine tedaviye dönülmesi ve iii) bu ajanların intoleransı veya etkisiz olduğu durumlarda seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombine tedavisi önerilmektedir⁽³⁾. Ülkemizde 2014 yılından beri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık sonuçları, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberine göre değerlendirilmektedir. EUCAST'a göre *S. maltophilia* için klinik sınır

değere sahip tek antibiyotik TMP-SXT'dir⁽⁴⁾. The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberinde ise TMP-SXT'nin yanı sıra levofloksasin, minosiklin ve sefideroko için de klinik sınır değerler bulunmaktadır⁽⁵⁾.

Karbapenem dahil, çok ilaca dirençli hale gelen gram negatif basil enfeksiyonlarında sefiderokol tercih edilen yeni grup bir antibiyotiktir. Sefiderokol, Gram-negatif bakterilere karşı güçlü in vitro aktivite gösteren ve kullanıma sunulan ilk siderofor-konjuge antibiyotiktir⁽⁶⁾. Sefiderokol bu zorlu patojene karşı hem in vitro hem de in vivo aktivite göstermektedir^(6,7). Sefiderokol, bakteriyel siderofor aracılığıyla aktif transportla ve dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla gram negatif bakterilerin periplazmik boşluğuna taşınmaktadır^(8,9). Diğer β -laktamların çoğu, gram negatif bakterilerin dış membranını porin kanalları ile pasif difüzyonla geçerken sefiderokol demir transport sistemlerini kullanmaktadır⁽⁹⁾. CLSI, sefiderokol için klinik sınır değer vermekle birlikte EUCAST bu antibiyotiğin kullanılabileceğini önermekte ancak yetersiz kanıttan dolayı *S. maltophilia* için klinik sınır değer vermemektedir^(4,5).

Hastanemiz onkoloji hastalarına hizmet eden üçüncü basamak bir hastane olup bu çalışmada immun sistemi baskılanmış hastaların farklı klinik örneklerinden izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının sefiderokole in-vitro duyarlılığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (03.10.2024 tarih ve 2024-09/124 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya 01.03.2023-03.03.2024 tarihleri arasında hastanemize başvuru yapan hastaların kan, derin trakeal aspirat, idrar ve apse kültürlerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. maltophilia* dahil edildi. Kan kültürü örneklerinde iki sette üreme olması, derin trakeal aspirat örneklerinde hastanın ateşi ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve solunum sıkıntısı olması, apse örneklerinde bakterinin saf bir şekilde üremesi ve idrar örneklerinde ise hastanın başka hiçbir enfeksiyon odağının bulunmaması durumunda bakteri etken olarak kabul edildi.

Her hastanın tek ve ilk izolatu olup enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen toplam 42 *S. maltophilia* çalışmaya dahil edildi. TMP-SXT (Bioanalyse, Türkiye) için antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST'a ve CLSI'a göre disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı ve değerlendirildi. Sefiderokol çalışması için isolatlar -20°C 'de %16'lık gliserollü buyyonda saklandı ve çalışma gününde %5 Koyun kanlı agara pasajlanarak taze kültürden EUCAST ve CLSI'ın önerdiği 30 μg 'lık sefiderokol (Oxoid, Birleşik krallık) ile antibiyotik duyarlılık testi disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada EUCAST'ın önerdiği şekilde ≥ 20 mm bulunan isolatlar duyarlı kabul edildi⁽¹⁰⁾. CLSI'a göre de ≥ 15 mm bulunan isolatlar duyarlı kabul edildi⁽⁵⁾. Kalite kontrol çalışması için *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

İstatistik analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

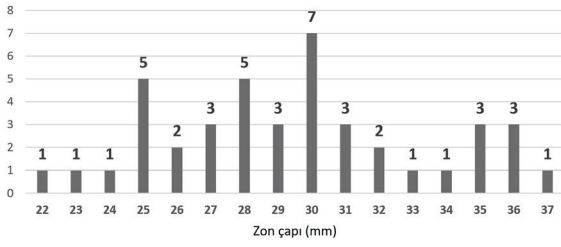
Çalışmaya dâhil edilen isolatların elde edildiği hastaların 24'ü (%57.1) erkek, 18'i (%42.9) kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 63, kadınların yaş ortalaması 61.9 olarak belirlendi. Hastaların %16.7'sinin hematolojik malignitesi ve %83.7'sinin solid organ tümörü vardı. 42 bakteri tür düzeyinde Maldit-ToF/MS (Biotyper® Sirius System, Bruker, Almanya) ile tanımlandı. Kan kültürlerindeki üremelerin tamamı tek tip bakteri üremesi olup hastaların tümünde birden fazla sette üreme gözlemlendi. Derin trakeal aspirat, idrar ve apse örneklerinde monobakteri üremeleri tespit edildi.

Hastaların 21'i (%50.0) yoğun bakım ünitesinden, 13'ü (%31.0) cerrahi servislerden, altısı (%14.3) dahili servislerden ve ikisi (%4.8)'si kemik iliği ünitesindendir. Bakterilerin dördü (%9.5) kandan, yedisi (%16.7) idrardan, yedisi (%16.7) apsedan ve 24'ü (%57.1) derin trakeal aspirattan izole edildi.

İsolatların tamamı EUCAST'a göre TMP-SXT'ye duyarlı, yüksek dozda, CLSI'a göre ise isolatların 14'ü (%33.3) orta duyarlı 28'i (%66.7) duyarlı olarak tespit edildi. CLSI'a göre orta duyarlı bulunan isolatların biri (7.2) idrar, ikisi (14.3) kan ve 11'i (78.5)' derin trakeal aspirat örneğindendir. İzolatların klinik örneklere göre ve EUCAST ile CLSI kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Klinik örneklerden izole edilen isolatların EUCAST ve CLSI kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık sonuçları

Klinik Örnek	Sayı n (%)	EUCAST		CLSI			
		TMP-SXT		Sefiderokol	TMP-SXT		Sefiderokol
		Duyarlı (%)	Yüksek dozda duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)
Kan	4 (9.5)	0	4 (9.5)	4 (9.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (9.5)
Apse	7 (16.7)	0	7 (16.7)	7 (16.7)	7 (100.0)	0	7 (16.7)
İdrar	7 (16.7)	0	7 (16.7)	7 (16.7)	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (16.7)
Derin trakeal aspirat	24 (57.1)	0	24 (57.1)	24 (57.1)	13 (54.2)	11 (45.8)	24 (57.1)
Toplam	42	0	42	42	28	14	42



Şekil 1. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının sefiderokol zon çaplarına göre dağılımı

Sefiderokol için yapılan çalışmada izolatların zon çapları 22-37mm arasında tespit edildi. İzolatların zon çaplarına göre dağılımı Şekil 1’de gösterildi. Zon çapı içinde çift zon olan 15 (%35.7) izolatın saf olduğu teyit edilip test tekrar edildi ve aynı zon çapı ve çift zon çapı görüntüsü elde edildi. EUCAST önerisi ile iç zona göre zon çapı ölçüldü⁽¹⁰⁾. Buna göre tüm izolatlar hem EUCAST hem de CLSI’a göre yapılan değerlendirmede duyarlı olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Hastanemizden izole edilen *S. maltophilia* türleri için TMP-SXT’ye dirençli izolat olmamasına karşın izolatların tamamının duyarlı, yüksek dozda olmasından ve olası yan etkilerden dolayı her zaman ikinci bir tedavi seçeneğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, henüz ülkemizde olmamakla birlikte sefiderokolün özellikle immunsupresif hastalara hizmet veren hastanemizde iyi bir tedavi seçeneği olup olmayacağını in vitro koşullarda belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm izolatların sefiderokole karşı antibiyotik duyarlılık testi sonucu hem EUCAST hem de CLSI’a göre duyarlı tespit edildi.

Yeni nesil antibiyotiklerden olan sefiderokol aerobik gram negatif bakterilere karşı etkili bir siderofor sefalosporindir^(8,9). Ekim 2019’da idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için ve Eylül 2020’de sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından tedavi amaçlı sefiderokol kullanımı onaylanmıştır⁽¹¹⁾. Ardından yetişkinlerde gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için Avrupa Birliği’nden de onay almıştır⁽¹²⁾.

Dünya çapında 52 ülkenin katıldığı 2014-2016 yılları arasında yapılan SENTRY sürveyans çalışmasında 217 *S. maltophilia* izolatı için sefiderokol MİK₉₀ değerinin 0.25 µg/mL olduğu, tüm izolatların duyarlı olduğu gözlemlendi. Sefiderokolün minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri hem Amerika Birleşik Devletleri’nden hem de Avrupa ülkelerinden izole edilen *S. maltophilia* suşları için benzer bulundu. *S. maltophilia* izolatlarında sefiderokol duyarlılığı %100 bulunurken, tedavide önerilen diğer antibiyotiklerin duyarlılık oranları sırasıyla levofloksasin için %82.5, minosiklin için %99.4 ve TMP-SXT için %97.9 olarak tespit edildi. Yüksek duyarlılık sonuçları sefiderokolün direnç enzimlerinden etkilenmemesi ya da porin mutasyonlarına karşı stabilitesinin yüksek olması ile ilişkilendirildi⁽¹³⁾. 2020 yılında yenilenen SENTRY çalışmasında ise *S. maltophilia* için sefiderokolün duyarlılık oranı CLSI’a göre %98.6, EUCAST’a göre %99.6 olarak belirlendi⁽¹⁴⁾. Birçok ülkenin dâhil olduğu SIDERO sürveyans çalışmasında da toplanan *S. maltophilia* izolatlarında duyarlılık oranı %98.6 olarak belirlendi⁽¹⁵⁾.

Sefiderokolün sıvı mikrodilüsyon ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi için kullanılacak Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MHB) demirden uzaklaştırılmış olarak hazırlanmalıdır. Bir litre Mueller-Hinton sıvı besiyerine demir dâhil tüm katyonları ortamdaki uzaklaştırmak için katyon bağlayıcı bir reçine eklenip süzülmesi ve pH 7.3’e ayarlanması gerekir. Besiyeri performansını sağlamak için besiyerine tekrar kalsiyum, magnezyum ve çinko eklenmelidir⁽¹⁶⁾. Disk difüzyon yöntemi uygulamasında ise Mueller-Hinton agar için herhangi bir katyondan arındırılma işlemine gerek duyulmamaktadır⁽¹⁶⁾. Rutin kullanım için kolay ve uygulanabilir olmasından dolayı disk difüzyon ile antibiyotik duyarlılık testinin yapılması daha uygundur. Bu nedenle hem EUCAST hem de CLSI disk difüzyon testi için rutinde Mueller-Hinton agar besiyerinin kullanımını önermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda disk difüzyon yöntemi tercih edildi.

EUCAST, çift zon veya zonlar içinde farklı koloniler olması durumunda, saflığın kontrol edilmesini ve testin tekrarlanmasını önermektedir; kültürler safsa, çap ölçülürken çift zon görünümünde iç zona göre,

okunması gerektiği belirtilmektedir⁽¹⁰⁾. Bizim de çalışmamıza dahil ettiğimiz izolatların %35.7'sinde çift zon görülmüş olup yapılan tekrar çalışması sonunda da benzer görüntü elde edildiğinden iç zona göre okuma yapıldı.

EUCAST'ın epidemiyolojik cut-off (ECOFF) tablosuna göre *S. maltophilia*'da zon çapı dağılımları 19-40 mm arasında olup, bakteriler en sık 25-37 mm arasında dağılım göstermektedir⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamıza dâhil edilen bakterilerin de zon çapları bu dağılımla benzer bir dağılım gösterdi.

Sefiderokol *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* gibi non-fermentatif basiller ile birlikte özellikle karbapenem dirençli Enterobacterales türleri de dahil çok ilaca dirençli gram negatif basillere karşı etkin bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir⁽¹⁷⁾. Sefiderokol, özellikle her türlü karbapenemaz aktivitesine sahip ya da enzim olmaksızın efluks pompası ile karbapenem direncine sahip gram negatif bakterilerde de etkilidir⁽¹⁸⁾. Bu durumda sefiderokolün çok ilaca dirençli bakteriler açısından endemik olan ülkemizde ampirik tedavi için de iyi bir seçenek olabileceği düşünülebilir.

Antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişimi artık bilinmekte olup sefiderokolün standart uygulama dozunda uygulanması ile in-vivo ve in-vitro koşullarda direnç gelişiminin incelendiği bir çalışmada sefiderokol MİK değerleri 0.03 0.5 mg/L olan toplam yedi *S. maltophilia* izolatı incelendi. 72 saatlik tedaviden (üç saatlik infüzyon olarak her 8 saatte bir 2 g) sonra direncin ortaya çıkışı, hem in-vitro şartlarda hem de in-vivo enfeksiyon modelinde değerlendirildi. In-vitro ortamda kullanılan zenginleştirilmiş besiyerinde üreyen bakterilerin *tonB* *exbB*-*exbD* bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklı direnç mekanizması geliştirdiği bildirildi. In-vivo bakterisidal aktivite ve insan simülasyonlu maruziyette değerlendirilen *S. maltophilia* bakterilerinde direnç gelişim potansiyelinin çok düşük olduğu öngörüldü⁽¹⁹⁾. Bakteride sefiderokol direnç gelişiminin değerlendirildiği başka bir çalışmada da seri pasajlarla bakterideki MİK değişimleri fenotipik olarak değerlendirildi. Ayrıca

direnç varlığı tüm genom analizi ile genotipik olarak da gösterildi. Başlangıçtaki MİK değerleri 0.03125, 0.03125 ve 0.125 mg/L MİK olan bakterilerin seri pasajlarında MİK değerleri 8-32 mg/L'ye çıkarıldı. Tüm genom analizi ile yapılan değerlendirmede ise bakteriler farklı genetik mutasyonlarla direnç geliştirmiş olsa da direncin fenotipte demir taşınması ile ilgili mekanizmada geliştiği gösterildi⁽²⁰⁾.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* ile OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında sefiderokolün etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir⁽²¹⁾. Sefiderokolün, ülkemizde en yaygın görülen *bla*_{OXA-48}-benzeri ve *bla*_{OXA-48}-benzeri + *bla*_{NDM} birlikteliği ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz enzimlerinin varlığının sefiderokol etkisini azaltmakta olduğu ama zor enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebileceği bildirilmiştir⁽²²⁾. Karbapenemlere dirençli *P.aeruginosa* için sefiderokolün duyarlılığı %97.8 olarak tespit edilmiştir⁽²³⁾. Ülkemizden yapılan çalışmalar ile çalışmamız verileri birlikte ele alındığında sefiderokolün karbapenemaz üreten bakterilerde iyi bir seçenek olacağı, ancak direnç gelişimi göz önüne alınıp duyarlılık testlerinin çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızda özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakteriler arasında klonal ilişki belirlenemediği için, etken olarak izole edilen bakterilerin aynı bakteriler olma olasılığı bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Çalışma sonunda elde edilen verilere göre çalışmadaki *S. maltophilia* izolatları hem EUCAST hem de CLSI rehberlerine göre duyarlı bulunmuştur. *S. maltophilia* için klinik kullanımdaki antibiyotiklerin kısıtlı olması ve antibiyotik duyarlılık çalışmasının basit ve uygulanabilir olmasından dolayı sefiderokolün Türkiye için *S. maltophilia* enfeksiyonlarında uygun bir tedavi alternatifi olacağını düşünüyoruz. Bu çalışmaların mutlaka klinik çalışmalar ile desteklenmesi de gerekmektedir. Kullanıma girmesiyle birlikte, ülkemizde direncin çok hızlı gelişmesinden dolayı yerel epidemiyolojik verinin sıkı takip edilmesi gerektiğinin de altını çizmek isteriz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (03.10.2024 tarih ve 2024-09/124 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of University of Health Sciences, Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology HPRC Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (10.03.2024; 2024-09/124).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Majumdar R, Karthikeyan H, Senthilnathan V, Sugumar S. Review on *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen. Recent Pat Biotechnol. 2022;16(4):329-54. <https://doi.org/10.2174/1872208316666220512121205>
2. Bostanghadiri N, Ardebili A, Ghalavand Z, et al. Antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm-associated genes among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. BMC Res Notes. 2021;14(1):151. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05567-y>
3. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. Rev Esp Quimioter. 2023;36(Suppl 1):46-51. <https://doi.org/10.37201/req/s01.11.2023>
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, (v 14.0), 2024. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
5. Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: M100. 30th ed. 2024.
6. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S544-51. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz827>
7. Chen IH, Kidd JM, Abdelraouf K, Nicolau DP. Comparative in vivo antibacterial activity of human-simulated exposures of cefiderocol and ceftazidime against *Stenotrophomonas maltophilia* in the murine thigh model. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(12):e01558-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01558-19>
8. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: Cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(8):e0217120-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.02171-20>
9. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin. Ann Pharmacother. 2020;54(12):1215-31. <https://doi.org/10.1177/1060028020929988>
10. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. J Antimicrob Chemother. 2022;77(6):1662-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac080>
11. Food and Drug Administration (FDA). Cefiderocol Injection, 2020. [<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/cefiderocolinjection>] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
12. European Medicines Agency. Fetcroja 1 g powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_en.pdf] (Erişim tarihi: 20.Ekim.2024).
13. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(2):e01968-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01968-17>
14. Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In vitro activity of cefiderocol against U.S. and European Gram-negative clinical isolates collected in 2020 as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0271221. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02712-21>
15. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In vitro susceptibility of Gram-negative pathogens to cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(2):e0199021-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.01990-21>

16. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(4):321-5.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003>
17. Viale P, Sandrock CE, Ramirez P, Rossolini GM, Lodise TP. Treatment of critically ill patients with cefiderocol for infections caused by multidrug-resistant pathogens: Review of the evidence. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):52.
<https://doi.org/10.1186/s13613-023-01146-5>
18. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Infect Dis Ther*. 2020;9(1):17-40.
<https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6>
19. Gill CM, Abdelraouf K, Oota M, et al. Discrepancy in sustained efficacy and resistance emergence under human-simulated exposure of cefiderocol against *Stenotrophomonas maltophilia* between in vitro chemostat and in vivo murine infection models. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(10):2615-21.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkab221>
20. Werth BJ, Ashford NK, Penewit K, et al. Evolution of cefiderocol resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* using *in vitro* serial passage techniques. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(1):dlac011.
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac011>
21. Mirza HC, İnce Ceviz G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarına karşı sefiderokolün in vitro etkinliğinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(3):240-5.
<https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.35119>
22. Kars B, Er DK, Öztaş S, et al. Karbapenem dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında sefiderokol direncinin çeşitli direnç mekanizmalarına göre değerlendirilmesi. *Flora*. 2024;29(4):534-9.
<https://doi.org/10.5578/flora.2024041142>
23. Mirza HC, İnce Ceviz G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2022;79(3):433-42.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.79095>