

## KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Hatice TÜRK DAĞI<sup>1</sup>, Uğur ARSLAN<sup>2</sup>, İnci TUNCER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

### ÖZET

Son yıllarda, fırsatçı patojen olan ve nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının çoklu ilaç direnci nedeniyle önemi artmaktadır.

Bu çalışmada 2007-2010 yıllarında kan kültürlerinden izole edilen *S.maltophilia* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD Otomatize Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

*S.maltophilia* infeksiyonlarının en sık pediatri kliniğinde görüldüğü ve suşlara en etkili antimikrobiyal ilaçların trimetoprim-sulfametoksazol ve levofloksasin olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, kan kültürü, *Stenotrophomonas maltophilia*

### SUMMARY

#### Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Isolated from Blood Cultures

In recent years, because of multi-drug resistance, the importance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains which is an opportunistic pathogen and frequent cause of nosocomial infections, have been increasing.

In this study *S.maltophilia* strains isolated from blood cultures in 2007-2010 years were investigated in terms of antibiotic resistance rates. The isolates were identified by conventional methods and Phoenix 100 BD automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks). Antibiotic susceptibility tests were performed by the Kirby-Bauer disk-diffusion method.

*S.maltophilia* infections were mostly encountered in the pediatry department. The most effective antimicrobial agents against *S.maltophilia* strains isolated from blood cultures were found as trimethoprim-sulfamethoxazole and levofloxacin.

**Keywords:** antibiotic resistance, blood culture, *Stenotrophomonas maltophilia*

### GİRİŞ

*Stenotrophomonas maltophilia* aerop, nonfermentatif Gram negatif bir bakteri olup hastane- de, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda ciddi hastane infeksiyonlarına yol açan fırsatçı bir patojendir<sup>(6)</sup>. Sıklıkla erişkinlerin orofarinkslerinden ve balgamlarından izole edilebildiği gibi içinde yaşadığımız birçok ortamdan da izole edilebilir. Bu bakterinin neden

olduğu klinik tablolar içerisinde en sık üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonları görülmektedir. Son yıllarda *S.maltophilia*'nın neden olduğu bakteremi oranında artış dikkati çekmektedir. Bakteremi genellikle solunum sistemi, sindirim sistemi, üriner sistem ve intravasküler kateter kaynaklı olsa da giriş yolunu belirlemek çoğunlukla mümkün değildir<sup>(4)</sup>.

*S.maltophilia* beta-laktamaz, aminoglikozid asetiltransferaz ve eritromisini inaktive eden

**İletişim adresi:** Hatice Türk Dağı, Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN

Tel: (0488) 221 07 05/1306, GSM: (0505) 253 36 38

e-posta: haticeturkdagi@yahoo.com

Alındığı tarih: 30.12.2010, yayına kabul: 27.01.2011

enzimleri ve efluks pompaları kodlayan genleri nedeni ile birçok antibiyotiğe intrinsek olarak dirençlidir. Karbapenemler dahil günümüzde kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe direnç gösterebildiğinden, tedavisi sorun olan bakterilerdendir<sup>(15)</sup>.

Bu çalışma, hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *S.maltophilia* suşlarının direnç oranlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2007-2010 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *S.maltophilia* izolatları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD Otomatize Sistem (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir<sup>(2)</sup>. Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Kan kültürlerinden izole edilen 41 *S.maltophilia* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların en çok Pediatri Kliniğinden izole edildiği ve bunu İç Hastalıkları Kliniğinin izlediği tespit edilmiştir (Tablo 1). Suşlara en etkili antibiyotiklerin % 10 direnç oranı ile trimetoprim-sulfametozol (TMP-SXT) ve % 20 direnç oranı ile levofloksasin olduğu saptanmıştır (Tablo 2). TMP-SXT'e dirençli olan bütün suşlar levofloksasine de dirençlidir.

**Tablo 1.** 41 *S.maltophilia* suşunun izole edildikleri kliniklere göre dağılımı [n (%)].

Pediyatri Kliniği	10	(24)
Yenidoğan Yoğun Bakım	7	(17)
İç Hastalıkları Kliniği	8	(20)
İç Hastalıkları Yoğun Bakım	3	(7)
Reanimasyon Yoğun Bakım	7	(17)
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	2	(5)
Göğüs Cerrahisi Kliniği	2	(5)
Diğer klinikler	2	(5)

**Tablo 2.** 41 *S.maltophilia* suşunun antibiyotik duyarlılığı [n (%)].

Antibiyotik	Dirençli	Duyarlı
Amikasin	41 (100)	-
İmipenem	41 (100)	-
Meropenem	41 (100)	-
Sefotaksim	40 (98)	1 (2)
Piperasilin-tazobaktam	33 (80)	8 (20)
Seftazidim	32 (78)	9 (22)
Siprofloksasin	25 (61)	16 (39)
Levofloksasin	8 (20)	33 (80)
TMP-SXT	4 (10)	37 (90)

## TARTIŞMA

*S.maltophilia* son yıllarda hastane infeksiyonlarında önemi giderek artan bir mikroorganizmadır. Malignte, nötropeni, kemoterapi, kalıcı santral venöz kateter varlığı, daha önce antimikrobik madde kullanımı gibi risk faktörleri olanlarda hastalık yapar. Ana klinik tablo bakteremi/sepsis olup kaynak çoğunlukla damar içi kateterlerdir. Üriner sistem infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonu, endokardit, göz infeksiyonu ve menenjitte de neden olabilir<sup>(12)</sup>. Klinik örneklerden üretilen etkenlerin çoğunun kolonizasyon olabileceğini de dikkate almak gerekir.

Hastane infeksiyonları hastanenin tüm servislerinde ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Ancak çok yaşlı, altta yatan kronik hastalığı olanların yanısıra, çocuk hastalar hastane infeksiyonu gelişmesi açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. Pediatri servislerinde saptanan hastane infeksiyonlarında morbidite ve mortalite ne yazık ki yüksek olmaktadır. Çocuk hastalar arasında hastane infeksiyonu riski açısından prematüre ve yeni doğanlar ilk sırada yer alırlar<sup>(8)</sup>.

Çalışmamızda *S.maltophilia* suşlarının % 24'ü pediatri kliniğinden, % 17'si yenidoğan yoğun bakımdan izole edilmiştir. Bunun sebebi hastane infeksiyonlarının çocuklarda çoğunlukla bakteremi şeklinde seyretmesi ve çalışmamızın kan kültürlerinden izole edilen suşlarla yapılmasıdır. Dülger ve ark.<sup>(6)</sup>'ın çalışmasında da suşların % 45'i çocuk servisinden gelen örneklerden üretilmiştir. *S.maltophilia*'ya karşı en etkin ilaç TMP-SXT olarak bildirilmekle birlikte, son zamanlarda bu ilaca direncin konu

edildiği çalışmalara da rastlanmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların birinde TMP-SXT dirençli *S.maltophilia* suşlarının izole edildiği 69 hasta değerlendirilmiş ve en sık rastlanan infeksiyon odağının solunum sistemi olduğu belirtilmiştir<sup>(14)</sup>. Araştırmacılar, TMP-SXT'e dirençli bu suşların kloramfenikole % 49, sefotetana % 55, tikarsilin-klavulanata ise % 45 oranında duyarlılık gösterdiklerini bildirmişlerdir<sup>(14)</sup>. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde<sup>(13)</sup> trimetoprim-sulfametoksazole direnç % 64, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde<sup>(7)</sup> % 56 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda TMP-SXT en etkili antibiyotik olarak bulunmuş olup, in-vitro olarak % 10 oranında direnç saptanmıştır. Antalya'da yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşların tamamı E-test yöntemi ile TMP-SXT'e duyarlı bulunmuştur<sup>(11)</sup>. Zer ve ark.<sup>(17)</sup>'nin çalışmasında da çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.maltophilia* suşlarına disk difüzyon yöntemi ile en etkili antibiyotik olarak TMP-SXT (% 97.3) tespit edilmiştir. Bu farklı sonuçlar, özellikle hastane infeksiyonu etkenlerinin tedavisinde ampirik tedavilerin uygulanmaması ve antibiyogram sonuçlarına göre seçilecek antibiyotiğin belirlenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Kinolonlar antibiyotik seçeneğinin çok kısıtlı olduğu *S.maltophilia* infeksiyonları da dahil olmak üzere dirençli nonfermentatif bakteri infeksiyonlarında önemli bir tedavi alternatifi haline gelmişlerdir<sup>(16)</sup>. Kurt Azap ve ark.<sup>(9)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada *S.maltophilia*'ya karşı en iyi in-vitro etki agar dilüsyon yöntemi ile ofloksasin (% 96) ve levofloksasin (% 81) ile elde edilmiştir. Dülger ve ark.<sup>(7)</sup> otomatize sistemle suşların % 64'ünün, Öngüt ve ark.<sup>(11)</sup> ise E-test yöntemi ile suşların % 72'sinin siprofloksasine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda TMP-SXT'den sonra en etkili antibiyotiğin levofloksasin olduğu gözlenmiş, test edilen bakterilerin % 20'sinin levofloksasine, % 61'inin siprofloksasine dirençli olduğu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmaların aksine siprofloksasin direncimiz oldukça yüksektir. Yurt dışında yapılan bir çalışmada da siprofloksasine duyarlılık oranının düşük (% 15.3)

olduğu belirlenmiştir<sup>(1)</sup>. Bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranının coğrafi bölgelere göre değişebilmesi, aynı coğrafik bölgede bile kendi içinde zaman zaman farklılık göstermesi antibiyotik duyarlılık testlerinin gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

*S.maltophilia* karbapenemlere intrinsek olarak dirençli olduğu ve sefalosporinlere karşı beta-laktamaz üretimi sebebiyle sınırlı duyarlılık gösterdiği için bu ajanlar ampirik tedavide önerilmez<sup>(10)</sup>. Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada nozokomiyal *S.maltophilia* suşlarında disk difüzyon yöntemi ile imipenem direnci % 79.8, seftazidim direnci % 45.1 olarak saptanmıştır<sup>(5)</sup>. Çalışmamızda imipenem direnci % 100, seftazidim direnci % 78 ve sefotaksim direnci % 98 olarak tespit edilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin direnci çalışmamızda oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Karbapenemlerin ve sefalosporinlerin yatan hastalarda ampirik tedavide sık kullanımı bu ilaçlara dirençli suşların seleksiyonuna sebep olabilir.

Beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları Gram negatif çomakların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çaylan ve ark.<sup>(3)</sup> piperasilin-tazobaktam direncini % 59.1 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise % 80 oranında direnç belirlenmiştir. Hastanemizde piperasilin-tazobaktam özellikle *Pseudomonas* infeksiyonlarında sık kullanılan bir ilaçtır.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole ettiğimiz *S.maltophilia* suşlarında yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve çoğul direnç özellikleri görülmektedir. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Dirençli nonfermentatif Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisi zor ve pahalıdır. Akılcı antibiyotik kullanımı politikaları belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyumu sağlamak zorunludur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Antibiyotikler bu veriler ışığında ve infeksiyon kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Betriu C, Sanchez A, Palau ML, Gomez M, Picazo JJ. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993- 1999, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):152-4.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/48.1.152>  
PMid:11418532
2. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S17, CLSI, Wayne (2007).
3. Çaylan R, Kaklıkkaya N, Aydın K et al. An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a University Hospital, *Jpn J Infect Dis* 2004;57(2):37-40.
4. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clin Microbiol Rev* 1998;11(1): 57-80.  
PMid:9457429 PMCID:121376
5. Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Five years surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1406-11.
6. Dülger D, Berktaş M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi, *Van Tıp Derg* 2007;14(3):90-5.
7. Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Mısırlıgil A. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı, *Van Tıp Derg* 2006;13(2):49-52.
8. Gürler N. Pediatrik nozokomiyal infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2004;18(Ek 2):141-7.
9. Kurt Azap Ö, Timurkaynak F, Arslan H, Özbalıkcı Karaman S. Hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen non-fermentatif Gram negatif bakterilerde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması, *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* 2004;57(4):189-94.
10. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):229-37.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0279-3>  
PMid:6756909
11. 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, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(4):425-8.
12. Öztürk R. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan infeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):36-43.
13. Öztürk R, Şahin N, Dikmen Y ve ark. Değişik klinik örneklerden üretilen *Stenotrophomonas maltophilia* kökenlerinde kotrimoksazol ve diğer antibiyotiklere karşı direnç durumu [Özet], *ANKEM Derg* 2001;15(2):170.
14. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, Eliopoulos G, Boucher H, Harbarth S. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: A study of 69 patients at 2 university hospitals, *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):651-6.  
<http://dx.doi.org/10.1080/003655400459577>
15. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Canton R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(5):1581-4.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.5.1581-1584.2001>  
PMid:11302834 PMCID:90512
16. Weiss K, Restieri C, De Carolis E et al. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*, *J Antimicrob Chemother* 2000;45(3):363-5.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/45.3.363>  
PMid:10702558
17. Zer Y, Karaoğlan İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi, *Klinik Derg* 2009;22(1):21-4.