







Stenotrophomonas maltophilia: Antimikrobik Duyarlılık Testi Sonuçları ve Seftazidimin Moksifloksasinle Kombinasyonunun *In Vitro* Etkinliği

Stenotrophomonas maltophilia: Results of Antimicrobial Susceptibility Testing and In Vitro Activity of the Combination of Ceftazidime and Moxifloxacin

Betül Sadıç , Seniha Başaran , Serap Şimşek-Yavuz , Atahan Çağatay , Halit Özsüt , Haluk Eraksoy 

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ciddi *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının kombinasyon tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen tikarsilin-klavulanat ve kotrimoksazol (SXT)'den, ilki ülkemizde bulunmamakta, ikincisi için de direnç veya intolerans söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle *S. maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarını ve bu suşlara karşı potansiyel bir tedavi seçeneği olarak seftazidimin moksifloksasinle kombinasyonunun *in vitro* etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 1 Ekim 2017-23 Kasım 2017 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen klinik örneklerde üreyen *S. maltophilia* suşları dahil edildi. Suşların disk difüzyon yöntemiyle yapılmış antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu suşlardan 24'üne karşı seftazidim-moksifloksasin kombinasyonunun etkinliği Etest® yöntemiyle *in vitro* araştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresince laboratuvarımızda toplam 649 ayrı hastadan 649 *S. maltophilia* suşu izole edildi. Suşların %94'ü tigesikline, %93'ü moksifloksasine, %92'si SXT'ye, %81'i siprofloksasine, %60'ı sefoperazon-sulbaktama, %55'i seftazidime, %45'i netilmisine, %41'i gentamisine ve %38'i amikasine duyarlı olarak bulundu. Kombinasyon çalışmasına alınan 24 suş için moksifloksasin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)₅₀/MIC₉₀ değerleri 0.064/0.125 µg/ml (MIC aralığı 0.023-4 µg/ml) ve seftazidim MIC₅₀/MIC₉₀ değerleri 32/256 µg/ml (MIC aralığı 1.5-256 µg/ml) olarak hesaplandı. Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FIC) indeksi sonuçlarına göre, seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonu suşların 1 (%4)'inde sinerjik, 18 (%75)'inde aditif, 5 (%21)'inde indifferan etkinlik gösterdi. Bu kombinasyonla

Abstract

Objective: Recommended combination for the treatment of serious *Stenotrophomonas maltophilia* infections is ticarcillin-clavulanate and co-trimoxazole (SXT). However, first agent is not available in our country, and the second component may be a matter of antimicrobial resistance or intolerance. Therefore, we aimed to evaluate antimicrobial susceptibility testing results of *S. maltophilia* and *in vitro* activity of ceftazidime and moxifloxacin as a potential therapeutic alternative.

Methods: *S. maltophilia* strains isolated from clinical samples in Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory between 1 October 2007-23 November 2017 were included in the study. Disk diffusion antimicrobial susceptibility test results of the strains were evaluated retrospectively. The *in vitro* activity of combination of ceftazidime and moxifloxacin against 24 of these strains was investigated by Etest®.

Results: During the study period, 649 *S. maltophilia* strains were isolated from 649 different patients, and 94%, 93%, 92%, 81%, 60%, 55%, 45%, 41%, 38% of the strains were susceptible to tigecycline, moxifloxacin, SXT, ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, netilmicin, gentamicin and amikacin, respectively. For the 24 strains included in the combination study, the moxifloxacin minimal inhibitory concentration (MIC)₅₀/MIC₉₀ values were defined as 0.064/0.125 µg/mL (MIC range 0.023-4 µg/mL) and ceftazidime MIC₅₀/MIC₉₀ values were defined as 32/256 µg/mL (MIC range 1.5-256 µg/mL). According to the results of fractional inhibitor concentration (FIC) index; ceftazidime and moxifloxacin combination displayed synergism, additivity and indifference for 1 (4%), 18 (75%) and 5

ORCID iDs of the authors: B.S. 0000-0001-5534-1388; S.B. 0000-0002-3402-2510; S.Ş.Y. 0000-0002-4675-169X; A.Ç. 0000-0002-3051-8199; H.Ö. 0000-0002-5222-9320; H.E. 0000-0002-5790-0806

Cite this article as: Sadıç B, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. [Stenotrophomonas maltophilia: Results of antimicrobial susceptibility testing and in vitro activity of the combination of ceftazidime and moxifloxacin]. *Klinik Derg.* 2019; 32(1): 29-34. Turkish.

III. Ulusal Sağlık Bakımıyla İlişkili Enfeksiyonlar Simpozyumu (7-9 Mart 2014, İstanbul)'da bildirilmiştir. Presented at the 3rd National Symposium on Healthcare-Associated Infections (7-9 March 2014, İstanbul).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Betül Sadıç, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: betul_sadic@hotmail.com

(Geliş / Received: 10 Aralık / December 2017; Kabul / Accepted: 20 Mayıs / May 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.08

antagonist etkinlik görülmedi. FIC_{50}/FIC_{90} değeri ise 0.75/1.01 (FIC aralığı 0.5-1.01) olarak hesaplandı.

Sonuçlar: *S. maltophilia* suşlarında SXT direnci %10'un altındadır; ancak tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle yakından izlenmelidir. Tigesiklin ve moksifloksasin, SXT kadar yüksek duyarlılık oranları olması nedeniyle tedavi seçenekleri arasında yer alabilir. Moksifloksasin ve seftazidim kombinasyonu, suşların çoğuna karşı *in vitro* sinerjik veya aditif etkinlik göstermiştir. Bu nedenle *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde, yan etkiler veya direnç nedeniyle ilk seçenek rejimlerin kullanılmadığı durumlarda bu kombinasyon bir seçenek olabilir. *Klimik Dergisi* 2019; 32(1): 29-34.

Anahtar Sözcükler: *Stenotrophomonas maltophilia*, antimikrobik duyarlılığı, ilaç kombinasyonları, moksifloksasin, seftazidim.

Giriş

Fırsatçı bir Gram-negatif patojen olan ve genellikle hastane kökenli infeksiyonlara yol açan *Stenotrophomonas maltophilia*, karbapenemlere, diğer birçok β -laktamlara ve aminoglikozidlere karşı intrensek direnç gösterir. Ayrıca kotrimoksazol (SXT) ve kinolonlar gibi antimikrobiklere karşı da edinilmiş direnç gösterebilir. Bu nedenle duyarlılık durumu yakından izlenmelidir. Hem intrensek, hem de edinilmiş direnç özellikleri, bu mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonların tedavisini oldukça güçleştirmekte, ideal tedavi seçenekleri konusunda görüş birliği oluşmasını engellemektedir. Günümüzde bu infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak SXT, ciddi seyirli infeksiyonlarda ise SXT ve tikarsilin-klavulanat (TIC) kombinasyonu önerilmektedir (1). Ancak TIC'in ülkemizde bulunmaması, SXT'nin yüksek dozlarda yan etkilerinin fazla olması ve bu ilaçlara da direnç olabilmesi nedeniyle ek antimikrobiklere ve kombinasyonlara gereksinim vardır. Son yıllarda, SXT'nin direnç veya yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı durumlarda florokinolon grubu antibiyotiklerin de sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (2). Bu çalışmada, *S. maltophilia* suşlarının yıllar içindeki antimikrobiyal duyarlılık durumları değerlendirilmiş; ayrıca seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonunun, klinik örneklerden izole edilmiş *S. maltophilia* suşlarına karşı *in vitro* etkinliği araştırılmıştır.

Yöntemler

1 Ekim 2007-23 Kasım 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen klinik örneklerden izole edilmiş *S. maltophilia* suşları değerlendirildi. Hasta yaşına, klinik örnek türüne ve etken olup olmadığına bakılmaksızın üreyen tüm *S. maltophilia* suşları çalışmaya dahil edildi. Aynı hastaya ait birden fazla kez üreme olması halinde, sadece ilk izole edilen suş değerlendirildi. Suşların tanımlanmasında klasik yöntemler ve API® 20NE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) testi kullanıldı; oksidaz-negatif, katalaz-, DNaz- ve lizin dekarboksilaz-pozitif, eskülin ve jelatini hidrolize eden nonfermentatif Gram-negatif çomaklar *S. maltophilia* olarak adlandırıldı (3). Tüm suşların antimikrobiyal duyarlılıkları, disk difüzyon testiyle, Kirby-Bauer yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Zon çapları, CLSI M100-S21 (4)'de, öncelikle *S. maltophilia* için, bulunmaması halinde ise sırasıyla *Burkholderia* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. için tanımlanmış sınır değerlere göre yorumlandı. 2014-2015 yıllarında, laboratuvarında, klinik örneğinde *S. maltophilia* üremesi saptanan ve klinik olarak değerlendirilip *S. maltophilia* infeksiyonu tanı-

(21%) strains, respectively and there was no antagonism. The FIC_{50}/FIC_{90} value is calculated as 0.75/1.01 (FIC range 0.5-1.01).

Conclusions: SXT resistance in *S. maltophilia* strains is below 10%, but it should be closely monitored because of the limited treatment options. Tigecycline and moxifloxacin can be among the treatment alternatives because of their high sensitivity rates similar to SXT. The combination of moxifloxacin plus ceftazidime demonstrated *in vitro* synergism or additivity against majority of the strains. So, this combination may be used as an alternative for the treatment of patients with *S. maltophilia* infections if there is resistance or side effects to the antibiotics used as the first option. *Klimik Dergisi* 2019; 32(1): 29-34.

Key Words: *Stenotrophomonas maltophilia*, antimicrobial susceptibility, drug combinations, moxifloxacin, ceftazidime.

sı konulan hastalardan izole edilmiş 24 *S. maltophilia* suşu için ise kombinasyon çalışması yapıldı. Antimikrobiyallerin tek tek ve kombinasyon içindeki minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile belirlendi; duyarlılıklar, CLSI M100-S21'de yer alan sınır değerlere göre yorumlandı. Moksifloksasin ve levofloksasin MIC değerlerinin büyük oranda benzerlik gösterdiği bildirildiği için (5), moksifloksasin duyarlılıklarının yorumlanmasında, levofloksasin sınır değerleri ve kalite kontrol suşu olarak da *Escherichia coli* ATCC® 25922 kullanıldı. Kombinasyon çalışmasında, öncelikle seftazidim ve moksifloksasin için ayrı ayrı MIC değerleri belirlendi. Her bir antimikrobik ajanın kombinasyondaki etkinliğini belirlemek üzere Mueller-Hinton agarı (Merck, Darmstadt, Almanya)'na, 0.5 McFarland standardı bulanıklığında hazırlanmış bakteri süspansiyonu inoküle edildi; sonra seftazidim Etest® şeridi yerleştirildi ve şeridin pozisyonu Petri kutusu üzerinde işaretlendi; plak oda ısısında 1 saat bekletildi. 1 saat sonunda seftazidim Etest® şeridi agar üzerinden alınarak, benzer konsantrasyon aynı hizaya gelecek şekilde, bir önceki şeridin konulduğu yere moksifloksasin Etest® şeridi yerleştirildi. Besiyerinden alınan seftazidim Etest® şeridi alkolle silinerek, bir sonraki gün yapılacak MIC okumasında kullanıldı. Besiyeri 37°C'de bir gece inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, her iki antimikrobiyal için MIC değerleri ölçülerek kaydedildi (6). Kombinasyon etkinliğinin belirlenmesinde kullanılan fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FIC) indeksi şu şekilde hesaplandı: "FIC indeksi = seftazidimin kombinasyondaki MIC değeri/seftazidimin tek başına MIC değeri + moksifloksasinin kombinasyondaki MIC değeri/moksifloksasinin tek başına MIC değeri". Kombinasyonun etkinliği, FIC indeksi ≤ 0.5 olanlarda sinerjik, >0.5 ve ≤ 1 olanlarda aditif, >1 ve ≤ 4 arasında olanlarda indifferan, >4 olanlarda antagonist olarak değerlendirildi (6).

Bulgular

2007-2017 arasında toplam 649 ayrı hastadan 649 *S. maltophilia* suşu izole edildi. Suşların 318 (%47)'i solunum yolu (135 balgam, 147 endotrakeal aspirat, 21 bronkoalveoler lavaj, 12 plevral sıvı), 172 (%27)'si doku, 88 (%13)'i idrar, 30 (%5)'u safra, 20 (%3)'si damar içi kateter, 11 (%1.5)'i apse ve 10 (%1.5)'u kan örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen suşların tümü için SXT, siprofloksasin, netilmisin, amikasin ve gentamisin disk difüzyon duyarlılık sonuçlarına ulaşılırken; 2007-2014 yılları arasında üreyen 454 suş için moksifloksasin; 2014-2017 yılları arasında izole edilmiş 195 suş için de seftazi-

Tablo 1. *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Yıl	Suş Sayısı	Amikasin (%)	Gentamisin (%)	Netilmisin (%)	Siprofloksasin (%)	SXT (%)	Seftazidim (%)	Moksifloksasin (%)	SCF (%)	Tigesiklin (%)
2007	36	61	56	67	89	94		95		
2008	82	28	24	38	84	94		95		
2009	83	31	33	34	90	99		97		
2010	78	18	17	21	79	88		79		
2011	67	15	13	24	81	73		95		
2012	53	34	54	54	90	92		88		
2013	55	38	53	52	80	91		95		
2014	66	52	64	63	85	90	47	100	42	84
2015	46	67	66	68	67	100	80		85	96
2016	57	19	32	35	75	93	35		55	95
2017	26	52	40	40	72	100	58		60	100

SXT: kotrimoksazol, SCF: sefoperazon-sulbaktam.

dim, sefoperazon-sulbaktam (SCF) ve tigesiklin disk difüzyon testi sonuçlarına ulaşıldı. Test edilmiş suşların %94'ü tigesikline, %93'ü moksifloksasine, %92'si SXT'ye, %81'i siprofloksasine, %60'ı SCF'ye, %55'i seftazidime, %45'i netilmisine, %41'i gentamisine ve %38'i de amikasine duyarlıydı. Suşların %92'si SXT'ye duyarlıydı ve bu duyarlılığın yıllar içinde azalmadığı görüldü (Tablo 1). Seftazidim-moksifloksasin kombinasyon çalışmalarında kullanılan 24 *S. maltophilia* suşunun 7'si doku, 5'i endotrakeal aspirat, 4'ü balgam, 3'ü idrar, 2'si safra, 1'i apse, 1'i kateter ucu, 1'i dren sıvısı kültürlerinden izole edildi. Bu 24 suşun MIC'leri değerlendirildiğinde %88'i SXT ve moksifloksasine, %79'u siprofloksasine, %54'ü netilmisine, %46'sı amikasine, %33'ü seftazidime duyarlı bulundu. Moksifloksasin MIC₅₀/MIC₉₀ değeri 0.064/0.125 µg/ml (MIC aralığı 0.023-4 µg/ml), seftazidim MIC₅₀/MIC₉₀ değeri 32/256 µg/ml (MIC aralığı 1.5-256 µg/ml) olarak hesaplandı. Suşlar için hesaplanan FIC indeksleri Tablo 2'de gösterildi. FIC₅₀/FIC₉₀ değeri ise 0.75/1.01 (FIC aralığı 0.5-1.01) olarak hesaplandı. FIC indeks sonuçlarına göre, seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonu suşların 1 (%4)'inde sinerjik, 18 (%75)'inde aditif, 5 (%21)'inde ise indiferan etkinlik gösterdi.

İrdeleme

Çevrede yaygın bir şekilde bulunan ve insanlarda fırsatçı bir patojen olan *S. maltophilia* infeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisi, bakterinin içerdiği intrinsek ve edinilmiş direnç özellikleri nedeniyle oldukça güçtür. Bakteri, kromozomal genleriyle kodlanan β-laktamazlarıyla karbapenemlere, aminoglikozid asetil transferazlarıyla aminoglikozidlere karşı direnç gösterirken; edinilmiş direnç mekanizmalarıyla da SXT'ye ve kinolonlara karşı direnç geliştirebilir (7,8). Tedavide ilk seçenek olarak kullanılan SXT'ye karşı direnç oranları çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte %10'lar dolayındadır (9,10). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda, *S. maltophilia* suşlarında SXT'ye direnç oranları %0-20 arasında bildirilmiştir (11-22). 2007-2017 yılları arasında laboratuvarımızda elde edilen *S. maltophilia* suşlarındaki ortalama direnç oranı da literatürle benzer şekilde %7.7 bulunmuş olup yüksek

değildir. Suşlarda 2011 yılında gözlenen %27'lik yüksek SXT direnç oranı, o sırada dirençli olan bir suşun nozokomiyal yayılımından kaynaklanmış olabilir; ancak mevcut verilerle bu konuda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Hastanemizde, özellikle son beş yılda direnç oranlarında anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür ki, bu durum *S. maltophilia* için yayılabilen direnç konusunda kurumumuzda bir sorun olmadığını düşündürmüştür.

S. maltophilia infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen diğer ajanlar β-laktamlardır. β-laktamların *S. maltophilia*'ya karşı etkinlikleri değişkendir; anti-*Pseudomonas* penisilinler, aztreonam ve seftazidim etkinliği en iyi olan ajanlardır (1). Çok sayıda ülkeden toplanmış 1.586 *S. maltophilia* suşunun değerlendirildiği bir çalışmada, suşların %45'i seftazidime duyarlı bulunurken, %39'u TIC'e duyarlı bulunmuştur (23). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda, *S. maltophilia* suşlarının seftazidime duyarlılığı %20-70 arasında bildirilmiştir (12,14,17,20-22). Çalışmamızda suşların %55'i seftazidime duyarlı bulunmuş olup, daha önceki bildirimlerle benzerdir. Seftazidimin özellikle yüksek dozlarda etkinliğinin artabileceği bildirilmiştir (12). Seftazidimin *S. maltophilia* infeksiyonlarında *in vitro* olarak duyarlı olsa bile tek başına kullanılması, kromozomal, indüklenebilir β-laktamazlar nedeniyle direnç gelişmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle diğer antimikrobiyallerle kombine kullanılması gerekir.

Son yıllarda, *in vitro* duyarlılık oranları yüksek olduğu için florokinolon grubu antibiyotiklerin de SXT'nin direnç veya yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı durumlarda, *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Birçok çalışmada moksifloksasin *S. maltophilia* suşlarının %80'inden fazlasına etkili bulunmuştur (9,10,24-28). Moksifloksasinin, *S. maltophilia*'ya karşı diğer kinolonlardan daha iyi ve bakterisid etkinliği olduğu bildirilmiştir (24-27). Ayrıca moksifloksasinin deneysel kistik fibroz ortamında biyofilm oluşumunu azaltması da, yineleyen alevlenmeleri olan hastalarda potansiyel terapötik bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (29). Çalışmamızda da suşların moksifloksasine duyarlılık oranı SXT ile benzer şekilde ve %88 olarak belir-

Tablo 2. Seftazidim, Moksifloksasin ve Seftazidimin Moksifloksasinle Kombinasyonunun *Stenotrophomonas maltophilia* Suşları için MIC Değerleri ve FIC İndeksleri

Suş No.	Seftazidim MIC	Moksifloksasin MIC	Seftazidim-Moksifloksasin MIC	FIC İndeksi
1	2	0.032	0.032	1.01
2	4	4	1	0.5
3	32	3	3	1.09
4	1.5	0.047	0.047	1.03
5	2	0.19	0.125	0.72
6	2	0.032	0.032	1.01
7	1.5	0.064	0.047	0.76
8	256	0.38	0.38	1
9	12	0.064	0.047	0.74
10	128	0.064	0.064	1
11	128	0.125	0.064	0.51
12	12	3	1.5	0.62
13	256	0.19	0.125	0.65
14	256	0.25	0.25	1
15	256	0.094	0.094	1
16	256	0.023	0.012	0.52
17	256	0.064	0.064	1
18	256	0.094	0.094	1
19	256	0.064	0.047	0.73
20	48	0.094	0.094	1
21	6	0.032	0.023	0.75
22	6	0.094	0.094	1.01
23	256	0.047	0.032	0.68
24	256	0.094	0.064	0.68

MIC: minimum inhibitör konsantrasyon, FIC: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon.

lenmiştir; bu oran siprofloksasin için saptadığımız duyarlılık oranı olan %79'dan da yüksektir. Ancak moksifloksasinin tek başına kullanılması halinde direnç gelişebildiği de görülmüş, bu direncin TIC ve/veya SXT kombinasyonu ile engellenebileceği gösterilmiştir (24-27,29).

Aminoglikozidlerin *S. maltophilia*'ya karşı etkinlikleri, bulundukları çeşitli direnç mekanizmaları nedeniyle genellikle zayıftır. Çalışmamızda suşların yaklaşık %40'ı aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Minosiklin ve tigesiklinin ise *S. maltophilia*'ya karşı *in vitro* sıklıkla duyarlı olduğu bildirilmektedir (1). Bizim çalışmamızda da test edilen suşların %95'i tigesikline duyarlı bulunmuştur. Bu ajanların klinik olarak etkinliğinin SXT'den daha kötü olmadığını bildiren çalışmalar vardır (30). Ancak bu ajanların, özellikle ciddi seyirli infeksiyonlarda ilk seçenek olarak kullanılması halen önerilmemektedir (1).

Yukarıda da belirtildiği gibi *S. maltophilia*'nın içerdiği çok çeşitli kromozomal veya edinilmiş direnç özelliği nedeniyle, antibiyotikler tek başına kullanıldığında direnç gelişebilmektedir ve bu nedenle özellikle ciddi infeksiyonlarının, kombine antibiyotikle tedavi edilmesi önerilmektedir (1). Yapılmış *in*

vitro çalışmalarda TIC-SXT, TIC-aztreonam, TIC-levofloksasin (1), SXT-moksifloksasin (28), SXT-levofloksasin (31), SXT-seftazidim (32), kolistin-rifampisin, kolistin-SXT ve kinolon-β-laktam (33) kombinasyonlarının sinerjik olabileceği bildirilmektedir. Ciddi seyirli infeksiyonlarda ilk tedavi seçeneği, *in vitro* sinerjik etkinliği gösterilmiş olması nedeniyle TIC ve SXT kombinasyonudur. TIC'in ülkemizde bulunmaması, belli oranlarda SXT direncinin var olması ve yüksek doz SXT ile sıklıkla yan etkilerin görülebilmesi, SXT ve TIC içermeyen alternatif kombinasyonların etkinliğinin belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hem SXT direnci olan veya intolerans nedeniyle bu ajanın kullanılmadığı hastalarda kullanılabilecek ve hem de ülkemizde bulunabilen bir kombinasyon olarak seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonu seçilmiştir. *In vitro* seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonu, suşların 1 (%4)'inde sinerjik, 18 (%75)'inde aditif etkinlik göstermiş olup antagonist etkiye rastlanmamıştır. Literatür taramasında, *S. maltophilia*'ya karşı seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonunun etkinliğini araştıran başka bir *in vitro* çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak diğer kinolonlarla seftazidim kombinasyonlarının sinerjik olabileceğini bil-

diren *in vitro* çalışmalar vardır. Otuz *S. maltophilia* suşuyla yapılan bir çalışmada seftazidim ve levofloksasin kombinasyonunun, suşların %34'ünde sinerjik olduğu bildirilmiştir (9). Bir diğer çalışmada, *S. maltophilia*'ya karşı siprofloksasin ve seftazidim kombinasyonunun suşların %33'ünde sinerjik olduğu belirlenmiş, diğer β -laktamlarla siprofloksasin kombinasyonlarının sinerjik olma oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (33). *S. maltophilia*'ya karşı siprofloksasin ve seftazidimin etkinliğini zaman-ölüm yöntemiyle araştıran bir başka çalışmada ise, sinerjik etkinliğin siprofloksasin MIC değerinin <32 $\mu\text{g/ml}$ olmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada suşların %61'i siprofloksasine dirençli (≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) olmasına karşın, sadece %9.8'inde yüksek düzey direnç belirlenmiştir (33). Bizim çalışmamızda sinerjik etkinliğin daha düşük (%4) belirlenmesinin nedeni, seftazidimin *S. maltophilia* suşları için yüksek MIC değerine sahip olması olabilir. Ancak kesin bir sonuca ulaşabilmek için bu konuda ek çalışmaların yapılması gerekmektedir. Literatürde, *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde, seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonunun etkinliğini araştıran bir klinik çalışmaya da ulaşılamamıştır. Bu kombinasyonun başarıyla kullanıldığı bir infektif endokardit olgusu sunumu vardır (35).

Çalışmamızda seftazidim ve moksifloksasin kombinasyonu suşların %4'ünde sinerjik, %75'inde aditif etkinlik gösterdiği ve hiçbir suшта antagonist olmadığı için, bu kombinasyonun, *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde, yan etkiler veya direnç nedeniyle var olan ilk seçenek tedavilerin kullanılmadığı durumlarda, bir alternatif olabileceği düşünülmüştür. Yapılacak klinik çalışmalar bu kombinasyonun etkinliğini ortaya koyabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Safdar A. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 2532-40.
- Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, Hsueh PR. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 889-94. [CrossRef]
- Hall GS. Nonfermenting and miscellaneous Gram-negative bacilli. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, eds. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2015: 485.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-First Informational Supplement*. CLSI Document M100-S21. Wayne; PA: CLSI, 2011.
- Galles AC, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility profile of contemporary clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: can moxifloxacin activity be predicted by levofloxacin MIC results? *J Chemother*. 2008; 20(1): 38-42. [CrossRef]
- Manno G, Ugolotti E, Belli WL, Fenu WL, Romano L, Cruciani W. Use of the E-test to assess synergy of antibiotic combinations against isolates of *Burkholderia cepacia*-complex from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22(1): 28-34.
- Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol*. 2008; 9(4): R745. [CrossRef]
- Toleman, MA, Bennett PM, Bennett DN, Jones RN, Walsh TR. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(4): 559-65. [CrossRef]
- Chung HS, Hong SG, Kim YR, et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates. *J Korean Med Sci*. 2013; 28(1): 62-6. [CrossRef]
- Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities of antimicrobial combinations. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 69. [CrossRef]
- Caylan R, Kaklikaya 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.
- Köseoğlu Ö, Şener B, Gür D. Çocuk hastalardan izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının moleküler epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bül*. 2004; 38 (1-2): 9-19.
- Tatman-Otkun M, Gürçan S, Ozer B, Aydoslu B, Bukavaz S. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness. *BMC Microbiol*. 2005; 5: 24. [CrossRef]
- Gülmez D, Hasçelik G. *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(11): 880-6. [CrossRef]
- Nazik H, Ongen B, Erturan Z, Salcioğlu M. Genotype and antibiotic susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. *Jpn J Infect Dis*. 2007; 60(2-3): 82-6.
- Tunger O, Vural S, Cetin CB, Keles G, Borand H, Gazi H. Clinical aspects and risk factors of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia episodes in a Turkish intensive care unit. *J Chemother*. 2007; 19(6): 658-64. [CrossRef]
- Güriz H, Ciftçi E, Ayberkin E, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia in Turkish children. *Ann Trop Paediatr*. 2008; 28(2): 129-36. [CrossRef]
- Tekçe YT, Erbay A, Cabadak H, Sen S. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Chemother*. 2012; 24(3): 150-4. [CrossRef]
- Ozkaya E, Aydın F, Bayramoğlu G, Buruk CK, Sandalli C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül*. 2014; 48 (2): 201-12.
- Gokhan Gozel M, Celik C, Elaldi N. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in adults: primary bacteremia and pneumonia. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 22(8): e23569. [CrossRef]
- Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016; 16(1): 149-52. [CrossRef]
- Zer Y, Karaoğlu İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Derg*. 2009; 22(1): 21-4.
- 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; 54(6): 2735-7. [CrossRef]

24. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, *et al.* Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51(1): 39-43. [\[CrossRef\]](#)
25. Korakianitis I, Mirtsou V, Gougoudi E, Raftogiannis M, Giamarellos-Bourboulis EJ. Post-antibiotic effect (PAE) of moxifloxacin in multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(4): 387-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Ba BB, Feghali H, Arpin C, Saux MC, Quentin C. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(3): 946-53. [\[CrossRef\]](#)
27. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Galani I, Giamarellou H. In vitro killing effect of moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(12): 3997-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Wei C, Ni W, Cai X, Zhao, Cui J. Evaluation of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and ceftazidime alone and in combinations for SXT-susceptible and SXT-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by in vitro time-kill experiments. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0152132. [\[CrossRef\]](#)
29. Pompilio A, Catavittello C, Picciani C, *et al.* Subinhibitory concentrations of moxifloxacin decrease adhesion and biofilm formation of *Stenotrophomonas maltophilia* from cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 2010; 59(Pt. 1): 76-81. [\[CrossRef\]](#)
30. Hand E, Davis H, Kim T, Duhon B. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(4): 1071-5. [\[CrossRef\]](#)
31. Araoka H, Baba M, Okada C, Abe M, Kimura M, Yoneyama A. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: in vitro effects and clinical efficacy in cancer patients. *Int J Infect Dis.* 2017; 58: 18-21. [\[CrossRef\]](#)
32. Ismail N, Zam Z, Hassan SA, Rahman ZA. A combination of trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime showed good in vitro activity against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Malays J Med Sci.* 2017; 24(2): 21-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Chow AW, Wong J, Bartlett KH. Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended-spectrum β -lactams or aminoglycosides against multiply drug-resistant *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988. 32(5): 782-4. [\[CrossRef\]](#)
34. Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, Low DE, McGeer A. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(10): 2220-3. [\[CrossRef\]](#)
35. Saniođlu S, Sokullu O, Yavuz SS, Kut MS, Palaz FK, Bilgen FS. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis treated with moxifloxacin-ceftazidime combination and annular wrapping technique. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008; 8(1): 79-80.