

Stenotrophomonas maltophilia Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının İrdelenmesi

Evaluation of Antibiotic Susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia

Yasemin Zer¹, İlkay Karaoğlan², Saliha Çevik², Mehtap Erdem²

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Giriş: Nozokomiyal etkenler içerisinde *Stenotrophomonas maltophilia*'nin zaman içerisinde öneminin arttığı gözlenmektedir. Bu çalışma hastanemizde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi amacı ile yapılmıştır. **Yöntemler:** Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında gönderilen örneklerden retrospektif olarak yapılmıştır. Bakterilerin tanımlaması, Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik tanımlama sistemi ve klasik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Sonuçlar: Hastanemizde yatmakta olan hastalardan izole edilmiş 74 *S. maltophilia* suşu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan suşların 36'sı (%48.6) yoğun bakım ünitesinden izole edilmiştir. Suşların 72'si (%97.3) trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SXT), 67'si (%90.5) siprofloksasine, 61'i (%82.4) tikarsilin-klavunata, 58'i (%78.4) amikasin ve 49'u (%66.2) imipenem duyarlı olarak bulunmuştur. Suşların %90'dan fazlası üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson ve seftazidime dirençli bulunmuştur.

İrdeme: Birçok antibiyotiğe dirençli, tedavisi oldukça problemleri bir bakteri olan *S. maltophilia* suşlarına karşı en etkili antibiyotik olarak TMP-SXT saptanmış olup, üçüncü kuşak sefalosporinlerin tedavide yeri olmayacağı sonucuna varılmıştır.

Klinik Dergisi 2009; 22(1): 21-4.

Anahtar Sözcükler: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiyotik duyarlılığı, trimetoprim-sülfametoksazol.

Abstract

Introduction: The increasing importance of *Stenotrophomonas maltophilia* as a nosocomial agent is observed in recent years. This study is performed with the aim of detecting antibiotic susceptibility of *S. maltophilia* strains isolated in our hospital.

Methods: This study was made retrospectively by processing the samples sent to Gaziantep University Medical Faculty Microbiology Laboratory. The identification of bacteria was made by using Vitek2 (bioMerieux) fully automated identification system and classical methods. Determination of bacterial antimicrobial susceptibility was performed by using disk diffusion method.

Results: Seventy four *S. maltophilia* strains isolated from inpatients in our hospital were included in the study. 48.6% of the strains were isolated from the intensive care unit (ICU) of our hospital. The susceptibility to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT), ciprofloxacin, ticarcillin-clavulanate, amikacin and imipenem were found in 72 (97.3%), 67 (90.5%), 61 (82.4%), 58 (78.4%), 49 (66.2%) of these strains respectively. More than 90% of the strains were resistant to ceftazidime, ceftriaxone and cefotaxime.

Discussion: In conclusion, in our study, it was determined that the most effective antibiotic against *S. maltophilia* strains was TMP-SXT and third generation cephalosporines had no place in the treatment of infections caused by *S. maltophilia* strains.

Klinik Dergisi 2009; 22(1): 21-4.

Key Words: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiotic susceptibility, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Giriş

Stenotrophomonas maltophilia günümüzde gittikçe daha sık izole edilen, fırsatçı bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir (1). Doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. Erişkinlerin orofarinks ve balgamlarından sıklıkla izole edilebilirler. Hastanelerde ve sıklıkla Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) gittikçe daha sık oranda

etken olarak izole edilmektedirler (2). Yeni oluşturulan *Stenotrophomonas* cinsinin tek üyesi olarak adlandırılmadan önce *S. maltophilia*, *Pseudomonas maltophilia* ve *Xanthomonas maltophilia* olarak adlandırılmıştır (3). Non-fermantatif, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif ve hareketli bir Gram-negatif basildir (4). En sıklıkla üriner sistem ve yara enfeksiyonlarına sebep olmakla birlikte,

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Yasemin Zer, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
Tel./Phone: +90 342 360 12 00 Faks/Fax: +90 342 360 10 13 E-posta/E-mail: yaseminzer@hotmail.com

menenjit, bakteriyemi, peritonit ve akciğer infeksiyonlarına da yol açabilir (1,5).

S. maltophilia beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile birçok antibiyotiğe intrinsek olarak dirençlidir. Karbapenemler dahil günümüzde kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe direnç gösterebildiğinden, tedavisi sorun olan bakterilerdendir (6). En etkin antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) olarak bildirilmektedir (1,7).

Bu çalışma, hastanemizde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının direnç durumlarını belirlemek ve daha sonra yapılacak benzer çalışmalarda direnç oranlarının karşılaştırılabilmesini sağlamak için kaynak oluşturması amacı ile yapılmıştır.

Yöntemler

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı mikrobiyoloji birimine Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında gönderilen çeşitli örnekler ile yapılmıştır. Bakterilerin tanımlamasında klasik yöntemler (%5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agarında üreme ve morfolojik özellikleri, Gram boyaması, katalaz testi, oksidaz testi) ve Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sisteminde Gram-negatif bakteri tanımlama kartları kullanılarak yapılmıştır. Kan kültürü örnekleri BacT/Alert 3D (bioMerieux) tam otomatik kan kültürü sisteminde çalışılmıştır.

Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (8).

Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanılmıştır.

Sonuçlar

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatmakta olan hastaların Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında, çeşitli örneklerinin bakteriyolojik değerlendirilmesinde 74 *S. maltophilia* suşu izole edilmiştir. Bu suşların izole edildikleri klinik ve örnek gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de verilmiştir.

İrdeleme

Günümüzde hastane infeksiyonları, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ile yaşam süreleri uzatılabilen hasta-

larda en önemli problemlerden biridir. Kullanıma giren yeni ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile sorunlar giderilmeye çalışılırken, başka bir mikroorganizma grubunun seleksiyonu veya mikroorganizmaların yeni bir direnç paterninin geliştirilmesi ile neredeyse mikroorganizmalar ile tıp dünyası arasında bir yarış yaşanmaktadır.

S. maltophilia hastane infeksiyonu etkeni olarak %4-8 oranında izole edilmektedir (9,10). Diğer taraftan bakterinin yaptığı infeksiyonların %97'si hastane kaynaklıdır (11). Hastanede yatan hastalarda ileri yaş, prematürite, geçirilmiş operasyon, diabetes mellitus, malignite, invazif bir girişim uygulanması, YBÜ'de kalma, daha önce alınan geniş spektrumlu beta-laktam, aminoglikozid veya fluorokinolon gibi antibiyotikler, *S. maltophilia*'nın sebep olduğu infeksiyonlar için kolaylaştırıcı faktörlerdir (1,5,12,13). Hastane ortamlarında kimi zaman kontrolsüz ve yaygın antibiyotik kullanımının da *S. maltophilia* infeksiyonları için önemli risklerden olduğu gözlenmektedir. Özellikle geniş spektrumlu Gram-negatif etkinliği olan imipenem kullanımının yaygınlaşması ile *S. maltophilia* sepsislerinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir (14). *S. maltophilia* ile oluşan infeksiyonlarda mortalite oranı oldukça yüksek olup, %21-69 arasında değişmektedir (12).

Tablo 2. *S. maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı Suş Sayı (%)
Amikasin	58 (78.4)
Siprofloksasin	67 (90.5)
İmipenem	49 (66.2)
Tikarsilin-klavulanat	61 (82.4)
Sefotaksim	9 (12.2)
Seftriakson	8 (10.8)
Seftazidim	9 (12.2)
TMP-SXT*	72 (97.3)

*TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol (En etkili antibiyotik, suşların %97.3'üne etkili olan TMP-SXT'dir. Suşların en dirençli olduğu antibiyotikler ise sefotaksim, seftriakson ve seftazidimdir).

Tablo 1. *S. maltophilia* Suşlarının İzole Edildikleri Servis ve Örnekler Göre Dağılımı

Örnek	YBÜ*	Göğüs Hastalıkları	Hematoloji	Pediyatri	Genel Cerrahi	Plastik Cerrahi	Toplam
Trakeal aspirat	29	-	-	-	-	-	29
Kan kültürü	3	-	7	4	-	-	14
Balgam	-	9	2	2	-	-	13
Yara	3	-	1	-	4	1	9
İdrar	-	-	1	3	-	-	4
BAL ⁺	-	2	-	-	-	-	2
Plevra sıvısı	-	2	-	-	-	-	2
Kateter	1	-	-	-	-	-	1
Toplam	36	13	11	9	4	1	74

*YBÜ: Yoğun bakım ünitesi (*S. maltophilia* suşlarının 36'sı (% 48.6) YBÜ'den izole edilmiş olup, en fazla izole edildiği birim YBÜ olarak bulunmuştur)

⁺BAL: Bronkoalveoler lavaj.

Bu çalışmada izole edilen suşların yaklaşık yarısı YBÜ'de yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. *S. maltophilia* ile yapılan birçok çalışmada da izolatların çoğunluğunun YBÜ'lerden izole edildiği görülmüştür (15,16). YBÜ'de yatmakta olan hastaların *S. maltophilia* infeksiyonları için predispozan faktörlerden sayılan, hastanede yatış süresinin uzun olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kateterizasyon gibi faktörlerin çoğunu taşımalarından dolayı etkene YBÜ'lerde daha sık rastlanmaktadır.

Çalışmada izole edilen bakteriler kolonizasyon veya etken olarak irdelenmemiştir. Laboratuvar kültürleri değerlendirilirken bunu belirleyebilmek de mümkün değildir. Ancak özellikle nozokomiyal infeksiyon etkenleri incelenirken laboratuvar bulguları, klinik bulgular ile korele edilmelidir. Bu, antibiyotik kullanım protokollerini belirleme ve bakterinin yayılmasını engellemek açısından oldukça faydalı olacaktır. *S. maltophilia* izole edildiğinde, temas izolasyonu önerilmektedir (1).

Bakteri hastane ortamında, dezenfektanlarda, duş başlıklarında, sağlık personelinin ellerinde, diyaliz ve ventilatör cihazlarında kolonize olabilmektedir (17).

S. maltophilia birçok antibiyotiğe, çeşitli mekanizmalarla dirençli olup, yol açtığı infeksiyonların tedavisi zor, morbidite ve mortalitesi yüksektir (1). Sebep olduğu bakteriyemilerde mortalite oranı %50'nin üzerindedir (1,12).

Bakteriye in vitro olarak en etkin antibiyotik TMP-SXT'dir (10,15,18-20). Bizim çalışmamızda da TMP-SXT en etkili antibiyotik olarak bulunmuş olup, in vitro olarak suşların, %97.3'üne etkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte TMP-SXT'e karşı direnç varlığını raporlayan çalışmalar da vardır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada TMP-SXT duyarlılığı %36 (16), Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %44 (7) olarak bildirilmiştir. Türkiye dışında da TMP-SXT direncinin ciddi boyutlarda olduğu ve arttığı bildirilmektedir (21,22). Bu sonuçlar, özellikle hastane infeksiyonu etkenlerinin tedavisinde ampirik tedavilerin uygulanmaması, antibiyogram sonuçlarına göre tedavide seçilecek antibiyotiğin belirlenmesi gerekliliği geçeceğini desteklemektedir.

Kinolon grubu antibiyotiklerin de *S. maltophilia* üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda TMP-SXT'den sonra en etkili antibiyotiğin siprofloksasin olduğu gözlenmiş olup, test edilen bakterilerin %90.5'inin siprofloksasine duyarlı olduğu bulunmuştur. Kanavaki ve arkadaşları (12) suşların %85.2'sinin; Dülger ve arkadaşları (7), %64'ünün siprofloksasine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Tikarsilin-klavulanat *S. maltophilia* infeksiyonlarında en yaygın kullanılan beta-laktam antibiyotiktir. Bizim çalışmamızda tikarsilin-klavulanat duyarlılığı %82.4 olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda duyarlılık %45-100 olarak bildirilmektedir (7,12,15).

Üçüncü kuşak sefalosporin direnci çalışmamızda oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Bu gruptan test edilen seftaksim, seftriakson ve seftazidimin sırası ile %12.2, %10.8 ve %12.2 oranında duyarlı olduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışmada da %22, %19 ve %44 oranında duyarlılık bildirilmiştir (7). Özellikle hastanemizde *S. maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde bu grup antibiyotiklerin kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, günümüzde hastane infeksiyon etkenlerindeki korkutucu direnç artışları dirençli etkenlerle infeksiyonların tedavisine yönelik bazı uygulamaların yetersiz olduğunu göstermektedir. Konunun multidisipliner protokollerle ele alınması ve uygulamaların da denetlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dülger D, Berktaş M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi. *Van Tıp Derg.* 2007; 14(3): 90-5.
2. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(1): 57-80.
3. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1993; 43(3): 606-9.
4. Winn W, Allen S, Janda W, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2006: 332-4.
5. Bayraktar B, Kaygusuz A, Öngen B, et al. *Xanthomonas maltophilia* izolasyonları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 1994; 24: 154-7.
6. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(5): 1581-4.
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. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Testing. Seventeenth Informational Supplement (M100-S16)*. Wayne, PA: CLSI, 2007.
9. Çaylan R. *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları. In: 6. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri* (8-10 Nisan 2004, İstanbul). İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2004: 132.
10. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22: 551-6.
11. 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.
12. Kanavaki S, Moraitou H, Galani I, et al. Increasing incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* in bacteraemic patients [Abstract]. In: *15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (April 2-5, 2005, Copenhagen, Denmark) Abstracts. Taufkirchen, Germany: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2005: 1134.
13. Betriu C, Sanchez A, Palau LM, Gomez M, Picazo JJ. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993-1999. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48(1): 152-4.
14. Kreméry V, Sykora P, Trupl J, et al. Antibiotic use and development of resistance in blood culture isolates: 8 years of experience from a cancer referral center. *J Chemother.* 2001; 13(2): 133-42.
15. Öngüt G, Özcan A, Kandışer A, Öğünç D, Çolak D, Gültekin M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının E test ile araştırılması. *Infeks Derg.* 2005; 19(4): 425-8.
16. Öztürk R, Şahin N. Değişik klinik örneklerden üretilen *Stenotrophomonas maltophilia* kökenlerinde kotrimoksazol ve diğer antibiyotiklere karşı direnç durumu [Özet]. *Ankem Derg.* 2001; 15: 170.
17. Villarino ME, Stevens LE, Schable B, et al. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13(4): 201-6.

18. Penzak SR, Abate BJ. *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) maltophilia: a multidrug-resistant nosocomial pathogen. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 293-301.
19. Hejnar P, Hamal P, Koukalova D. Influence of an extended incubation period on values of minimum inhibitory concentrations of antibiotics in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *New Microbiol*. 2000; 23(4): 415-21.
20. 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.
21. Al-Jasser MA. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006; 5: 23.
22. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001; 32(Suppl 2): 104-13.