

“*Stenotrophomonas maltophilia* İzolatlarının Trimetoprim-sülfometaksazol Direnci (Trimetoprim-sulfometaxazole Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates)”

 Filiz Orak¹,  Merve Çilburunoğlu¹,  Hulusi Güven²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
²Necip Fazıl Şehir hastanesi, Kan Transfüzyon Merkezi, Kahramanmaraş

Öz

Amaç: *S. maltophilia* düşük patojenite özelliklerine rağmen, immün düşkün ve yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda kolonize olabilen, solunum ve gastrointestinal sistemden seçilerek sıklıkla pnömoni ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Özellikle kistik fibrozisli hastaların risk altında olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, *S. maltophilia* izolatlarını ve trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılık durumunu inceleyerek lokal epidemiyolojik veri elde etmektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2018-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne gelen hastaların kültür örneklerinden izole edilmiş 96 *S. maltophilia* izolatı retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların konvansiyonel kültürleri yapılmış ve Gram boyanma özellikleri incelenmiştir. Tür düzeyinde tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi için BD Phoenix (BD, USA) otomatize identifikasyon test sistemi kullanılmıştır.

Bulgular: Mikroorganizma en çok (%50) solunum yolu örneklerinden ve klinik olarak % 28.1 oranıyla anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinden izole edilmiştir. İzolatların trimetoprim-sülfometaksazol direnci %1,04 (n=1) olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: *Stenotrophomonas maltophilia* 'nın birçok antibiyotige dirençli olması tedavide güçlükler neden olmaktadır. Trimetoprim-sülfometaksazol, *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında hala kullanılabilen en etkili antibiyotiktir. Özellikle kültür örneklerinden *S. maltophilia* izole edildiğinde etken –kolonizasyon ayırımı yapılmalı ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılarak direnç gelişimi önlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, direnç, trimetoprim-sülfometaksazol

Abstract

Objectives: *S. maltophilia* despite its low pathogenicity, can cause colonization in immunocompetent and long-term inpatients in the intensive care unit, and can cause pneumonia and bacteremia, often selected from the respiratory and gastrointestinal tract.

It is known that especially cystic fibrosis patients are at risk.

The aim of this study was to obtain local epidemiological data by examining *S. maltophilia* isolates and trimetoprim-sulfometaxazole susceptibility.

Methods: Ninety six *S. maltophilia* isolates, isolated from culture samples sent to Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Hospital Microbiology Laboratory between January 1, 2018 and May 31, 2019 were analyzed retrospectively. Conventional culture and Gram staining characteristics of the isolates were examined. BD Phoenix (BD, USA) automated identification system was used for species level identification and antibiotic susceptibility testing.

Results: Microorganism was mostly isolated from the respiratory tract samples (50%) and clinically from the anesthesiology and reanimation intensive care unit with a rate of 28.1%. The trimetoprim-sulfomethaxazole resistance of the isolates was found to be 1.04% (n = 1).

Conclusion: *Stenotrophomonas maltophilia* is resistant to many antibiotics, causing treatment difficulties. Trimetoprim-sulfamethoxazole is the most effective antibiotic that can still be used in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Especially when *S. maltophilia* is isolated from cultural examples, pathogen/ colonization should be differentiated and resistance should be prevented by avoiding unnecessary antibiotic use.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, resistance, trimetoprim-sulfamethoxazole

Yazışma Adresi: Filiz Orak, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, 46100

E-Posta: drfilizorak@hotmail.com

Alınma Tarihi: 17.03.2020 / **Kabul Tarihi:** 21.07.2020 / **Yayınlanma Tarihi:** 15.06.2021

Giriş

Stenotrophomonas maltophilia aerob, nonfermentatif Gram negatif bir bakteri olup hastanede, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda ciddi hastane enfeksiyonlarına yol açan fırsatçı bir patojendir. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatları genellikle kolonizasyonla ilişkilidir. Sıklıkla erişkinlerin orofarinkslerinden ve balgamlarından izole edilebildiği gibi içinde yaşadığımız birçok ortamdan da izole edilebilir (1). Ancak, kistik fibrozlu (KF) hastalar arasında prevalansın % 8.4 olduğu, KF bakım merkezlerinde ise kolonize hastaların oranının %25'e çıkabildiği görülmüştür. KF hastalarında balgamın mililitresinde 10^5 - 10^6 kob ile uzun süreli kolonizasyonun pulmoner fonksiyonlarda ilerleyici bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Özellikle YBÜ'nde kalış süresinin uzaması ile birlikte, mekanik ventilatör ilişkili pnömoni ve mortalite açısından metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinden sonra yüksek riskli bir patojen olarak tanımlanmıştır (2). *S.maltophilia*'ya bağlı salgınlarda hastadan hastaya bulaştan çok, hastalar arasında ortak kullanılan kontamine aletler, dezenfektanlar ve lavabolar kaynak olarak gösterilmiştir.

Birçok antibiyotiğe dirençli olması da tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. *S. maltophilia*'nın tedavisinde hem *in vitro* hem de *in vivo* yüksek etkinliği nedeniyle trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SXT) kullanılması önerilen başlıca antibiyotiktir (1).

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 1 Ocak 2018-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş olan 96 *S. maltophilia* izolatı retrospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvara gelen örnekler %5 koyun kanlı agar (BD, USA) ve eozin metilen blue (EMB) agara (BD, USA) ekilmiş, $35 \pm 1^\circ\text{C}$ de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların Gram boyanma özellikleri, hareket, oksidaz ve katalaz özellikleri incelenmiştir. Tür düzeyinde tanımlama için EUCAST önerileri dikkate alınarak, BD Phoenix (BD, USA) otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık test cihazı kullanılmıştır. Toplam 96 izolatta otomatize sistem yöntemleriyle TMP-SXT direnci incelenmiş ve tekrarlayan hasta sonuçlarına yer verilmemiştir.

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 03.07.2019 tarih 2019/12-11 kararıyla onay alınmıştır.

Bulgular

Toplam 96 örneğin 33 (% 34.3)'ü kadın 63(% 65. 6)'ü de erkek hastalardan izole edilmiş, yaş ortalaması $47,66 \pm 28,56$ olarak bulunmuştur. *S.maltophilia*'nın en çok izole edildiği klinikler % 28.1 (n=27) oranında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım, % 23.9 (n=23) oranında çocuk-yenidoğan yoğun bakım ve % 7.2 (n=7) oranında göğüs hastalıkları yoğun bakım olmuştur (Tablo 1). Kültür örneklerinin önemli bir kısmını (%50) solunum yolu örnekleri oluşturmaktadır (transtrakeal aspirat: 38, balgam: 9, bronkoalveolar lavaj:1; toplam: 48). Solunum yolu örneklerini sırasıyla % 15.6 (n=15) oranıyla kan, % 14.5 (n=14) oranıyla yara ve % 9.3 (n=9) oranıyla idrar örnekleri takip etmektedir (Tablo 2).

Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarında; TMP-SXT'ye %1,04'si (n=1) oranında direnç bulunmuştur.

Tablo 1. *S. maltophilia* İzolatlarının İzole Edildikleri Kliniklere Göre

Dağılımı

Klinikler	Sayı (%)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım	27 (% 28.1)
Çocuk-Yenidoğan Yoğun Bakım	23 (% 23.9)
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	7 (% 7.2)
Dahiliye Yoğun Bakım	6 (% 6.25)
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	5 (% 5.2)
Üroloji	3 (% 3.1)
Nöroloji Kliniği	2 (% 2.0)
Genel Cerrahi Kliniği	2 (%2.0)
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği	2 (% 2.0)
Diğer	19 (% 19.7)

Tablo 2. *S. maltophilia* İzolatlarının İzole Edildikleri Örneklerle Göre

Dağılımı

Örnek Türü	Sayı (%)
Solunum yolu örnekleri	48 (%50)
Kan	15 (% 15.6)
Yara	14 (% 14.5)
İdrar	9 (% 9.3)
BOS	4 (% 4.1)
Diğer vücut sıvıları	5 (% 5.2)
Abse	1 (% 1.0)
BAL	1 (% 1.0)
Toplam	96

BAL: Bronkoalveolar lavaj, BOS: Beyin omurilik sıvısı

Tartışma

S.maltophilia su kaynaklı bir mikroorganizmadır ve bu bakteriye maruz kalma hem klinik hem de dış ortamda ortaya çıkabilir. Sağlık kurumlarında *S.maltophilia*, dışçı koltuğu ünitelerinin, kontamine endoskopların ve musluk suyu dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan izole edilmiştir. Bütün bunların hepsi hasta için kaynak oluşturabilmektedir (3).

S.maltophilia oldukça sınırlı patojenik aktivite gösterirken, diğer patojenlerle beraber olduğunda ortaya çıkan sinerjistik etki ile belirgin bir enfeksiyon tablosu oluşturduğu görülmüştür (4).

S.maltophilia, nozokomiyal pnömonilerin %5'inden sorumludur (2). Pnömoni dışında bakteriyemi, endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit, kolanjit, peritonit, ampiyem, yumuşak doku ve yara enfeksiyonlarından da izole edilmektedir. *S.maltophilia* idrar örneklerinden sıklıkla üretilebilmesine rağmen üriner sistem patojeni olarak kabul edilmemektedir. Üriner sistem enfeksiyonları çoğunlukla üriner kateterizasyon, cerrahi ya da anatomik defekt sebebiyle sekonder olarak görülebilmektedir (2). Çalışmamızda mikroorganizma idrar örneklerinden % 9.3 oranında izole edilmiş olup, bunun daha çok kolonizasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. *S.maltophilia*'ya bağlı bakteriyemi pulmoner, üriner veya gastrointestinal kaynağa sekonder görülebilmektedir. Kan kültürlerimizden *S.maltophilia* izole edilme oranı %15. 6 'dır. Gerçek bakteriyemiği yalancı pozitiflikten ayırmak gerekmektedir. Çünkü tekniğine uygun alınmayan kan kültürlerinde *S.maltophilia* kontaminasyonu ile yalancı pozitifliklere sık rastlanmaktadır (2).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilirler; ancak gerçek enfeksiyon ve kolonizasyon ayırımı için tanı kriterlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (2). Özellikle tarım aletleri ile olan yaralanmalarda en sık izole edilen yara enfeksiyonu ajanlarından kabul edilmektedir (5). Bizim çalışmamızda da abseden %1 oranında mikroorganizma izolasyonu olmuştur.

Çalışmada mikroorganizma en sık, % 28.1 (n=27) oranında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ve % 23.9 (n=23) oranında çocuk-yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiş, kültür örneklerinin yarısını [%50 (n=48)] solunum yolu örnekleri oluşturmuştur. Yapılan benzer bir çalışmada solunum yolu örnekleri tüm örneklerin %50'sini oluştururken, örneklerin gönderildiği klinikler dahiliye (%25) ve göğüs hastalıkları (%14) olmuştur (6).

S.maltophilia suşları kullanılan çoğu antimikrobiyal ajana ve dezenfektana direnç göstermektedir (3). Ancak çevresel izolatların hastane izolatlarına göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir (7). İndüklebilir kromozomal beta laktamazlar ve penisilin bağlayıcı proteinlerinin modifikasyonu sayesinde beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozitler ve polimiksinlere karşı intrinsek olarak dirençlidir. Çoklu efflux pompaları ile kloramfenikol, florokinolonlar ve TMP-SXT de dahil çok çeşitli ajanlara değişken direnç görülebilmektedir (8). Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış, uzun süre hastanede yatış öyküsü ve karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması *S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonların sıklığında artışa neden olmuştur (9). Yenidoğan hastaları gibi özellikle savunmasız popülasyonlar için yaraların yılanması ve temizlenmesi için hastane musluk suyunun kullanılmasından kaçınılması gerekmektedir.

S.maltophilia'ya karşı en etkin ilaç olarak birçok çalışmada TMP-SXT bildirilmekle birlikte, son zamanlarda bu ilaca %10-26. 2 oranında direncin konu edildiği çalışmalara da rastlanmaktadır (4). 69 hasta değerlendirilerek yapılmış bir çalışmada en sık rastlanan enfeksiyon odağının solunum sistemi olduğu belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca bu hastaların %99'unun daha önce antibiyotik tedavisi almış hastalar olduğu, % 86'sında ise alta yatan bir başka ciddi patolojinin bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, TMP-SXT 'e dirençli bu suşların kloramfenikol'e % 49, sefotetan'a % 55, tikarsilin/klavulanat'a ise % 45 oranında duyarlılık gösterdiklerini bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda TMP-SXT 'e %1,04 gibi oldukça düşük düzeyde direnç görülmüştür. Bu durum, etkene hastanemizde çok sık rastlanmamasının bir sonucu olabilir. Sıcaklık ve zaman dikkate alınarak yapılan bir çalışmada farklı direnç oranları tespit edilmiştir. 37 °C'de 24-48 saatlik inkübasyondan sonra seftazidim için % 44.4 iken %71.1'e, kloramfenikol için 28.9%'den 51.1%'e levofloksasin için 0% iken 8.9%'a ve TMP-SXT için 2.2% ve 2.2% olarak bulunmuştur (11).

Gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik olan imipenemin kullanıma girmesinden sonra *S. maltophilia* septisemilerinde artış gözlenmesi ise ilginç bir noktadır (12).

S. maltophilia suşlarının antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılığın sıcaklık ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Bu yönde yapılan bir çalışmada TMP-SXT, pefloksasin ve ofloksasinin *S. maltophilia* suşlarına karşı en fazla 37 °C'de etkili oldukları bildirilmiştir (13). Benzer nitelikteki bir çalışma özellikle kistik fibrozisli hastalarda tobramisin ile yapılmış ve antibiyotiğin 37 °C de daha etkili olduğu saptanmıştır (14).

S. maltophilia suşlarının etken olduğu enfeksiyonlarda, ampirik

tedaviye başlamak gerektiğinde etkene karşı en etkin antibiyotik olarak TMP-SXT'nin kullanılması önerilmektedir. TMP-SXT tedavi için uygun bir ajan olmadığı hastalarda izolatin direnci veya daha yaygın olarak sülfonamid intoleransı nedeniyle tedavi seçiminde sorun yaşanabilmektedir. Kullanılabilecek değişik kombinasyonlar; antimikrobiyaller tikarsilin-klavulanat, minosiklin, tigesiklin, kolistin, kloramfenikol ve sefalosporinlerdir (15). Minosiklin (MIN) ve doksisisiklin (DOX) kullanımı ile terapötik başarılar da bildirilmiştir (16, 17). Hastane kökenli pnömoni nedeniyle takip 282 hastanın %84'de *S.maltophilia* izole edilmiş ve TMP-SXT'ne sadece 9 (%3. 2)'si dirençli bulunmuştur. Buna rağmen %29'u TMP-SXT ile tedavi edilirken, geri kalanına flurokinolon verilmiştir (18).

Kültür örneklerinde *S. maltophilia* izole edildiğinde etken – kolonizasyon ayırımının yapılması kadar, antibiyotik duyarlılık testlerinde besiyerinde bulunan iki değerli katyonların varlığını ve inkübasyon sıcaklığını dikkate almak gerekir.

Kaynaklar

1. Dülger D, Berktas M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi Van Tıp Dergisi 2007; 14 (3):90-95.
2. Durupınar B, Darka Ö. In Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (Eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi etkenlere Göre Enfeksiyonlar 2*. İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2017:1910-1916.
3. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012; 25(1): 2-41.
4. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *S. Maltophilia*. Clin Microbiol Rev.1998;11: 57.
5. Agger WA, Cogbill TH, Bush H, Landercasper JJ, Callister SM. Wounds caused by corn-harvesting machines: an unusual source of infection due to Gram negative bacilli. Rev Infect Dis 1986; 8: 927-931.
6. Tanrıverdi Çaycı Y, Karadağ A, Yılmaz H, Yanık K, Günaydin M. *Stenotrophomonas maltophilia* Klinik Suşlarında Antimikrobiyal Direnç. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2013; 43(1):22-25.
7. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Canton R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 15-81.
8. Versolovic J, Carrol KC, Funke G, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Canada: ASM Press, 2011:702-705.
9. Dizbay M, Tunçcan ÖG, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Five year surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 1406-11.
10. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, et al. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: A study of 69 patients at 2 university hospitals. Scand J Infect Dis 2000; 32: 651-656.
11. Hejnar P, Kolář M, Sauer P. Antibiotic resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from captive snakes. Folia Microbiol 2010; 55: 83-87.
12. Krcmery V Jr, Skorka 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: 133-142.
13. Hejnar P, Kolar M, Hajek V, Koukalova D, Hamal P. Occurrence of variants with temperature dependent susceptibility (TDS) to antibiotics among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. Folia Microbiol 2001; 46: 151-155.
14. Mooney L, Kerr KG, Denton M. Survival of *Stenotrophomonas maltophilia* following exposure to concentrations of tobramycin used in aerosolized therapy for cystic fibrosis patients, Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 63-66.
15. 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: 889-894.
16. 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: 62-66.
17. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Cefotolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). Int J Antimicrob. Agents 2014; 43: 533-539.
18. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. Crit Care 2019; 23: 371.