

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARININ E TEST İLE ARAŞTIRILMASI

E TEST INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES OF *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS

Gözde ÖNGÜT
Dilek ÇOLAK

Ayla ÖZCAN
Meral GÜLTEKİN

Alper KANDİŞER

Dilara ÖĞÜNÇ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Anahtar Sözcükler: *Stenotrophomonas maltophilia*, *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık, E-test *in vitro* antimikrobiyal duyarlılık

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, *in vitro* antimicrobial susceptibility antimicrobial susceptibility, E-test

Geliş: 02 Ağustos 2005

Kabul: 05 Şubat 2006

ÖZET

Stenotrophomonas maltophilia doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Beta-laktamaz, aminoglikozit asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile *S. maltophilia* birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır. Çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde Ağustos-Kasım 2003 tarihleri arasında 31 hastaya ait 36 klinik örnekten izole edilen *S. maltophilia* suşlarının trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SXT), tikarsilin-klavulanat (TIM) ve siprofloksasin® duyarlılıklarının E-test yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır. İncelenen 36 suşun tümü TMP/SXT'e, 24 (%66)'ü TIM'a ve 26 (%72)'si siprofloksasine duyarlı olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, *S. maltophilia* suşlarına *in vitro* en etkili antimikrobiyal ilacın TMP/SXT olduğu bulunmuştur.

SUMMARY

Stenotrophomonas maltophilia which causes nosocomial infections is an opportunistic pathogen commonly found in the environment. The bacterium is known to have intrinsic resistance to many antimicrobial agents due to its beta-lactamases, aminoglycosid acetyl-transferases, enzymes inactivating erythromycin and genes that code efflux pumps. During the antimicrobial chemotherapy, many problems arise due to this resistance. The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibilities of 36 clinical isolates of *S. maltophilia* collected from 31 patients in Akdeniz University Hospital Central Laboratory Microbiology Department, during August-October 2003 period. The strains were tested for susceptibility to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), ticarcillin-clavulanate (TIM) and ciprofloxacin (C) with E-test. All of 36 *S. maltophilia* strains were susceptible to TMP/SMX, 24 of 36 (%66) were susceptible to TIM and 26 (%72) were susceptible to C. The result of the study showed that the most effective antimicrobial agent against *S. maltophilia* strains isolated from clinical specimens was TMP/SMX.

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Özellikle hastanede ve sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde yatan ve malignite, immünsüpresyon gibi alta yatan nedenleri olan hastalarda giderek artan sıklıkta nozokomiyal

infeksiyon etkeni olarak gözlenmektedir. İnvazif girişimler, invazif tedavi yöntemleri, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan aygıtlar ve antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımı bu artışta önemli role sahiptir (1-3).

Nonfermentatif Gram-negatif bakteriler arasında yer alan *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas* cinsinin tek üyesidir.

Oksidaz-negatif, katalaz pozitif, mezofilik, hareketli ve 0.5-1.5 µm uzunluğunda bir çomak olan bu bakterinin nozokomiyal patojen olarak önemi son yıllarda giderek artmıştır (2, 4).

Stenotrophomonas maltophilia beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeniyle birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır. *Stenotrophomonas maltophilia* günümüzde tedavide kullanılan karbapenemler dahil pek çok geniş spektrumlu antibiyotiğe direnç gösterebilmektedir (5).

Türkiye’de de tedavide en çok kullanılan antibiyotik olan TMP/SXT’ün yapılan çalışmalarda bakterinin pek çok suşuna etkin bir antibiyotik olduğu gösterilmiştir. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının tedavi etkinliğini artırabildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Bu çalışmada Ağustos-Kasım 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının; oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan TMP/SXT, TIM ve siprofloksasin antimikrobiyal duyarlılıklarının E-test ile saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi’nde Ağustos-Kasım 2003 tarihleri arasında 31 hastanın 36 klinik örneğinden izole edilen *S. maltophilia* suşu çalışmaya alınmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia* olduğu düşünülen suşların tanımlanması; konvansiyonel yöntemlerle %5 koyun kanlı agar, EMB (eosin-methylene-blue) agar ve MacConkey agar besiyerlerinde üreyen kolonilerin morfolojileri, Gram boyanma özellikleri, oksidaz reaksiyonları, TSI (triple sugar iron) agar, LIA (lysine iron agar), sitrat, üre, hareket besiyerlerindeki reaksiyonları değerlendirilerek ve yarı otomatize API (bio-Merieux, Fransa) sistemi, ID 32 GN kiti kullanılarak yapılmıştır. Suşların antibiyotiklere duyarlılıkları E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemiyle araştırılmıştır. Bu yöntemde; McFarland 0.5 standardına göre hazırlanmış bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra besiyeri yüzeyi kuruyunca E-test stripleri yerleştirilmiş, 35° C’de 16-18 saatlik inkübasyondan sonra minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanarak, sonuçlar National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre *S. maltophilia* suşları için TMP/SXT MİK değeri ≤2 µg/ml duyarlı, ≥4 dirençli; TIM için ≤16µg/ml duyarlı, ≥128 µg/ml dirençli, 32-64 µg/ml az duyarlı; siprofloksasin için,

≤1 µg/ml duyarlı, ≥4 µg/ml dirençli, 2 µg/ml az duyarlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada *S. maltophilia* izole edilen 31 hastanın tümü yatan hastalar olup en fazla izolasyon Reanimasyon Servisi’nde yatan hastalardan olmuştur (sekiz hasta). Pediatri servisi’nde altı, Hematoloji-Onkoloji Servisi’nde beş hastada *S. maltophilia* üremesi saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla Yenidoğan Servisi’nden üç, Nöroşirürji, Kalp Damar Cerrahisi ve Üroloji Servislerinden ikişer ve Genel Cerrahi, Nöroloji ve Çocuk Cerrahisi Servislerinden birer hastadan *S. maltophilia* izole edilmiştir. Çalışmaya alınan 36 suşun hepsi (%100) TMP/SXT’e duyarlı olarak bulunmuştur. Suşların 24 (%66)’ü TIM’e duyarlı, altı (%17)’si az duyarlı, altı (%17)’si dirençli olarak değerlendirilmiştir. Siprofloksasin’e suşların 26 (%72)’si duyarlı ve dördü (%11) az duyarlı, altı (%17)’si dirençli olarak bulunmuştur (Tablo 1). Trimetoprim-sulfometaksozole duyarlı bulunan 36 suşun 32’sinde TMP/SXT MİK değerinin 0.64 µg/ml ve altında ve bunlardan 18 suşta MİK değerinin 0,1 µg/ml’nin de altında olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. *S. maltophilia* suşlarının E-test ile saptanan antimikrobiyal duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı Sayı (%)	Az duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
TMP/SXT	36 100	-	-
TIM	24 66	6 17	6 17
C	26 72	4 11	6 17

TMP/SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol, TIM: Tikarsilin-klavulanat,

C: Siprofloksasin

Stenotrophomonas maltophilia birinci sıklıkta solunum örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 2). Yirmibir hastanın yalnız trakeal aspirat örneğinde, iki hastada hem trakeal aspirat hem kan kültürlerinde *S. maltophilia* üremiştir. Üreme saptanan 23 trakeal aspirat örneğinin; 20’si entübasyon tübünden, ikisi hastanın trakeostomisinden, biri de “airway”den alınan örneklerden oluşmaktadır. *Stenotrophomonas maltophilia* üç hastada yalnız kan kültür örneğinde saptanmış olup bu hastaların hepsi nötropenik, hematolojik malignitesi olan hastalardır. İki nötropenik, hematolojik maligniteli olguda hem kan kültürü hem de santral venöz kateterden (SVK) *S. maltophilia* izole edilmiştir. İki hastada nefrostomi kateterinden, bir hastada üretral Foley sondadan alınan idrar örneklerinde üreme saptanmıştır. Üç idrar örneğinde de 50 000 CFU/ml ve

üzeri üreme olmuştur. Bir hastada, bakteri intrakraniyal kateter (İKK) örneğinden izole edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. S. maltophilia suşlarının izole edildiği klinik örnekler

Örnek	Sayı =36
Trakeal aspirat	23
Kan	7
İdrar	3
SVK	2
İKK	1

SVK: Santral venöz kateter, İKK: İntrakraniyal kateter

TARTIŞMA

Türkiye Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) suşlarında çok merkezli olarak yürütülen NPRS (National Prevalence Resistance Study) çalışmasında 2001 yılı sonuçları incelendiğinde; suşların %4'ünün (56/1391) S. maltophilia olduğu ve siprofloksasin ve TIM duyarlılıklarının sırasıyla; %46,4 ve %76,8 oranlarında bulunduğu görülmektedir (2). Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada ise değişik klinik örneklerde saptanan 33 S. maltophilia kökenin 26'sı YBÜ'nden izole edilmiş ve E-test ile TMP/SXT'e %36, TIM'a %100, sefoperazon-sulbaktam %82, sefepime %100 oranlarında duyarlı olduğu saptanmıştır (7). Bu çalışmalarda suşların büyük çoğunluğu YBÜ'nden izole edilmiştir. SENTRY antimikrobiyal surveyans programı kapsamında, Ocak 1997-Aralık 2001 tarihleri arasında izole edilen 18569 nonfermentatif Gram-negatif bakterinin duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmada ise; kökenlerin %8'inin S. maltophilia olduğu, bunların TMP/SXT'ye %92, gatifloksasin, levofloksasin ve TIM'e %86, seftazidime %54 oranlarında duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (8). Karadeniz Teknik Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen 83 S. maltophilia suşunda TIM'e %73, TMP/SXT'ye %90, siprofloksasine %35, amikasin %32, gentamisine %27 oranlarında duyarlılık saptanmıştır. İki çalışmada siprofloksasin duyarlılık sonuçları dışında bu çalışmanın verilerine benzer sonuçlar elde edilmiştir (2).

Yapılan pek çok çalışmanın *in vitro* duyarlılık verilerine bakıldığında, TMP/SXT S. maltophilia enfeksiyonu tedavisinde kullanılan en potent ilaç olarak görülmektedir. Farklı duyarlılık sonuçlarına rastlanmakla beraber, pek çok çalışmada S. maltophilia kökenlerinin %90'ından fazlası TMP/SXT'e duyarlıdır (8-12). Bu çalışmada da kökenlerin tümünün TMP/SXT'e duyarlı olması bu bulguyu desteklemektedir. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilaca karşı değişik oranlarda direnç

bildirilmektedir (5, 11). Tikarsilin-klavulanat bugün için tedavide kullanılan en aktif beta-laktamdır, ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda %10-%60 arasında direnç geliştiği gösterilmiştir (11-14). Bu çalışmada da izole edilen suşlarda TIM'a %17 oranında direnç saptanmıştır. Bildirilen direnç oranlarına karşın TIM, TMP/SXT'e intoleran suşlarda tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bir başka beta-laktam antibiyotik olan seftazidime S. maltophilia suşlarının ancak %50'si duyarlı görünmekte ve bu ilaç ampirik tedavide önerilmemektedir. Minosiklin ve doksisiklinin S. maltophilia'ya *in vitro* aktivitesi iyi görünmekle beraber, bu ilaçlarla klinik deneyim oldukça kısıtlıdır. Flo-rokinolonlardan siprofloksasin S. maltophilia'ya karşı oldukça değişken aktivite göstermekte, %15-%55 oranlarında duyarlılık bildirilmektedir (11-13). Çalışmada %76 gibi yüksek oranda siprofloksasin duyarlılığı saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri Texas Üniversitesi M. D. Anderson Kanseri Merkezi'nde 1981-1992 yılları arasında izole edilen, klinik olarak anlamlı 130 S. maltophilia kökenlerinin 89'u kan, 24'ü idrar, 12'si balgam veya boğaz kültürlerinden, beşi diğer örneklerden izole edilmiş olup TMP/SXT, TIM, siprofloksasin duyarlılıkları sırasıyla, %75, %43, %16 oranlarında saptanmıştır (13). Söz konusu duyarlılık oranlarının bu çalışmanın verilerine göre daha düşük bulunmasının, suşların çoğunun kan kültürlerinden izole edilmiş olmasından dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Kanada Montreal Üniversitesi Maisonneuve-Rosemont Hastanesi'nde Mart 1995-Şubat 1999 tarihleri arası izole edilen 326 S. maltophilia suşunun 200 (%64)'ü solunum yollarından alınan örneklerden, 69 (%21)'ü yara kültürlerinden, 17 (%5,2)'si kan kültürlerinden, 15 (%4,2)'i idrar örneklerinden, 11 (%3,3)'i kateter örneğinden, 14'ü diğer örneklerden izole edilmiş, suşların 321 (%98,5)'i TMP/SXT'e duyarlı bulunmuştur (10). Bu çalışmada S. maltophilia en sık Reanimasyon Servisi'nde yatan hastalarda, solunum örneklerinden izole edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatmak, mekanik ventilasyon altında olmak S. maltophilia enfeksiyonu açısından bilinen risk faktörleridir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda örneklerin izolasyon yerleri ve yöntem farklılığından dolayı farklı duyarlılık sonuçlarına rastlanmakla beraber pek çok çalışmada S. maltophilia kökenlerin %90'ından fazlası TMP/SXT'e duyarlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da tüm kökenlerin TMP/SXT'e duyarlı olduğu saptanmıştır. Sırasıyla trimetoprim-sulfametoksazol ve tikarsilin-klavulanat S. maltophilia'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde yazarların hastanesinde tercih edilen antimikrobiyal-lerdir.

KAYNAKLAR

1. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* **1998**; 11: 57-80.
2. Çaylan R. *S. maltophilia* infeksiyonları. 6. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri Sunu Kitabı*'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2004**: 132.
3. Van Couwenbergh CJ, Farver TB, Cohen SH. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1997**; 18: 316-21.
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas of Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, **1997**: 253-320.
5. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 1581-4.
6. CF Referral Center for Susceptibility and Synergy Studies at Columbia University; www.synergy.columbia.edu.
7. Öztürk R, Şahin N. Değişik klinik örneklerden üretilen *Stenotrophomonas maltophilia* kökenlerinde kotrimoksazol ve diğer antibiyotiklere karşı direnç durumu. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 170.
8. 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.
9. Penzak SR, Abate BJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a multidrug-resistant nosocomial pathogen. *Pharmacotherapy* **1997**; 17: 293-301.
10. Weiss K, Restieri C, DE Carolis E, Laverdieri M, Guay H. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *S. maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45: 363-5.
11. Betriu C, Sánchez A, Palau ML, Gómez M, Picazo JJ. Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*. 1993–1999. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 48: 152-4.
12. Smit WJ, Boquest AL, Geddes JE, Tosolini FA. The antibiotic susceptibilities of *Xanthomonas maltophilia* and their relation to clinical management. *Pathology* **1994**; 26: 321-4.
13. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **1994**; 38: 624–7.
14. Ismaeel NA. Susceptibilities of 97 strains of *Xanthomonas maltophilia* to antibiotics and the effect of beta-lactamase inhibitors. *Microbios* **1997**; 91: 97-103.

İLETİŞİM

Dr. Güzde ÖNGÜT
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
07070 ANTALYA
e-posta: gongut@akdeniz.edu.tr