

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NOZOKOMİYAL *Stenotrophomonas maltophilia* ENFEKSİYONLARI
GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN İRDELENMESİ VE
İZOLATLARIN ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI İLE
ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYAL KOMBİNASYONLAR İÇİN
SİNERJİSTİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. DİLEK KARAMANLIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MURAT DİZBAY

ANKARA
OCAK 2016

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NOZOKOMİYAL *Stenotrophomonas maltophilia* ENFEKSİYONLARI
GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN İRDELENMESİ VE
İZOLATLARIN ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI İLE
ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYAL KOMBİNASYONLAR İÇİN
SİNERJİSTİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. DİLEK KARAMANLIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MURAT DİZBAY**

**ANKARA
OCAK 2016**

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Dilek KARAMANLIOĞLU
Baba Adı	Abdurrahim
Doğum Yeri/Tarihi	Balıkesir/10.04.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	24.07.2006/5189
Mezun Olduğu Fakülte	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

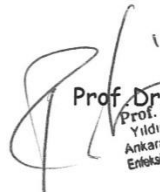
UZMANLIK TEZİNİN ADI: Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları gelişimi için risk faktörlerinin irdelenmesi ve isolatların antimikrobiyal duyarlılıkları ile çeşitli antimikrobiyal kombinasyonlar için sinerjistik aktivitelerinin belirlenmesi

JÜRİ KARARI: Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na teslim edilen tezi, tez jüri üyeleri tarafından incelenmiş ve oy birliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ


ÜYE
Prof. Dr. Kenan HIZEL

BAŞKAN
Doç. Dr. Murat DİZBAY
Doç. Dr. Murat DİZBAY
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Klinik Bakteriyoloji ve Enf. Hast. A.D. Öğr. Üyesi
Dip. No: 1462 (E) - 76529


ÜYE
Prof. Dr. Rahmet ÖNER
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Ankara Atatürk Eğitim ve Arş. Hst.
Enfeksiyon Hst. ve Kl. Mikrobiyoloji Kliniği
Dip. Tes. No: 61461

TEŞEKKÜR

Öncelikle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitim ve öğretimim boyunca bizlere büyük emekleri geçen, hem hekimlik mesleğine hem de hayata bakışlarıyla bizlere örnek olan, her zaman sabır ve hoşgörülü olmayı öğreten, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Fatma Ulutan'a, Sayın Prof. Dr. Firdevs Aktaş'a, Sayın Prof. Dr. Esin Şenol'a, Sayın Prof. Dr. Kenan Hızal'e ve Sayın Doç. Dr. Özlem Güzel Tunçcan'a sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Murat Dizbay'a ayrıca teşekkür ederim.

İstatistiksel analizler konusunda yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Asiye Uğraş Dikmen ve Sayın Dr. Önder Aydemir'e teşekkür ederim. Ayrıca hastane surveyans verilerini paylaşımlarından ötürü enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerine teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca birlikte yol aldığımız sevgili çalışma arkadaşlarıma ve bölümümüz hemşire ve diğer çalışanlarına, emek ve destekleri için her zaman yanımda olan anne ve babama, sevgili eşim Dr. Murat Karamanlioğlu'na ve bitanem, canım kızım Gülce'ye içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Dilek KARAMANLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Taksonomi ve Tarihçe.....	4
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	4
2.2.1. Morfolojik özellikler ve üreme özellikleri	4
2.2.2. Biyokimyasal özellikleri.....	5
2.2.3. Yapısal özellikler.....	6
2.2.4. Patojenite	7
2.2.5. Virülans faktörleri	8
2.2.6. Antimikrobiyallere direnç	9
2.3. Epidemiyoloji.....	11
2.4. Risk Faktörleri	13
2.5. Klinik Bulgular ve Neden Olduğu Enfeksiyonlar.....	14
2.5.1. Solunum sistemi enfeksiyonları	15
2.5.2. Kan dolaşımı enfeksiyonları.....	16
2.5.3. Üriner sistem enfeksiyonları.....	17
2.5.4. Endokardit	18
2.5.5. Santral sinir sistemi enfeksiyonları	19
2.5.6. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.....	19
2.5.7. Kemik eklem enfeksiyonları.....	20
2.5.8. Gastrointestinal enfeksiyonlar	20
2.5.9. Göz enfeksiyonları.....	20

2.6. Laboratuvar Tanısı	21
2.7. İn-vitro Duyarlılık Testleri.....	21
2.8. Tedavi	23
2.8.1. Tek ajanla tedavi.....	24
2.8.2. Antimikrobiyal kombinasyon tedavi	27
2.9. Korunma	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta Verilerinin ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	30
3.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılık Verileri.....	30
3.3. İn-vitro E-test Sinerji Yöntemi	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	36
4.2. Demografik Özelliklere Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatistiksel Analizler	37
4.3. <i>S. maltophilia</i> Saptanan Hastaların Servislere Göre Dağılım.....	38
4.4. Hastaların Yattıkları Bölümlere Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatistiksel Analizler	39
4.5. Hastane Kökenli <i>S. maltophilia</i> Enfeksiyonu Ataklarının Dağılımı.....	40
4.6. <i>S. maltophilia</i> Enfeksiyonu Ataklarına Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatistiksel Analizler	40
4.7. Pnömoni Olgularına Eşlik Eden Enfeksiyon Etkenleri.....	42
4.8. <i>S. maltophilia</i> Saptanan Hastaların Altta Yatan Hastalıkları.....	43
4.9. Altta Yatan HastalıklaraGöre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite İçin İstatistiksel Analizler	44
4.10. <i>S. maltophilia</i> Enfeksiyonu Gelişimi Öncesi Kullanılan Antibiyotikler	45
4.11. Enfeksiyon Gelişimi İçin Saptanan Risk Faktörleri.....	46
4.12. Enfeksiyon Gelişimi İçin Saptanan Risk Faktörlerine Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatistiksel Analizler	46
4.13. <i>S. maltophilia</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları	48

4.14. Tedavide Kullanılan Antibiyotikler	49
4.15. Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklere Göre İlk 7,28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatiksel Analizler	50
4.16. Mortalite.....	51
4.17. İlk 28 günlük Mortaliteyle İlgili Lojistik Regresyon Analizi	51
4.18. Toplam Mortaliteyle İlgili Lojistik Regresyon Analizi	52
4.19. İn-vitro Sinerji Çalışmaları	54
4.19.1. Antibiyotik kombinasyonlarıyla E-test sinerji bakılan izolatların dağılımı.....	54
4.19.2. E-test sinerji yöntemi ile yapılan antibiyotik kombinasyon sonuçları	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. ÖZET	70
8. SUMMARY.....	73
9. KAYNAKLAR	76
10. ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik asit
µm	: Mikro Metre
EMB	: Eosin metilen blue agar
MHA	: Müller Hinton agar
VİA	: Vankomisin, İmipenem, Amfoterisin B
DNaz	: Deoksiribonükleaz
TNFα	: Tümör nekroz faktör α
IL 8	: İnterlökin 8
RNaz	: Ribonükleaz
PCP	: <i>Pneumocystis jiroveci</i> pnömonisi
BSAC	: British Society for Antimicrobial Chemotherapy (İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü)
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Suscebtibility Testing
CDC	: Centers For Disease Control and Prevention(Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ISCR	: Insertion Sequence Common Region
RAPD	: Random Amplified Polimorfik DNA
ATCC	: American Type Culture Collection
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
AB	: Avrupa Birliği
FIK	: Fraksiyone İnhibitör Konsantrasyon
FDA	: Food and drug administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

APACHE II : Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation
(Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

ESBL : Extended-spectrum B-lactamase (Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz)

KİT : Kemik İliği Transplantasyon

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. <i>S. maltophilia</i> 'nın biyokimyasal özellikleri	6
Tablo 2. <i>S. maltophilia</i> için nozokomiyal kaynaklar	12
Tablo 3. <i>S. maltophilia</i> kolonizasyonu veya enfeksiyonu risk faktörleri.....	13
Tablo 4. <i>S. maltophilia</i> için CLSI'a göre zon çapı ve MİK yorumlama standartları	31
Tablo 5. <i>S. maltophilia</i> için EUCAST'e göre zon çapı ve MİK yorumlama standartları	32
Tablo 6. E-test sinerji çalışılan izolatların elde edildiği örneklerin dağılımı	32
Tablo 7. Demografik veriler.....	36
Tablo 8. Demografik özelliklere göre istatistiksel analizler	37
Tablo 9. Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı.....	38
Tablo 10. Hastaların yattıkları bölümlere göre istatistiksel analizleri	39
Tablo 11. Enfeksiyon ataklarının dağılımı.....	40
Tablo 12. Enfeksiyon ataklarına göre istatistiksel analizler	41
Tablo 13. Altta yatan hastalıklar	43
Tablo 14. Altta yatan hastalıklara göre istatistiksel analizler	44
Tablo 15. Enfeksiyon öncesi kullanılan antibiyotikler	45
Tablo 16. Enfeksiyon için risk faktörleri	46
Tablo 17. Enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerine göre istatistiksel analizler.....	47
Tablo 18. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları.....	48
Tablo 19. Enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	49
Tablo 20. Tedavide kullanılan antibiyotiklere göre istatistiksel analizler	50
Tablo 2.1. Mortalite ile seyreden hastaların dağılımları	51
Tablo 22. İlk 28 günlük mortaliteyi öngörmeye bazı prediktörlerin etkisi.....	51
Tablo 23. Toplam mortaliteyi öngörmeye bazı prediktörlerin etkisi	52
Tablo 24. İzolatların dağılımı	54
Tablo 25. Antibiyotik Kombinasyon Sonuçları	55

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. *S. maltophilia* izolatlarında çeşitli antibiyotik E-testlerle sinerji testi..34

1. GİRİŞ

Toplumdan ve özellikle hastaneden izole edilen gram negatif bakterilerde antibakteriyel ilaçlara karşı artan direnç hem dünyada hem de ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından bir tanesi haline gelmiştir (1, 2). Bu bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarındaki artış hasta morbidite ve mortalitesini artırmakla birlikte hastanede yatış süresini de uzatarak maliyet artışına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (3, 4).

Gram negatif bakterilerdeki çoklu ilaç direncindeki artışla yeni antibakteriyel ilaç gelişimindeki artış paralel seyretmemektedir. Bunun sonucunda da bu bakterilerle oluşan enfeksiyonlara uygun tedavi seçenekleri bulmak giderek zorlaşmaktadır (1). Yine bu bakterilerin gerek nozokomiyal salgınlar oluşturarak, gerekse tedavi sırasında kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirerek klinisyenlere yaşattıkları sıkıntılar ise hem kolistin gibi eski antibiyotiklerin kullanımını hem de antibiyotiklerin kombine kullanımını gündeme getirmiştir (5-7).

Antibiyotiklerin kombine kullanılması özellikle polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde, tek antibiyotikle tedavi edilemeyen iki ayrı enfeksiyon varlığında, etkeni bilinmeyen enfeksiyonların tedavisinde, antibiyotiklere dirençli izolatlar karşı sinerjistik etki sağlanmasında, yüksek mortaliteyle seyredebilecek ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ilaçların doza bağlı yan etkilerinin azaltılmasında olumlu sonuçlar doğurabilmektedir (8).

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) son on yılda önemli bir nozokomiyal patojen olarak dikkati çeken nonfermentatif bir bakteridir (9). *S.maltophilia*’ya bağlı enfeksiyonlar sıklıkla hastane ortamında özellikle kateteri bulunan veya mekanik solunum aletine bağlı yoğun bakım hastalarında ve immünoompromize hastalarda görölmektedir. Uzun süreli hastanede yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu mikroorganizmaya bağlı enfeksiyon riskini artırmaktadır (10).

S. maltophilia’nın neden olduğu en sık görölen hastane kaynaklı enfeksiyonlar genellikle komplikasyonlara neden olan ve ölümlle sonuçlanan bakteriyemi ve pnömonilerdir (11). Yayınlanan bir çalışmaya göre *S. maltophilia* enfeksiyonlarının mortalitesinin %37,5'lara kadar çıkabileceği gösterilmiştir. Ayrıca uygun olmayan antibiyotik tedavisi alanların uygun antibiyoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında mortalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (12).

S. maltophilia β -laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler, tetrasiklin, dezenfektanlara intrensek olarak dirençlidir (13-15). İdeal standart tedavisi yoktur. Ama en sık kullanılan ajan trimetoprim sulfametoksazol (ko-trimoksazol)'dur (14, 16). Ancak bu ajan da alerjik reaksiyon gibi durumlarda kontrendike olabilmektedir. Buna ek olarak ‘sul’ gen aracılığıyla bu ilaca karşı dirençli suşlar bildirilmiştir (17).

Levofloksasin de *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif bir ilaçtır (duyarlılık oranları %78-87) (18, 19). Bununla birlikte membran proteinleri ve efluks pompası yoluyla florokinolon direnci bildirilmektedir (15,16). Bu direnç

riski nedeniyle *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kombinasyonları önerilmektedir (20).

Bütün bu nedenlere dayanarak bu çalışmada; hastanemizin çeşitli servislerinde 2011-2015 yılları arasında nozokomiyal *S. maltophilia* enfeksiyonu tespit edilen hastalarda enfeksiyon gelişimi ve mortalite risk faktörlerinin saptanmasının yanısıra izolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının in-vitro etkilerinin E-test yöntemi ile değerlendirilerek bu tür enfeksiyonlarda kullanılabilecek sinerjistik etkili kombinasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Taksonomi ve Tarihçe

Latince “üremesi için çok az besine ihtiyaç duyan ve malt seven bakteri” anlamına gelen *Stenotrophomonas maltophilia* ilk kez 1943 de J. L. Edwards tarafından plevral sıvıdan izole edilmiş ve “*Bacterium bookeri*” olarak isimlendirilmiştir (10). 1958 yılında Hugh tarafından oral karsinomalı bir olguda tespit edilmiştir ve *Pseudomonas maltophilia* adı verilmiştir (21). 1981 yılında Swings ve arkadaşları tarafından DNA-rRNA hibridizasyon teknikleri kullanılarak *Xanthomonas* cinsine ait olduğu düşünülmüştür (22).

1993 yılında Palleroni ve Braudbury tarafından yapılan çalışmalarda saptadıkları genomik farklılıklar nedeniyle bakterinin '*Pseudomonas*' ve '*Xanthomona*' cinsine ait olmadığı gösterilmiştir. Böylece *Stenotrophomonas* olarak yeni bir cins tanımlanmıştır (23).

2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

2.2.1. Morfolojik özellikler ve üreme özellikleri

S. maltophilia düz ya da hafif kıvrık şekilli 0.5-1.5 µm uzunluğunda gram negatif basildir. Tek veya çiftler halinde görülebilirler ve spor oluşturmazlar. Polar flajelleri nedeniyle hareketlidirler (10, 14).

Koloniler parlak, pürüzsüz ve sarı beyaz şekillidir. Genellikle beta hemoliz yapmazlar. %5 koyun kanlı agarda açık sarı yada lavanta yeşili; Eozin Metilen Blue (EMB) agar ve MacConkey agar gibi besiyerlerinde laktoz negatif şeffaf,

Mueller Hinton agar (MHA) gibi besiyerlerinde kahverengimsi pigmenti olan düzgün kenarlı, parlak koloniler oluşturur (10, 14).

S. maltophilia zorunlu aerob bir bakteridir. 5⁰C'nin altında ve 40⁰C'nin üzerinde üreyemezler. Üreme için ortalama en iyi sıcaklık 35⁰C dir. Steril olmayan bölgelerden alınan örneklerde üretilmesi için diğer bakterilerin baskılanarak VIA agar (Vankomisin, İmipenem, Amfoterisin B) gibi antibiyotik içeren selektif besiyerleri de kullanılabilir (10).

2.2.2. Biyokimyasal özellikleri

Non-fermentatif bakteri olan *S. maltophilia* maltozdan asit yapabiliyor olmasına rağmen glukozu fermente edemez. Katalaz testi pozitif olan bakteri eskülin hidrolizi yapar ve DNaz üretir. Oksidaz, fenillalanin deaminaz, indol, metil red ve üreaz testleri negatiftir (10, 14). Biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın biyokimyasal özellikleri

Test	Reaksiyon	Test	Reaksiyon
İndofenol oksidaz	- ^a	Hidroliz	
Katalaz	+ ^b	Eskülin	+
Üreme		Jelatin	+
5°C	-	Tween 80	+
18°C	+	DNA	+
37°	+	Nişasta	-
Hareket		Karbon	
18°C	+	Kaynağı	
37°C	D ^c	Adonitol	-
İndol	-	Arabinoz	-
Lizin-Dekarboksilaz	+	β-Hidroksibutirat	-
Ornitin-dekarboksilaz	-	Sellobioz	D
Metil red	-	Dulsitol	-
Voges-Proskauer	-	Glukoz	+
Hidrojen sülfid	-	Fruktoz	D
Nitrat redüksiyonu	D	Galaktoz	D
Sitrat	D		
Fenilalanin deaminaz	-	Mannoz	D
β-Galaktozidaz	D	Salisin	-
Sorbitol	-	Trehaloz	-

^a:-<%15 ^b+:>%85 D^c:Değişken %16-84

2.2.3. Yapısal özellikler

S. maltophilia O somatik antijenleri ve H flagella antijenleri tanımlanmıştır. En sık görülen O3 antijeni olmakla birlikte 31 O antijeni tanımlanmıştır. Bunlar epidemiyolojik çalışmalarda tiplendirme amaçlı kullanılmaktadır. *S. maltophilia* O antijenleri nedeniyle *Brucella* spp., *Renibacterium salmoninarum* ve *Legionella pneumophila* ile çapraz reaksiyon görülmüştür (10).

Bir çok bakteride konak hücrelere invazyon ve kolonizasyondan önce epitel hücrelerine yapışma tanımlanmıştır. Bu olay genellikle fimbria ve pili denilen subunitlerle meydana gelir. Bakterinin kolonizasyonu, fimbrial adezinlerle doğrudan bağlanma veya çapraz bağ oluşturarak dolaylı bağlanma şeklinde meydana gelir. Klinik izolatlarda SMF-1 adı verilen fimbrialar tespit edilmiştir (24).

S. maltophilia yapısal özelliklerinden biri ve aynı zamanda direnç mekanizması olan efluks pompasıdır. Enerji bağımlı olarak çalışan membran füzyon proteinidir. Bu mekanizma ile maddeleri dışarı atar, antimikrobiyaller de bu mekanizma ile dışarı atılır. Bu mekanizma ilk kez SmeDF ismiyle tanımlanmıştır (25). SmeABC, SmeT, SmeRV, SmeIJK, SmeYZ, SmeZ gibi tanımlanan bir çok efluks pompa sistemi de tanımlanmış. Bu efluks pompalarının *S. maltophilia*'nın çeşitli antibiyotiklere direncinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (26).

2.2.4. Patojenite

Klinik çalışmalar *S. maltophilia*'nın yüksek virülan bir bakteri olup olmadığını ortaya koymamaktadır (14). Kolonizasyon ve enfeksiyon arasındaki ayrımın başarısızlığı nedeniyle *S. maltophilia*'nın sınırlı bir patojeniteye sahip olduğu düşünülmektedir. Villarino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakımda yatan 106 kolonize veya enfekte kabul edilen hastanın doğrudan ölümüyle bu patojenite arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır (27). Gardner ve arkadaşları tarafından *S. maltophilia*'nın yalnızca diğer patojenlerle sinerjik

olduğu zaman aşikar bir enfeksiyon kliniğine neden olduğu ileri sürülmüştür. Deneysel hayvan çalışmalarında da intravenöz bakteri uygulanması ve enfeksiyon kliniği oluşturma sonrasında, bu enfeksiyonun ciddi sepsis tablosuna neden olmadığının gösterilmesi de bu hipotezi desteklemektedir (28).

2.2.5. Virülans faktörleri

S. maltophilia'nın solunum yolları ve plastik yüzeylerde kolonize olması bakterinin virülansını artırır. Bu virülans faktörleri; pozitif yüklü bir yüzeye, flagella ve pililere sahip olması ve biofilm oluşturma yeteneğidir (14). Bakterinin kateter ilişkili kolonizasyon ve enfeksiyonunda intravenöz kanüller gibi plastik yüzeylere yapışma özelliği önemlidir. Jucker ve arkadaşları cam ve teflona yapışmayı incelemişler ve negatif yüzeylere yapışmada bakterinin fizyolojik pH da pozitif yüklü olmasının etkili olduğunu göstermişlerdir (29). Katetere bağlı enfeksiyonların patogeneğinde total parenteral nutrisyon ve intravenöz infüzyonlarda çoğalma yeteneğinin olması da etkili bulunmuştur. Benzer şekilde *S. maltophilia*'nın diyaliz sıvısında çoğalması, düşük moleküler ağırlıklı pirojen salgılaması ve endotoksini aracılığı ile hemodiyaliz sırasında ateş reaksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (10).

S. maltophilia'nın dış membran polisakkaritleri de kolonizasyon ve direnç neden olan virülans faktörleridir. Lipopolisakkaritlerin Lipit A komponentinin periferik kandaki makrofajları stimüle ettiği ve tümör nekroz faktör α (TNF α) salınımını artırarak solunum yollarında oluşturduğu inflamasyonda rol oynadığı, İnterlökin 8 (IL 8) ve polimorfonükleer lökositleri indüklediği saptanmıştır (30).

S. maltophilia'nın salgılamış olduğu diğer ekstrasellüler enzimler olan DNaz, RNaz ve jelatinaz gibi proteaz ve lipaz enzimlerinin üretiminde bakteriyel virülans faktörleri arasında olduğu saptanmıştır. StmPr1 geni tarafından kodlanan proteazın kollajen, fibrinojen ve fibronektin gibi protein komponentlerinin bozulmasına, böylece doku hasarına ve kanamaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir(31). Lösemik hastalarda *S. maltophilia* bakteriyemisinde görülen ektima gangrenosum tablosundan, *P. aeruginosa* patojenitesinde de rol alan proteaz ve elastaz gibi enzimlerin bu bakteri tarafından da salınımının sorumlu olduğu tespit edilmiştir (32).

2.2.6. Antimikrobiyallere direnç

2.2.6.1. Trimetoprim-sulfametoksazol (ko-trimoksazol) direnci

S. maltophilia'da ko-trimoksazol direnci *sul1* taşıyan sınıf 1 integronlarla ve *sul2* taşıyan ISCR (insertion sequence common region) elementine bağlıdır. Ko-trimoksazol kullanımının artmasıyla ISCR elementleri ve sınıf 1 integronlarda *sul* gen aktivitesinin artacağı muhtemeldir (14). Taiwan'da 2003'de yapılan bir çalışmada izolatların sınıf 1 integron taşıma oranı %21 olarak gösterilmiştir (33). Dihidrofolat redüktaz enzimini kodlayan sınıf 1 integronlarında bulunan *dfrA* geninde yüksek düzeyde dirence neden olduğu raporlanmıştır. *SmeDEF*, *TolCsm* ve *SmeYZ* effluks pompalarının da son dönemde dirençten sorumlu olabileceği bildirilmiştir (34). Klinik deneyimler de ko-trimoksazol kullanımı sırasında direnç gelişimi gözlenmişse de bu durum sık olarak görülmez (14).

2.2.6.2. Beta laktam direnci

Beta laktam direncinden sorumlu 2 beta laktamaz mevcuttur. L1 ve L2 beta laktamaz enzimleridir. L1 Ambler B sınıfı Zn^{+2} bağımlı metalloenzimdir. Monobaktamlar hariç tüm beta laktamları hidrolize eder (14). Karbapenemler dahil çoğu düzeyde değişen dirençten sorumludur (10). L2 Ambler A sınıfı serin aktif β laktamazdır. Klavulanik asidi inhibe eder. β laktamazlara ek olarak bazı izolatlarda TEM-2 penisilinaz ve CTX-M-1 β laktamaz (ESBL ye mensup) da bulunabilir (14).

2.2.6.3. Kinolon direnci

Kinolonlara dirençte öncelikle efluks pompa ekspresyonu (özellikle SmeDEF) ve dış membranın permeabilitesinin düşük geçirgenliği rol oynar. Bununla birlikte topoizomerazların mutasyonu, *S. maltophilia* için kinolon direncinde önemli görünmemektedir. Kinolon direncinde smeDEF, smeIJK, smeABC, smeVWX ve Smqnr genlerinin rol aldığı bildirilmiştir (10). Diğer antibiyotiklere direncin artmasıyla birlikte in-vivo ve in-vitro kinolon direnci de hızla gelişmektedir (14).

2.2.6.4. Aminoglikozid direnci

Aminoglikozid direnci aminoglikozid modifiye enzimler, efluks pompaları, sıcaklığa bağımlı dış membran protein değişimleri ile olmaktadır. Kromozomal genler aminoglikozid asetiltransferaz, aminoglikozid fosfotransferaz

enzimlerini kodlamaktadırlar. Bu enzimler tobramisin, amikasin, netilmisin, paromomisin ve neomisin duyarlılığını azaltırlar (14).

2.2.6.5. Diğer direnç mekanizmaları

S. maltophilia dış membran lipopolisakkaritlerinin fosfat içeriği ve polisakkarit boyutu farklı sıcaklıklarla değişebilir. Belli sıcaklıklar karşılaştırıldığında aminoglikozid ve polimiksin B direncinin 30°C de, 37 °C'den daha fazla olduğu saptanmıştır (35).

Ayrıca *S. maltophilia* suşları çok sayıda metale karşı direnç mekanizmasına sahiptir. Bu nedenle gümüş kaplı kateteri tolere edebilir (36, 37).

2.3. Epidemiyoloji

S. maltophilia çevresel ortamda yaygın olmakla birlikte toprak, su, bitkilerden, hayvansal kaynaklar ve kanalizasyondan izole edilebilir. Hastane ortamında yaygın olarak bulunur. Nozokomiyal kaynaklar Tablo 2'de gösterilmiştir (38).

Kerr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hematoloji hastalarında taşıyıcılık %33 olarak saptanırken, kontrol grubunda %2,9 olarak saptanmış. Başka bir çalışmada hastaneye ishale başvuran onkoloji hastalarında intestinal kolonizasyon %9,5 olarak saptanmıştır (39).

S. maltophilia'nın sağlık çalışanlarında solunum yolu, orofarengeal sürüntü ve ellerinde taşıyıcılığı saptanmıştır. Hastane geçişlerini değerlendirmek için serotiplendirme, kütle spektrometri, biotiplendirme, jel elektroforezi, RAPD

(Random Amplified Polimorfik DNA) tekniği gibi incelemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte kaynakları ve bulaşma yollarını aydınlatmak zordur. Nozokomiyal geçişte hastane suları, kullanılan dezenfektanlar, sağlık çalışanlarının elleri bazı salgınlarda kaynak olarak gösterilmiştir (38).

Tablo 2. *Stenotrophomonas maltophilia* için nozokomiyal kaynaklar

- Kontamine dezenfektan solüsyonlar
- Kontamine intravenöz sıvılar
- Hastane suları
- Nebulizatrler
- Diyaliz makineleri
- Kateterler
- Kan gazı cihazları
- Ventilatrler
- Termometreler
- İntıraaortik balon pompaları
- Santral venöz, arteriyel basınç monitörleri
- Hastane personelinin elleri

S. maltophilia 1970'li yıllardan bu yana giderek artan oranlarda saptanmaktadır. Bazı kurumlarda bu artış oranlarının 4 kat kadar olduğu belirtilmektedir. Bu enfeksiyonların artışı ile birlikte özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyon tablolarının orataya çıkışı ve artan mortalite oranları bazı risk faktörlerinin bu grup hastalarda farkedilir olmasını sağlamıştır. Bu artış, geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı ve bu

antibiyotiklere doğal dirençli olması nedeniyle bakterilerin seçilmesine atfedilebilir (38).

2.4. Risk Faktörleri

S. maltophilia enfeksiyonu için çeşitli risk faktörleri Tablo 3'de özetlenmiştir (38).

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* kolonizasyonu veya enfeksiyonu risk faktörleri

- Önceki antibiyotik tedavisi - Uzun süre hastanede yatış - Yoğun bakımda yatış - Santral venöz kateter - Malignite (hematolojik / non-hematolojik) - Nötropeni / sitotoksik kemoterapi - Mekanik ventilasyon / trakeostomi - Mukozit

Bunların arasında, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle karbapenemler) enfeksiyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bir çok çalışmada karbapenemler, aminoglikozitler, florokinolonlar, geniş spektrumlu sefalosporinler ve hatta metronidazol kullanımının yatkınlığı artırdığı belirlenmiştir (40-42).

Bağıışıklık sisteminin baskılanması *S. maltophilia* enfeksiyonları için predispozandır. Malignite, transplantasyon ve özellikle derin nötropeni en önemli

hazırlayıcı faktördür (38). İngiltere'den yapılan yayınlarda *S. maltophilia* enfeksiyonu olanların %30 - 50'sinin malignite ve hematolojik nötropenik hastalar olduğu belirtilmektedir (43, 44).

Santral venöz kateterin varlığının enfeksiyonları artırdığı ve kaynak oluşturduğu bilinmektedir. *S. maltophilia* kolonizasyon ve enfeksiyonların en önemli risk faktörlerinden biri uzun süreli hastanede ve yoğun bakımda yatıştır. Mekanik ventilatör, trakeostomi ihtiyacı *S. maltophilia* pnömoni riskini artırmaktadır. Sitotoksik kemoterapi alan hastalarda mukozit varlığı, HIV enfeksiyonu ve hemodiyaliz hastalarında da risk artmaktadır (38).

2.5. Klinik Bulgular ve Neden Olduğu Enfeksiyonlar

S. maltophilia ilişkili sürekli genişleyen klinik tablolar bildirilmektedir. Bu etkenle ilişkili enfeksiyonların gerçek kanıtları bir çok çalışmada irdelenmiştir. Karışık bir kültürden izole edilmesi, yüzeysel cilt lezyonlarından, üst solunum yollarından izolasyonu bu enfeksiyon etkeninin kontaminasyon mu yoksa etken mi olduğunun ayrımını güçleştirmektedir. Daha önceki raporlara göre de *S.maltophilia* sınırlı patojenik potansiyeli olan bir mikroorganizmadır. İmmün sistemi baskılanmış olanlar dışında nadiren enfeksiyon etkenidir (10).

Holmes ve ark. laboratuvarında tespit edilen 128 izolatin yalnızca 6'sının gerçek etken olduğunu saptamışlardır. Bir yayında 98 *S. maltophilia* izole edilen hastalardan yalnızca 9 hastada enfeksiyon kanıtı olduğu saptanmıştır (45).

S. maltophilia öncelikle nozokomiyal bir enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmesine rağmen toplum kaynaklı enfeksiyonlar olarak da sıklıkla

tanımlanmıştır (10). Laing ve arkadaşlarının çalışmasında 3. basamak bir hastaneye başvuran 63 hastanın 15'nin (%23,8) kolonizasyon veya enfeksiyonun toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarla olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada 109 izolatın 26'sının (%24) toplumdan kazanılmış olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise 7 olguluk *S. maltophilia* menenjitli hastaların yalnızca 3 tanesinin nozokomiyal orjinli olduğu saptanmıştır (46).

S. maltophilia enfeksiyonlarının en sık klinik tablosu pnömoni şeklindedir. Bunu kan dolaşım enfeksiyonları, daha az sıklıkla idrar yolu ve yara yeri enfeksiyonları takip eder. Menenjit (çoğu cerrahi sonrası), endokardit (intravenöz ilaç kullanımı, protez kapağı olanlar ve cerrahi sonrası), sinüzit (mantar enfeksiyonlarını taklit edebilir), mastoidit, kolanjit, peritonit, göz enfeksiyonları, epididimit, bursit, artrit ve osteokondrit şeklinde nadir olgular bildirilmiştir (10).

2.5.1. Solunum sistemi enfeksiyonları

S. maltophilia solunum yollarında sıklıkla kolonize olabilir. Diğer solunum yolları patojenleriyle birlikte olabilir. Bununla birlikte etken olarak pnömoni tablosuna neden olabilir (14). 3.basamak bir hastanede yapılan bir çalışmaya göre *S. maltophilia*'ya bağlı pnömoni %4-5 olarak saptanmış. Bunların %6'sı nonventile nozokomiyal pnömoni, geri kalanı ise ventilatör ilişkili pnömoni olarak saptanmış. Enfeksiyonun hastane yatışından ortalama 5 gün sonra ortaya çıktığı saptanmıştır (47).

S. maltophilia pnömonisinin kliniği nonspesifiktir. Çoğu hastada ateş, öksürük, balgam, dispne gibi solunum semptomları gelişir. Radyolojik bulgular

unilateral, bilateral, lobuler ve lobar infiltratlar şeklindedir ve sıklıkla plevral efüzyon eşlik etmez. Kaviter lezyon nadir görülür (14). Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda pnömoni tablosunda hemorajili hastalarda akciğer parankim histolojisinde fokal akciğer nekrozu gösterilmiştir. Bu hastalarda fatal seyirli pulmoner hemorajiler ortaya çıkabilir (14).

Kistik fibrozisli hastalarda *S. maltophilia* kolonizasyonunun hastalığın prognozuna etkisi belirsizdir (14). Yapılan retrospektif bir çalışmada *S.maltophilia* kolonizasyonu olan ve olmayan kistik fibrozisi olan hastalarda *Pseudomonas* için kullanılan inhaler tobramisin yanıtının, kolonize hastalarda daha az olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte taşıyıcılığın hastalığın surveyi ve progresyonuna etkisi bilinmemektedir (48, 49).

S. maltophilia pnömonili hastalarda mortalite oranı %23-77 arasında saptanmıştır. Kanseri ve bakteriyemisinin eşlik ettiği hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Septik şokta olma, yoğun bakım yatışı ve ampirik uygunsuz antibiyoterapi fatalite için bağımsız belirleyici olarak saptanmıştır. Mortalite oranı %20-30 arasında saptanmıştır (14).

2.5.2. Kan dolaşımı enfeksiyonları

S. maltophilia'ya bağlı bakteriyemi sık olarak görülür ve sıklığı giderek artmaktadır. Bakteriyemi akciğer, idrar ve gastrointestinal kaynaklı olabilir ve çoğu zaman kaynak bulunamayabilir (10).

Kan kültüründe *S. maltophilia* izolasyonunun kontaminasyon veya kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olup olmadığı dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Kan kültürlerinde üreme olması durumunda gerçek bir bakteriyemi mi yoksa psödobakteriyemi mi ayırt edilmesi önemlidir. Kan kültürlerinin alınırken kontaminasyonu ve kültür şişesine konmadan önce kontamine bir tüpe alınma ihtimalide düşünülmelidir (10).

Santral venöz kateterler, sıklıkla *S. maltophilia* bakteriyemisinin kaynağıdır. Muder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bakteriyemili 91 hastanın %56'sında klinik bir giriş yolu bulunmazken bunların %86'sının santral venöz kateteri olduğu saptanmıştır (43). Kan dolaşımı enfeksiyonları ve kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları sıklıkla polimikrobiyaldir. Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında kateterin çekilmesi prognoz açısından yararlıdır (14).

Flaherty ve arkadaşlarının 3 vakalık *S. maltophilia* ve *Enterobacter cloacea* kaynaklı bir salgında yaptıkları araştırmada, diyaliz cihazlarında kontaminasyon olduğu saptanmıştır (50). Fisher ve arkadaşlarının yaşadıkları bir salgında kaynak olarak açık kalp operasyonlarında kullanılan basınç ölçen monitörlerinin kontamine olduğunu saptamışlardır (51).

S. maltophilia sepsisemi dissemine intravasküler koagülasyon ve purpura fulminansla komplike olabilir. En iyi tanınan komplikasyonu ektima gangrenozumdur (10).

2.5.3. Üriner sistem enfeksiyonları

S. maltophilia idrar kültürlerinde izole edilebilen bir bakteri olmasına rağmen idrar yolu patojeni olduğunu destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarının nadir nedeni olarak kabul edilmektedir.

Hastaların çoğunda enfeksiyon hastanede gelişmektedir. Bu hastaların çoğu üriner sistem cerrahisi geçiren, operasyonlarda enstrümentasyon kullanılan, kateteri olan veya üriner sistem anomalisi olanlardır (10). Wishart ve arkadaşları yaşadıkları salgında kaynak olarak mesane içine uygulanan dezenfektanın kontamine olduğunu saptamışlardır (52).

S. maltophilia'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonları nadir görülür. Üretrit, periüretal abse, epididimit şeklinde olgular rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin semen örneğinde bu bakteri tespit edilmiştir (10).

2.5.4. Endokardit

S. maltophilia'ya bağlı endokardit gelişen vakalar rapor edilmiştir. Olguların çoğu intravenöz ilaç bağımlılığı olan veya protez kapak cerrahisi sonrası gelişen olgulardır. Enfeksiyonlar genellikle operasyon sonrası kontamine vasküler cihazlar nedeniyle gelişir (10). Endokardit, ilaç kullanımı olmayan ve protez kapağı olanlar dışında nadirdir. Gutterrez ve arkadaşları ventriküloatrial şanti olan ve doğal kapakta endokarditi olan bir vaka bildirmişlerdir (53).

S. maltophilia endokarditinin prognozu değişkendir. Tek başına antimikrobiyal tedavi ile iyileşen olgular bildirilmekle birlikte cerrahi müdahale gereken olgular da vardır. Kapakta komplikasyonlara neden olmakla birlikte, enfeksiyon nedeniyle miyokardiyal abse ve septik emboli riski mevcuttur (10).

2.5.5. Santral sinir sistemi enfeksiyonları

S. maltophilia'ya bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonları nadirdir. BOS şant varlığında ve nöroşirurjikal operasyonlara bağlı görülebilir. Spinal katetere bağlı spinal apse olgusu bildirilmiştir. Nöroşirurjikal operasyonlar haricinde çok nadir görülür (10).

Caylan ve arkadaşları *S. maltophilia*'ya bağlı menenjitler için risk faktörlerini; prematürite, nöroşirurjikal operasyonlar (özellikle şant ve dren), intrakranial hemoraji ve malignite olarak bildirmişlerdir (54).

Yemişen ve arkadaşları nöroşirurjikal operasyon geçiren olguları tartıştıkları makalede literatürde tanımlanan 15 olguyu değerlendirmişlerdir. Hastalardan 15' inin 9'u cerrahi sonrası, 6'sı toplum kaynaklı olarak saptanmıştır. Dört çocuk hastadan 3'ü toplum kaynaklı olarak saptanmıştır. Toplam 15 hastadan 3'ünün hayatını kaybettiği ve bunların aldıkları tedavinin *S. maltophilia* menenjiti için uygun olmadığı belirtilmiştir (55).

2.5.6. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

S. maltophilia nispeten sık olarak cilt lezyonlarından ve yaralardan izole edilir. Bu durumda gerçek enfeksiyon etkeni mi yoksa kolonizasyon mu ayrımının yapılabilmesi için tanı kriterleri geliştirilmelidir (10).

S. maltophilia selülitleri solid organ veya hematolojik maligniteli hastalarda giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Ektima gangrenozum tablosu *Pseudomonas* enfeksiyonlarında görülmekle birlikte sistemik *Stenotrophomonas*

enfeksiyonlarında da görülebilmektedir. Maligniteli hastalarda bu enfeksiyona bağlı mukokütanöz ve perineal lezyonlar görülebilmektedir (10).

2.5.7. Kemik eklem enfeksiyonları

S.maltophilia'ya bağlı kemik eklem enfeksiyonları nadirdir. Ortopedik cerrahi veya travmayı takiben ortaya çıkabilir (10).

2.5.8. Gastrointestinal enfeksiyonlar

S. maltophilia asemptomatik fekal taşıyıcılığı saptanmasına rağmen gastrointestinal enfeksiyonlarda nadir patojendir. İntraabdominal apse etkeni olarak ve asit sıvısından izole edildiği klinik tablolar mevcuttur. Malignitesi olan ve bilier obstrüksiyonu olan kolanjitli hastalardan da izole edilmiştir (10).

Periton diyalizi yapılan hastalarda peritonit etkeni olarak saptanabilmektedir (10).

Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde *S. maltophilia*'nın defektif bir suşunun rol alabileceği ortaya atılmasına rağmen yapılan immünolojik, serolojik, immunohistokimyasal çalışmalarda destekleyici bir kanıt bulunamamıştır (56, 57).

2.5.9. Göz enfeksiyonları

S. maltophilia konjonktivit, keratit ve endoftalmit yapan fırsatçı bir oküler patojendir. Organizmanın zamanında tanınması, kültür ve duyarlılıklarının

belirlenmesi yararlıdır. Uygun antimikrobiyal tedavi ile konjonktivit, korneal ülser gibi tablolarda prognoz iyidir (58, 59).

2.6. Laboratuvar Tanısı

S.maltophilia sıklıkla kullanılan katı besiyerlerinde, kanlı agar, Mac Conkey gibi kolaylıkla ürer. Üremesi %5 CO₂'li ortamda 20-37⁰C'de bir gecelik inkübasyonla olur (10).

Tiplendirmede biyokimyasal testler otomatik ve yarı otomatik sistemlerle tanımlama şeklinde yapılabilmektedir (10).

S. maltophilia yanlışlıkla *Pseudomonas alcaligenes*, *Bordetella bronchiseptica* ve *Alcaligenes faecalis* gibi nonfermentatif bakterilerden biri olarak tanımlanabilmektedir (10). Ayrıca kistik fibrozisli hastalar başta olmak üzere bazı tanımlama yöntemleriyle yanlışlıkla *Burkholderia cepacia* olarak tanımlanabilmektedir. Bu bakteriden ayrımı *Burkholderia cepacia*'nın ilaç direnci, salgın riski ve mortalite yüksekliği nedeniyle önemlidir (60).

Tanımlama ve tiplendirmede gaz sıvı kromatografisi, direkt probu kütle spektrometrisi ve 16 S rRNA gibi moleküler metodlar kullanılmaktadır (10).

2.7. İn-vitro Duyarlılık Testleri

S. maltophilia in-vitro duyarlılık testlerinde çok sayıda teknik problemler mevcuttur. BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) ve CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute)'ın ko-trimoksazol duyarlılık testleri

için standart metodları mevcuttur. CLSI'da tikarsilin-klavulanik asit, seftazidim, minosiklin, levofloksasin ve kloramfenikol için broth dilüsyon yöntemi için MIC sınır değerini ve ko-trimoksazol, levofloksasin ve minosiklin için disk difüzyon sınır değerleri belirlenmiştir. CLSI ve BSAC da ko-trimoksazol için disk difüzyon metodunun farklı inokulum yoğunluğu, uzunluk ve inkübasyon sıcaklığıyla farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (14). EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) komitesi seftazidimi intrinsek dirençli olarak kabul etmiştir (61).

763 izolatın in-vitro değerlendirilerek yapıldığı bir çalışmada levofloksasin duyarlılığı ile, moksifloksasin duyarlılığının öngörölebileceği gösterilmiştir (19).

BSAC özellikle klinik sonuçlarla in-vitro laboratuvar duyarlılık testleri arasındaki ilişkiyi desteklemeye dair, bir veri olmadığını belirtmiştir(62).

Bazı antibiyotik kombinasyonlarının sinerjistik etkileri in-vitro olarak gösterilmiştir. Bu sinerjiyi göstermek için 3 ana test; dama tahtası testi (checkerboard), zamana bağlı öldürme (time-kill) ve multipl bakterisidal kombinasyon testi kullanılır. Bu yöntemlerle aynı suş ve antibiyotik kombinasyonlarıyla aynı veya farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu sonuçlar yorumlanırken bu durum akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hastaların tedavisinin yönetiminde sinerji testleri son derece sınırlıdır (14).

E-test sinerji testi diğer sinerji testlerine göre daha kolay uygulanan bir test olmasına rağmen dama tahtası testi ile yüksek korelasyon gösteren bir yöntemdir. White ve arkadaşlarının dama tahtası testi, zamana bağlı öldürme ve E-test sinerji yöntemlerinin karşılaştırdıkları çalışmalarında, bu üç yöntemin birbirleriyle

uyumlu oldukları tespit edilmiştir (63). Bonapace ve arkadaşlarının *Acinetobacter baumannii* izolatlarında yine dama tahtası testi, zamana bağlı öldürme ve E-test sinerji yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, E-test ile zamana bağlı öldürme yöntemi arasında ki uyum %72, zamana bağlı öldürme ve dama tahtası yönteminin uyumu ise %51 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre E-test sinerji yöntemi umut verici bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmada E-test yöntemi uygulanırken üreticinin önerilerine uyularak, uygun metodolojinin kullanımının önemi belirtilmiştir (64).

2.8. Tedavi

S. maltophilia'nın en çarpıcı özelliklerinden biri mevcut geniş spektrumlu antibiyotiklere doğal dirençli olmasıdır. *S. maltophilia* hemen hemen tüm β laktamlara, 3.kuşak sefalosporinlere, karbapenemlere dirençli kabul edilir. Aminoglikozid ve kinolonlara değişken duyarlılıktadırlar (38).

S. maltophilia'nın bir çok antibiyotiğe yüksek düzeyde intrinsik dirençli olması ve invitro duyarlılık testleriyle ilgili belirsizlik fırsatçı bir enfeksiyon olan ve sıklığı artan bu enfeksiyon için uygun bir antimikrobiyal seçimini zorlaştırmaktadır. Klinik ortamda tedavi rejimlerini değerlendiren kontrollü çalışmaların eksikliği mevcuttur. İn-vitro modellerde kombinasyon tedavisinin, monoterapidenden daha efektif olduğu gösterilsede özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için kanıtlar eksik ya da anekdotaldır (14).

2.8.1. Tek ajanla tedavi

S.maltophilia'dan şüphelenildiğinde veya kültürle kanıtlanmış enfeksiyonlarda ko-trimoksazol, in-vitro duyarlılık oranlarının yüksek olması nedeniyle tek başına ve ya diğer ajanlarla kombine olarak verilebilir. İn-vitro veriler ko-trimoksazolün *S.maltophilia*' ya karşı bakteriyostatik olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle ko-trimoksazol dozu PCP (*Pneumocystis jiroveci* pnömonisi) 'de kullanıldığı gibi, *S.maltophilia*'ya bağlı ciddi enfeksiyonlarda da yüksek doz olarak önerilmektedir (trimetoprim komponenti 15mg/kg/gün ve ya daha fazla) (14).

Ko-trimoksazol terapötik konsantrasyonlarda, *S. maltophilia* tarafından uyarılmış olan monositlerden salınan TNF α salınımını inhibe eder. Bu durumun ne tür bir klinik duruma neden olduğu bilinmemektedir. Bu konuda daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır. Ko-trimoksazol için hipersensitivite ve intolerans bu antibiyotiğin kullanımını kısıtlayabilir. Hipersensitivite sülfametoksazolün metabolitlerine atfedilir (14).

Genel olarak *S. maltophilia*'nın β laktamlara aktivitesi düşüktür. Bazı durumlarda klavulanik asit gibi β laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar diğer antimikrobiyal ajanların duyarlılığını artırmak için kullanılabilir. Ko-trimoksazol kullanamayan hastalarda in-vitro duyarlığa göre ikinci bir tedavi seçeneği olarak tikarsilin klavulanik asit önerilmektedir (10). Tikarsilin klavulanik asit *S.maltophilia*'ya karşı bakteriyostatiktir. Aztreonamla klavulanik asit kombinasyonun in-vitro aktivitesinin iyi olduğu saptanmış olmasına rağmen farmako kinetiklerinin farklı olması bunların birarada kullanılmasını sınırlar (14).

Geniş spektrumlu sefalosporinlerden seftazidim, sefoperazon ve sefepimin in-vitro aktiviteleri gösterilmiştir. Bazı vakalarda özellikle seftazidim monoterapisinin başarılı olduğu gösterilmiştir. *S. maltophilia*'nın indüklenabilir β laktamaz aktiviteleri nedeniyle sefalosporinlere direnç oranları yüksektir. Aynı zamanda seftazidim ve sefepim kullanımının *S. maltophilia* edinimi için risk faktörü olduğuda bilinmektedir. Bu nedenlerle kombinasyon tedavisinde sefalosporinlerin yeri tartışmalıdır (65, 66).

Yeni florokinolonların (klinofloksasin, gatifloksasin, moxifloksasin ve trovafloksasin) in-vitro etkilerinin siprofloksasin ve levofloksasine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kinolonların etkinlikleri bilindiği gibi doza bağımlıdır ve bu yeni florokinolonların akciğer dokusunda, serumun 5 katı kadar daha fazla konsantrasyonlara ulaşabildikleri gösterilmiştir. Bu yeni geliştirilen kinolonların birbirlerine üstünlükleri olup olmadığı henüz bilinmemektedir. İn-vitro ve in-vivo hızlı direnç gelişimi gösterilmesi nedeniyle özellikle kombinasyon tedavisi için kinolonların kullanımında ihtiyatlı olunmalıdır (67, 68).

Klinik *S. maltophilia* izolatlarında tetrasiklin türevleri minosiklin, doksisisiklin ve tigesiklinin iyi in-vitro etkinlikleri gösterilmiştir. Tedavide kullanımıyla ilgili deneyim çok azdır (14). Geniş spektrumlu glisilsiklin türevi olan tigesiklin, tetrasiklin direnç nedeni olan efluks ve ribozomal hedef modifikasyonun üstesinden gelebilir. Ko-trimoksazol dirençli suşlarda tigesiklinin in-vitro etkili olduğu bulunmuştur (69, 70). Tigesiklin alternatif terapötik ajan olarak özellikle kombinasyon seçenek tedavisi olarak göz önünde bulundurulmalı ancak bununla ilgili klinik tecrübenin pek olmadığı unutulmamalıdır (71). Tekçe

ve arkadaşlarının yaptığı 45 hastalık, 3 yıllık çalışmada *S. maltophilia* enfeksiyonu olan hastaların ko-trimoksazol ve tigesiklin tedavileri karşılaştırılmış. Klinik yanıt ko-trimoksazol alan grupta %69,2, tigesiklin grubunda ise %68,4 olarak saptanmıştır. Ondört günlük mortaliteler karşılaştırıldığında ko-trimoksazol alan grupta %30,8, tigesiklin alan grupta %21,1 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonunda bu tür enfeksiyonların tedavisinde tigesiklinin alternatif bir ajan olabileceği belirtilmiştir (72).

Aminoglikozidler *S. maltophilia*'ya karşı zayıf aktivite ve yüksek intrinsek direnç gösterirler. Monoterapide genellikle tek başlarına kullanılmazlar (14).

Polimiksinler son zamanlarda non fermentatif, multirezistan gram negatif basil enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir rol kazanmıştır. *S. maltophilia*'da %70'i aşan polimiksin B ve kolistin duyarlılığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ilaçların duyarlılık testleri problemli ve in-vitro verilerin klinik değeri tam olarak belirlenememiştir (14).

S. maltophilia menenjitli 3 olguda, kloramfenikolle kombinasyon tedavisiyle (2 olguda sülfonamidle, bir olguda gentamisinle) başarılı bir tedavi bildirilmiştir (73). Kloramfenikol laboratuvarında dirençli olmadığı teyit edilerek, kurtarma tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu ilacın miyelotoksik etkisi akılda tutulmalıdır (14).

2.8.2. Antimikrobiyal kombinasyon tedavi

Kombinasyon tedavisi; ko-trimoksazolün kontrendike olduğu durumlarda, çeşitli antimikrobiyallerin ikili veya üçlü olarak tedavide kullanımı, yeterli klinik veri olmamasına rağmen uygulanmaya başlanmıştır. Klinisyenleri kombinasyon tedavisine iten durum bu mikroorganizmanın intrensek ve kazanılmış direnç riskinin yüksek olması, ilk tercih olan ko-trimoksazolün ve tikarsilin klavulanatın bakteriyostatik olmasıdır. Kombinasyon tedavisi için in-vitro duyarlılık testlerine göre ilaçlar seçilmelidir (14).

İn-vitro sinerji testlerinde kombinasyon ilaçlarının tekli ilaçlara göre karşılaştırıldığında bir ve ya daha fazla antibiyotiğe dirençli olan izolatlarda artmış etkisi gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar in-vitro yapılması nedeniyle klinik çalışmalara dayalı sonuçların beklenmesi gerekmektedir. Bu tür kısıtlamalara rağmen kombinasyon tedavisi, ciddi invazif enfeksiyonlarda önerilebilir. Bakteriyemi, endokardit, osteomyeliti olan ve immünkompromize hastalarda, ko-trimoksazol direnci prevelansının yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavi için kombinasyon tedavisi önerilebilir (14). *S.maltophilia*'nın etken olduğu erken protez aort kapak endokarditinde ve osteomyelit tedavisinde kombinasyon tedavisinin başarılı olduğunu gösteren örnekler bulunmaktadır (74, 75).

2.9. Korunma

S. maltophilia enfeksiyonlarının önlenmesi, diğer multirezistan patojenlerle gelişen nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için formüle edilen enfeksiyon kontrol önlemlerine dayanır. Kontrol programları kateter, kan dolaşım enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve diğer enfeksiyonları olan hastaların bariyer önlemleri, antibiyotik gözetim programları, *S. maltophilia* enfeksiyonlarının surveyansının yapılmasını kapsamalıdır. Çevresel ortamda bulunabildiğinden medikal ürün, cihazların ve hastane sularının uygun bakımının yapılması önerilir. *S. maltophilia* olgularının epidemiyolojik kümelenmesi durumunda izolatların moleküler tiplendirilmeleri yapılmalıdır (14).

S. maltophilia kolonizasyon ve enfeksiyonlarının nozokomiyal hastane salgınları sırasında, yara pansumanları sırasında, solunum yolu sekresyonlarının kontaminasyonu önlemek amaçlı eldiven giyme ve el hijyeni uygulamalarının artırılması önerilir. Yüksek riskli hastalarda *S. maltophilia* kolonizasyonu tarama programları maliyet etkin olabilir ancak bunun önerilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011 - Haziran 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli servislerde ve yoğun bakımlarda yatarak takip edilen ve nozokomiyal *S. maltophilia* enfeksiyonları tanısı konularak tedavi alan hastalar kabul edilmiştir. *S. maltophilia* hastane enfeksiyonu tanısı enfeksiyon kontrol hemşireleri ve doktorları tarafından aktif ve laboratuvara dayalı sürveyans yapılarak konulmuştur. Hastane enfeksiyonu tanımları 'Centers For Disease Control and Prevention (CDC) ' kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Bu dönem boyunca hastanemiz riskli servisleri (hematoloji, kemik iliği transplantasyon merkezi, onkoloji ve transplantasyon servisi) ve yoğun bakımlarında (dahiliye, göğüs, anestezi, kalp damar cerrahi, nöroloji ve pediatrik yoğun bakımlar) yatırılan ve hastane kökenli *S. maltophilia* tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ve sonuçları elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında enfeksiyon etkeni olan ve çeşitli örneklerden izole edilen 10 adet *S. maltophilia* izolatu, çalışma yapılana kadar mikrobank bakteri saklama tüplerine alınarak, derin dondurucuda (-80°C'de) saklanmıştır. Bu 10 *S. maltophilia* izolatuına E-test yöntemiyle sinerji testi yapılarak çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının etkinliği araştırılmıştır.

3.1. Hasta Verilerinin ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Ocak 2011 - Haziran 2015 yılları arasında gelişen *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tespiti ve risk faktörleri Enfeksiyon Kontrol Komitesi verilerinden ve hastane sisteminden alınarak SPSS programında oluşturulan veri tabanına kaydedilmiştir.

3.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılık Verileri

Çalışmada belirlenen hastaların kültür örneklerinin bir bölümü (hematoloji, kemik iliği nakil merkezi ve yoğun bakım örneklerinin bir kısmı) enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarında ve geri kalan kısım mikrobiyoloji laboratuvarlarında değerlendirilmiştir. Bakterilerin kültürleri enfeksiyon hastalıkları laboratuvarında yarı otomatize yöntemlerle değerlendirilmiştir. Klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak yapılmış olup nonfermentatif bakteriler için kullanılan tüm antibiyotik duyarlılıklarına ulaşılmıştır. *S. maltophilia* için CLSI'a göre zon çapı ve MİK yorumlama standartları Tablo 4'de gösterilmiştir (76). Çalışmada olup da bu tablolarda olmayan tigesiklin duyarlılığı için, FDA (Food and drug administration)'in Enterobacteriaceae için belirlediği disk difüzyon kriterleri kullanılmıştır (77). Yine *S. maltophilia* için duyarlılık zon çapları bu tablolarda yer almayan sefoperazon-sulbaktam, siprofloksasin, amikasin için CLSI'da Enterobactericea ailesi için belirlenmiş zon çapları dikkate alınmıştır (76)

Tablo4. *S. maltophilia* için CLSI'a göre zon çapı ve MİK yorumlama standartları

Test Bildirim grubu	Antimikrobik ilaç	Disk İçeriğ i	Zon Çapı Sınır DeğerleriYaklaşık(mm)			MİK yorumlama Standardı µ/ml)		
			S ^a	I ^b	R ^c	S	I	R
B LAKTAM /B LAKTAMAZ İNHİBİTÖR KOMBİNASYONLARI								
B	Tikarsilin- klavulanikasit	-	-	-	-	≤16/2	32/2- 64/2	≥128/2
SEFEMLER								
B	Seftazidim	-	-	-	-	≤8	16	≥32
TETRASİKLİNLER								
B	Minosiklin	30 µg	≥19	15-18	≤14	≤4	8	≥16
FLOROKİNOLONLAR								
B	Levofloksasin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8
FOLAT YOLU İNHİBİTÖRÜ								
A	Trimetoprim- sufametoksazol	1.25/ 23.7µg	≥16	11-15	≤10	≤2/38	-	≥4/76
FENİKOLLER								
B	Kloramfenikol	-	-	-	-	≤8	16	≥32

a: Duyarlı b: Orta derece duyarlı c: Dirençli

Mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları 2013 yılından itibaren BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi kullanılarak yapılmıştır. 2015 yılında EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)'e geçilmiştir. Günümüzde EUCAST'de sınır değerleri belirlenen tek antimikrobiyal trimetoprim-sulfametoksazol'dur. EUCAST'e göre trimetoprim-sulfametoksazol'ün zon çapı ve MİK yorumlama standartları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. *S. maltophilia* için EUCAST'e göre zon çapı ve MİK yorumlama standartları

Antibiyotikler	MİK sınır Değeri (mg/L)		Disk İçeriği (µg)	Zon Çapı Sınır Değeri(mm)		
	S≤	R>		S≥	R<	
Trimetoprim-sufametoksazol	4	4	1,26-23,75	16 ^a	16 ^a	a: İnhibisyon zonu içerisindeki belli belirsiz ve ya ince üreme ihmal edilebilir.

3.3. İn-vitro E-test Sinerji Yöntemi

Çalışmamızın bu bölümünde kullanılan 10 adet *S. maltophilia* izolatu, aynı hastaların tekrarlayan örneği olmamakla birlikte, kolonizasyon olmayıp hastalarda enfeksiyon oluşturan ve tedavi verilen olguların örneklerinden elde edilmiştir. Bu izolatlar, enfeksiyon hastalıkları laboratuvarında derin dondurucuda (-80°C'de) mikrobank içinde saklanmıştır ve çalışma başladığında mikrobanklardan pasajlanmıştır. İzolatların hangi örneklerden izole edildiği Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. E-test sinerji çalışılan izolatların elde edildiği örneklerin dağılımı (n:10)

	N
Kan kültürü	4
Kateter kan kültürü	2
ETA kültürü	1
Safra sıvısı kültürü	2
Plevra sıvı kültürü	1

Derin dondurucudan çıkarılan *S. maltophilia* izolatları EMB ve koyun kanlı agar besiyerlerine pasajlanmıştır. Aerobik ortamda, normal atmosferde, 35°C de 18-20 saat inkübasyon sonrası taze kültür pasajlarından saf olarak elde edilen bakteri kolonileri çalışmada kullanılmıştır.

Kontrol suşları olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin, kolistin, levofloksasin, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) ile belirlenmiştir. E-test için üretici firmanın önerileri doğrultusunda; elde edilen saf bakteri kolonilerin Mueller Hinton buyyonunda 0,5 McFarland Standard bulanıklığına eş süspansiyonlar elde edilmiştir. Hazırlanan eş süspansiyonlar steril pamuklu eküvyon çubuğu yardımı ile iki adet Mueller Hinton Agar içeren besiyeri plakların yüzeyine ekim yapılmıştır. İlk agara her bir antibiyotik için E-test stripleri besiyerinin üzerine yerleştirilmiştir. İkinci agara kombinasyon testi için A ve B ilacının E-test stripleri yerleştirilmiş, oda sıcaklığında bir saat bekletildikten sonra stripler çıkarılarak aynı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri üst üste gelecek şekilde kombine edilen A yerine B ve B yerine A ilacının stripleri yerleştirilmiştir (Resim 1). 35°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra sonuçlar okunmuştur. Duyarlılık sınırlarının belirlenmesinde 'Clinical Laboratory Standard Institute' (CLSI) kriterlerinin belirlediği MİK değerleri esas alınmıştır.

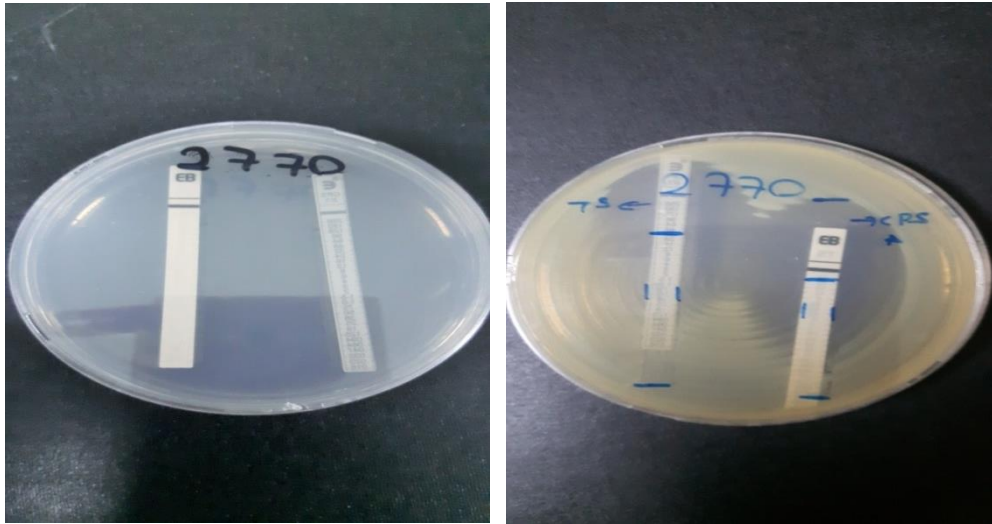
Her bir antibiyotik konsantrasyonu için fraksiyone inhibitör konsantrasyon indeksi (FİK) değeri;

$$\text{FiK A} = \frac{\text{B'nin varlığında A'nın MİK'i}}{\text{Tek başına A'nın MİK'i}}$$

$$\text{FİK B} = \frac{\text{A'nın varlığında B'nin MİK'i}}{\text{Tek başına B'nin MİK'i}}$$

$$\text{FİK indeksi} = \text{FİK A} + \text{FİK B}$$

Elde edilen FİK değeri $\leq 0,5$ ise sinerjistik, $> 0,5 - < 1$ ise additif, $> 1 - \leq 4$ ise indifferent >4 ise antagonistik olarak kabul edilmiştir (78) .



Resim1. *S. maltophilia* izolatlarında çeşitli antibiyotik E-testlerle sinerji testi

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiştir ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Çok değişkenli analizlerde daha önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak ilk 28 günlük ve total mortaliteyi öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ocak 2011 ile Haziran 2015 tarihleri arasında yatan ve *S. maltophilia* enfeksiyonu saptanan 97 olgu değerlendirilmiştir. Hastaların 60'ı (%61,9) erkek, 37'si (%38,1) kadın olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ortancası 54 (3-101), yaş ortalaması $51 \pm 25,50$ olarak saptanmıştır. *S. maltophilia* enfeksiyonu gelişene kadar olan ortalama gün sayısı 25 (1-120), ortalama gün sayısı $31,42 \pm 21,74$ olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Demografik veriler

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	37	%38,1
Kadın	60	%61,9
Total	97	%100
	ortalama	ortanca
Yaş	$51 \pm 25,50$	54 (3-101)
Enfeksiyon gelişim süresi	$31,42 \pm 21,74$	25 (1-120)

4.2. Demografik Özelliklere Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatiksel Analizler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ilk 7 gündeki mortalite değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet ve enfeksiyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlk 28 günlük mortalite açısından yaş ve enfeksiyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Diğer taraftan ilk 28 günde yaşayan ve ölenlerin cinsiyetleri benzer olarak saptanmıştır ($p>0.05$). Toplam mortalite değerlendirildiğinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, hastaların ileri yaşta olması ve enfeksiyona kadar geçen sürenin uzunluğu mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik özelliklere göre istatistiksel analizler

	7 Günlük Mortalite		p	28 Günlük Mortalite		p	Toplam Mortalite		p
	Yaşayan n (n=72)	Ölen (n=25)		Yaşayan (n=52)	Ölen (n=45)		Yaşayan (n=34)	Ölen (n=63)	
Yaş	54(3-95)	54(20-101)	0,163	43(3-87)	64(18-101)	<0,001	38 (3-81)	63 (3-101)	<0,001
Cinsiyet									
Erkek	43(71,7)	17(28,3)	0,620	32(53,3)	28(46,7)	1,000	19 (31,7)	41 (68,3)	0,502
Kadın	29(78,4)	8(21,6)		20(54,1)	17(45,9)		15 (40,5)	22 (59,5)	
EKGS	23(1-120)	30(8-105)	0,364	23(1-120)	30(5-105)	0,085	19 (1-59)	28 (5-120)	0,044
EKGS: Enfeksiyona kadar geçen süre Kategorik değişkenler “sayı (sıra yüzdesi), sürekli değişkenler “ortanca (min-maks)” şeklinde sunulmuştur									

4.3. *S. maltophilia* Saptanan Hastaların Servislere Göre Dağılım

Hastaların servislere göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Enfeksiyon ataklarının en sık görüldüğü bölüm hematoloji bölümü (%29,9) olarak saptanmıştır. Onu dahiliye yoğun bakım (%17,5), KİT (kemik iliği transplantasyon) servisinde (%11,3), anestezi yoğun bakım (%11,3) ve diğer yoğun bakımlar takip etmiştir.

Tablo 9. Hastaların yattıkları servislere göre dağılımı

Servis	n	%
Hematoloji	29	29,9
Dahiliye Yoğun Bakım	17	17,5
Anestezi Reaminasyon Yoğun Bakım	11	11,3
Kemik İliği Transplantasyon Merkezi	11	11,3
Onkoloji	8	8,2
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	7	7,2
Kalp Damar Cerrahi Yoğun Bakım	4	4,1
Nöroloji Yoğun Bakım	4	4,1
Pediyatrik Yoğun Bakım	3	3,1
Transplantasyon servisi	1	1,0
Total	97	100

4.4. Hastaların Yattıkları Bölümlere Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite için İstatiksel Analizler

Çalışmamıza göre yoğun bakımda yatma ve hematoloji- KİT servisinde yatma ilk 7 günlük ve ilk 28 günlük mortalite açısından anlamlı bulunmazken, toplam mortalite için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Yoğun bakımda yatanların %84,8'i ölürken, yatmayanların %47,1'i ölmüştür. Hematoloji-KİT'de yatan hastaların %47,5'i ölürken, %77,2'sinin yaşadığı saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların yattıkları bölümlere göre istatistiksel analizleri

	7 Günlük Mortalite		P	28 Günlük Mortalite		p	Toplam Mortalite		p
	Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Yoğun bakımda yatma									
Yok	38(74,5)	13(25,5)	1,000	32(62,7)	19(37,3)	0,090	27(52,9)	24(47,1)	<0,001
Var	34(73,9)	12(26,1)		20(43,5)	26(56,5)		7(15,2)	39(84,8)	
Hematoloji-KİT de yatma									
Yok	43(75,4)	14(24,6)	0,928	28(49,1)	29(50,9)	0,309	13(22,8)	44(77,2)	0,005
Var	29(72,5)	11(27,5)		24(60)	16(40)		21(52,5)	19(47,5)	
Diğer bölümlerde yatış									
Yok	63(73,3)	23(26,7)	0,723	44(51,2)	42(48,8)	0,303	28(32,6)	58(67,4)	0,185
Var	9(81,8)	2(18,2)		8(72,7)	3(27,3)		6(54,5)	5(45,5)	

4.5. Hastane Kökenli *S. maltophilia* Enfeksiyonu Ataklarının Dağılımı

S. maltophilia enfeksiyon tanılarının çoğunu pnömoniler %47,5 [ventilatör ilişkili pnömoni (%28,9) ve nozokomiyal pnömoni (%18,6)] oluşturmuştur. İkinci sırada primer kan dolaşım enfeksiyonları %37,1 [kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (%20,6) ve laboratuvar tarafından kanıtlanmış primer kan dolaşım enfeksiyonu (%16,5)] yer almıştır. Enfeksiyonların dağılımı Tablo11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Enfeksiyon ataklarının dağılımı

	n	(%)
Ventilatör ilişkili pnömoni	28	28,9
Pnömoni	18	18,6
Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu	20	20,6
Kan dolaşım enfeksiyonu	16	16,5
İdrar yolu enfeksiyonu	9	9,3
İntraabdominal enfeksiyon	5	5,1
Yumuşak doku enfeksiyonu	1	1
Total	97	100

4.6. *S. maltophilia* Enfeksiyonu Ataklarına Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam

Mortalite için İstatiksel Analizler

S. maltophilia'nın neden olduğu enfeksiyon tablolarından kateter enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömoni ilk 7 günlük mortalitede anlamlı bulunmazken, ilk 28 günlük ve toplam mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kateter enfeksiyonu olanların ilk 28 gün için %20'si ölürken, olmayanların %53,2'si ölmüştür. Kateter enfeksiyonu olanlarda toplam mortalite açısından kateter enfeksiyonu olanların %25'i ölürken, olmayanların

%75,3'ü ölmüştür. Ventilator ilişkili pnömonisi olanların ilk 28 gündeki mortalitesi %64,3 iken, toplam mortalitesi ise %85,7'dir. Pnömoni için, ilk 7 günlük ve ilk 28 günlük mortalite anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$), toplam mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İlk 7 günlük mortalite için pnömoni olanların %61,1'i ölerken, pnömoni olmayanların %17,7'si ölmüştür. 28 günlük mortalite için pnömonisi olanların %72,2'si ölerken, olmayanların %40,5'i ölmüştür (Tablo 12).

Tablo 12.Enfeksiyon ataklarına göre istatistiksel analizler

	7 Günlük Mortalite		p	28 Günlük Mortalite		p	Toplam Mortalite		p
	Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Kateter enfeksiyonu									
Yok	54(70.1)	23(29.9)	0.128	36(46.8)	41(53.2)	0.016	19 (24.7)	58 (75.3)	<0.001
Var	18(90)	2(10)		16(80)	4(20)		15 (75.0)	5 (25.0)	
Kan dolaşım enfeksiyonu									
Yok	59(72.8)	22(27.2)	0.755	42(51.9)	39(48.1)	0.613	29(35.8)	52(64.2)	0.951
Var	13(81.3)	3(18.8)		10(62.5)	6(37.5)		5(31.2)	11(68.8)	
Ventilatör ilişkili pnömoni									
Yok	52(75.4)	17(24.6)	0.885	42(60.9)	27(39.1)	0.043	30(43.5)	39(56.5)	0.013
Var	20(71.4)	8(28.6)		10(35.7)	18(64.3)		4(14.3)	24(85.7)	
Pnömoni									
Yok	65(82.3)	14(17.7)	<0.001	47(59.5)	32(40.5)	0.030	31(40.3)	46(39.7)	0.065
Var	7(38.9)	11(61.1)		5(27.8)	13(72.2)		3(15)	17(85)	
İdrar yolu enfeksiyonu									
Yok	64(72.7)	24(27.3)	0.439	45(51.1)	43(48.9)	0.170	30(34.1)	58(65.9)	0.716
Var	8(88.9)	1(11.1)		7(77.8)	2(22.2)		4(44.4)	5(55.6)	
İntraabdominal enfeksiyon									
Yok	70(73.7)	25(26.3)	1.000	50(52.6)	45(47.4)	0.497	32(34.4)	61(65.6)	0.610
Var	2(100)	0(0)		2(100)	0(0)		2(50)	2(50)	
Yumuşak doku enfeksiyonu									
Yok	71(74)	25(26)	1.000	52(54.2)	44(45.8)	0.460	34(35.4)	62(64.6)	1.000
Var	1(100)	0(0)		0(0)	1(100)		0(0)	1(100)	

4.7.Pnömoni Olgularına Eşlik Eden Enfeksiyon Etkenleri

İlk 7 günlük mortalitesi anlamlı derecede yüksek saptanan *S. maltophilia* pnömoni enfeksiyonlarına eşlik eden enfeksiyonu olan 5 hasta tespit edilmiştir. İlk 7 günde pnömoni nedeniyle ölen 11 hastanın 3'ünde başka bir enfeksiyon etkeni eşlik etmiştir. Bu hastalardan birinin balgamında *E coli* aynı hastanın kanında *Candida albicans* üremesi olmuştur. Diğer 2 hastanın birinin balgamında *Proteus vulgaris*, diğer hastanın balgamında ise *Candida albicans* üremesi olmuştur. Bu etkenlerin mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

İlk 7 gün içinde ölüm olmayan 7 hastanın 2'sinde pnömoniye eşlik eden enfeksiyon saptanmıştır. Bunlardan birinin balgamında *Candida albicans* üremesi saptanırken diğerinin balgamında *E coli* üremesi olduğu saptanmıştır.

4.8. *S. maltophilia* Saptanan Hastaların Altta Yatan Hastalıkları

En sık görülen altta yatan hastalık hematolojik malignite (%48,5) olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta onkolojik malignite ve kardiyak hastalığı (%12,4) olanlar yer almıştır. Diğer altta yatan hastalıklara göre dağılım Tablo13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Altta yatan hastalıklar

	n	%
Hematolojik malignite	47	48,5
Onkolojik malignite	12	12,4
Kalp hastalığı	12	12,4
Diabetes mellitus	11	11,3
Kronik böbrek hastalığı	10	10,3
Kronik akciğer hastalığı	10	10,3
Kemik iliği nakli	5	5,2
Kronik karaciğer hastalığı	1	1

4.9. Altta Yatan Hastalıklara Göre İlk 7, 28 Günlük ve Toplam Mortalite İçin İstatiksel Analizler

Hematolojik malignitesi olanlar da ilk 7 ve 28 günlük mortalitede farklılık saptanmazken toplam mortalite için istatiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Hematolojik malignitesi olanların toplam mortalitesi %51,1 iken, olmayanların mortalitesi %78 olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Altta yatan hastalıklara göre istatiksel analizler

Altta Yatan Hastalık	7 Günlük Mortalite		p	28 Günlük Mortalite		P	Toplam Mortalite		P
	Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Hematolojik malignite									
Yok	36(72)	14(28)	0.776	25(50)	25(50)	0.595	11(22)	39(78)	0.010
Var	36(76.6)	11(23.4)		27(57.4)	20(42.6)		23(48.9)	24(51.1)	
Solid tümör									
Yok	64(75.3)	21(24.7)	0.500	46(54.1)	39(45.9)	1.000	31(36.5)	54(63.5)	0.532
Var	8(66.7)	4(33.3)		6(50)	6(50)		3(25)	9(75)	
Kemik iliği nakli									
Yok	68(73.9)	24(26.1)	1.000	48(52.2)	44(47.8)	0.369	30(32.6)	62(67.4)	0.050
Var	4(80)	1(20)		4(80)	1(20)		4(80)	1(20)	
Kronik böbrek hastalığı									
Yok	64(73.6)	23(26.4)	1.000	47(54)	40(46)	1.000	30(34.5)	57(65.5)	0.737
Var	8(80)	2(20)		5(50)	5(50)		4(40)	6(60)	
Solid organ nakli									
Yok	70(73.7)	25(26.3)	1.000	50(52.6)	45(47.4)	0.497	32(33.7)	63(66.3)	0.120
Var	2(100)	0(0)		2(100)	0(0)		2(100)	0	
Diabetes mellitus									
Yok	63(73.3)	23(26.7)	0.723	47(54.7)	39(45.3)	0.799	33(38.4)	53(61.6)	0.090
Var	9(81.8)	2(18.2)		5(45.5)	6(54.5)		1(9.1)	10(90.9)	
Kronik akciğer hastalığı									
Yok	66(75.9)	21(24.1)	0.276	47(54)	40(46)	1.000	32(36.8)	55(63.2)	0.486
Var	6(60)	4(40)		5(50)	5(50)		2(20)	8 (80)	
Kalp hastalığı									
Yok	65(76.5)	20(23.5)	0.287	47(55.3)	38(44.7)	0.564	33(38.8)	52(61.2)	0.052
Var	7(58.3)	5(41.7)		5(41.7)	7(58.3)		1(8.3)	11(91.7)	
Kronik karaciğer hastalığı									
Yok	66(75.9)	21(24.1)	0.276	52(54.2)	44(45.8)	0.464	34(35.4)	62(64.6)	1.000
Var	6(60)	4(40)		0(0)	1(100)		0(0)	1(100)	

4.10. *S. maltophilia* Enfeksiyonu Gelişimi Öncesi Kullanılan Antibiyotikler

Çalışmamızda enfeksiyon tanısı öncesi hastalarda birden fazla antibiyotik kullanımı saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotikler karbapenemler (%78,4) olarak belirlenmiştir. İkinci sırada 3. kuşak sefalosporin (%25,8) kullanımı saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Enfeksiyon öncesi kullanılan antibiyotikler

	n	%
Karbapenem	76	78,4
3. Kuşak sefalosporin	25	25,8
Kinolon	11	11,3
Aminoglikozid	3	3,1

4.11. Enfeksiyon Gelişimi İçin Saptanan Risk Faktörleri

Çalışmamızda *S.maltophilia* enfeksiyonu gelişimi için saptanan en sık risk faktörleri santral venöz kateter varlığı (%80), immunsupresyon (%63) ve mekanik ventilasyon (%50.5) olarak belirlenmiştir. Diğer risk faktörleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Enfeksiyon için risk faktörleri

	n	%
Santral venöz kateter	80	82
İmmunsupresyon	63	64,9
Mekanik ventilasyon	49	50,5
Üriner kateter	40	41,2
Nötropeni	39	40,2
Kemoterapi	36	37,1
Steroid kullanımı	30	30,9
Trakeotomi	11	11,3
Major cerrahi	8	8,2

4.12. Enfeksiyon Gelişimi İçin Saptanan Risk Faktörlerine Göre İlk 7, 28

Günlük ve Toplam Mortalite için İstatiksel Analizler

Çalışmamızda trakeostomisi olanlarda ilk 7 ve 28 günlük mortalitede farklılık saptanmazken toplam mortalite için istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Mekanik ventilasyon ve üriner kateter varlığı ilk 28 gün ve toplam mortalite için istatiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir ($p<0,05$). Hastaların immunsupresif olması da aynı şekilde ilk 7 ve 28 günlük mortalitede farklılık oluşturmazken toplam mortalite için yukarıdaki

risk faktörlerinden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). İmmüsupresif olanların %55,6'sı ölürken, olmayanların %82,4'ü ölmüştür. Diğer analizler Tablo17'de gösterilmiştir.

Tablo 17.Enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerine göre istatistiksel analizler

Risk Faktörleri	7 Günlük Mortalite		p	28 Günlük Mortalite		p	Toplam Mortalite		p
	Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Trakeostomi									
Yok	62(72.1)	24(27.9)	0.279	47(54.7)	39(45.3)	0.799	34(39.5)	52(60.5)	0.007
Var	10(90.9)	1(9.1)		5(45.5)	6(54.3)		0(0)	11(100)	
Kemoterapi									
Yok	46(75.4)	15(24.6)	0.915	31(50.8)	30(49.2)	0.613	17(27.9)	44(72.1)	0.087
Var	26(72.2)	10(27.8)		21(58.3)	15(41.7)		17(47.2)	19(52.8)	
Kortikosteroid tedavi									
Yok	51(76.1)	16(23.9)	0.700	38(56.7)	29(43.3)	0.486	23(34.3)	44(65.7)	1.000
Var	21(70)	9(30)		14(46.7)	16(53.3)		11(36.7)	19(63.3)	
Nötropeni									
Yok	45(77.6)	13(22.4)	0.493	32(55.2)	26(44.8)	0.866	18(31)	40(69)	0.427
Var	27(69.2)	12(30.8)		20(51.3)	19(48.7)		16(41)	23(59)	
İmmunsupresyon									
Yok	25(73.5)	9(26.5)	1.000	17(50)	17(50)	0.756	6(17.6)	28(82.4)	0.016
Var	47(74.6)	16(25.4)		35(55.6)	28(44.4)		28(44.4)	35(55.6)	
Major cerrahi									
Yok	66(74.2)	23(25.8)	1.000	48(53.9)	41(46.1)	1.000	32(36)	57(64)	0.814
Var	6(75)	2(25)		4(50)	4(50)		2(25)	6(75)	
Santral venöz kateter varlığı									
Yok	12(66.7)	6(33.3)	0.551	10(55.6)	8(44.4)	1.000	6(33.3)	12(66.7)	1.000
Var	50(75.9)	19(24.1)		42(53.2)	37(46.8)		28(35.4)	51(64.6)	
Mekanik ventilasyon									
Yok	37(77.1)	11(22.9)	0.686	33(68.8)	15(31.3)	0.006	27(56.2)	21(43.8)	<0.001
Var	35(71.4)	14(28.6)		19(38.8)	30(61.2)		7(14.3)	42(85.7)	
Üriner kateter									
Yok	45(78.9)	12(21.1)	0.302	37(64.9)	20(35.1)	0.014	29(50.9)	28(49.1)	<0.001
Var	27(67.5)	13(32.5)		15(37.5)	25(62.5)		5(12.5)	35(87.5)	

4.13. *S. maltophilia* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Çalışmaya alınan suşlarda antibiyotik duyarlılıklarına göre en etkili antibiyotikler tigesiklin (%94,3), levofloksasin (%93) ve trimetoprim-sulfametoksazol (%91,5) olarak saptanmıştır. Duyarlılık çalışılan suşların hepsi imipenem ve meropeneme dirençli bulunmuştur. Çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Tigesiklin ^a	50/53	94,4	3/53	5,6
Levofloksasin	80/86	93	6/86	7
Trimetoprim sülfametoksazol	86/94	91,5	8/94	8,5
Siprofloksasin ^b	44/51	86,3	7/51	13,7
Sefoperazon sulbaktam ^b	28/45	62,2	17/45	37,7
Amikasin ^b	34/61	55,7	27/61	44,3
Seftazidim	37/68	54,4	31/68	45,5
Tikarsilin-klavulanik asit	3/16	18,7	13/16	81,2
Meropenem-İmipenem	0/18	0	18/18	100

a: FDA (Food and drug administration)'in Enterobacteriaceae için belirlediği disk difüzyon kriterleri (≥ 19 mm ve ≤ 14 mm) kullanılmıştır

b: CLSI'da Enterobacteriaceae ailesi için belirlenmiş antibiyotik duyarlılık sınırları kullanılmıştır

4.14. Tedavide Kullanılan Antibiyotikler

Çalışmamızda *S.maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan iki antibiyotik trimetoprim-sulfametoksazol (%37,1) ve levofloksasin (%28,9) olarak belirlenmiştir. Kullanılan diğer tedavilerin dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

	n	%
Trimetoprim-sulfametoksazol	36	37,1
Levofloksasin	28	28,9
Sefoperazon-sulbaktam	11	11,3
Siprofloksasin	9	9,3

4.15. Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklere Göre İlk 7, 28

Günlük ve Toplam Mortalite için İstatiksel Analizler

Çalışmamızda *S. maltophilia* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antibiyotik tedavileri karşılaştırıldığında kullanılan bu tedaviler arasında ilk 7 günlük, 28 günlük ve toplam mortalitede istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavide kullanılan antibiyotiklere göre istatistiksel analizler

	7 Günlük Mortalite		p	28 Günlük Mortalite		p	Toplam Mortalite		p
	Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen		Yaşayan	Ölen	
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Trimetoprim Sülfametoksazol Tedavisi									
Almamış	44(72.1)	17(27.9)	0.708	35(57.4)	26(42.6)	0.448	24(39.3)	37(60.7)	0.351
Almış	28(77.8)	8(22.2)		17(47.2)	19(52.8)		10(27.8)	26(72.2)	
Levofloksasin Tedavisi									
Almamış	48(69.6)	21(30.4)	0.164	38(55.1)	31(44.9)	0.819	23(33.3)	46(66.7)	0.747
Almış	24(85.7)	4(14.3)		14(50)	14(50)		11(39.3)	17(60.7)	
Siprofloksasin Tedavisi									
Almamış	64(72.7)	24(27.3)	0.439	46(52.3)	42(47.7)	0.498	30(34.1)	58(65.9)	0.716
Almış	8(88.9)	1(11.1)		6(66.7)	3(33.3)		4(44.4)	5(55.6)	
Sefoperazon Sulbaktam Tedavisi									
Almamış	65(75.6)	21(24.4)	0.467	48(55.8)	38(44.2)	0.370	32(37.2)	54(62.8)	0.319
Almış	7(63.4)	4(36.4)		4(36.4)	7(63.6)		2(18.2)	9(81.8)	

4.16. Mortalite

Çalışmamıza alınan toplam 97 hastanın 63'ü (%64,9) hayatını kaybetmiştir. Bu hastaların günlere göre mortalite oranları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Mortalite ile seyreden hastaların dağılımları (n:63)

	n	%
ilk 7 günlük mortalite oranı	24	38
ilk 28 günlük mortalite oranı	48	76,1
28. günden sonraki mortalite oranı	15	23

4.17. İlk 28 günlük Mortaliteyle İlgili Lojistik Regresyon Analizi

Hastaların ilk 28 günlük mortalitesini öngörmede bazı prediktörlerin etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi sonucu Tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. İlk 28 günlük mortaliteyi öngörmede bazı prediktörlerin etkisi

	B	SH	Wald	df	OR (%95 GA)	p
Yaş	0.027	0.012	5.292	1	1.027 (1.004-1.051)	0,021
Katater Enfeksiyonu	-0.215	0.804	0.071	1	0.807 (0.167-3.903)	0,789
Ventilatör İlişkili Pnömoni	0.282	0.676	0.173	1	1.325 (0.352-4.987)	0,677
Pnömoni	2.320	0.795	8.524	1	10.174 (2.144-48.293)	0,004
Mekanik Ventilasyon	1.463	0.841	3.026	1	4.319 (0.831-22.451)	0,082
Üriner Kateter	0.127	0.660	0.037	1	1.135 (0.311-4.141)	0,848
B: Regresyon katsayısı; SH: Standart hata; OR: Odds oranı (Odds ratio); GA: Güven aralığı						

İlk 28 gündeki mortalite durumu bağımlı değişken, ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanan yaş, kateter enfeksiyonu, ventilatör ilişkili pnömoni, pnömoni, mekanik ventilasyon ve üriner kateter varlığı ise bağımsız değişkenler olarak alındı. Buna göre; diğer bağımsız değişkenler kontrol edildiğinde, ilk 28 günlük mortaliteyi öngörmede yaşın ve pnömoni geçirme durumunun anlamlı etkisinin olduğu ($p<0,05$) diğer değişkenlerin ise olmadığı saptandı ($p>0,05$). Hastaların yaşının 1 yıl artması ilk 28 günlük mortalite riskini 1,027 kat artırırken, pnömoni geçirmeleri 10,174 kat artırmaktaydı (Tablo 22).

4.18. Toplam Mortaliteyle İlgili Lojistik Regresyon Analizi

Hastaların toplam mortalitesini öngörmede bazı prediktörlerin etkisi ise Tablo 23’de sunulmuştur.

Tablo 23. Toplam mortaliteyi öngörmede bazı prediktörlerin etkisi

	B	SH	Wald	df	OR (%95 GA)	p
Yaş	0.034	0.014	6.220	1	1.035 (1.007-1.063)	0,013
EKGS	0.015	0.016	0.948	1	1.016 (0.985-1.048)	0,330
Yoğun Bakımda Yatma	0.109	1.402	0.006	1	1.115 (0.071-17.392)	0,938
Hematoloji-KİT’te yatma	-0.809	1.690	0.229	1	0.446 (0.016-12.228)	0,632
Katater Enfeksiyonu	-2.129	0.792	7.229	1	0.119 (0.025-0.562)	0,007
Ventilatör ilişkili Pnömoni	-0.284	1.028	0.076	1	0.753 (0.100-5.643)	0,783
Hematolojik malignite	1.741	1.724	1.020	1	5.705 (0.194-167.549)	0,313
Kemik İliği Nakli	-1.930	1.326	2.117	1	0.145 (0.011-1.954)	0,146
İmmünsupresyon	0.081	0.930	0.008	1	1.085 (0.175-6.710)	0,930
Mekanik Ventilasyon	1.190	1.316	0.818	1	3.288 (0.249-43.360)	0,366
Üriner Kateter	0.766	0.930	0.678	1	2.151 (0.347-13.317)	0,410
B: Regresyon katsayısı; SH: Standart hata; OR: Odds oranı (Odds ratio); GA: Güven aralığı EKGS: Enfeksiyona kadar geçen süre;						

Toplam mortalite durumu bağımlı değişken, ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanan yaş, enfeksiyona kadar geçen süre, yoğun bakımda ve hematoloji-KİT’de yatma durumu, kateter enfeksiyonu, ventilatör ilişkili pnömoni, hematolojik malignite bulunma durumu, kemik iliği nakli yapılma durumu, immüsupresyon durumu, mekanik ventilasyon ve üriner kateter varlığı bağımsız değişkenler olarak alındı. Buna göre; diğer bağımsız değişkenler kontrol edildiğinde, toplam mortaliteyi öngörmeye yaşın ve kateter enfeksiyonu durumunun anlamlı etkisinin olduğu ($p<0,05$) diğer değişkenlerin ise olmadığı saptandı ($p>0,05$). Hastaların yaşının 1 yıl artması toplam mortalite riskini 1,035 kat artırırken, kateter enfeksiyonunun bulunması 8,403 kat azaltıyordu (düzeltilmiş OR) (Tablo 23).

4.19. İn-vitro Sinerji Çalışmaları

4.19.1. Antibiyotik kombinasyonlarıyla E-test sinerji bakılan izolatların dağılımı

Çalışmamızın bu bölümünde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen 10 adet *S. maltophilia* izolatında çeşitli antibiyotik kombinasyonlarıyla E-test sinerji yöntemi çalışılmıştır. Bu izolatların çoğunu kan dolaşımı enfeksiyonu [perifer kan kültürü 4 (%40), kateter kan kültürü 2 (%20)] etkeni olan izolatlar oluşturmuştur. İzolatların dağılımı Tablo24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. *S. maltophilia* izolatlarının dağılımı (n:10)

	n	%
Kan kültürü		
Perifer kültür	4	40
Kateter kültürü	2	20
ETA kültürü	2	20
Plevra sıvısı kültürü	1	10
Safra sıvısı kültürü	1	10

4.19.2. E-test sinerji yöntemi ile yapılan antibiyotik kombinasyon sonuçları

Çalışmamızda 10 farklı *S. maltophilia* izolatında, E-test sinerji yöntemiyle 6 farklı antibiyotik kullanarak ve 10 farklı kombinasyon uygulanarak in-vitro sinerjik aktivite araştırılmıştır. Sinerjik etki en çok kolistin-seftazidim (%30) ve levofloksasin-seftazidim (%30) kombinasyonunda gözlenmiştir. Antagonistik etki ise kolistin-seftazidim (%30) kombinasyonunda en çok olmakla birlikte levofloksasin-rifampisin (%10) ve ko-trimoksazol ile sefoperazon-sulbaktam (%10) kombinasyonlarında da saptanmıştır. Antimikrobiyal kombinasyonların değerlendirilmesi Tablo 25' de gösterilmiştir.

Tablo 25. Antibiyotik Kombinasyon Sonuçları

Antibiyotik	Sinerjik	Aditif	İndiferan	Antagonist
Kombinasyonları	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı (%)
TS-TZ	0(0)	3(30)	7(70)	0 (0)
TS-RI	0(0)	2(20)	8(80)	0 (0)
TS-LEV	1(10)	2(20)	7 (70)	0 (0)
TS-CPS	0 (0)	3 (30)	6(60)	1(10)
CO-TS	1(10)	1 (10)	8 (80)	0 (0)
CO-LEV	0(0)	1(10)	9(90)	0 (0)
CO-TZ	3(30)	2(20)	3(30)	2(20)
LEV-TZ	3(30)	5(50)	2 (20)	0 (0)
LEV-CPS	1(10)	5(50)	4 (40)	0 (0)
LEV-RI	2(20)	1(10)	6 (60)	1(10)

LEV:Levofloksasin CO:Kolistin TS:Trimetoprim-sulfametoksazol RI:Rifampisin
CPS:Sefoperazon-sulbaktam TZ:Seftazidim

5. TARTIŞMA

S. maltophilia primer olarak hastanedeki hastaları etkileyen önemli bir fırsatçı patojendir. Düşük virülanslı ve nadiren invazif enfeksiyonların etkenidir. Yine de bunlara rağmen özellikle yoğun bakımlarda tıbbi cihazların yüzeylerinde, plastik yüzeylerde ve solunum yollarında kolonize olma yeteneği nedeniyle önemli bir nozokomiyal patojendir. İmmüsuprese hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna ve pnömoniye neden olması nedeniyle morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir (10). İatrojenik immüsupresyon ve AİDS gibi riskli durumlara sahip popülasyon arttıkça bu enfeksiyonların da artacağı kesindir (14).

S. maltophilia için bilinen risk faktörleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatış, HIV enfeksiyonu, kanser, kistik fibrozis, nötropeni, mekanik ventilasyon, santral venöz kateterizasyon, geçirilmiş cerrahi, travma ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gelmektedir (79). Şenol ve arkadaşları *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, malignite oranını %68 olarak saptamışlardır ve bunların yarısını akut lösemili hastalar oluşturmaktadır. Yine aynı çalışmada santral venöz kateter varlığı ve enfeksiyon öncesinde aminoglikozid kullanımı predispozan faktörler olarak saptanırken, bakteriyemi öncesi hastanede yatış süresi 111,5 gün olarak saptanmıştır (80). Ulu ve arkadaşlarının çalışmasında da *S. maltophilia* enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, solunum yetmezliği, uzun süreli yatış ve santral venöz kateter varlığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada en sık görülen altta yatan hastalık hematogen kanserler olarak tespit edilmiştir (81).

Bizim çalışmamızda da enfeksiyon gelişen hastalarda, santral venöz keteterizasyon varlığı (%80) en sık saptanan risk faktörü olup bunu immunsupresyon (%63), mekanik ventilasyon (%50,5), nötropeni (%40), üriner kateter varlığı (%41,2) gibi risk faktörleri izlemiştir. En sık görülen altta yatan hastalık hematolojik malignite (%48.5) olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatürde belirtilen risk faktörleri ile benzerlik göstermektedir.

S. maltophilia nozokomiyal pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, kemik, yumuşak doku enfeksiyonu, santral sinir sistemi, endokardit ve oftalmolojik enfeksiyonlara neden olan bir etkindir (10). *S.maltophilia*'nın en sık neden olduğu enfeksiyonlar ise pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (82). SENTRY çalışmasında solunum yolundan izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının sayısının kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilenlere göre 4 kat daha fazla olduğu ve Avrupa'da bu bakterinin solunum yollarından izolasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (83). Toro ve arkadaşları *S. maltophilia* ile gelişen enfeksiyonlar arasında pnömoni oranını %49 olarak saptamışlardır (84). Mutlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *S. maltophilia*'ya bağlı pnömoni oranı %46 olarak saptanmıştır (85). Dizbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pnömoni %38, kan dolaşım enfeksiyonu %28 olarak saptanmıştır. Pnömoni yoğun bakımda mekanik ventilasyonu olan hastalarda, kan dolaşım enfeksiyonu ise sıklıkla hematolojik malignitesi olan ve immunsupresyonu olanlarda saptanmıştır (86).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilere benzer şekilde *S.maltophilia* enfeksiyon tanılarının çoğunu pnömoni %47,5, ikinci sırada kan dolaşım enfeksiyonları %37,1 oluşturmuştur. Üriner sistem enfeksiyonları ve

intraabdominal enfeksiyonlar da saptanan diğer enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyon ataklarının en sık görüldüğü bölümler yoğun bakımlar %47,5, hematoloji ve KİT bölümleri %41,2 olarak saptanmıştır.

S. maltophilia enfeksiyonlarının birçok antimikrobiyale direnci ve özellikle karbapenem direnci bilinen özelliklerindendir. Kolonizasyon ve enfeksiyon açısından seftazidim, sefepim gibi 3. kuşak sefalosporinler, karbapenem, kinolon ve aminoglikozid kullanımının önemli olduğu bilinmektedir (14, 84). Mutlu ve arkadaşları neonatal hastalarda yaptıkları çalışmalarında *S.maltophilia* enfeksiyonu gelişmeden önce hastaların %78'inin karbapenem ve %83'ünün aminoglikozid kullandıklarını saptamışlardır (85). Ulu ve arkadaşlarının yoğun bakımdaki *S. maltophilia* enfeksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, enfeksiyon öncesinde hastaların %69,1'inin glikopeptid, %64,7'sinin karbapenem ve %45,6'sının aminoglikozid aldıkları bildirilmektedir (81). Şenol ve arkadaşlarının *S. maltophilia* bakteriyemili hastalarda yaptıkları çalışmalarında, enfeksiyon gelişimi öncesinde imipenem kullanımını %33,3, kinolon %40, 3. kuşak sefalosporin %30, aminoglikozid kullanımını ise %26,7 olarak saptamışlardır (80).

Bizde çalışmamızda enfeksiyon tanısı öncesi hastalarda birden fazla antibiyotik kullanımı saptadık. Bu antibiyotikler arasında karbapenemleri %78,4 oranıyla başta olmak üzere, 3. kuşak sefalosporinleri %25,8, kinolonları %11,3, aminoglikozidleri ise %3,1 olarak saptadık.

S. maltophilia enfeksiyonlarının mortalitesini etkileyen bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Del toro ve arkadaşlarının 45 hastalık prospektif kohort

yöntemiyle yaptıkları bir çalışmada, diabetes mellitus, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, yoğun bakımda yatma, pnömoni, sepsis, septik şok ve APACHE II skorunun >15 olması mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (87). Lai ve arkadaşları *S. maltophilia*'ya bağlı 84 bakteriyemi episodunu değerlendirmişler ve uzun süreli nötropeni, solunum yolu enfeksiyonu, şok, düşük albümin düzeyi, trombositopeni olmasını mortaliteyle ilişkili olarak saptamışlardır (88).

Bizde çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörler arasında ileri yaş, yoğun bakımda yatma, enfeksiyona kadar geçen sürenin uzunluğu, pnömoni varlığı, trakeostomi, mekanik ventilasyon, üriner kateter varlığını saptadık.

S. maltophilia pnömonisi ve bakteriyemisi yüksek mortaliteye neden olabilen klinik durumlardır. Kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada pnömoni ile ilgili mortalite %40-50 olarak saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda *S. maltophilia*'ya bağlı bakteriyemide kaba ve atfedilebilir mortalite sırasıyla %14-69 ve %12,5-41 olarak saptanmıştır (38). Dizbay ve arkadaşları çalışmalarında, pnömonide kaba mortalite oranını %71, kan dolaşım enfeksiyonlarında ise %50 olarak saptamışlar ve yoğun bakımlarda mortaliteyi daha yüksek olarak saptamışlardır (86). Mutlu ve arkadaşları *S. maltophilia*'ya bağlı mortaliteyi %17 olarak bildirmişlerdir (85). Aisenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *S. maltophilia* ile ilişkili 108 pnömoni olgusunda, atfedilir mortalite oranını %25 olarak saptamışlardır (89).

Çalışmamızda *S. maltophilia* enfeksiyonu saptanan hastaların bu enfeksiyonlara bağlı primer mortalite ilişkili olduğunu düşündüğümüz, ilk 7 günlük kaba mortalite oranını %38 olarak saptadık. Yine çalışmamızda 'pnömoni'

varlığını ilk 7 ve 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Pnömonisi olan hastalarda ilk 7 günlük mortaliteyi %61,1, 28 günlük mortalite oranı ise %72,2 olarak yüksek saptadık. Yapılan lojistik regresyona göre de hastaların pnömoni geçirmeleri mortaliteyi 10,174 kat arttırıyordu. İlk 7 günde mortalite oranları anlamlı çıkan pnömoni olgularının eşlik eden enfeksiyonlar açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. İlk 7 günde pnömoni nedeniyle ölen 11 hastanın 3'ünde başka bir enfeksiyon eşlik etmiştir. Bu hastalardan birinin balgamında *E coli* aynı hastanın kanında *Candida albicans* üremesi olmuştur. Diğer 2 hastanın birinin balgamında *Proteus vulgaris*, diğer hastanın balgamında ise *Candida albicans* üremesi olmuştur. Bu etkenlerin mortalite üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında ilk 28 günlük (%64,3) ve toplam mortalitesini (%85,7) anlamlı olarak yüksek saptadık. Pnömonili olguların mortalitesinin yüksek olmasının nedeni olarak çalışmamızın çoğunluğunu yoğun bakımda yatan hastalar ve immunsupresif hastalığı olan hematoloji-KİT ve onkoloji hastalarının oluşturması öngörülmüştür.

Ayrıca çalışmamızda yaşın artmasıyla birlikte ilk 28 günlük ve toplam mortalitede artış saptadık. Yapılan lojistik regresyona göre de hastaların yaşının 1 yıl artması ilk 28 günlük mortalite riskini 1,027 kat artırdığı saptanmıştır. Bu durumu ileri yaşla birlikte ek hastalıkların artmasına bağlı mortalite artışı olarak yorumladık.

Bazı araştırmalarda solunum sistemi kaynaklı bakteriyemisinin mortalitesinin, santral venöz kateter ilişkili bakteriyemilerden yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum kateterin erken dönemde çekilmesine bağlı sağkalımın

artmasına bağlanmaktadır (88, 90). Cho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kateter ilişkili enfeksiyonların sağ kalım oranı %100 olarak belirlenmiştir. Bu durumun kateterin çekilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (91). Yapılan retrospektif çalışmalarda da kateterin çekilmesinin uygun olmayan antibiyoterapide bile enfeksiyonun kür olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda da kateterin kalması ile mortalite arasında korelasyon saptanmıştır. Ancak bu çalışmalar az sayıda hasta içermekte ve özellikle uzun süreli kalıcı kateteri olan ve antibiotik kilit tedavisi yapılan hastaları da kapsamaktadır (91).

Biz de çalışmamızda *S. maltophilia*'ya bağlı kateter enfeksiyonlarının, ilk 7 günlük mortalitede anlamlı bulunmamasının bu duruma bağlı olabileceği kanısındayız. Ayrıca çalışmamızda ilk 28 gün ve toplam mortaliteye bakıldığında kateter enfeksiyonu olanlarda mortalite anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde de kateter enfeksiyonunun bulunması mortaliteyi 8,403 kat azalttığı saptanmıştır. Biz bu durumu kateter enfeksiyonlarının özellikle hematoloji ve KİT hastalarında daha sık görülmesine ve bu hastaların riskli grupta olması nedeniyle enfeksiyon-kolonizasyon ayırımının tam yapılamayarak tedavi verilmesine ve gerek bu hastalarda gerek diğer hastalarda kateterlerin erken dönemde çekilmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Bazı çalışmalarda hematolojik malignite, immunsupresyon ve nötropeni *S.maltophilia* enfeksiyonları için predispozan faktör olmasına rağmen, derin

nötropeni dışında bu hasta grubunda mortalite de anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (80, 81, 91).

Çalışmamızda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının mortalitesinin hematoloji, KİT bölümlerinde ve immunsupresif hasta grubunda istatistiksel anlamda az çıkmasının nedeninin yukarıdaki açıklamalarla paralel olarak, bu hastaların riskli grupta olması nedeniyle kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımının tam yapılamayarak tedavi verilmesine, kateter enfeksiyonlarında kateterlerin erken dönemde çekilmesine, tedavilerin uygun ve erken dönemde verilmesine bağlı olabileceğini düşündük.

S. maltophilia izolatları arasında görülen intrinsik direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. Geniş spektrumlu penisilinler, 3. kuşak sefalosporinler ve karbapenem gibi β laktam grubu antibiyotiklere intrinsik direnç vardır. Tedavide en çok kullanılan ko-trimoksazol, kinolonlar, tikarsilin-klavulanata karşı kazanılmış direnç ise çok yaygın değildir. Ancak ilerleyen yıllarda *S. maltophilia* enfeksiyonunun artması ve bu ajanların daha sık kullanımları ile direnç bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle direncin monitorizasyonu önemlidir. Beş coğrafik bölgeden yapılan 842 hastalık SENTRY çalışmasında ko-trimoksazol, tikarsilin klavulanat, gatifloksasin, trovafloksasin *S. maltophilia*'ya karşı en aktif ajanlar olarak saptanmıştır. Ancak ko-trimoksazol direncinin Kanada ve Latin Amerika'da %2'lerde iken, Avrupa'da %10'larda olduğu gösterilmiştir. Tikarsilin klavulanat direnci ise %60 oranlarında gösterilmiştir. Seftazidim için bazı çalışmalarda %50'den fazla duyarlılık gösterilmiş ancak ampirik tedavi için uygun olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma lokal surveyans verilerine gereksinim

olduğunu göstermiştir (83). Ulu ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmalarında, antibiyotik duyarlılıklarına göre en etkili antibiyotikler olarak ko-trimoksazol (%81,8), kolistin (%73,9), levofloksasin (%73,5) ve tikarsilin-klavulanik asiti (%57,6) tespit etmişlerdir (81). Dizbay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da en aktif ajanlar olarak ko-trimoksazol, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam saptanırken, %73 izolatta en az 3 farklı antibiyotik grubuna direnç saptanmıştır (86). Chung ve arkadaşlarının 2009 yılında 90 izolatta yaptıkları çalışmada antimikrobiyal duyarlılıklar belirlenmiş ve çoğu izolat ko-trimoksazol, minosiklin ve levofloksasine duyarlı olarak saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle moksifloksasin ve tigesiklinin de çoğu izolata karşı in-vitro etkili olduğu ve alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (92). Tigesiklinin *S. maltophilia* enfeksiyonunda etkinliği açısından klinik çalışma literatürde azdır. Tekçe ve arkadaşlarının bununla ilgili klinik çalışmalarında, *S.maltophilia* enfeksiyonu olan, ko-trimoksazol ve tigesiklin tedavileri verilen grupların 14 günlük mortaliteleri karşılaştırılmış ve ko-trimoksazol alan grupta mortalite %30,8 saptanırken tigesiklin alan grupta %21,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışma verilerine göre tigesiklinin *S. maltophilia* enfeksiyonunda alternatif bir ajan olabileceği belirtilmektedir (72).

Çalışmamızda antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre en etkili antibiyotikler olarak tigesiklin (%94,3), levofloksasin (%93), trimetoprim-sulfametoksazol (%91,5), sefoperazon-sulbaktamı (%62,2) saptadık. Trimetoprim sulfametoksazol direncini Avrupa'daki dirence yakın olarak %8,5 oranında tespit ettik. Tedavide 2. seçenek olarak önerilen tikarsilin-klavulanat duyarlılığını ise

Çalışılan izolat sayısı az olmakla birlikte (16 izolatda 3 duyarlılık) %18,7 gibi düşük oranda saptadık. Bu durum zaten ülkemizde bulunmayan bu ilacın *S.maltophilia* enfeksiyonlarının empirik tedavisinde ilk seçenek olarak görülemeyeceğini düşündürdü. Levofloksasin ve tigesiklin duyarlılıının çalışmamızda yüksek saptanması nedeniyle tigesiklinin de levofloksasin gibi alternatif bir seçenek olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışma, bu ilacın tedavideki yeri hakkında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu bize göstermiştir.

Trimetoprim-sulfametoksazol *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak önerilir. Ancak bu antibiyotiğin kullanılamadığı durumlarda alternatif tedavi seçenekleri açıkça belirlenememiştir (72). Cho ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, *S. maltophilia* bakteriyemisi olan ve tedavi olarak ko-trimoksazol ve levofloksasin tedavileri verilen 103 hasta karşılaştırılmış. Bu hastaların 30 günlük mortalite oranları benzer bulunurken, yan etkilerin levofloksasin alan grupta daha az görüldüğü saptanmış. Bu nedenle bu tür enfeksiyonların tedavisinde levofloksasinin alternatif bir ajan olabileceği belirtilmiştir. Levofloksasin duyarlılıının ise özellikle profilaktik florokinolon kullanımı olan hematolojik hastalarda azaldığı belirlenmiştir. Bu nedenle önceden florokinolon kullanımı olan hastalarda gelişen *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde levofloksasinin dikkatli kullanılması önerilmektedir (91, 93). Falagas ve arkadaşlarının yaptığı 31 vaka takdimi, 5 vaka serisi toplam 49 hastanın değerlendirildiği bir literatür taraması şeklinde yapılan çalışmada, 20 olgu (%40,8) siprofloksasin, 12 olgu (%24,5) seftriakson veya seftazidim, 6 olgu ise

tikarsilin veya tikarsilin klavunat bazlı tedaviler almış, tedavi yanıtı sırasıyla 18 vaka (%90), 8 vaka (%75), 4 vaka (%66,7) olarak belirlenmiştir. Kalan 11 hasta ise aminoglikozid, levofloksasin, aztreonam, minosiklin veya β laktam tedavileri almıştır. Bu çalışmada sonuç olarak eldeki sınırlı verilere rağmen siprofloksasin, seftriakson veya seftazidim, tikarsilin klavulanatın yalnız veya kombinasyon olarak kullanımlarının ko-trimoksazole alternatif olabileceği belirtilmiştir (20).

Çalışmamızda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde ko-trimoksazol kullanımını %37,1, levofloksasin %28,9, sefooperazon-sulbaktam %11,3 ve siprofloksasin kullanımını %9,3 olarak saptadık. Bu tedavileri mortalite açısından karşılaştırdığımızda tedaviler arasında mortalite açısından farklılık saptamadık. Duyarlılık sonuçlarına göre tigesiklin en duyarlı ajan olarak görülmekle birlikte hiç bir hastada kullanılmamış olması ilginçtir. Bunun nedeni olarak tigesiklinle ilgili literatürdeki verilerin kısıtlı olması ve *S. maltophilia* için alternatif bir ajan olarak henüz önerilmemesine bağlı olduğunu düşündük. Çalışmamızın sonucuna göre de *S. maltophilia* enfeksiyonları için, farklı ajan önerileri açısından daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

S. maltophilia β laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler, tetrasiklin, dezenfektanlar ve ağır metal direncine neden olan yüksek düzey intrensek direnci olan bir bakteridir. Kazanılmış direnç transpozon, plazmid ve lokal direnç gen integronlarında alınması yoluyla olur. Bir çok antimikrobik ajana dirençli olması nedeniyle bu enfeksiyonların yönetimi zordur. *S. maltophilia* için önerilen terapötik ajan trimetoprim-sulfametoksazoldür. Ancak son zamanlarda özellikle septik şok, nötropenik, immunkompromize hastalarda ve trimetoprimi tolere

edemeyen hastalarda antimikrobiyal kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Ancak bu antibiyotik kombinasyonlarına odaklanmış çalışmalar azdır (94).

Zelenitsky ve arkadaşlarının in-vitro farmakodinamik bir enfeksiyon modelinde 4 klinik izolatda ko-trimoksazol monoterapi ve çeşitli antibiyotiklerle (siprofloksasin, seftazidim, gentamisin, tobramisinle) kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalarında, ko-trimoksazol yalnız verildiğinde tüm izolatlara karşı bakteriyostatik olarak saptanmış ve 24-48 saat sonraki bakteriyel azalma oranında, kombine terapide monoterapiye göre daha belirgin azalma saptanmıştır. Bu preklinik verilere göre ciddi *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kombinasyonlarıyla ilgili daha fazla araştırma gerekliliği sonucuna varılmıştır (95). Dünya çapında yapılan bir çalışmada 1586 izolat değerlendirilmiş, bu izolatların duyarlılık oranları ko-trimoksazol için %96, tigesiklin için %95 ve levofloksasin için %83,4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada duyarlılıkları yüksek olarak saptanan tigesiklin ve ko-trimoksazol tedavilerinin in-vitro sinerjik aktivitelerinin de gösterilmesi nedeniyle klinik ve deneysel çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir (96, 97). Chung ve arkadaşları 2010 yılında 11 üniversitede 206 izolatda yaptıkları çalışmalarında checkerboard (dama tahtası) yöntemiyle antimikrobiyal kombinasyon testi gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada duyarlılık oranları ko-trimoksazol için %96, minosiklin için %99, levofloksasin için ise %64 olarak saptanmıştır. Sinerji testlerinde ise en fazla sinerjistik aktivite ko-trimoksazol ile tikarsilin klavulanat arasında saptanmıştır. Yapılan kombinasyonların hiçbirisinde antagonistik etki saptanmamıştır. Yaptıkları in-vitro çalışmanın doğrulanması açısından klinik çalışmalara ihtiyaç

olduğunu belirtmişlerdir (94). Liaw ve arkadaşlarının 32 *S. maltophilia* izolatında antibiyotik kombinasyonların sinerjik aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında, seftazidim+siprofloksasin kombinasyonunun %81,3'ünde, tikarsilin-klavulanat +ko-trimoksazolun %84,4'ünde, amikasin+siprofloksasin kombinasyonunun ise %37,5'inde sinerjik aktivite saptanırken, hiçbir ilaç kombinasyonunda antagonistik aktivite saptamamışlardır (98). Church ve arkadaşlarının 90 invazif *S.maltophilia* enfeksiyonlu hastaların izolatlarında yaptıkları invitro çalışmada, %17 oranında ko-trimoksazol direnci saptandığı ve bu izolatlarda minosiklin, tigesiklin ve kolistin aktif olduğu bildirilmektedir. Yapılan kombinasyon testlerinde en iyi sonuç kolistin+tigesiklin kombinasyonunda saptanmış ve 12 izolattan 3'ünde sinerji saptanırken 7 izolatta da aditif etki saptanmıştır (99). Hu ve arkadaşlarının 83 *S. maltophilia* izolatında yaptıkları çalışmalarında, minosiklin duyarlılığı %80,7, ko-trimoksazol duyarlılığı %51,8 saptanırken seftazidim direnci %63,8 olarak bulunmuştur. İzolatlarda yapılan sinerji testlerinde ko-trimoksazol+seftazidim ve levofloksasin+seftazidim kombinasyonlarının ko-trimoksazol +levofloksasin kombinasyonundan daha etkin olduğu saptanmıştır (100).

Çalışmamızda ise en çok kolistin+seftazidim kombinasyonunda (%30) ve levofloksasin+seftazidim kombinasyonunda (%30) olmak üzere sinerjik aktivite gözlenmiştir. Antagonistik etki ise en çok kolistin+seftazidim kombinasyonunda (%30) olmakla birlikte, levofloksasin+rifampisin (%10) ve ko-trimoksazol +sefoperazon-sulbaktam (%10) kombinasyonlarında saptanmıştır. Tedavide tercih edilen antimikrobiyaller olan ko-trimoksazol + levofloksasin kombinasyonunda 1

izolatta sinerji saptanırken çoğu izolat indifera olarak bulunmuştur ve bu kombinasyonda antagonistik etki saptanmamıştır. Biz de çalışmamızın sonucunda *S. maltophilia*'a bağı tablolardan özellikle mortalitesi yüksek seyreden pnömoni, sepsis ve şok gibi ciddi enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi verilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Alternatif kombinasyonlar olarak çalışmamızda da sinerjik aktivite saptayıp, antagonistik aktivite saptamadığımız levofloksasin+seftazidim, ko-trimoksazol+levofloksasin kombinasyonlarının kullanılabileceği görüşündeyiz. Ayrıca ko-trimoksazol direnci saptanması halinde, E-test sinerji çalışılarak antagonistik etkinin olup olmadığı, mümkünse sinerjik ve aditif etkili kombinasyonların hastaya uygulanması gerektiği düşüncesindeyiz. Aynı zamanda bu kombinasyon tedavi alternatiflerinin önerilmesi açısından daha fazla klinik çalışma yapılması gerekliliği de açıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

S.maltophilia yoğun bakım üniteleri, hematoloji ve KİT bölümlerinde sıklıkla görülmekle birlikte, kolonizasyonu sık olan ancak ciddi mortal seyreden enfeksiyonlara neden olabilen nozokomiyal bir patojendir.

Santral venöz kateterizasyon, immunsupresyon, mekanik ventilasyon, nötropeni, üriner kateter varlığı, uygunsuz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bu enfeksiyon açısından predispozan faktörler olarak saptanmıştır.

İleri yaş, yoğun bakımda yatma, enfeksiyona kadar geçen sürenin uzunluğu, trakeostomi, mekanik ventilasyon, üriner kateter varlığı ve özellikle de pnömoni varlığı bu enfeksiyonun mortalitesinde anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur.

S. maltophilia'ya karşı en etkili antibiyotikler olarak tigesiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, levofloksasin ve siprofloksasin bulunmuştur. Tedavi için ko-trimoksazol direnci, tolere edilememesi ve alerjik durumlar açısından alternatif terapötik ajanlar belirlenmelidir. Levofloksasin kullanımı alternatif bir ajan olarak bizim çalışmamıza göre de uygun görülmüştür. Tigesiklinin ise *S. maltophilia* enfeksiyonlarındaki yeri klinik çalışmalarla belirlenmelidir.

Pnömoni gibi mortalitesi yüksek saptanan tablolarda kombinasyon tedavisi uygulanması tedavi yanıtı ve mortaliteyi azaltmak amacıyla tercih edilebilir. Çalışmamıza göre levofloksasin+seftazidim, ko-trimoksazol+levofloksasin kombinasyonları uygun olarak görülmektedir. Ancak bu kombinasyonlar ve farklı kombinasyon önerileri açısından in-vitro ve klinik çalışmalar gereklidir.

7. ÖZET

S. maltophilia, belli hasta gruplarında yüksek mortalite oranlarına neden olan nozokomiyal fırsatçı bir patojendir. Kolonizasyonu sık görülmekle birlikte bir çok nozokomiyal enfeksiyondan izole edilmektedir.

Bu çalışmanın ilk aşamasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ocak 2011 - Haziran 2015 tarihleri arasında yatan ve *S. maltophilia* enfeksiyonu saptanan 97 olgu değerlendirilmiştir. Nozokomiyal *S. maltophilia* enfeksiyonları gelişimi ve mortalitesi için risk faktörlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda enfeksiyon tanılarının çoğunu pnömoni (%47,5), ikinci sırada kan dolaşım enfeksiyonları (%37,1) oluşturmuştur. Bu enfeksiyon ataklarının en sık görüldüğü bölümler yoğun bakımlar (%47,5), hematoloji ve KİT bölümleri (%41,2) olarak saptanmıştır. En sık görülen altta yatan hastalık hematolojik malignite (%48,5) olarak saptanmıştır.

Enfeksiyon tanısı öncesi hastalarda birden fazla antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Enfeksiyon öncesi en sık kullanılan antibiyotikler karbapenemler (%78,4), ikinci sırada 3. kuşak sefalosporinlerdir (%25,8).

Enfeksiyon gelişen hastalarda, santral venöz kateterizasyon (%80) en sık risk faktörü olmakla birlikte, immunsupresyon (%63), mekanik ventilasyon (%50,5), nötropeni (%40), üriner kateter varlığı (%41,2) gibi risk faktörleri saptanmıştır.

İzolatların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında en etkili antibiyotikler olarak tigesiklin (%94,4), trimetoprim-sulfametoksazol (%91,5), levofloksasin (%93) ve siprofloksasin (%86,3) bulunmuştur. Bu enfeksiyonların tedavisinde ise

ko-trimoksazol kullanımı oranı %37,1, levofloksasin %28,9, sefoperazon-sulbaktam %11,3 ve siprofloksasin kullanımı %9,3 olarak saptanmıştır. Bu antibiyotik tedavileri karşılaştırıldığında kullanılan tedaviler arasında mortalitede istatistiksel fark saptanmamıştır.

S.maltophilia enfeksiyonu saptanan hastaların bu enfeksiyonlara bağlı primer mortalite ilişkili olduğunu düşündüğümüz, ilk 7 günlük mortalite oranı %38 olarak saptanmıştır. Mortaliteyi etkileyen faktörler arasında ileri yaş, yoğun bakımda yatma, enfeksiyona kadar geçen sürenin uzunluğu, pnömoni varlığı, trakeostomi, mekanik ventilasyon, üriner kateter varlığı saptanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında 10 farklı *S. maltophilia* izolatında, E-test sinerji yöntemiyle 6 antibiyotikle 10 farklı antibiyotik kombinasyon uygulayarak in-vitro sinerjik aktivite araştırılmıştır. Sinerjik etki en çok kolistin-seftazidim (%30) ve levofloksasin-seftazidim (%30) kombinasyonunda olmuştur. Ko-trimoksazol + levofloksasin kombinasyonunda 1 izolatda sinerji saptanırken çoğu izolat indiferan olarak saptanmıştır ve bu kombinasyonda antagonistik etki saptanmamıştır.

Tedavi açısından özellikle pnömoni gibi mortalitesi yüksek olan tablolarda kombinasyon tedavileri tercih edilebilir. Bu çalışmaya göre bu hastalarda levofloksasin+seftazidim ve ko-trimoksazol+levofloksasin uygun kombinasyonlar olarak görülmektedir. Ancak bu tür hastalarda kombinasyon tedavisi planlanması halinde, izolatlarda duyarlılık ve sinerji testleri çalışılarak tedavi seçilmesi önerilir.

S. maltophilia enfeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması nedeniyle bu enfeksiyonun azaltılması için enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesi ve kontrollü antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Bu enfeksiyonun tedavisinde ise ko-trimoksazol ve levofloksasin dışında kullanılabilecek ajanlar ve kombinasyon tedavileri için daha fazla in-vitro ve özellikle de klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

S. maltophilia is an opportunistic nosocomial pathogen which cause to high mortality rates in certain patient groups. Even though its colonization is frequent, the microorganism is isolated from a wide range of nosocomial infections.

In the first phase of this study, 97 patients with *S. maltophilia* infection who were hospitalized in Gazi University Medical Faculty Hospital between January 2011 - June 2015 were evaluated. We aimed to analyze the risk factors for the development of nosocomial *S. maltophilia* infections and their mortality. In our study, most of the *S. maltophilia* infections were pneumonia (47,5%), subsequently bloodstream infections (37,1%). These infections were seen mostly in intensive care units (47,5%), hematology and KIT departments (41,2%), respectively. The most common underlying disease among patients were haematological malignancy (48,5%).

Before the diagnosis of *S. maltophilia* infection more than are antibiotic usage was detected in patients. The most commonly used antibiotics were carbapenems (78,4%) and the 3rd generation cephalosporins (25,8%).

In study population, the most frequent risk factor the development of *S. maltophilia* infection was central venous catheterization (80%). Some other risk factors were also determined as presence of immunosuppression (63%), mechanical ventilation (50,5%), neutropenia (40%) and urinary catheter (41,2%).

According to the antibiotic susceptibilities of isolates, tigecycline (94,4%), trimethoprim-sulfamethoxazole (91,5%), levofloxacin (93%) and ciprofloxacin

(86,3%) were found to be most effective antibiotics. The rate of co-trimoxazole usage in the treatment of these infections was 37,1%, levofloxacin 28,9%, cefoperazone-sulbactam 11.3% and ciprofloxacin 9,3%. When these antibiotic regimens compared, there was no significant difference in mortality rates.

The first 7-day crude mortality rate, which mostly related with *S. maltophilia* infection, was 38%. Among the factors affecting mortality were older age, stay in intensive care, lengthened duration since infection started, presence of pneumonia, tracheostomy, mechanical ventilation and urinary catheter.

In the second phase of study, an in-vitro synergistic activity was investigated by E-test method in 10 different *S. maltophilia* isolates. 10 different antibiotic combination were studied. Synergistic activity was primarily seen in colistin-ceftazidime (30%) and levofloxacin-ceftazidime (30%) combinations. While synergy was determined in one isolate with co-trimoxazole + levofloxacin combination, most of the other isolates were found to be indifferent. An antagonistic activity in this combination was not detected.

A combination therapy may be chosen in *S. maltophilia* infections, especially in conditions with increased mortality such as pneumonia. According to this study, ceftazidime + levofloxacin and co-trimoxazole + levofloxacin combinations are seen as relevant combinations in these patients. However, if the combination therapy is planned in these patients, a synergy testing should be done before using the combined antibiotic therapy.

Due to high mortality of *S. maltophilia* infections, the development of infection control strategies and controlled use of antibiotics must be done for

reducing these infections. More in-vitro and clinical studies are needed especially for the treatment of these infections with new antimicrobial agents and combination therapies other than co-trimoxazole and levofloxacin.

9. KAYNAKLAR

1. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2008;13(47).
2. M. F. Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia.. International journal of antimicrobial agents. 2006;27:183-95().
3. Wenzel RP. The Lowbury Lecture. The economics of nosocomial infections. J Hosp Infect. 1995;31(2):79-87.
4. Yalçın AN, Hastane infeksiyonları maliyet analizi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitim etkinlikleri, Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi 2008;60: 15-22.
5. Tatman-Otkun M GŞ, Özer B, Türe M.. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişim. Ankem Derg,. 2003;17: 1-6.
6. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Infect /2006;53(4):274-
7. Akalın H. Kolistin. ANKEM Derg. 2007;;21 (Ek 2):26-28.
8. Öztürk R. Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu. . İÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitim etkinlikleri, Toplumdan edinilmiş infeksiyonlara pratik yaklaşımlar, Sempozyum dizisi. 2008;61: 1-16..

9. Gram Negatif Bakterilerin Hastane İnfeksiyonlarındaki Rolü ve Epidemiyolojisi. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları 2. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 2012;; 221-52.
10. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev. 1998;11(1):57-80.
11. Murray PR RK, Pfaller MA. Çeviri editörü: Başustaoğlu. AC Tıbbi Mikrobiyoloji 6 Baskı. 2010;339-40.
12. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. Future microbiology. 2009;4(9):1103-9.
13. Alonso A, Martinez JL. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother ,1997;41(5):1140-2.
14. Looney WJ, Narita M, Muhlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. The Lancet Infectious diseases. 2009;9(5):312-23.
15. Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. Antimicrob Agents Chemother , 2000;44(2):287-93.
16. Mendoza DL DM, Waterer GW, Wunderink RG Update on *Stenotrophomonas maltophilia* infection in the ICU.Clin Pulm Med , 2007; 14:17-22.

17. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, Jones RN, Walsh TR. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(4):559-65.
18. Bonfiglio G, Cascone C, Azzarelli C, Cafiso V, Marchetti F, Stefani S. Levofloxacin in vitro activity and time-kill evaluation of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* , 1. 2000;45(1):115-7.
19. 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.
20. 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.
21. Hugh R, and E. Leifson.. A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia*. *Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon*. 1963;13:133–138.
22. Swings J, P. De Vos, M. Van den Mooter, and J. De Ley.. Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1983;33:409–413.
23. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* . *Int J Syst Bacteriol*, 1993;43(3):606-9.
24. de Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, Azzuz AC, Alcantara N, Martinez MB, et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Biology* 2003;5(9):625-36.

25. Alonso A, Martinez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* , 2000;44(11):3079-86.
26. Sanchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Frontiers in microbiology*. 2015;6:658.
27. Villarino ME, Stevens LE, Schable B, Mayers G, Miller JM, Burke JP, et al. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992;13(4):201-6.
28. Gardner P, Griffin WB, Swartz MN, Kunz LJ. Nonfermentative gram-negative bacilli of nosocomial interest. *Am. J. Med.*1970;48(6):735-49.
29. Jucker BA, Harms H, Zehnder AJ. Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *J. Bacteriol.*1996;178(18):5472-9.
30. Waters VJ, Gomez MI, Soong G, Amin S, Ernst RK, Prince A. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infection and immunity*. 2007;75(4):1698-703.
31. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, Genov N, Buck F, Borowski P, et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *J Biol Chem* , 2002;277(13):11042-9.
32. Bottone EJ, Reitano M, Janda JM, Troy K, Cuttner J. *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activity as correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J Clin Microbiol* , 1986;24(6):995-7.

33. Chang LL, Lin HH, Chang CY, Lu PL. Increased incidence of class 1 integrons in trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother , 2007;59(5):1038-9.
34. Chang Y-T LC-Y, Chen Y-H and Hsueh P-R Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. Front Microbiol. 2015;6:893.
35. McKay GA, Woods DE, MacDonald KL, Poole K. Role of phosphoglucomutase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence, and antibiotic resistance. Infection and immunity , 2003;71(6):3068-75.
36. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, Okazaki A, Sebahia M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome biology , 2008;9(4):R74.
37. Pages D, Rose J, Conrod S, Cuine S, Carrier P, Heulin T, et al. Heavy metal tolerance in *Stenotrophomonas maltophilia*. PloS one, 2008;3(2):e1539.
38. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. J Hosp Infect, 2004;57(1):1-7.
39. Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM. Infections due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancy. Rev Infect Dis, 1991;13(4):762.
40. Victor MA, Arpi M, Bruun B, Jonsson V, Hansen MM. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. Scand J Infect Dis, 1994;26(2):163-70.

41. Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, McLendon PM, DiPersio JF, Fraser VJ, et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003;24(4):269-74.
42. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis*, 2002;35(3):228-35.
43. Muder RR, Harris AP, Muller S, Edmond M, Chow JW, Papadakis K, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis*, 1996;22(3):508-12.
44. Jang TN, Wang FD, Wang LS, Liu CY, Liu IM. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia: an analysis of 32 cases. *Journal of the Formosan Medical Association*, 1992;91(12):1170-6.
45. Holmes B, Lapage SP, Easterling BG. Distribution in clinical material and identification of *Pseudomonas maltophilia*. *J Clin Pathol*, 1979;32(1):66-72.
46. Laing FP, Ramotar K, Read RR, Alfieri N, Kureishi A, Henderson EA, et al. Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol*, 1995;33(3):513-8.
47. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007;28(7):825-31.
48. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(3):312-21.

49. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166(3):356-61.
50. Flaherty JP, Garcia-Houchins S, Chudy R, Arnow PM. An outbreak of gram-negative bacteremia traced to contaminated O-rings in reprocessed dialyzers. *Ann Intern Med*, 1993;119(11):1072-8.
51. Fisher MC, Long SS, Roberts EM, Dunn JM, Balsara RK. *Pseudomonas maltophilia* bacteremia in children undergoing open heart surgery. *JAMA*, 1981;246(14):1571-4.
52. Wishart MM, Riley TV. Infection with *Pseudomonas maltophilia* hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust*, 1976;2(19):710-2.
53. Gutierrez Rodero F, Masia MM, Cortes J, Ortiz de la Tabla V, Mainar V, Vilar A. Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: case report and review. *Clin Infect Dis*, 1996;23(6):1261-5.
54. Caylan R, Aydin K, Koksall I. Meningitis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: case report and review of the literature. *Ann Saudi Med*, 2002;22(3-4):216-8.
55. Yemisen M, Mete B, Tunali Y, Yentur E, Ozturk R. A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *J. Infect. Dis.* 2008;12(6):e125-7.
56. Parent K, Mitchell PD. Bacterial variants: etiologic agent in Crohn's disease? *Gastroenterology*, 1976;71(2):365-8.
57. Parent K, Mitchell P. Cell wall-defective variants of pseudomonas-like (group Va) bacteria in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1978;75(3):368-72.

58. Penland RL, Wilhelmus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. Arch Ophthalmol. 1996;114(4):433-6.
59. Das T, Deshmukh HS, Mathai A, Reddy AK. *Stenotrophomonas maltophilia* endogenous endophthalmitis: clinical presentation, sensitivity spectrum and management. J Med Microbiol. 2009;58(Pt 6):837-
60. Gautam V, Ray P, Vandamme P, Chatterjee SS, Das A, Sharma K, et al. Identification of lysine positive non-fermenting gram negative bacilli (*Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex). Indian J Med Microbiol, 2009;27(2):128-33.
61. Leclercq R CR, Giske C, et al. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, April 2008; Version 1,.
62. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Stenotrophomonas maltophilia*. 2004.
63. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. Antimicrob Agents Chemother, 1996;40(8):1914-8.
64. Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Bosso JA. Evaluation of antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*: a comparison with Etest, time-kill, and checkerboard methods. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2000;38(1):43-50.
65. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Garcia Garcia MI, Garcia Sanchez E, Munoz Bellido JL. Antibiotic susceptibility profile of *Xanthomonas maltophilia*. In vitro activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Diagnostic microbiology and infectious disease, 1991;14(3):239-43.

66. Lesco-Bornet M B-BE. susceptibility of 100 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to three beta-lactams and five beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations. J Antimicrob Chemother 1997;40: 717–20.
67. Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM, Carroll KC, Malone CL, Anderson JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. Antimicrob Agents Chemother, 1996;40(12):2859-64.
68. 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.
69. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2005;52(3):203-8.
70. Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ, Morente A, Bouza E. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother, 2007;59(3):583-5.
71. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the Eur J Clin Microbiol Infect, 2007;26(4):229-37.
72. Tekce YT, Erbay A, Cabadak H, Sen S. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. J Chemother, 2012;24(3):150-4.

73. Libanore M, Biccocchi R, Pantaleoni M, Ghinelli F. Community-acquired infection due to *Stenotrophomonas maltophilia*: a rare cause of meningitis. J Infect Dis, 2004;8(5):317-9.
74. Landrum ML, Conger NG, Forgione MA. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* osteomyelitis. Clin Infect Dis, 2005;40(10):1551-2.
75. Sanioglu S, Sokullu O, Yavuz SS, Kut MS, Palaz FK, Bilgen FS. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis treated with moxifloxacin-ceftazidime combination and annular wrapping technique. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2008;8(1):79-80.
76. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
77. Wyeth Pharmaceuticals. Tygacil (tigecycline) for injection [Package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA 2005
78. Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, et al. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 2010;54:4678–4683
79. Kwa AL, Low JG, Lim TP, Leow PC, Kurup A, Tam VH. Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. Ann A Med, 2008;37(10):826-30.
80. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. Clin Infect Dis, 2002;34(12):1653-6.

81. Candevir Ulu A, Kibar F, İnal AS, Kömür S, AKSU HSZ, 2007'den 2011'e *Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonları FLORA 2013;18(3):119-127.
82. Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, Ackermann G, Rodloff AC. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*--a prospective study. Infection. 2001;29(4):205-8.
83. 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:S104-13.
84. del Toro MD, Rodriguez-Bano J, Herrero M, Rivero A, Garcia-Ordenez MA, Corzo J, et al. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. Medicine, 2002;81(3):228-39.
85. Mutlu M, Yilmaz G, Aslan Y, Bayramoglu G. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. Journal of microbiology, immunology, and infection , 2011;44(6):467-72.
86. Dizbay M G-TO, Maral I, Aktas F, Senol E.. Five Years Surveillance of Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Gazi University Hospital, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi., 2009;29(1406-11).
87. del Toro MD, Rodriguez-Bano J, Martinez-Martinez L, Pascual A, Perez-Canoa R, Perea EJ, et al. Epidemiology, clinical features and prognosis of infections due to *Stenotrophomonas maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2006;24(1):4-9.

88. Lai CH, Chi CY, Chen HP, Chen TL, Lai CJ, Fung CP, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. Journal of microbiology, immunology, and infection, 2004;37(6):350-8.
89. Aisenberg G, Rolston KV, Dickey BF, Kontoyiannis DP, Raad, II, Safdar A. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in cancer patients without traditional risk factors for infection, 1997-2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis ,2007;26(1):13-20.
90. Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, Franklin JC, Spelman DW. Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. J Infect, 2002;45(1):47-53.
91. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Park C, Chun HS, Park YJ, 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.
92. Chung HS, Hong SG, Lee Y, Kim M, Yong D, Jeong SH, et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from a Korean tertiary care hospital. Yonsei Med J. 2012;53(2):439-41.
93. Cho SY, Kang CI, Kim J, Ha YE, Chung DR, Lee NY, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? Antimicrob Agents Chemother, 2014;58(1):581-3.
94. Chung HS, Hong SG, Kim YR, Shin KS, Whang DH, Ahn JY, 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.

95. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GK. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2005;51(1):39-43.
96. 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 Agent Chemother, 2010;54(6):2735-7.
97. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. J Antimicrob Chemother, 2009;34(1):8 e1-9.
98. Liaw SJ, Teng LJ, Hsueh PR, Ho SW, Luh KT. In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. Journal of the Formosan Medical Association , 2002;101(7):495-501.
99. Church D, Lloyd T, Peirano G, Pitout J. Antimicrobial susceptibility and combination testing of invasive *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. Scand J Infect Dis, 2013;45(4):265-70.
100. Hu LF, Gao LP, Ye Y, Chen X, Zhou XT, Yang HF, et al. Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. J Chemother , 2014;26(5):282-6.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dilek Karamanlıoğlu

Doğum yeri ve Tarihi: Balıkesir 10.04.1983

Eğitim:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı/ Ankara

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi / Bursa

Hasan Basri Çantay Lisesi/Balıkesir

Mehmetçik İlköğretim Okulu/Balıkesir

Ovabayındır Köyü İlkokulu/Balıkesir

Yabancı Dili:

İngilizce

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Febril nötropeni çalışma grubu (FEN)
2. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
3. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)
4. Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Katıldığı Eğitim Toplantıları

1. Klinikte Stafilokoklar, 27-28 Kasım 2010, İstanbul
3. 6.Febril Nötropeni Eğitim Kursu 21-22 Nisan 2012 -İstanbul
4. Enfeksiyon dünyası Çalıştayı 20-23 Mart 2014-Ankara
5. 2.Ulusal Erişkin Bağışıklama Simpozyumu 6-7 Aralık 2014 -İstanbul
6. 14.Ultrasonografi Eşliğinde Uygulamalı Karaciğer Biyopsi Kursu 4 Eylül 2015-Mersin
7. Ekmud Enfeksiyon Akademisi 16-18 Ekim 2015- Konya

Bilimsel Yayınlar

1. Comparison of the efficacy of colistin monotherapy and colistin combination therapies in the treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* İskender Kara · Fatma Yildirim · Burcu Bilaloglu · Dilek Karamanlioglu · Esra Kayacan · Murat Dizbay · Melda Turkoglu · Gülbin Aygencel . South African Critical Care and Thoracic Societies Vol 31, No 2 (2015)
2. E-poster: Rituksimab tedavisi alanlarda Hepatit B profilaksisi; Dilek Karamanlioğlu, Murat Dizbay, Kenan Hızıl. İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 20-23 Mart 2014-Ankara
3. E-poster: Çocuklarda Kronik Hepatit B Tedavisi; Dilek Karamanlioğlu, Murat Dizbay, Kenan Hızıl. İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 20-23 Mart 2014-Ankara
4. E poster: Renal Transplantasyonlu Hastalarda Asemptomatik Bakteriüri; Dilek Karamanlioğlu, Murat Dizbay, Kenan Hızıl. İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 20-23 Mart 2014-Ankara