

Sıra Dışı bir *Stenotrophomonas maltophilia* Septik Tromboz Olgusu

62 yaşındaki kadın hasta, Ocak 2022’de yakınları tarafından konfüzyon ve bilinç bulanıklığı şikayetleri ile acil servise getirilmiştir. Hastanın geçmişinde iskemik/hipertansif kardiyomyopati, son-evre böbrek yetmezliği, kontrolsüz insülin-bağımlı diabetes mellitus, iskemik ensefalopati hastalıklarının mevcut olduğu öğrenilmiştir. Hastaya, 2018 yılında son-evre böbrek yetmezliği gelişmesi sebebiyle diyaliz tedavisi başlanmış ve diyaliz seanslarında kullanılmak amacıyla hastanın sağ juguler venine tünelli santral venöz kateter (SVK) yerleştirilmiştir. 2018’den beri çeşitli enfeksiyonlar sebebiyle acil servise başvuran hastaya, en son Aralık 2021’de *Stenotrophomonas maltophilia*’nın etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu sebebiyle levofloksasin tedavisi verilmiştir. Hastanın fizik muayenesinde genel durumunun orta-kötü olduğu, uyku halinde olduğu ve uyaranlara fiziksel yanıt vermeyip anlamsız sesler çıkararak yanıt verdiği gözlenmiştir. Hastanın vital bulguları; vücut sıcaklığı 37,5°C (↗), nabız 78 atım/dakika, tansiyon 140/80 mmHg (↗) olarak belirlenmiş, solunum sayısı 24/dakika (↗) olarak ölçülmüştür. Sistemik muayenede herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Hastanın laboratuvar sonuçları Tablo 1 ve 2’de verilmiştir (1).

Tablo 1. Hastanın tam kan sayımı testi sonuçları

Tam Kan Sayımı			
Lökosit	13.500/mm ³ ↗	MCHC	33,6 g/dL
Hemoglobin	9,5 g/dL ↘	Nötrofil %	%73 ↗
Hematokrit	%29 ↘	Lenfosit %	%23,8
Eritrosit	5,39 10 ¹² /L	Eozinofil %	%2,2
MCH	30 pg	Platalet	310.000

Kalın yazı tipi normal aralığın dışındaki değerleri ifade etmektedir.

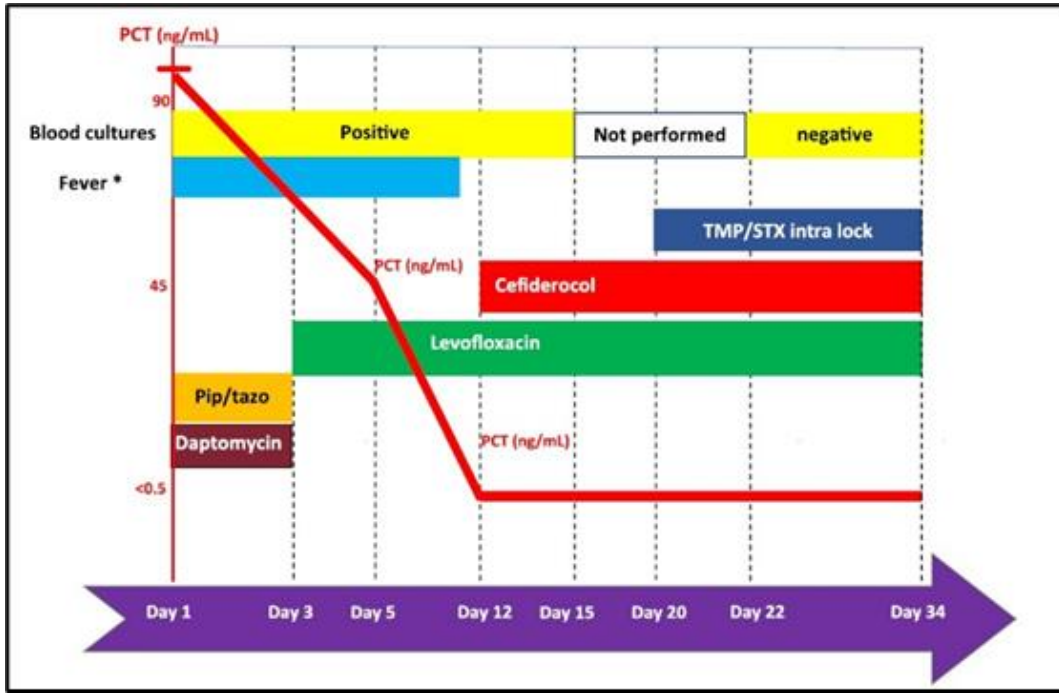
Tablo 2. Hastanın biyokimya testi sonuçları

Biyokimya			
Kreatinin	5,7 mg/dL ↗	ALT	31 IU/L
Üre		AST	28 IU/L
Serum serbest demir	45 mcg/dL ↘	ALP	173 IU/L ↗
Sodyum	141 mEq/L	Ferritin	275 mL/ng ↗
Potasyum	4,4 mmol/L	Albumin	2,8 g/dL ↘
Kalsiyum	11,4 mg/dL ↗	CRP	3,6 mg/dL ↗
Fosfor	5,3 mg/dL ↗	Prokalsitonin	93,91 ng/mL ↗

ALP, alkalen fosfataz; ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; CRP, C-reaktif protein. Kalın yazı tipi normal aralığın dışındaki değerleri ifade etmektedir.

Hastanın tam kan sayımı ve inflamatuvar belirteçlerinin olası bir enfeksiyonu düşündürmesi sebebiyle hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılmıştır. Hastadan üç set kan kültürü alınmıştır. Nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV2 pozitif saptanmıştır. Hastanın klinik seyri Şekil 1’de özetlenmiştir. Hastaya ampirik olarak piperasilin-tazobaktam (PIP-TAZ; 2,25 mg 2x1, 0,75 mg diyaliz seansından sonra) daptomisin (DAP; 48 saat aralıklı her diyaliz seansından sonra 350 mg, 72 saat aralıklı her diyaliz seansından sonra 500 mg) tedavisi

başlanmıştır. COVID-19 için çok sayıda risk faktörü göz önüne alınarak bir doz Casirivimab/imdevimab verilmiştir (1).



Şekil 1. Antibiyotik tedavisiyle beraber hastanın değerlendirmesi

Takibin 2. gününde, pozitif sinyal alınan kan kültüründeki üreme, gram boyama ile değerlendirilmiş ve kliniğe 'gram-negatif basil' olarak bildirim yapılmıştır. Takibin 3. gününde kan kültüründeki üremenin *S. maltophilia* olarak tanımlanmasından sonra ampirik PIP-TAZ ve DAP tedavisi sonlandırılıp, levofloksasin (IV; yükleme dozu: 750 mg, idame dozu: 500 mg 48 saatte bir) tedavisine geçilmiştir. İzolatın antibiyotiklere duyarlılığı MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, Inc., Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) ile çalışılmış ve EUCAST'e göre yorumlanmıştır. Takibin 4.gününde sonuçlanmıştır (Tablo 3). Hastanın takibinin 5. ve 12.günleri arasında (levofloksasin tedavisinin 2.-9. günleri) hastada ateş izlenmemiş ancak takip kan kültürlerinin tümünde *S. maltophilia* üremesi devam etmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarından sefiderokole duyarlılığın test edilmesi istenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarından sonuç, sefiderokolün tedavide kullanılabileceği yönünde bildirilmiştir.

Tablo 3. *S. maltophilia* antibiyotik duyarlılık testi sonuçları

Test edilen antibiyotikler	MİK (mg/L)	Dutarlılık Testi Sonucu*
Seftazidim	>32	R
Levofloksasin	2	I
Minosiklin	≤2	YK
Trimetoprim/sülfametoksazol	≤1/19	S
Sefiderokol (disk difüzyon)	25 mm	S*

MİK, minimum inhibitör konsantrasyon; R, dirençli; S, duyarlı; I, Duyarlı, yüksek doz; YK, yetersiz kanıt

* Yorumlu ancak S, I veya R kategorizasyonunun belirtilmediği bir MİK rapor edilebilir. Açıklama cevaplar bölümünde yer almaktadır.

Bunun üzerine levofloksasin tedavisinin 9. gününde tedaviye sefiderokol (IV, 0,75 g, 2x1) eklenmiştir. Sonraki günlerde hastanın genel durumunda iyileşme, bilinç durumunda düzelme ve inflamatuvar belirteçlerde (CRP, prokalsitonin) düşme izlenmiştir. 17. günde sefiderokol uygulamasından önce ve 3 saat sonra yapılan serum bakterisidal test titreleri sırasıyla 1:8 ve 1:64 bulunmuştur.

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT anjiyografi) incelemesinde, hastanın SVK'sının bulunduğu sağ juguler vende masif tromboz sebebiyle ciddi daralma olduğu tespit edilmiştir. SVK'nın çıkarılması durumunda hastanın diğer damarlarına SVK yerleştirmenin mümkün olmadığına konsültasyon hekimi tarafından belirtilmesi üzerine, mevcut SVK'nın korunmasına karar verilmiştir. Takibin 20. gününde (levofloksasin, 17. gün; sefiderokol, 10. gün) TMP-SXT (her diyaliz seansından sonra 10 mg/mL) ve 100 ünite/mL heparin antibiyotik kilit tedavisi başlanmıştır. Takibin 22. gününden itibaren takip kan kültüründe üreme olmaması ve genel durumunun iyi olması üzerine ilerleyen günlerde takip kan kültürü alınmamıştır. Kilit tedavisi sonrası yapılan BT-anjiyografi kontrolünde, SVK'de izlenen septik trombozun kaybolduğu izlenmiştir. Hasta takibin 30. gününde minosiklin (PO, ilk doz: 200 mg, sonraki dozlar: 100 mg, 2x1) ve TMP-SXT ve 100 ünite/mL heparin profilaktik kilit tedavisi düzenlenerek taburcu edilmiştir. Altı aylık takip süresince enfeksiyon relapsına dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. 30. günde nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV2 negatif çıkmıştır (1).

SORULAR

1. Mikrobiyoloji laboratuvarından sefiderokole duyarlılığın test edilmesi istenmiştir. Sefiderokol duyarlılığı EUCAST'e göre nasıl test edilir?
2. Hastaya ampirik olarak piperasilin-tazobaktam tedavisi verilirken kan kültüründeki üremenin *S. maltophilia* olarak tanımlanmasından sonra, PIP-TAZ tedavisinin sonlandırılıp yerine levofloksasin verilmesinin nedeni nedir?
3. *S. maltophilia*'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde hangi antibiyotikler kullanılabilir?
4. Sefiderokolün etki mekanizması nedir? Hangi enfeksiyonların tedavisinde kullanımı önerilmektedir?
5. *S. maltophilia*'nın antibiyotiklere duyarlılığının belirlenmesinde otomatize sistemler uygun bir yöntem midir?
6. Tablo 3'de duyarlılık sonucu verilen antibiyotiklerden hangisi/hangilerinin EUCAST'de karşılığı sanal "ölçek dışı" sınır değerdir?
7. Tablo 3'de duyarlılık sonucu verilen antibiyotiklerden hangilerinin EUCAST'de sınır değerleri yoktur ve duyarlı/artmış dozda duyarlı/dirençli olarak rapor edilemez?

CEVAPLAR

1. *S. maltophilia*'da EUCAST Klinik Sınır Değer tablolarında sefiderokol için yetersiz kanıt yazmaktadır. Sıvı mikrodilüsyon ile MİK saptanması demir içermeyen Mueller-Hinton buyyonda yapılmalı ve özel yorumlama kriterlerine uyulmalıdır. Testin yapılışı ve yorumu için bkz. <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>. Sefiderokol 30 µg diski için zon çapı ≥ 20 mm, FK-FD sınır değeri olan $S \leq 2$ mg/L'nin altındaki MİK değerlerine karşılık gelmektedir. Olguda disk difüzyon yöntemi ile inhibisyonun zon çapı 25 mm bulunmuştur. $S \leq 2$ mg/L'lik FK-FD sınır değerinin altındaki MİK değerine karşılık geldiğinden klinik kullanımı önerilir (2).
2. *S. maltophilia*'da ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, seftriakson,

sefotaksim, aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem, aminoglikozitler, trimetoprim ve tetrasiklin dirençli olması beklenen fenotipler arasında yer aldığından piperasilin-tazobaktam tedavisi sonlandırılmıştır (3). B-laktam sınıfı antibiyotiklere doğal dirençli olmasından L1 metallo β -laktamaz ve L2 serin β -laktamaz enzimi sorumludur. L1 metallo β -laktamaz enzimi penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri parçalar; L2 serin β -laktamaz enzimi ağırlıklı olarak sefalosporinleri ve aztreonamı parçalar. Bakteri dış membranının geçirgenliğinin az olması, dışa atım pompaları ve AAC(6')-Iz aminoglikozit modifiye edici enzim bakterinin aminoglikozitlere doğal dirençli olmasını sağlar (3, 4).

3. *S. maltophilia*'nın etken olduğu enfeksiyonların tedavisi, bakterinin birçok antibiyotik sınıfına karşı doğal dirençli olması nedeniyle oldukça zordur. Hafif ve orta-ağır enfeksiyonlarda tedavi yaklaşımı değişmektedir. Hafif enfeksiyonlarda monoterapi ile tedavi başarısı sağlanabilirken, orta-ağır enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Kombinasyon tedavisinde izlenebilecek iki farklı yaklaşım mevcuttur: i) En az iki aktif ajanla kombinasyon tedavisi (TMP-SXT, minosiklin/tigesiklin, sefiderokol veya levofloksasin); ii) Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyon tedavisi (5).
4. Sefiderokol, gram-negatif bakterilerin (özellikle karbapenem-dirençli) etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak amacıyla geliştirilen, yeni bir siderofor sefalosporindir. Bakteri hücresinin içine aktif taşımayla (reseptör-aracılı demir transport sistemleri) ve pasif taşımayla (dış hücre membranındaki porin kanalları) girer. Hücre içine girdikten sonra diğer sefalosporinler gibi penisilin bağlayan proteinlere bağlanır ve peptidoglikan hücre duvar biyosentezini inhibe ederek hücre ölümüne yol açar. Sefiderokol, Avrupa'da tedavi seçeneği sınırlı, aerobik gram-negatif basil kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde önerilirken; Amerika Birleşik Devletleri'nde komplike idrar yolu enfeksiyonları, hastane kaynaklı pnömoni, ventilatör kaynaklı pnömoni olgularında kullanılmaktadır (6).
5. Otomatize sistemlerle yapılan *S. maltophilia*'nın antibiyotik duyarlılık testlerinde, yüksek oranda hatalar gözlenebileceğinden laboratuvarların dikkatli olması önerilmektedir. Örneğin MicroScan WalkAway sisteminde trimetoprim-sülfametoksazol için kategorik uyum %98,1, esansiyel uyum %76,9 ve çok büyük hata oranı %22,2, büyük hata oranı %0 olarak bildirilmiştir (7).
6. EUCAST klinik sınır değer tablosunda *S. maltophilia*'da sadece trimetoprim-sülfametoksazol için sınır değerler bulunmaktadır. "Duyarlı" kategorisinde MİK sınır değeri $\leq 0,001$ mg/L ve zon çapı sınır değeri ≥ 50 mm olarak belirtilmiştir. Bunun karşılığı ise sanal (ölçek dışı) sınır değerdir ve sokak tipi bakterileri "Duyarlı, yüksek doz (I)" olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda, suş hiçbir zaman "Duyarlı, standart dozda (S)" olarak raporlanamaz (2). EUCAST'de 2020 yılından önce trimetoprim-sülfametoksazol için farklı duyarlılık sınır değerleri bulunduğundan dolayı, olguda EUCAST'in 2020 yılından önceki klinik sınır değer tablolarına göre yorum yapılmış olabilir.
7. *S. maltophilia* için seftazidim ve levofloksasinin EUCAST'de klinik sınır değerleri yoktur ve yorumlu ancak S, I veya R kategorizasyonunun belirtilmediği bir MİK sonucu rapor edilebilir. Olguda bu antibiyotikler EUCAST *türle ilişkisiz FK/FD* sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir. Kategorize edilerek tabloda verilmiş olsa da tablonun altında bu durum açıklanmıştır. "FK/FD sınır değerleri" türe özgü sınır değerler gibi algılandığından ve türe özgü sınır değerler olmadığında kullanılabileceklerinin sanılmasından dolayı 2024 yılında FK/FD sınır değerleri kaldırılmıştır (2). Bunun yerine EUCAST sınır değerler olmadığında yapılacaklar ile ilgili bir kılavuz yayınlanmıştır (8). Minosiklin duyarlılığı da bu klavuza göre değerlendirilebilir.

OLGUNUN ÖNEMİ: *S. maltophilia* özellikle nötropenik ve geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalan hastalarda hastane kaynaklı pnömoni ve bakteriyemiye neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Son yıllarda şiddetli SARS-CoV2 hastalığıyla da ilişkilendirilmiştir. Olguda intravenöz kombine sefidierokol ve levofloksasin tedavisiyle iyileşen, sıra dışı bir *S. maltophilia* septik tromboz vakası tanımlanmıştır. Yüksek serum bakterisidal test titreleri, verilen tedavinin bu kadar ciddi bir enfeksiyona karşı etki potansiyelinin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Medioli F, Casali E, Viscido A, Pistolesi V, Venditti M, Oliva A. First case of persistent *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia due to septic thrombosis successfully treated with a cefiderocol-containing regimen. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023; 34:5-8. doi: 10.1016/j.jgar.2023.05.013.
2. EUCAST. 2024. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
3. EUCAST. Expected Resistant Phenotypes Version 1.1 March 2022 [Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2022/Expected_Resistant_Phenotypes_v1.1_20220325.pdf].
4. Liu J, Xiang Y, Zhang Y. *Stenotrophomonas maltophilia*: An Urgent Threat with Increasing Antibiotic Resistance. *Curr Microbiol*. 2023;81(1):6. doi: 10.1007/s00284-023-03524-5.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2023:ciad428.
6. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(6):1662-9.
7. Khan A, Arias CA, Abbott A, Dien Bard J, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol*. 2021;59(9):e0065421. doi: 10.1128/JCM.00654-21.
8. EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables. 2024.