



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA'NİN NEDEN OLDUĞU
BAKTERİYEMİLERDE TEDAVİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZİ

Dr. Tekin TUNÇEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**STENOTROPHOMONAS MALTOPHİLİA'NIN NEDEN OLDUĞU
BAKTERİYEMİLERDE TEDAVİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZİ**

Dr. Tekin TUNÇEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof Dr. Emin Halis AKALIN

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nin Tarihçesi.....	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nin Morfolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri.....	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nin Virülans Faktörleri ve Enfeksiyonlarının Patogenezi.....	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ve Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	11
Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar.....	14
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	19
Direnç Mekanizmaları.....	26
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular.....	36
Tartışma ve Sonuç.....	79
Kaynaklar.....	95
Teşekkür.....	107
Özgeçmiş.....	108

ÖZET

Stenotrophomonas maltophilia son yıllarda diğer non-fermentatif gram negatif bakteriler gibi nozokomiyal enfeksiyonlarda ön plana çıkan bir bakteridir. Özellikle altta yatan hastalık, immünsüpresyon gibi risk faktörlerine sahip olan hastalarda giderek artan oranda ağır enfeksiyonlara yol açmaktadır. Hastane enfeksiyonlarında ampirik tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin bir çoğuna çeşitli direnç mekanizmaları ile direnç geliştirmiş olması tedavi seçeneklerini sınırlamakla birlikte ampirik tedavide *S. maltophilia* enfeksiyonu riskini belirlemeyi önemli kılmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavisi hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı erişkin hastalarda *S. maltophilia*'nın neden olduğu bakteriyemilerde tedavinin ve prognostik risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmada 140 bakteriyemi tanılı hasta değerlendirildi. 14. gün mortalitesi ve 30. gün mortalitesi sırası ile %32.9 (n=46) ve %45.7 (n=64) olarak saptandı. 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, Pittsburg bakteriyemi skorunun ≥ 4 olması, son 1 ayda steroid kullanımı olması ve solid organ malignitesi saptandı. 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak Pittsburg bakteriyemi skorunun ≥ 4 olması saptanırken, mevcut santral kateterin çekilmesi hem 14. gün ($p < 0.001$) hem de 30. gün ($p < 0.001$) mortalitesi açısından bağımsız koruyucu faktör olarak saptandı.

S. maltophilia'nın neden olduğu enfeksiyonlarda görülen bu yüksek mortalite oranları ve bakterinin sahip olduğu direnç paterni göze alındığında, *S. maltophilia* bakteriyemisini öngörebilmek için hastalar olası risk faktörleri açısından değerlendirilmeli, kültür sonuçları elde edildiğinde başlanan tedavi en kısa zamanda modifiye edilmeli, hastada santral venöz kateter mevcutsa mümkün olan en kısa süre içinde çekilmeli veya değiştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: *S. maltophilia*, bakteriyemi, tedavi, risk faktörleri.



SUMMARY

A Retrospective Analysis of Treatment and Prognostic Factors of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia

S. maltophilia is one of the most common non-fermentative gram negative pathogens causing nosocomial infections in recent years. Patients who have risk factors like immunosuppression and underlying diseases are at high risk of having severe infections with this pathogen. Having intrinsic resistance of this bacterium to the most of the antibiotics commonly used in empiric therapy for nosocomial infections not only causes limited therapeutic options but also makes it important to assess the risk factors for this infection. Therefore, new studies are needed to investigate the treatment, epidemiology and risk factors.

The aim of this study is to assess retrospectively the treatment and prognostic risk factors of bacteremia caused by *S. maltophilia* in adult patients.

We evaluated 140 patients diagnosed with bacteremia in this study. The 14 day mortality and the 30 day mortality were 32.9% (n=46) and 45.7% (n=64) respectively. Female gender, steroid use in the last month, Pittsburgh bacteremia score ≥ 4 and solid organ malignancy were found to be the independent risk factors for 14 day mortality. Pittsburgh bacteremia score ≥ 4 was found to be the independent risk factor for 30 day mortality. Removal of the catheter was found to be the independent protective factor for both 14 and 30 day mortality ($p < 0.001$; $p < 0.001$).

Because of the high mortality rates and unique resistance pattern of this pathogen, risk factors should be evaluated to predict *S. maltophilia* bacteraemia and therapy should be immediately modified according to the blood culture results. Prompt removal of any indwelling central line catheter is important.

Key words: *S. maltophilia*, bacteremia, treatment, risk factors.



GİRİŞ

Stenotrophomonas türleri insanlar, hayvanlar, bitkiler ve cansız varlıklarda yaşamlarını sürdürebilen; toprak ve sulardan sıklıkla izole edilebilen bakterilerdir (1-3). Çevresel örneklerde sık izole edilmesinin yanında hastane ortamında da çeşitli yüzeylerde bulunabilir ve nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilirler (4-6). Toplum kökenli enfeksiyonlarda ender rastlanan, hastane kökenli enfeksiyonlarda ise özellikle son iki dekada giderek artan oranda izole edilen bakterilerdir (7-11). Hava yolu epiteli ve plastik medikal aletlerin yüzeylerine kolonize olabilme özelliklerinden dolayı yoğun bakım hastalarının mikrobiyolojik örneklerinde sık karşımıza çıkar.

Son yıllarda *Stenotrophomonas maltophilia*'nın (SM) hastanede yatan ve özellikle kritik derecede hasta olan kişilerde bakteriyemi ve pnömoniye giderek artan bir sıklıkta sebep olduğu bildirilmektedir (12-15). 1997-1999 yıllarını içeren bir sürveyans çalışmasında SM, *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra en sık izole edilen üçüncü hastane kökenli non-fermentatif gram negatif bakteri olarak saptanmıştır (16). Bakteriyemi ve pnömoni dışında sporadik olarak yara yeri, menenjit, artrit, infektif endokardit, yabancı cisim ve üriner sistem enfeksiyonu gibi birçok enfeksiyona yol açtığı bildirilmiştir (17-20). SM'nin nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavide sıklıkla kullanılan beta-laktamlar, karbapenemler ve aminoglikozidlere karşı intrinsek direnç taşıdığı ve etkin olan antimikrobiallere karşı da direnç geliştirdiği bilinmektedir (21-27).

Yapılan çalışmalarda SM'nin neden olduğu bakteriyemi olgularında kaba mortalite oranları oldukça yüksek olup %21-69 arasında değişmektedir (28). Alışılmadık direnç paterni nedeni ile ampirik tedavide öngörülebilirliğinin ve dolayısı ile uygun antibiyotik seçiminin zor olması ve bildirilen yüksek mortalite oranları yüzünden bu etkene bağlı enfeksiyonların gelişimindeki risk faktörleri kısıtlı sayıda çalışma ve hasta grubunda araştırılmış olup; malign hastalık, nütropeni, santral venöz kateter, önceki karbapenem, glikopeptid veya anti-pseudomonal sefalosporin kullanımı, son 30 günde SM izolasyonu,

uzamış yatış süresi, santral kateter dışı kullanılan yapay ürünler olarak saptanmıştır (29-32). Prognostik faktörlerin saptanabilmesi için yapılan çalışmalarda ise APACHE II skoru yüksekliği, SOFA skoru yüksekliği, trombositopeni, önceki karbapenem kullanımı, hipotansif şok, yoğun bakım ünitesi yatışı, nötropeni, *Enterococcus* spp. ile birlikte enfeksiyon etkeni olması, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi gibi faktörler kötü prognozu gösterirken, birçok çalışmada mevcut santral kateterin çekilmesinin prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (29,30,32-37). Özellikle uygun tedavinin prognoza etkisi ve SM gelişimindeki risk faktörleri yönünden farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiğinden dolayı SM enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavisi hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 2002-2016 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) ve Bakteriyoloji Laboratuvarı epicenter sistemi tarafından tespit edilen tüm *Stenotrophomonas maltophilia* bakteriyemisi olan hastalar retrospektif olarak prognostik faktörler açısından değerlendirildi. Ayrıca 1996-2010 yılları arasında yine EKK tarafından dokümanite edilmiş olan *A. baumannii* bakteriyemili hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilerek risk faktörleri açısından karşılaştırma yapıldı.

Stenotrophomonas'ların Tarihçesi

SM ilk kez 1943 yılında J. L. Edwards tarafından bir hastanın plevral sıvısından izole edilmiş ve *Bacterium bookeri* olarak isimlendirilmiştir. 1958 yılında Hugh ve Leifson tarafından bir kanser hastasının oral sürüntü örneğinden izole edildiğinde *Pseudomonas*'ın yeni bir türü olarak *Pseudomonas maltophilia* ismini almıştır (38-40). 1981 yılına gelindiğinde ise Swings ve ark. *P. maltophilia*'nın rRNA sistron analizlerine göre *Pseudomonas* cinsinden guanin-sitozin içeriği, hücresel enzimler, yağ asitleri, ubikinon ve çoğalma karakteristikleri yönünden farklılıklar gösterdiğini bildirip *Xanthomonas* cinsi içinde *Xanthomonas maltophilia* olarak isimlendirilmesi gerektiği önerisinde bulunmuşlardır (41). Ancak daha sonraki çalışmalarında gösterdikleri farklı sonuçların da katkısı ile bu öneri resmi olarak kabul görmemiştir (42). Nihayet 90'lı yılların başında DNA-rRNA hibridizasyon ve 16s rRNA gen sekanslamalarının sonucunda ayrı bir cins ve bu cinsin içerdiği tek tür olarak *S. maltophilia* ismi kabul görmüştür (43). Yapısal ve biyokimyasal özellikleri ile tanımlanması ve sınıflandırılması karmaşık süreçlerden geçmiş olup bu süreçte bakteri *Pseudomonas melanogena*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Alcaligenes faecalis* gibi isimlerle anılmıştır (42). İçerdiği genetik heterojenite ve farklı özelliklerinden dolayı halen taksonomisi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Bu güne kadar SM dışında kabul görmüş veya onay bekleyen 13 farklı tür bildirilmiş olup bunlar; *S. acidaminiphila*, *S. africana*, *S. chelatiphaga*, *S. daejeonensis*, *S. dokdonensis*, *S. gingsengisoli*, *S. humi*, *S. koreensis*, *S. nitritireducens*, *S. pavanii*, *S. rhizophila*, *S. terrae*, *S. tumulicola*'dır (44,45). Bu türler çeşitli çevresel örneklerden izole edilmiş, aralarında insan patojeni olan tür bildirilmemiştir (45).

16s rRNA sekanslama çalışmaları ile klinik ve çevresel izolatlar A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılmış olup, klinik izolatlar büyük oranda ilk iki gruba dahil edilmiştir. A grubu görece yüksek homoloji gösterirken B grubu daha heterojen bir yapıdadır (46). Bergey'in sistematik bakteriyolojik sınıflandırmasına göre *Stenotrophomonas maltophilia*, Bacteria aleminin, Protobacteria bölümü, Gammoprotobacteria sınıfı, Xanthomonadales takımı,

Xanthomonadaceae ailesi, *Stenotrophomonas* cinsi içerisinde yer almaktadır (47).

***S. maltophilia*'nın Morfolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri**

Stenotrophomonas maltophilia (*Stenos*, Yunanca dar; *trophos*, Yunanca beslenen; *monas*, Yunanca, bir birim; kısıtlı madde ile beslenen tek hücreli canlı; *malt*, eski İngilizce, malt; *philos*, Yunanca, arkadaş; malt arkadaş) 0.5-1.5 µm uzunluğunda düz veya hafif kıvrımlı spor oluşturmeyen gram negatif non-fermentatif bir basildir. Glukozu fermante etmez, klinik izolatların çoğu oksidaz negatif katalaz pozitifdir. Maltoz, selobiyoz ve laktoz gibi disakkaritleri tek karbon ve enerji kaynağı olarak kullanır. Ekstrasellüler DNase pozitifdir. Polar flagellaları ile hareketlidir. Basit besiyerinde üreyebilir ve kanlı agarda küçük soluk sarı, gri-yeşil bazen hafif mukoid koloniler oluşturur. Nord ve ark. (48) 31 suşun 11'inde beta-hemoliz saptamış olsa da bakterinin genel olarak beta hemoliz yapmadığı kabul edilir. Basit besiyerinde bazı suşlar kahverengimsi renk değişikliği gösterebilir. Bu fenomenin ekstrasellüler ürünlerin yaptığı ikincil kimyasal reaksiyonlara bağlı olduğu ve suşlar 42 derecede inkübe edildiğinde daha net görüldüğü belirtilmiştir.

SM zorunlu aeroptur ve 5-40 derece aralığında üreyebilir. Optimum üreme ısı 30-35 derece aralıdır. Klinik örneklerin rutin olarak çalışıldığı 35-37 derecelik sıcaklıklarda yanlış negatiflik ve aminoglikozidlere yanlış duyarlı sonuçların saptanabileceği bildirilmiştir (46). Çoğu suş çoğalmak için metiyonin ve sistein kullanır (42). Tüm bu metabolik özellikler çevrede yaygın olarak bulunan *Stenotrophomonas* suşlarında değişkenlik gösterebilir (49). *S. maltophilia*'nın bazı biyokimyasal ve mikrobiyolojik reaksiyonları Tablo-1'de gösterilmiştir (42).

Tablo-1: *S. maltophilia*'nın biyokimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri

Test adı	Reaksiyon *	
İndofenol oksidaz	-	
Katalaz	+	
İndol	-	
Lizin dekarboksilaz	+	
Ornitin dekarboksilaz	-	
Metilen kırmızısı	-	
Voges- Proskauer	-	
Hidrojen sülfid	-	
Nitratın nitrite indirgenmesi	V	
Sitrat	V	
Fenilalanin deaminaz	-	
B-Galaktozidaz	V	
Üreme Isısı	5°C	-
	18°C	+
	37°C	+
Hareket	18°C	+
	37°C	-
Hidroliz	Eskulin	+
	Jelatin	+
	Tween 80	+
	DNA	+
	Nişasta	-
	Üre	-
Çoğalması için kullandığı karbon kaynağı	Adonitol	-
	Arabinoz	-
	B-Hidroksibütirat	-
	Selobiyoz	V
	Dulsitol	-
	Glukoz	+
	Fruktoz	V
	Galaktoz	V
	Mannitol	-
	Mannoz	V
	Ramnoz	-
	Salisin	-
	Sorbitol	-
Trehaloz	-	

*+,>%85 suş pozitif; v, %16-84 suş pozitif; -,≤%15 suş pozitif.

SM'nin metabolik açıdan kısmen inaktif olduğu başlarda düşünülse de özellikle çevresel örneklerden elde edilen suşların alışılmadık endüstriyel maddeleri metabolize edebildikleri saptanmış ve bu açıdan biyodegradasyon ve biyoteknoloji alanlarında bu bakteri ile ilgili çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır (50). Bakterinin metabolize ettiği gösterilen bazı maddeler; streptomisin, keratin, RDX, monosiklik hidrokarbonlar, atrazin, geosmin, *p*-nitrofenol, stirendir (49).

SM suşları arasındaki genetik ve metabolik çeşitliliğin sonucu olarak bu bakterinin doğada biyodegradasyon yanında hayvan ve böcek patojenliği, bitki büyümesini hızlandırma, bitki iyileştirme, biyokontrol, yeni biyoaktif bileşenleri ve nanopartikülleri sentezleme gibi özellikleri olması son yıllarda birçok bilimsel disiplinin çalışma yaptığı gizemli bir bakteri olmasını sağlamıştır (49).

İzolasyon

SM'nin katı besiyerlerinde ilk izolasyonu toprak ve rizosferden alınan örneklerde selektif XMSM besiyerinde gerçekleştirilmiştir (1). XMSM besiyeri en az altı antibakteriyal ajan, iki antifungal ajan, maltoz ve sarı halo içeren turuncu kolonilerin izlenebilmesi için bir indikatör sistem (bromotimol mavisi) içerir. Hazırlaması zaman alıcı, zahmetli ve maliyetli olduğundan, ayrıca özellikle çevresel örneklemelerde düşük seçicilik gösterdiğinden Kerr ve ark. (51) vankomisin, imipenem, amfoterisin B içeren selektif besiyerinin (VIA) SM izolasyonunda klinik ve çevresel örneklerde tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

SM klinik laboratuvarlara gelen örneklerden izole edilen en sık üçüncü non-fermentatif gram negatif basildir (16). Laboratuvarlarda sık kullanılan kanlı agar, McConkey besiyeri, eozin metilen blue agar gibi besiyerlerinde ürerler. Kanlı agarda üreme sonrası güçlü bir amonyak kokusu oluşur (52).

SM türlerinin beslenme spektrumu çok dar olduğundan karbon (C) kaynaklarına bağlı zenginleştirme yöntemleri kullanmak mümkün değildir.

Maltoz, laktoz ve sellobiyoz gibi bazı C kaynakları diğer aerobik Pseudomonad türleri tarafından kullanılmaz, ancak bu zenginleştirme yönteminde ise doğal numunelerde bulunan birçok başka mikroorganizma bu substratları kullanabildiği için yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Çoğu suş metiyonin ve sistin gibi aminoasitlere büyüme faktörü olarak ihtiyaç duyduğundan bakterinin direkt izolasyonu Trypticase Soya Agar ve Brain Heart Infusion Agar gibi kompleks besiyerlerinde sağlanabilir (53). Moore ve ark. (54) ayrıca selektif bir besiyerini SM gibi gram negatif bakterileri hızlı bir şekilde izole etmek için başarı ile kullandıklarını bildirmişlerdir. SM'nin identifikasyonunda gerekli olabilecek testler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: SM'nin identifikasyonundaki belirteçler (53)

Özellik	Tipik fenotip
Metiyonin ihtiyacı	+
Oksidaz reaksiyonu	-
Nitratın azot kaynağı olarak kullanımı	-
Laktozda üreme	+
Maltozda üreme	+
L-Aspartatta üreme	-
B-Hidroksibütiratta üreme	-
Glutaratta üreme	-
Gliserolde üreme	-
Sellobiyozda üreme	+

Ancak kültür bazlı identifikasyonlar tanıda gecikmeye ve yanlış pozitifliklere yol açabilir. Emanuela ve ark. (55) SM K279a suşunun önceden elde edilmiş tüm DNA sekanslarını kullanarak hızlı ve etkin PCR bazlı tanı protokolleri geliştirmişlerdir. 5-plex real-time PCR nucleic acid diagnostic assay (NAD)'in SM'yi kontamine su kaynaklarında beş saatin altında bir sürede kantitatif olarak saptadığı gösterilmiştir (56). Yang ve ark. (57) ise klinik örneklerde "loop-mediated isothermal amplification (LAMP)" metodu ile metallo-b-laktamaz (*blaL1*) enzimini geleneksel PCR tekniğinden yüz kat

sensitif olarak altmış dakikanın altında bir sürede saptadıklarını bildirmişler ve hızlı tanıda kullanılabileceğini desteklemişlerdir. Yeni bir peptid nükleik asit (PNA) probu ile floresans in situ hibridizasyon (FISH) tekniği kullanılarak RAPD/NAD/multiplex PCR gibi DNA probu bazlı tekniklere göre daha spesifik ve sensitif olarak tanıya gidilebileceği gösterilmiştir (58). PNA probunun ayrıca boyut olarak küçük olması, bağlanma gücünün daha fazla olması, hücrelerin ve biyofilm tabakasının içine penetrasyonunun daha gelişmiş olması ve klinik izolatlarda bulanabilen bakteriyel endonükleazlardan etkilenmemesi, DNA probuna göre diğer avantajları olarak bildirilmiştir (59). Tüm bu gelişmelere rağmen maliyet etkinlik açısından çoğu merkezde seçilmiş tanı protokolü olarak standart kan kültürleri tercih edilmektedir (49). Selektif besiyerleri özellikle çevresel örneklemelede, klinikte ise kistik fibrozlu (KF) hastaların solunum yolları gibi steril olmayan örneklerden daha sensitif bir şekilde izolasyon sağlayabilir (60). PCR gibi tekniklerin tanı amaçlı kullanımları ise halen daha ileri araştırmalar gerektirmektedir (60,61). Ayrıca geleneksel yöntemi hızlandırıcı olarak Bactec, API ve VITEK gibi ticari biyokimyasal sistemler kullanılabilmektedir (42).

***S. maltophilia*'nın Virülans Faktörleri ve Enfeksiyonlarının Patogenezi**

SM'nin kolonizasyon – enfeksiyon ayrımının zor yapılması, hayvan modellerinde enfeksiyon oluşturmaması ve sağlıklı kişilerde enfeksiyon bildirilmemesinden dolayı virülansı düşük bir bakteri olarak kabul edilmektedir (42). Ancak risk faktörü olan hastalarda başta bakteriyemi ve pnömoni olmak üzere invazif ve mortal seyreden enfeksiyonlara sebep gösterilmesi son iki dekatta arttığından bu bakterinin o kadar da masum olmadığı söylenebilir (62). Fırsatçı patojen olarak kabul edilen bu bakteri ile enfeksiyona zemin hazırlayan risk faktörleri arasında hematolojik malignite, solid organ tümörü, nötropeni, santral venöz kateter, önceki karbapenem, glikopeptid veya anti-pseudomonal sefalosporin kullanımı, son 30 günde SM izolasyonu, uzamış

yatış süresi, santral kateter dışı kullanılan yapay ürünler, önceki kemoterapi ve önceki steroid tedavisi sayılabilir (20,29-31,63).

SM enfeksiyonlarının patogeneğinde rol oynayabileceği düşünölen ekstrasellöler enzimler tanımlanmıştır. Bunlar DNase, RNase, fibrinolizin, lipazlar, proteaz, jelatinaz ve elastaz enzimleridir (42). SM enfeksiyonu sonucu ölen hastaların histopatolojik incelemelerinde akciğerlerde, ince barsaklarda ve subklavyen arterde ciddi lezyonlarla giden masif hemorajik süreçler tanımlanması sonrası; Windhorst ve ark. (64) *Stm Pr1* geninin kodladığı proteaz enziminin kollajen, fibronektin ve fibrinojen yapılarının içerdiği proteinleri parçalayarak lokal doku hasarlarına ve hemorajiye yol açtığını göstermiştir. Klinik ve çevresel örneklerden izole edilen 52 suşun hepsinin proteaz ve elastaz sentezlediği; DNase, lipaz ve fibrinolizinin çevresel suşlarda 20°C'de sentezlenirken klinik örneklerde bu enzimlerin daha çok 37°C'de sentezlendiği saptanmıştır (65).

SM'nin hem çevresel hem klinik izolatları çeşitli yapıdaki plastik yüzeylere yapışma özelliği gösterir (66). Teflon ve cam yapılara da adezyon yeteneği bildirilmiştir (67). SM'nin bu adezyon özelliği fizyolojik pH'da yüzeyinin pozitif yüklü olması (bahsedilen materyaller negatif yüklü), flajella ve fimbria yapılarından ileri gelmektedir (68,69). Özellikle yabancı cisim yüzeyleri yanında hava yolu epiteline yapışmasından sorumlu spesifik fimbria (SMF-1)'nin 37°C civarında üretildiği saptanmıştır (68). SM havayolu epitellerine en az *P.aeruginosa* kadar bağlanır ve hücre bağlantılarında kümelenir (70). Ancak *P. aeruginosa*'da ve diğer birçok gram negatif bakteride bulunan ve konaktaki sitoskeletal yapılarla olan ilişkiyi düzenleyen tip III sekresyon genleri eksik olduğu için epitel bariyerini geçemediği, bu yüzden invazif özelliklerinin çok gelişmediği iddia edilmiştir (69).

Biyofilm yapımı hem monokültürlerde hem de diğer türlerle birlikte SM'nin patogeneğinde önemli bir özelliğidir (71). Biyofilmin yararı bakteriye fagositoza ve antibiyotiklere karşı direnç artışı sağlamasıdır (72). SM akciğerlerde ve hastane ortamında hasta ile doğrudan veya dolaylı olarak temas edebilecek su tesisatında, lavabolarda, respiratuvar tüplerinde,

kateterlerde, diyaliz ekipmanlarında, dental aspirasyon borularında ve musluklarda biyofilm oluşturabilir (73).

LPS yapısının birçok gram negatif bakteride virülansta rol aldığı bilindiğinden SM'de de çalışmalar yapılmıştır. Hayvan modelinde ve insan serumunda yapılan bir çalışmada dış membran lipopolisakkarit yapısının kolonizasyon oluşturmada ve kompleman aracılıklı hücre ölümüne karşı dirençte rol aldığı savunulmuştur (74).

İmmünostimülan etkiler ile SM'nin insan vücuduna verdiği zarar özellikle alt sonum yolu enfeksiyonlarında gösterilmiştir. Periferik kandaki monositlerin ve alveolar makrofajların SM dış membranındaki LPS'nin Lipid A bileşeni tarafından uyarılması ile sentezlenen TNF-alfa havayolu inflamasyonunda önemli rol oynar (69,75). SM ayrıca IL-8 sentezini uyararak akciğerlere polimorf nüveli lökosit (PNL) göçünü artırır (69). Aynı çalışmada KF hastalarında SM'nin nonopsonik fagositoz için ligand görevi gören flagellaların ekspresyonunu azaltarak konak savunmasından kaçtığı (immün evazyon) ve böylece KF hastalarının havayollarına adapte olduğu gösterilmiştir. Ancak farklı bir çalışmada flagella ekspresyonu baskılanan SM'nin hücrelere adezyon yeteneğinin azaldığı da saptanmıştır (73).

Birçok gram negatif bakteride dış membran vezikülleri (OMV) tanımlanmış olup, bunların besin sağlanması, diğer mikroorganizmalarla savaş, biyofilm oluşturma, antibiyotik direnci, horizontal gen transferi, immünmodülasyon, konak hücrelere adezyon ve türler arası iletişim gibi çeşitli görevleri olduğu veya olabileceği düşünülmektedir. SM OMV'leri ile yapılan bir çalışmada görece düşük doz OMV'ye maruz kalan akciğer epitel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salındığı raporlanmıştır (62).

Fouhy ve ark. SM'ye genetik olarak yakın olan bitki patojenleri *Xanthomonas campestris* ve *Xylella fastidiosa*'da bulunan ve ekstrasellüler virülans faktör salınımı, antibiyotik direnci, biyofilm oluşumu ve adezyon özelliklerini kontrol ettiği bilinen bir sinyal sistemi (Quorum Sensing) olan Çözünebilir Sinyal Faktörü (DSF)'nü SM'de araştırmışlar ve *rpfF* mutant suşlarda azalmış ekstrasellüler proteaz düzeyleri, değişmiş lipopolisakkarit

yapı, değişik yapıdaki antibiyotiklere ve ağır metallere karşı azalmış direnç ve azalmış biyofilm yeteneğini göstermişlerdir (76).

Demir konsantrasyonlarının azaldığı ortamlarda ise SM'nin biyofilm yapısının kalınlaşıp biyokütlesinin ve DSF düzeylerinin arttığı saptandığından, demir düzeylerinin virölansı kontrol ettiği düşünölmüştür (77).

***Stenotrophomonas maltophilia* ve Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi**

Çok az miktarda besin kaynağına ihtiyaç duymasından dolayı SM doğada yaygın olarak bulunan bir bakteridir. Özellikle nemli ortamlardan olmak üzere hastane ve hastane dışı birçok yerden izole edilmiştir. İzole edildiği yerler arasında toprak, bitki kökleri, çeşitli hayvanlar, omurgasız canlılar, atık su tesisleri, lavabo giderleri, göller, nehirler, yıkanmış salatalar, hemodiyaliz sıvısı ve diyalizat örnekleri, musluklar, musluk suları, kapalı şişe suları, kontamine klorheksidinli topikal antiseptikler, el sabunları, kontakt lens solüsyonları, buz makinaları, iv kanüller, prostetik cihazlar ve KF hastalarının ev tipi nebulizerleri ile hastane nebulizerleri sayılabilir (73). SM içme sularına uygulanan filtrasyon-ters osmoz-UV maruziyeti-deiyonizasyon gibi işlemlere dirençlidir (73). Özellikle bazı diğer bakterilerin yaptığı gibi besinsizlik ve stres durumlarında enerji tasarrufu sağlamak için sulu ortamlarda bakteri 0.1-0.2 µm boyutunda ultra mikro hücreler (UMC) oluşturur. UMC ve biyofilm yapıları 0.2 µm'lik filtrelerden geçebilir (78) ve uygun koşullarda immünsüpresif hastalarda enfeksiyon oluşturma yeteneğindedirler (73).

SM insan kalıcı florasında bulunmaz ancak çevrede yaygın olduğundan doğrudan temas ile immünsüprese hastalarda ve hastane ortamında insan geçici florası olarak özellikle solunum yolu ve gastrointestinal sistem florasında saptanabilir (3). İnsan derisi, dışkı ve oral sürüntü örnekleri farklı popölasyonlarda çalışılmış ve farklı sonuçlar alınmıştır. Hastane dışında ishali olan 128 hastanın 14'ünde (%10.9) SM selektif besiyeri ile izole edilmiştir (42). Hematolojik malignitesi olan 12 kişilik

küçük bir çalışma grubunda ise fekal taşıyıcılık %33 olarak saptanırken kontrol grubundaki 69 kişiden sadece 2'sinde (%2.9) taşıyıcılık saptanmıştır (42). Nozokomiyal salgın esnasında sağlık çalışanlarının ellerinde bakteriye rastlanmıştır (42). Yapılan çalışmalarda deri ve vajinal sürüntülerde bakteriye rastlanmamıştır (42).

Hastane sürveyanslarında bakterinin görülme sıklığı merkezden merkeze ve yıllara göre değişmekle birlikte İngiltere ve Galler'de 2000-2006 yılları arasında kan izolatları %93'lük bir artışla yıllık 773 olguya; Tayvan'da 3. basamak bir merkezde 1999-2004 arasında 100000 taburculuk başına %83'lük bir artışla 5.3'ten 9.8'e yükselirken; Almanya'daki bir çalışmada 2001-2004 yıllarında SM'ye bağlı enfeksiyonların bazı birimlerde artarken bazılarında düşüş olduğu bildirilmiştir (3). Dizbay ve ark. (79) ise 2003-2007 yılları arasında SM enfeksiyonu insidansını 1000 hasta kabulüne karşılık 0.6 olarak bulmuş ve anlamlı insidans artışı saptamamışlardır. Ulu ve ark. (15) 2007-2001 yılları arasında yoğun bakım hastalarındaki enfeksiyon hızının toplamda 0.32/1000 hasta günü olduğunu ve hızın yıllar içinde azaldığını bildirmişlerdir.

Toplum kaynaklı deri, yumuşak doku ve sepsis gibi enfeksiyonlar risk faktörü olan hastalarda bildirilmekle birlikte çevresel maruziyet kaynak olarak gösterilmiştir (73). Nozokomiyal enfeksiyonlarda ise kaynak-bulaş rotasını saptayabilmek için serotiplendirme, piroliz kütle spektrometresi, biyotiplendirme, ribotiplendirme, pulse-field jel elektroforezi ve random amplifiye polimorfik DNA analizi (RAPD) gibi yöntemler kullanılmış olup hastane suları, dezenfektan solüsyonları ve bir çalışmada sağlık çalışanı elleri kaynak olarak gösterilmiştir (11). Diğer çalışmalarda ise çevresel kaynak saptanamamış ve salgın belli bir kaynaktan tek bir organizmaya atfedilememiştir (80,81). Hastane izolatlarında yapılan epidemiyoloji çalışmalarında suşlar arasında saptanan genetik heterojenite hastaların hastaneye geldiklerinde bu bakteri ile kolonize olduklarını ve geniş spektrumlu antibiyotiklere maruziyet sonrası bakterinin aşırı çoğalarak enfeksiyon veya kültür edilebilir kolonizasyonun geliştiğini düşündürmüştür (46). Nozokomiyal SM yayılımında çapraz kontaminasyon genel olarak göz

ardı edilse de yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada üç farklı moleküler teknik ile çapraz-kontaminasyon ile enfeksiyon geliştiği saptanmıştır (82). Kontamine diyalizat sıvıları ile enfeksiyonlar gelişebilir ve SM'ye bağlı endotoksin benzeri moleküller ile diyaliz sırasında pirojenik reaksiyonlar görülebilir (83,84).

Sodyum hipoklorid bakteriyel biyofilm tabaka oluşumunu azaltmada kullanılır. Ancak SM sodyum hipoklorid ile temizlenmiş aspirasyon tüplerinde üremeye devam edebilir. Brooke (73) otomatik temizleme cihazlarının aspirasyon tüplerinin temizliğinde üstün olduğunu göstermiştir. SM'nin klinik ve çevresel izolatları metallere karşı yüksek direnç gösterir, bu yüzden gümüş içeren antiseptiklere karşı dirençlidir ve yine içerdiği *qacEΔ1* geni sayesinde dörtlü amonyum bileşikleri içeren antiseptiklere karşı da dirençlidir (85). Elektronik mekanik ventilatörlerin sıcaklık sensörlerinin SM ile kolonize olduğu saptanan bir yoğun bakım ünitesinde dörtlü amonyum bileşenli dezenfektan kullanılırken, sensörler glüteraldehit ile ileri düzey dezenfeksiyon prosedürüne göre temizlendiğinde hastaların balgam kültürlerinde SM izolasyonunun anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (86).

Brooke'un laboratuvarında yaptığı ancak yayımlanmayan gözleminde bakterinin kuruluğa çok hassas olduğunu belirtmiş, yine musluk suyunda yıkandıktan sonra iyi kurutulan nebulizerlerde bakteri üremediği başka çalışmalarda da gösterilmiştir (73).

Hastane enfeksiyonlarında epidemiyoloji, kaynak ve bulaş yolları net bir şekilde henüz ortaya konmamış olsa da, salgın esnasında bakterinin sağlık çalışanlarının elinde saptanması, hasta çizelgelerinden izole edilebilmesi ve o hastalarda üreyen SM ile aynı organizma olduğu gösterildiğinden el hijyeni diğer mikroorganizmalarda olduğu gibi çapraz kontaminasyonu önlemede en önemli yöntem olarak gözükmektedir (87). Nozokomiyal bir salgın esnasında özellikle çevre kontaminasyonu sık olduğundan nemli yüzeyler dikkatle araştırılmalı, kaynak musluk suyu ise önleyici filtreler veya steril su kullanımı; yüzeylerde ise bakteri dezenfektanlara dirençli olduğundan gerekirse ileri düzey dezenfeksiyon süreçleri düşünülmelidir (73). Diyaliz makinesi birimlerinin kontrolü iyi

yapılmalı, çoklu kullanımlı nebulizatörler hem hastane içi hem hastane dışında özellikle musluk suyu ile yıkanılırsa iyice kurulanmalıdır (73).

Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar

SM medikal teknoloji ve tedavideki gelişmelere bağlı artan yaşam süresi, malign hastalıklarda kullanılan yoğun sitotoksik terapiler, immünsüprese hasta popülasyonu ve invazif girişimler gibi özelliklerden dolayı özellikle yoğun bakım, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde önemli bir hastane etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Yapılan sürveyans çalışmalarında nozokomiyal olarak izole edilen en sık üçüncü non-fermentatif gram negatif bakteri, Amerika kıtasında pediatrik hasta popülasyonunda en önemli 15 nozokomiyal patojen arasında ve Almanya'da yapılan sürveyansda yoğun bakımlarda en önemli 13 patojen arasında gösterilmiştir (73).

SM en sık nozokomiyal pnömoni ve kan dolaşım yolu enfeksiyonuna neden olur (3,11). Nozokomiyal pnömonide mekanik ventilatör, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), KF; kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise intravasküler kateter majör risk faktörlerini oluştururken, altta yatan diğer çeşitli hastalıklar her iki enfeksiyon için zemin oluşturmaktadır (46). Bakteriyemi ve pnömoni dışında nozokomiyal olarak daha az sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonu, kalp kapak enfeksiyonu, göz enfeksiyonları, osteoartiküler enfeksiyonlar, menenjit SM tarafından oluşturulabilir (73). SM'ye bağlı enfeksiyonlarda atfedilebilir mortalite oranı az sayıda çalışmada gösterilmiş olup Falagas ve ark. (88) yaptıkları derlemede %37.5, Şenol ve ark. (89) retrospektif olarak yaptıkları çalışmada ise diğer nozokomiyal bakterilere benzer olarak %26.7 olarak saptamışlardır.

Pnömoni

SM'nin en sık sebep olduğu klinik tablodur (3). Çocuklarda KF hastalarında etken olarak görülürken, yetişkinde KOAH alevlenmeleri, esas olarak ise ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) nedenidir (46). Nozokomiyal pnömonilerin %4-5'inden sorumludur. Genelde geç başlangıçlı ventilatörle ilişkili pnömoniyeye neden olurken, yatışın beşinci gününden sonra enfeksiyon gelişir (90). Nozokomiyal olarak solunum yollarından izole edilmesi her zaman enfeksiyon anlamına gelmez. Bakteri genelde diğer patojenlerle birlikte izole edildiğinden ve virülansı düşük olduğundan etken olup olmadığı dikkatli bir şekilde irdelenmelidir (3,46). Hastanede yatan ve mekanik ventilatöre bağlı olmayan hastalarda da pnömoni etkeni olabilir (90).

Pnömonide mortalite için risk faktörleri arasında YBÜ yatışı, malignite, böbrek hastalığı, uygunsuz ampirik tedavi, uzamış mekanik ventilasyon, yüksek SOFA skoru, immünsüpresyon sayılabilir (91-95). Travma hastalarında yüksek yaralanma şiddeti skoru ve pulmoner kontüzyonlar geç başlangıçlı ve birden fazla epizodlu SM'ye bağlı VİP gelişmesi için bağımsız risk faktörüken; tek epizodlu VİP için bağımsız risk faktörü olarak trakeostomi gösterilmiştir (92).

Klinik ve radyolojik olarak diğer gram negatif bakterilerin oluşturduğu pnömoniden belirgin ayrılan özellikleri yoktur. Radyolojik olarak lobar veya lobüler, tek veya çift taraflı infiltrasyonlar şeklinde görülebilir. Plevral efüzyon sık görülmez (96,97). Bazen nötropenik hastalarda görülen multinodüler tutulum fungal enfeksiyonları taklit edebilir (11).

Hemorajik pnömoni ise hematolojik maligniteli hastalarda görülen ve hemen hemen her zaman fatal seyreden bir klinik tablodur. Bu tabloda hastalık persisten ateş, hemoptizi ve göğüs ağrısı ile başlar, hızlı bir şekilde alveolar hemoraji sonucu akut solunum yetmezliği ve ARDS tablosu gelişir; daha bakteri identifiye edilemeden hasta birkaç gün içinde kaybedilir (98-100). Yüksek doz ampirik TMP-SXT veya levofloksasin tedavisi seyri değiştirmez (98). TMP-SXT ve siprofloksasin ile yapılan profilaksi rejimlerinin hemorajik pnömoniyi önlemediği gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek doz TMP-

SXT ve SM'ye daha etkili olduğu bilinen levofloksasin veya moksifloksasin ile profilaksi çalışmaları planlanması önerilebilir (100). Ayrıca uzamış derin nötropenisi olan hastalar risk grubuna girdiğinden bu grupta SM akılda tutulmalıdır. Bu hasta grubunda sürveyans açısından solunum yolları örnekleri alınabilir (98).

Böbrek nakli hastalarında yapılan bir çalışmada uzamış yatış süresi olan ve pnömoni gelişen 120 hasta araştırılmış, etkenler arasında MRSA, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* gibi bakteriler saptanırken SM'ye bağlı pnömoni gelişen 16 hastanın 12'sinde (%66.7) ölüm saptanarak en yüksek mortalite oranı bu etkene bağlı pnömonide gösterilmiştir (101).

SM'ye bağlı pnömonilerde mortalite oranı %23-77 olarak bildirilmişken, en yüksek oranlar malignite hastaları ve beraberinde SM bakteriyemisi görülen hasta gruplarındadır (3). Polimikrobiyal enfeksiyonlar da daha mortal seyreder (94).

Bakteriyemi

SM'nin en sık oluşturduğu ikinci klinik tablodur (3). YBÜ, hematoloji-onkoloji klinikleri ve yanık ünitelerinde daha sık görülmektedir (3,11). En sık kaynak santral kateter olmakla birlikte, %13.4 – 45.7 oranında kaynak bulunamamaktadır. Kaynak bulunamayan hasta grubunun bir çoğunda santral kateter ve malignite veya verilen sitotoksik kemoteraplere bağlı nötropeni, mukozal hasar olduğu düşünüldüğünde olası kateter ve GİS translokasyonu kaynak gibi görünmektedir. Solunum sistemi, karın içi, yumuşak doku ve üriner sistem daha az sıklıkla kaynak olarak karşımıza çıkar (3,30,32-36). SM tek veya polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilir. Kaba mortalite oranı %21 – 69 arasında değişirken; atfedilebilir mortalite oranı %12.5-41 olarak bildirilmiştir (88,89,102).

Sumida ve ark. (32) *Pseudomonas* bakteriyemileri ile az sayıda hasta grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında bakteriyemi gelişiminde bağımsız risk faktörü saptamamıştır. Hotta ve ark. (30) ise *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* bakteriyemileri ile yaptığı karşılaştırmada SM ile enfeksiyon

gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak önceki karbapenem ve anti-pseudomonal sefalosporin kullanımı ile son otuz günde SM izolasyonunu saptamıştır. Yapılan başka bir çalışmada bakteriyemisi olmayan ve *E.coli* bakteriyemisi olan iki grup ile karşılaştırıldığında SM bakteriyemisi için bağımsız risk faktörü olarak mevcut santral venöz kateter ve önceki antibiyotik kullanımı gösterilmiştir (31). Tek değişkenli analizlerde mortalite ilişkili risk faktörleri olarak APACHE II skoru yükseliği, SOFA skoru yüksekliği, trombositopeni, önceki karbapenem kullanımı, hipotansif şok, yoğun bakım ünitesi yatışı, nötropeni, *Enterococcus* spp. ile enfeksiyon birlikteliği, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi saptanırken, koruyucu faktör olarak mevcut santral kateterin çekilmesi gösterilmiştir (29,30,32-37). Çoğu çalışmada polimikrobiyal enfeksiyonların mortalitesi monomikrobiyal enfeksiyonları ile benzer iken, aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (30,32,33,35,36,103). Kateter kaynaklı enfeksiyonlarda mortalite düşükken, kaynağın akciğer veya batin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (14, 104,105). SM bakteriyemilerinde ampirik tedavinin uygun başlanması prognoza etkisi yapılan çalışmalarda henüz tam aydınlatılamamıştır (102). Literatürdeki risk faktörlerini saptamaya yönelik yapılan çalışmaların incelendiği bir analizde ise mortalite üzerinde en önemli faktörün bakteriyemi gelişmeden önceki hastanın klinik durumu olduğu saptanmıştır (102).

SM bakteriyemisinde fizik muayenede diğer gram negatif bakterilerden farklı bir bulgu olmamakla birlikte, ektima gangrenosum iyi tanımlanmış lezyonu olup bazı kanser hastalarında ise nodüler cilt lezyonları ile giden SM bakteriyemileri bildirilmiştir (11).

Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Nadiren görülmekle birlikte immünsüprese ve maligniteli hastalarda metastatik selülit, primer selülit, miyozit, ektima gangrenozum ve sekonder bakteriyemi şeklinde görülebilir. Bütünlüğü bozulmuş cilt veya sağlam deride de görülmekle birlikte bulaş yolu gösterilebilen olgularda kaynak musluk suları ve topraktır (106). Hematolojik maligniteli hastalarda subkutanöz, etrafi

hiperemik ve nodüllere evrilen, veziküler veya purpurik de olabilen atipik cilt enfeksiyonları bildirilmiştir (107-112). Risk faktörleri arasında hematolojik malignite, immünsüpresif tedavi, kemoterapi, nötropeni, özellikle karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklere maruziyet gösterilebilir. Cilt biyopsisi veya kan kültürü ile tanı konulup uygun tedavi başlandığında klinik yanıt iyidir (113). Hematolojik maligniteli hastalarda atipik cilt lezyonları ile giden enfeksiyon durumunda mutlaka akla gelmelidir (111).

Üriner sistem enfeksiyonları

Bakteriyemi ve pnömoniye göre daha nadir görülür. Altta yatan hastalığı olup hastanede yatan ve üriner kateter takılmış, SM'ye karşı etkisiz antimikrobiyal tedavi altında olan hastalarda gelişir. Gelişmesi için risk faktörleri arasında nötropeni, üriner sistemin anatomik bozukluğu, uzamış üriner kateterizasyon, genitoüriner malignite ve SM'ye karşı etkisiz antimikrobiyal tedavi altında olmak sayılabilir (114,115). Ateş her zaman görülür ve enfeksiyon genellikle ciddidir, ancak uygun tedaviye iyi yanıt verir (114). Tıpkı solunum yollarında olduğu gibi üriner kateterden alınan örneklerde üreyen SM'nin etken mi yoksa kolonize mi olduğu dikkatli bir şekilde irdelenmelidir (46).

Diğer Enfeksiyonlar

SM'ye bağlı gelişen ve sporadik olarak bildirilen diğer enfeksiyonlar arasında cerrahi alan enfeksiyonları, kontamine lens solüsyonununa bağlı göz enfeksiyonları, oftalmolojik enfeksiyonlar, kolanjit, batın içi apse gibi intraabdominal enfeksiyonlar, kemik ve eklem enfeksiyonları, infektif endokardit, mastoidit ve menenjit sayılabilir (11,46,73).

İnfektif endokardit için predispozan faktörler arasında önceden geçirilmiş kalp kapak ameliyatı, intravenöz uyuşturucu bağımlılığı, otoimmünite, santral venöz kateter varlığı bulunur. Mortalitesi yüksek olup literatürdeki 43 vakanın irdelendiği bir çalışmada %34.8 olarak saptanmıştır.

Kalp kapak apseleri, akciğere ve beyine metastatik emboliler, serebral enfarktlar şeklinde komplikasyonları bildirilmiştir (116).

Periton diyalizi alan hastalarda nadiren peritonit gelişebilir ve uygun tedavi ile genellikle diyaliz kateteri çekilmeden klinik yanıt alınır (117).

Toplum Kökenli Enfeksiyonlar

Toplum kökenli enfeksiyonları nadir görülür. Ancak ameliyat, travma, malignite, immünsüpresyon, HIV/AIDS, KOAH, mevcut kateter, önceki hastane yatışı veya antibiyotik kullanımı olan hastalarda keratit, sklerit, pnömoni, yara yeri enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, otitis media ve bakteriyemi bildirilmiştir (118).

***Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonlarının Tedavisi**

SM çok ilaca dirençli (ÇİD) fırsatçı bir patojendir. Birçok antibiyotiğe intrensek veya kazanılmış olarak dirençli olduğundan ve etkin olan antibiyotiklere de çeşitli mekanizmalar ile direnç geliştirebildiğinden tedavisi oldukça zordur. İntrensek olarak aminoglikozidler, bazı kinolonlar ve karbapenemler dahil tüm beta-laktamlara dirençlidir. Bu direnç profilinden aminoglikozid modifiye edici enzimler, *qnrB* benzeri kinolon-direnç determinantı, sınıf 1 integronlar, çoklu ilaç dışa atım pompaları ve L1, L2 olmak üzere iki indüklenebilir metallo-beta-laktamaz enzimi sorumludur (12,119,120).

Günümüzde tedavi büyük oranda in vitro duyarlılık test sonuçlarına göre düzenlenmektedir. Ancak SM için in vitro duyarlılık testlerinde çeşitli problemler olması testlerin güvenilirliğini sorgulatmaktadır (3). İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Birliği SM enfeksiyonları için günümüzde antibiyotik duyarlılıkları ve klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi destekleyen verilerin olmadığını yayınlamıştır (121).

SM enfeksiyonlarının tedavisinde tarihsel önemi olan antibiyotikler seftazidim, tikarsilin-klavunat ve birinci kuşak florokinolonlardır. Belirtilen

antibiyotiklere karşı %30'ları geçen ve giderek de artma eğiliminde olan direnç oranları bu antibiyotiklerin kullanımını büyük ölçüde sınırlamıştır (12). Birçok merkezde %90'ın üzerinde duyarlılık oranları gösterdiğinden SM enfeksiyonunda seçilecek ilaç trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) olarak belirlenmiştir (34). Ancak bu ajana karşı gelişen allerjik reaksiyonların ve intoleransın nadir olmaması; ayrıca bakterinin direnç geliştirmesi nedeni ile hem in vitro hem in vivo olarak alternatif tedavi arama çalışmaları hız kazanmıştır (23).

SM enfeksiyonunda kullanılacak TMP-SXT dozu genel olarak *P. carinii* enfeksiyonundaki gibi 15-20 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir (3). Az sayıdaki hasta ile yapılan bir çalışmada TMP-SXT dozu 15mg/kg/gün'den düşük verilen uygun tedavi rejimleri ile başarılı sonuçlar elde edilmiş ve toksisite, cilt reaksiyonları, intolerans gibi önemli yan etkiler daha az oranda saptanmıştır (122). Çalışmadaki hastaların çoğunun mortalite oranları görece düşük olan santral venöz kateter kaynaklı enfeksiyonu olan hastalardan oluştuğu göz önüne alınırsa seçilmiş hasta gruplarında optimum tedavi dozları hakkında ileri çalışmalara gerek vardır. TMP-SXT'e allerji gelişen olgularda desensitizasyon sonrası başarılı tedaviler bildirilmiştir (120).

Yeni nesil kinolonlar SM'ye in vitro etkilerinin çok iyi olması, birçok merkezde duyarlılık oranlarının TMP-SXT'e benzer olarak yüksek olması ve yan etkilerinin görece az olmasından dolayı TMP-SXT'e karşı en iyi alternatif ilaç grubu olarak görünmektedir (12). Yapılan retrospektif çalışmalarda kinolon monoterapileri ile TMP-SXT monoterapisi arasında benzer tedavi yanıt oranları elde edildiği gösterilmiştir (123,124). Aynı çalışmalarda kinolon monoterapisinde TMP-SXT'e göre direnç gelişiminin daha fazla olduğu, yan etkilerin ise TMP-SXT kolunda fazla olduğu dikkat çekmektedir. Bu verilere dayanarak TMP-SXT monoterapisine alternatif olarak özellikle levofloksasin, moksifloksasin gibi yeni kuşak kinolonların kullanılabileceği, ancak tedavi sırasında gelişen direncin sorun oluşturabileceği söylenebilir.

Sefalosporinler genel olarak SM'ye karşı yeterince etkili değildir. İn vitro olarak sefoperazon, sefoperazon-sulbaktam, sefepim ve seftazidimin SM'ye karşı etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda sadece

seftazidim ile ve özellikle de diğer etkili antibiyotiklerle kombine edildiğinde yeterli klinik yanıtın alınabileceği bildirilmektedir (120). Klinik yanıtlar bildirilse bile EUCAST kriterlerine göre tüm sefalosporinlere karşı intrinsek direnç bulunduğu kabul edilip sefalosporinler için antibiyogram MİK değerleri verilmemektedir (46).

Kloramfenikolün in vitro aktivitesi çok iyi olsa da klinik kullanımı sınırlıdır. Diğer tüm antibiyotiklere direnç söz konusu olduğunda kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir (125). 1970'lerde bu ajanın içinde bulunduğu kombinasyon tedavileri ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş SM'ye bağlı menenjit olguları bildirilmiştir (126).

Minosiklin, doksisisiklin ve tigesiklin gibi tetrasiklin grubu antibiyotiklerin global sürveyans çalışmalarında in vitro olarak etkili ajanlar oldukları gösterilmiştir (127,128). Ancak klinik çalışmalar sınırlıdır. Serum düzeyleri düşük olan tigesiklinin SM bakteriyemisinde etkinliği düşük olacağı düşünülse de yüksek doz (2x100mg iv) tigesiklin ve minosiklinin TMP-SXT'e alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (129,130). Yüksek doz tigesiklin ile yan etkilerin artabileceği unutulmamalıdır (131).

ÇİD gram negatif mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda son seçenek olarak kullanılan kolistin SM'ye etkinliği tartışmalıdır. Kullanılan farklı duyarlılık testlerinde farklı sonuçlar elde edilmesi bu sorunun başlıca nedenidir (12,132,133). Bir sürveyans çalışmasında 1256 izolatin %72.4'ünün polimiksin B'ye duyarlı olduğu; başka bir çalışmada ise izolatların kolistine (Polimiksin E) %83-88 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir (12). Sader ve ark. (134) ise 2011'de global olarak ve 2009-2012'de ABD ve Avrupa'da 362 ve 494 izolatu incelediklerinde, kolistine sırasıyla %98.5 ve %38.7-49.7 oranında duyarlılık saptamışlardır. Rodriguez ve ark. (135) Arjantin'de bir üniversite hastanesinde kolistin kullanımı artışına paralel olarak kolistin direncinin 1996-2013 yılları arasında %8'den %45'e çıktığını göstermişlerdir. Bir in vitro zaman ölüm eğrisi çalışmasında kolistin, seftazidim ve kloramfenikolün tek başlarına zayıf etkinlik göstermeleri kolistin klinik kullanımını sorgulatmaktadır (136). Fosfomisin ise SM'ye

karşı zayıf aktivitesi ve yüksek MİK değerlerinden dolayı tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır (12).

Kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü net bir şekilde ortaya konamasa da, birçok yazar enfeksiyonun sıklıkla görüldüğü nötropenik ve immünsüprese hasta grubunda ve özellikle ağır enfeksiyonlarda hem in vitro sinerjistik etkileri gösterildiğinden hem de direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olabileceğinden kombinasyon tedavisini önermektedir (120). Bu görüş in vitro çalışmalar ve uzman görüşleri düzeyindedir (137). Bildirilen anektodal düzeyde olan klinik tecrübeler göz önüne alındığında in vitro duyarlılık sonucu biliniyor ise TMP-SXT ilk seçilecek ilaç olmalıdır. Kombinasyon tedavisi düşünülüyor ise yine duyarlılık sonuçlarına göre TMP-SXT'in yanına tikarsilin klavunat, seftazidim, levofloksasin veya moksifloksasin antibiyotiklerinden birinin eklenmesi; TMP-SXT kullanılmıyor ve monoterapi düşünülüyor ise alternatif olarak levofloksasin veya moksifloksasin kullanılması mantıklı gibi gözükmektedir (3). Kombinasyon tedavisi olarak iki veya daha fazla antibiyotik rejimlerinin kullanılmalarının esasını in vitro duyarlılık testleri oluşturmuş olup standart klinik kullanımları için ileri çalışmalara gerek vardır (12).

Tedavisi zor hastalarda denenen ve başarılı olan, komplike safra yolu enfeksiyonunda intrabilyer kolistin infüzyonu + parenteral fosfomisin ve tigesiklin; pnömonide inhale kolistin + tetrasiklin; menenjitte TMP-SXT + levofloksasin ve seftazidim gibi kombinasyon tedavileri literatürde bildirilmiştir (12).

İn vitro çalışmalarda birçok kombinasyonun sinerjistik etkisi gösterilmiş olup henüz klinik korelasyonu gösteren prospektif randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Çalışmalarda gösterilen bazı antibiyotik kombinasyonlarının sinerjistik etki oranları Tablo-3 ve Tablo-4'te gösterilmiştir (3).

Tablo-3: Dama tahtası yöntemi ile bazı antibiyotik kombinasyonlarının gösterdiği sinerjizm oranları

Antibiyotik	İkinci antibiyotik	Sinerjizm görülen suşların oranı (%)	Test edilen suş sayısı
Siprofloksasin	Amikasin	14	7
Siprofloksasin	Sefoperazon	44-58	49
Siprofloksasin	Sefpirom	35	20
Siprofloksasin	Seftazidim	33-50	29
Siprofloksasin	Seftriakson	25	20
Siprofloksasin	Doksisiklin	8	673
Siprofloksasin	Gentamisin	14-20	27
Ko-trimoksazol	Karbenisilin	86	14
Ko-trimoksazol	Doksisiklin	13	673
Ko-trimoksazol	Tikarsilin-klavunat	47-100	704
Gatifloksasin	Sefepim	60	10
Gatifloksasin	Gentamisin	10	10
Levofloksasin	Sefoperazon	15-54	40
Levofloksasin	Sefpirom	35	20
Levofloksasin	Seftazidim	50	20
Levofloksasin	Seftriakson	5	20
Levofloksasin	Gentamisin	11	20
Tikarsilin-klavunat	Siprofloksasin	44-77	704
Tikarsilin-klavunat	Doksisiklin	16	673

Tablo-4: Zaman-ölüm eğrisi yöntemi ile bazı antibiyotik kombinasyonlarının gösterdiği sinerjizm oranları

Antibiyotik	İkinci antibiyotik	Sinerjizm görülen suşların oranı (%)	Test edilen suş sayısı
Sefepim	Amikasin	75	8
Sefepim	İsepamisin	88	8
Seftazidim	Amikasin	88	8
Seftazidim	İsepamisin	75	8
Siprofloksasin	Amikasin	38	8
Siprofloksasin	Sefepim	13	8
Siprofloksasin	Seftazidim	25-75	28
Siprofloksasin	İsepamisin	63	8
Kolistin	Rifampisin	54	24
Ko-trimoksazol	Amikasin	38	8
Ko-trimoksazol	Kolistin	17	24
Ko-trimoksazol	İsepamisin	38	8
Ko-trimoksazol	Tikarsilin-klavunat	100	20
Garenoksasin	Amikasin	63	8
Garenoksasin	Sefepim	50	8
Garenoksasin	Seftazidim	38	8
Tikarsilin-klavunat	Amikasin	50	8
Tikarsilin-klavunat	Sefepim	38	8
Tikarsilin-klavunat	Siprofloksasin	13-75	28
Tikarsilin-klavunat	Garenoksasin	13	8
Tikarsilin-klavunat	İsepamisin	63	8

Antimikrobiyallerin immünmodülatör etkileri bilinen bir fenomen olduğundan bir çalışmada TMP-SXT, siprofloksasin, seftazidim ve piperasilin-tazobaktamın insan serumunda SM tarafından uyarılmış periferik kan

mononükleer hücrelerindeki etkisi çalışılmış; sadece TMP-SXT'in terapötik dozlarda TNF-alfa üretimini baskıladığı saptanmıştır (75). Siprofloksasin ve seftazidim ise bu etkiyi terapötik dozların üstünde gösterirken, piperasilin-tazobaktam supratherapötik dozlarda dahi immünmodülatör etki göstermemiştir. Bu çalışma sonrası TMP-SXT'in klinik kullanımdaki başarısının bir nedeninin de immünmodülatör etki göstermesi olduğu söylenebilir.

Biyofilm üzerine etkinlik açısından in vitro çalışmalarda levofloksasin ve moksifloksasinin etkili olduğu gösterilmiş, antibiyotik kilit tedavisinde ve sinerjistik etki potansiyeli nedeni ile kombinasyon tedavilerinde kullanılabilecekleri düşünülmüştür (138,139).

Başka bir sülfonamid/trimetoprim kombinasyonu olan ve Avrupa'da bazı ülkelerde kullanımda olan Sülfametrol/trimetoprim, TMP-SXT ile in vitro benzer etkinlik gösterir (140).

763 izolatla yapılan bir çalışmada levofloksasine in vitro duyarlılık ile moksifloksasine karşı olan duyarlılığın öngörülebileceği gösterilmiştir (141).

SM'ye karşı etkinliği olan antibiyotiklerin giderek kısıtlanmasından dolayı ikili β -laktamaz inhibitörleri, bakteriyofaj terapileri, mavi ışık tedavisi, bitkisel yağlar, katyonik bileşikler, L1 β -laktamaz inhibitörleri, antimikrobiyal peptidler, eflüks pompası inhibitörleri, non- β -laktam β -laktamaz inhibitörleri gibi yeni antimikrobiyaller ve antibiyotik dışı tedavi seçenekleri araştırılıyor olmakla birlikte henüz klinik kullanıma yakın olan bir ajan yoktur (3,73,142, 143).

SM'nin alışılmadık direnç paterni göz önüne alındığında ampirik tedavide risk faktörleri iyi bir şekilde irdelenerek şüphe duyulan hastalara TMP-SXT başlanmalı; dökümante edilmiş enfeksiyonda ise alternatif olarak antibiyograma göre seftazidim, tikarsilin-klavunat, yeni kuşak kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) akla gelmelidir. İyi tasarlanmış yeni klinik çalışmalarla aksi ispat edilmedikçe antibiyotiklerin dozları yüksek tutulmalı; immünsüprese hastalarda, ağır enfeksiyonlarda kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. Yeni ajanların klinik kullanımları henüz sınırlı olduğundan

dikkatle kullanılmalıdır. Tüm bu önerilere rağmen henüz optimum tedavi rejimi açısından görüş birliği sağlanamamıştır.

Direnç mekanizmaları

SM çok sayıda antibiyotik direnç determinantı ile sıkıca çevrilmiştir (144). Birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençlidir ve diğerlerine karşı da sekonder direnç geliştirebilmektedir. Transpozonlar ve plazmidler dirençten sorumlu genleri türler arasında aktarabilmektedir. Hem çevresel hem hastane kaynaklı SM izolatları gram pozitif bakterilerden antimikrobiyal ve metal direnci taşıyan genleri alabilir ve antibiyotik direncini diğer bakterilere aktarabilirler (73). Doğada bulunan suşlarda horizontal gen transferi gösterilmiştir (145).

β -laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

β -laktamlara karşı olan dirençten başlıca kromozom aracılı indüklenebilir beta-laktamaz olan L1 ve L2 enzimleri sorumludur. L1 moleküler sınıf B çinko bağımlı metallo- β -laktamaz iken; L2 ise moleküler sınıf A klavunik asit duyarlı sefalosporinazdır. Her iki enzim de transkripsiyonel düzenleyici olan AmpR tarafından düzenlenir (145). AmpR, L2 enzimini indükleyici ajan yokken zayıf bir şekilde baskılarken, indüksiyon durumunda aktive eder. L1 ise hem bazal hem de indüksiyon durumlarında AmpR tarafından aktive edilir (146). L1 monobaktamlar dışında tüm beta-laktamları inhibe ederken, L2 ise klavunik asit tarafından inhibe olabilen bir genişlemiş spektrumlu beta-laktamazdır (GSBL) (3). Klinik izolatlarda ayrıca Tn1-benzeri aktif transpozonda yerleşmiş TEM-2 penisilinaz ve GSBL ailesine üye olan CTX-M-1 β -laktamaz enzimleri saptanmıştır (147,148). Devos ve ark. (149) ise β -laktam maruziyeti sonrası artan OMV'ler ile β -laktam antibiyotiklerinin parçalandığını göstermişlerdir.

Dışa atım pompaları mikroorganizmalarda ilaçların ihraç edilmesini sağlayan sistemlerdir ve beş ana aileye ayrılırlar (150) :

- 1- RND 4- ABC
 2- MFS 5- MATE
 3- SMR

SM'de dışa atım pompaları hem doğal hem de kazanılmış dirençten sorumludurlar (151). SM'de iki ABC-tipi, bir MFS-tipi, bir fusarik asit dışa atım pompası (FuaABC) ve altı RND-tipi dışa atım pompası mekanizması tanımlanmıştır (12). Bu mekanizmalardan RND ailesi alt üyesi olan SmeABC genetik belirleyicisi sayesinde beta laktamlara karşı direnç gelişir. SmeABC proteini sayesinde kazanılmış direnç gelişir, intrinsek direnç ile bir ilişkisi yoktur (151). Diğer SM dışa atım pompası genetik belirleyicileri ve direnç geliştirdikleri antibiyotikler Tablo-5'te gösterilmiştir (12).

Tablo-5: *S. maltophilia* dışa atım pompası genetik determinantları

Dışa atım pompası	İlişkili olduğu antibiyotik direnci	
RND AİLESİ	SmeABC	Kinolonlar, β-laktamlar, aminoglikozidler
	SmeDEF	Kinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, novobiosin ve TMP-SXT
	SmeIJK	Siprofloksasin, levofloksasin, tetrasiklin ve minosiklin
	SmeOP-TolCsm	TMP-SXT, makrolidler, doksisisiklin, kloramfenikol, aminoglikozidler ve nalidiksik asit
	SmeVWX	Kinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklinler
	SmeYZ	TMP-SXT ve aminoglikozidler
ABC AİLESİ	SmrA	Kinolonlar ve tetrasiklinler
	MacABCsm	Aminoglikozidler, makrolidler ve polimiksinler
MFS AİLESİ	EmrCABsm	Nalidiksik asit ve eritromisin
Fusarik asit ihraç pompası	FuaABC	Fusarik asit

Kinolonlara karşı direnç mekanizmaları

Başlıca iki sistem sorumludur: Birincisi dışa atım pompa sistemleri, ikincisi ise hem giraz hem topoizomeraz IV enzimlerini kinolondan koruyan kromozomal olarak kodlanan *qnr* geni (*SmQnr*)'dir (151). *SmQnr* proteini hem intrinsek hem de kazanılmış dirençle ilişkilidir ancak çalışma mekanizması henüz tam anlaşılammıştır (152). SM diğer bakterilerin aksine topoizomeraz genlerinde mutasyon yapmaz (153).

Dışa atım pompaları SM'ye kinolonlara karşı hem intrinsek hem de kazanılmış direnç sağlar (12). Kinolon direncinden sorumlu olan dışa atım pompaları Tablo-5'te gösterilmiştir. Siprofloksasin maruziyeti sonrası artan OMV yapımınının kinolon direncinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (154). SM kinolonlara karşı hızlı bir şekilde hem in vitro hem in vivo olarak direnç geliştirebilir ve bu direnç çoğu zaman kinolon dışı antibiyotiklere karşı artmış direnç ile birlikte (3).

Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları

SM aminoglikozidlere karşı esas olarak dışa atım pompaları ve aminoglikozid modifiye edici enzimleri sayesinde direnç kazanır (12). SM'de aminoglikozid modifiye edici enzim olarak bugüne kadar aminoglikozid asetiltransferaz, aminoglikozid fosfotransferaz ve Tada ve ark.'ın ÇİD bir suşta yeni gösterdikleri AAC(6)-lak enzimleri tanımlanmıştır (155-157). SM farklı sıcaklıklarda dış membran yapısındaki O- polisakkaridin boyutunu değiştirerek aminoglikozidlere ve polimiksin B'ye karşı yüksek direnç kazanır. Bu direnç 37°C'ye göre 30°C'de izlenir (74).

Ko-trimoksazole karşı direnç mekanizmaları

TMP-SXT'e karşı direnç *suI1* geni taşıyan sınıf 1 integronları ve *suI2* geni taşıyan insersiyon sekans ortak bölgesi (ISCR) elementleri tarafından oluşturulur (24,25). Ko-trimoksazol kullanımı ile bu genlerin yaygınlaşacağı

düşünülmektedir. Ko-trimoksazol direncinin tedavi altında gelişebileceğini gösteren yayınlar olsa da şimdilik sık görülen bir durum değildir (158,159).

SmeDEF, TolCsm ve SmeYZ dışarı atım pompaları TMP-SXT direnci ile ilişkilidir (160-162).

Tüm bu antibiyotik direnç mekanizmalarının yanında SM aynı veya farklı mekanizmalar ile birçok ağır metale karşı da dirençlidir ve gümüş kaplı kateterleri tolere edebilir (3).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza dahil edilmek üzere 1 Ocak 2002-31 Aralık 2016 tarihleri arasında Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi (HEK) tarafından tespit edilen, klinik ve laboratuvar olarak dökümanente edilmiş *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalar ile UÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı epicentre sisteminden geriye dönük olarak 16 klinikte taranan ve kan kültüründe en az bir SM üremesi olan hastalar olmak üzere toplam 172 hasta saptandı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 28 Kasım 2016 tarihinde 2016-19/8 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı. Onay alındıktan sonra tüm hastaların bilgileri hastanemizin elektronik dosya sistemi içerisinde tarandı.

Bakteriyemide Risk Faktörlerinin Analizi

İncelemeye 16 farklı klinikten 172 hasta alındı. Her bir hasta için oluşturulan form dolduruldu. Çalışmamızda erişkin hastalarda (>18 yaş) risk faktörleri değerlendirildi. 15 hastanın dosyasına ulaşamadığından, 10 hastada kan kültür üremesi ile birlikte SIRS kriterlerinden en az ikisi bulunmadığından ve 7 hasta aynı gün öldüğünden geriye kalan toplam 140 hasta tarama formunda belirtilen tüm bilgiler ve risk faktörleri açısından tarandı (Tablo-6). Çalışmaya ilk bakteriyemi atağı alındı, sonrakiler dahil edilmedi (163). Tüm hastalar için klinik bulgulara göre sepsis veya septik şok ayrımları yapıldı. Septik şok için periferik hipoperfüzyon bulguları ile beraber sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması veya 40 mmHg'den fazla düşme olması kriterleri arandı (164). Kortikosteroid kullanımı; son 1 ay içinde 2 hafta 20 mg/gün veya 1 hafta 30 mg/gün prednizon kullanımı var ise risk faktörü olarak değerlendirildi (165). Tanı anında nötrofil değeri <500/mm³ olan hastalar nötropenik olarak kabul edildi (36).

Tablo-6: Klinik ve Laboratuvar parametreleri

Adı soyadı	Hematolojik malignite
Yattığı klinik	Serebrovasküler hastalık
Yaş	KOAH
Cinsiyet	Renal transplantasyon
Protokol no	Karaciğer transplantasyonu
Bakteriyemi kaynağı (1-Nozokomiyal 2.Toplum kaynaklı 3.Sağlık bakımı ile ilişkili)	KİT
Tanıdan önceki yatış süresi	Periferik kan kültürü
Tanıdan önce YBÜ yatışı süresi	SVK'dan kan kültürü
Tanı anındaki ateş	Eşlik eden bakteri
Tanı anındaki nabız	Polimikrobiyal
Tanı anındaki arteriyel tansiyon	Kateter ucu kültürü
Dk solunum sayısı	Tedavi başladıktan 3-5.günler kan kx sonucu
Tanı anındaki lökosit sayısı	Tedavi başladıktan 7-10.günlerde kan kx sonucu
Tedavi başladıktan 3-5.günlerdeki lökosit sayısı	Başlanan ampirik tedavi (dozları ile)
Son 1 ayda TPN kullanımı	Uygun ampirik tedavi
Tanı anında santral venöz kateterizasyon	Uygunsuz ampirik tedavi
Tanı anında MV desteği	Ampirik Kombinasyon tedavisi
İdrar sondası – tanı anında	Ampirik Monoterapi
Nazogastrik sonda- tanı anında	Ampirik tedavi süresi
Drenaj kateteri-tanı anında	Geç uygun antimik tedavi (24-48sa)
Son 3 ay içinde karbapenem kullanımı	Çok geç uygun antimik tedavi (>48sa)
Son 14 gün içinde antibiyotik kullanımı	Klinik yanıtızsızlık /üremeye göre değiştirilen tedavi
Klinik yanıtızsızlık /üremeye göre değiştirilen tedavi monoterapi mi? Kombinasyon mu?	Splenektomi
Klinik yanıtızsızlık /üremeye göre değiştirilen tedavi süresi	Solid organ tümörü
Tedaviden sonraki 3-5.günlerde kan kültürü pozitifliği (<i>Stenotrophomonas</i> yönünden)	Tedaviden sonraki 7-10.günlerde kan kültürü pozitifliği (<i>Stenotrophomonas</i> yönünden)
30 gün içindeki SM izolasyonu	Klinik iyileşme
SOFA skoru	Klinik başarısızlık
Pittsburg bakteriyemi skoru	Mikrobiyolojik eradikasyon
APACHE II	Mikrobiyolojik persistens
Charlson skoru	Tanıdan itibaren ilk 14. gün mortalitesi
Tanı anında nötropeni	Tanıdan itibaren ilk 30. gün mortalitesi
Diyabetes mellitus	Tanı anından kaç gün sonra öldüğü
KKY	Kültür alındığı gün ile tanı konulan gün arasındaki fark (ara süre)
CRRT	Son 30 gün içinde steroid kullanımı
KBY	Son 30 gün içinde immünsüprese ilaç kullanımı
Rutin HD	

YBÜ: Yoğunbakım Ünitesi, TPN: Total Parenteral Nutrisyon, MV: Mekanik Ventilator, SOFA:Organ Yetmezlik Skoru, APACHE II: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, CRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HD: Hemodiyaliz, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KIT: Kemik İliği Transplantı, SVK: Santral Venöz Kateter

Hastaların tanıdan önceki antibiyotik kullanımları son 14 günde en az 48 saat kullanılan antibiyotikler olarak değerlendirildi. Kullanılan antibiyotikler dokuz grup içerisinde sınıflandırıldı (Tablo-7). Son 3 ayda karbapenem kullanımı ayrı olarak da değerlendirildi.

Tablo-7: Bakteriyemi öncesi kullanılan antibiyotikler

Son 3 ay içinde kullanılan antibiyotik	Son 14 gün içinde kullanılan antibiyotikler
Karbapenemler	Karbapenem
	Glikopeptid
	Anti-pseudomonal sefalosporin
	Anti-pseudomonal dışı sefalosporin
	Anti-pseudomonal penisilin
	Anti-pseudomonal dışı penisilin
	Florokinolon
	Aminoklikozid
	TMP-SXT

Tedavinin başladığı gün ile sonraki 3-5. günlerde ve 7-10. günlerdeki lökosit sayısı kaydedildi. Hastaların tanı konulan kan kültür sayısı, nereden alındığı, antibiyogramı ile tedavinin başlamasından sonraki 3-5. günlerde ve 7-10. günlerde üreme oldu ise sayısı ve antibiyogramı ile not edildi. Kateter ucu kültürü varsa yazıldı. Aktif enfeksiyon bölgesi varlığında, o bölgeden, pozitif kan kültüründen bir gün öncesinde veya aynı gün SM elde edilip edilmediğine göre bakteriyemi kaynağı tespit edilmeye çalışıldı (36). Başka bir aktif enfeksiyon olmaması koşulu ile bir kateterden alınan kan kültüründe veya kateter ucu kantitatif kültüründe ve bir periferik kan kültüründe SM üremesi olması halinde enfeksiyon kateter ilişkili bakteriyemi kabul edildi (166). Bakteriyemi kaynakları Tablo-8'e göre tespit edildi.

Tablo-8: Bakteriyemi kaynakları

Bakteriyemi kaynağı	
Kateter	Yumuşak doku
Solunum yolları	Bilinmeyen
Batın	Üriner sistem

Nozokomiyal bakteriyemi tanımı için hastaneye yatışından en az 48 saat sonra meydana gelmesi ve hastaneye yatışında bakteriyemi bulguları olmaması şartları arandı. Sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi tanımı için bakteriyeminin hastaneye yatışın ilk 48 saat içinde gerçekleşmesi ile birlikte hastanın yatışından 1 ay kadar önceki zaman diliminde bakım evinde kalması, hastaneye yatışının olması, hemodiyalize girmesi, son 2 hafta içinde ayaktan antibiyoterapi veya kemoterapi alması şartlarından en az birinin olması arandı. Toplum kökenli bakteriyemi tanımı için ise bakteriyeminin hastaneye yatışın ilk 48 saat içinde gerçekleşmesi ve sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi kriterlerini karşılamaması şartları arandı (33). Klinik iyileşme semptom ve bulguların rezolüsyonu olarak tanımlandı, 5 günlük tedaviye rağmen semptom ve bulguların devam etmesi veya başlangıç tedavisinin semptom ve bulguların devam etmesi üzerine değiştirilmesi ise başarısızlık olarak değerlendirildi (167). Tedavinin 3. gününden sonra alınan kültürlerde üreme olmaması veya klinik yanıt alınmasından dolayı kültür alınmaması mikrobiyolojik eradikasyon olarak, tedavinin 3. gününden sonra alınan kültürlerde üremenin devam etmesi de mikrobiyolojik persistens olarak tanımlandı (167).

Hastaya tanı konulduğu an başlanan ampirik tedaviye göre uygun ve uygun olmayan tedavi tanımları yapıldı. Tanıdan sonra ilk 24 saat içinde in vitro etkisiz veya intermediate duyarlı antibiyotik kullanılması uygunsuz tedavi; in vitro etkili antibiyotik kullanımı ise uygun tedavi olarak değerlendirildi. Başlanan ampirik tedavi tek antibiyotik içeriyorsa monoterapi, birden fazla antibiyotik içeriyorsa kombinasyon tedavisi olarak kaydedildi. Kombinasyon tedavisinde antibiyotiklerin birinin duyarlı olması halinde ise uygun tedavi olarak kabul edildi (167). Tanıdan 24-48 saat içinde uygun tedavi başlandı ise geç uygun antimikrobik tedavi, >48 saat içinde uygun tedavi başlandı ise çok geç uygun antimikrobik tedavi olarak kabul edildi. Başlanan ampirik tedavinin kaç gün devam edildiği yazıldı. Başlanan tedavinin kültür sonucu ya da klinik yanıt alınmadığı için değiştirilip değiştirilmediği de tespit edildi ve antibiyotiklerin süreleri yazıldı. 14. gün ve 30. gün mortalite değerleri ise tanı tarihinden itibaren tedavinin verildiği ilk 14

gün ve 30 gün olarak hesaplandı. Tedavi süresi tanı konulduğu günden itibaren başlayarak hesaplandı.

Altta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için klinik hastalarında Charlson indeksi ve yoğun bakım hastalarında fizyolojik durum ve kronik hastalıklar skorlaması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II) kullanıldı. Tüm hastalarda pozitif kan kültürünün alındığı gün hesaplanan Pittsburg Bakteriyemi Skoru (PBS) (168) ve yoğun bakım hastalarında ayrıca sepsise bağlı organ yetmezliği değerlendirilmesi (Sepsis Related Organ Failure Assessment-SOFA) skorları elde edildi.



İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edilmiş olup gruplar arası karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada 14. gün ve 30. gün mortalitesi üzerinde etkisi olduğu düşünülen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Analizde risk faktörlerini belirlemek için ileriye dönük (forward) olarak lojistik regresyon modeline değişkenler dahil edildi. Modelde anlamlı olarak bulunan değişkenler bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Kurulan lojistik regresyon modeli anlamlı bulundu ($p < 0.001$). İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2002 ile 31.12.2016 yılları arasında SM bakteriyemisi tanısı ile izlenen toplam 140 erişkin hasta alındı. Hastalara ait bazı demografik özellikler Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet:		
Kadın	59	42.1
Erkek	81	57.9
SVK	101	72.1
TPN	58	41.4
Üriner kateter	103	73.6
Nazogastrik sonda	68	48.6
Drenaj kateteri	54	38.6
SM kolonizasyonu*	8	5.7
Son 1 ayda operasyon öyküsü	43	30.7
Sepsis	93	66.4
Septik şok	47	33.6
PBS \geq 4	59	42.1
PBS $<$ 4	70	50
APACHE II \geq 20	26	18.6
APACHE II $<$ 20	46	32.9
Son 14 günde antibiyotik kullanımı	127	90.7
Son 3 ayda karbapenem kullanımı	96	68.6

*Son 1 ayda hastanın kan dışı herhangi bir klinik örneğinden elde edilen SM izolasyonu.

Hastaların 71'i (%50.7) yoğun bakımda, geri kalan hastalar kliniklerde yatıyordu. Ortanca yaş değeri 54, minimum 18, maksimum 84 olarak saptandı. Hastaların 71'i (%50.7) mekanik ventilatör desteğinde, 58'i (%41.4) son 1 ayda TPN kullanmış, 103'ünde (%73.6) tanı anında idrar sondası, 68'inde (%48.6) nazogastrik sonda, 54'ünde (%38.6) drenaj kateteri mevcut idi. Santral venöz kateter 101 (%72.1) hastada mevcut idi. Hastaların sadece 8'inde (%5.7) son 1 ayda SM ile kolonizasyon mevcut idi. Hastaların 127'sinde (%90.7) son 14 gün içinde antibiyotik kullanılmıştı ve bu hastaların 82'sinde (%58.6) karbapenem, 70'inde (%50) glikopeptid, 35'inde (%25) ise anti-pseudomonal sefalosporin kullanılmıştı. Son 3 ayda karbapenem kullanılan hasta sayısı ise 96 (%68.6) idi. Hastaların önceki antibiyotik kullanımları Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: Hastalarda tanıdan önceki son 14 günde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Karbapenem	82	58.6
Glikopeptid	70	50
Anti-pseudomonal sefalosporin	35	25
Anti-pseudomonal penisilin	31	22.1
Aminoglikozid	27	19.3
Anti-pseudomonal dışı sefalosporin	18	12.9
Florokinolon	11	7.9
Anti-pseudomonal dışı penisilin	8	5.7
TMP-SXT	4	2.9

TMP-SXT:Trimetoprim-Sulfametoksazol

Hastaların bakteriyemi tanısı alana kadar hastane ve yoğun bakımda kaldıkları süre Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: *S. maltophilia* bakteriyemisi gelişimine kadar hastanedeki toplam yatış ve yoğun bakım ünitesindeki yatış süreleri

	Ortalama	Minimum	Maksimum
Toplam hastanede yatış süresi (n=140)	30.3	2	180
YBÜ'de yatış süresi (n=71)	25.6	1	180

Hastaların altta yatan hastalıkları Tablo-12'de gösterilmiştir. 115 (%82.1) hastada altta yatan çeşitli hastalıklar saptandı. Bunlardan 43 (%30.7) hastada ise 1'den fazla altta yatan hastalık saptandı.

Tablo-12: Altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Solid organ tümörü	42	30
Hematolojik malignite	32	22.9
SVH	24	17.1
DM	22	15.7
Kronik akciğer hastalığı	22	15.7
KKY	13	9.3
KRY	12	8.6
KKY dışında Kalp hastalığı	10	7.1
Otoimmün hastalık	6	4.3
Kronik karaciğer hastalığı	2	1.4
Toplam hastalık	185	
Toplam hasta	115	82.1

SVH: Serebrovasküler Hastalık, DM: Diyabetes Mellitus, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KRY: Kronik Renal Yetmezlik

50 (%35.7) hastada immünsüpresyona neden olabilecek durumlar olduğu saptandı (Tablo-13). Birden fazla immünsüpresyona yol açabilecek durumu olan hasta sayısı 31 (%22.1) idi.

Tablo-13: İmmünsüpresyona yol açabilecek durumlar

İmmünsüpresyon durumu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Kemoterapi	32	22.9
Nötropeni	27	19.3
Steroid alımı	19	13.6
Steroid dışı immünsüpresan alımı	7	5
Renal transplantasyon	3	2.1
Toplam hasta	50	35.7

Hastaların 93'ünde (%66.4) SM tek etken olarak ürerken, 47'sinin (%33.6) kan kültürlerinde SM ile birlikte başka bir mikroorganizmanın üremiş olduğu tespit edildi (Tablo-14).

Tablo-14: Kan kültüründe *S. maltophilia*'ya eşlik eden mikroorganizmalar

Etken adı	Üreme sayısı
<i>S. epidermidis</i> (metisilin R)	12
<i>S. haemolyticus</i> (metisilin R)	8
<i>A. baumannii</i>	8
<i>S. hominis</i> (metisilin R)	5
<i>E. faecium</i> (vankomisin S)	5
<i>E. faecium</i> (vankomisin R)	3
<i>P. aeruginosa</i>	3
<i>E. faecalis</i> (vankomisin S)	2
<i>A. baumannii/calcoaceticus complex</i>	2
<i>K. pneumoniae</i> (GSBL -)	2
<i>S. aureus</i> (metisilin R)	2
<i>C. krusei</i>	2
<i>K. pneumoniae</i> (GSBL +)	1
<i>E. casseliflavus</i>	1
<i>S. kloosii</i>	1
<i>Schwanella putrificiens</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>Burkholderia cepacia/ralstonia pickettii</i>	1
<i>Micrococcus</i> spp.	1
<i>S. pyogenes</i>	1
<i>Geotrichum</i> spp.	1
Toplam	63

R: dirençli, S: duyarlı, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz

SM ile birlikte en sık görülen etkenin 23 (%16.4) hastada 26 koagülaz negatif *Staphylococcus* spp. (KNS) olduğu saptandı (3 hastada 2 farklı KNS üremesi mevcuttu). SM'ye en sık eşlik eden ikinci bakteri 10 (%7.1) hastada tespit edilen *Enterococcus* spp. idi. Polimikrobiyal hastaların 11'inde (%7.8) birden fazla etken SM'ye eşlik ediyordu.

KNS türlerinin eşlik ettiği 23 hastanın 21'inde SVK olduğu görüldü ve 12'sinde hem kateterden hem damardan kan kültürü gönderildiği saptandı. Bu hastaların 2'sinde hem damardan hem kateterden alınan örneklerde aynı tür KNS üremesi vardı.

Polimikrobiyal hastaların (n=47) 39'unda (%27.8) SVK mevcuttu ve 19 hastada aynı anda damardan ve kateterden kan kültürü gönderilmiş olduğu tespit edildi. Bu hastaların da 5'inde (%3.5) kateter ve damardan alınan kültürlerde SM dışında aynı etken ürediği görüldü (bir hastada MRSE, bir hastada MRSH, bir hastada *B. cepacia/R.pickettii* ve 2 hastada *A.baumannii/calcoaceticus complex*). Polimikrobiyal hastaların 23'ünde kateterden kan kültürü gönderilmiş olduğu saptandı ve SM ile birlikte kateterden başka bir mikroorganizma üreyen hasta sayısı 13 (%9.2) idi (Tablo-15). Üç hastada ise SM ile birlikte kateterden 1 den fazla etken üredi:

1. *S.haemolyticus* (metisilin R) + *E.casseliflavus* + *E.faecium* (van S)
2. *E.faecium* (van S) + *S.haemolyticus* (metisilin R)
3. MRSA + *A.baumannii/calcoaceticus complex*

Tablo-15: Kateterden alınan kan kültüründe SM'ye eşlik eden etkenler

Etken adı	Hasta sayısı (n)
<i>S.epidermidis</i> (metisilin R)	4
<i>S.haemolyticus</i> (metisilin R)	4
<i>A.baumannii</i>	1
<i>E.faecium</i> (vankomisin S)	2
<i>S.kloossii</i> (metisilin R)	1
<i>S.aureus</i> (metisilin R)	1
<i>E.casseliflavus</i> (vankomisin R)	1
<i>P.aeruginosa</i>	1
<i>A.baumannii/calcoaceticus complex</i>	1
<i>B.capecia/R.pickettii</i>	1
TOPLAM	17

Bakteriyemi kaynağı tespit edilebilen hastalarda görülen en sık kaynak 29 (%20.7) hasta ile kateterle ilişkili bakteriyemi (KİB) idi. Kaynak belli olmayan 94 (%67.1) hastanın 66'sında (%47.1) santral venöz kateter mevcut (>48 saat) idi. Batın kaynaklı bakteriyemili 8 hastanın 3'ünde biliyer drenaj kateterden SM izolasyonu, 3'ünde batın içi drenaj kateterinden SM izolasyonu varken, kalan 2 hastada metastatik solid organ tümörü olup kaynak asit enfeksiyonu idi. Kaynaklara göre hasta dağılımı Tablo-16'da gösterilmiştir

Tablo-16: Bakteriyemi kaynakları

Bakteriyemi kaynağı	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Bilinmeyen	94	67.1
Santral kateter	29	20.7
Akciğer	9	6.5
Batın	8	5.7
Toplam	140	100

Bakteriyemi hastalarından ilk kan kültürleri ve kontrol kan kültürleri ile kaynak belli olanlardan kaynaktan elde edilen kültürler dahil toplam 212 SM suşu izole edildi. Antibiyotik duyarlılıkları 02.07.2015 tarihine kadar CLSI standartlarına göre çalışılırken bu tarihten sonra EUCAST standartlarına göre çalışılmıştı ve bu yüzden TMP-SXT dışındaki hiçbir antibiyotiğe karşı duyarlılık yorumu yapılmamıştı. İlk alınan kan kültüründeki üreme indeks suş kabul edilerek 140 suş değerlendirildi. Tüm suşlarda ko-trimoksazol direnci çalışılmıştı ve TMP-SXT'ye karşı %95 duyarlılık saptandı. Levofloksasin duyarlılığı ise 96 suşta çalışılmış olup duyarlılık oranı %91.6 olarak saptandı. Seftazidim duyarlılığı 63 suşta çalışılmıştı ve duyarlılık oranı %42.8 idi. Tikarsilin klavunat duyarlılığı 50 suşta çalışılmış olup duyarlılık oranı %18 bulundu. Siprofloksasin duyarlılığı ise 46 suşta çalışılmış olup duyarlılık oranı %28.2 olarak saptandı. Antibiyotik duyarlılık oranları Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Kandan izole edilen *S. maltophilia* suşlarında antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı n (%)	Toplam n
TMP-SXT	133 (95)	140
Levofloksasin	88 (91.6)	96
Siprofloksasin	13 (28.2)	46
Seftazidim	27 (42.8)	63
Sefoperazon-sulbaktam	12 (38.7)	31
Sefepim	7 (15.5)	45
Tikarsilin klavunat	9 (18)	50
Piperasilin-tazobaktam	8 (16.6)	48
Kloramfenikol	13 (65)	20

111 hastada ampirik tedavi başlanmıştır. Bu hastaların 32'sine (%22.9) uygun ampirik tedavi başlanırken, 79 (%56.4) hastaya uygun olmayan ampirik tedavi başlanmıştır. Ampirik tedavi başlanan hastaların 59'unda (%42.1) monoterapi tercih edilirken, 52'sinde (%37.1) kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Ampirik tedavide en sık 40 (%28.5) hastaya başlanan karbapenem grubu antibiyotikler yer alırken, bunu 37 (%26.4) hastaya başlanan glikopeptid grubu antibiyotikler izledi. 17 (%12.1) hastada ise ampirik tedavi olarak karbapenem ile glikopeptid birlikte kullanılmıştır. Uygun olmayan ampirik monoterapide karbapenem ve glikopeptid antibiyotikler ilk iki sırayı almaktaydı (Tablo-18).

Tablo-18: Uygun olmayan ampirik tedavide sık kullanılan monoterapiler

Tedavi	Hasta sayısı (n)	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
Meropenem	8	3 (37.5)	6 (75)
Vankomisin	8	3 (37.5)	3 (37.5)
İmipenem	5	2 (40)	3 (60)
Piperasilin-tazobaktam	5	1 (20)	1 (20)
Flukonazol	4	2 (50)	3 (75)
Diğerleri	20	3 (15)	6 (30)
Toplam	50	14 (28)	22 (44)

Uygun olmayan ampirik kombinasyon tedavilerinde yine karbapenem+glikopeptid ve karbapenem+sulbaktam veya aminoglikozid kombinasyonları ilk sıralarda saptandı (Tablo-19).

Tablo-19: Uygun olmayan ampirik tedavide sık kullanılan kombinasyon tedavileri

Tedavi	Hasta sayısı	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
Vankomisin+meropenem	6	4 (66.6)	5 (83.3)
Meropenem+sulbaktam	3	1 (33.3)	2 (66.6)
Meropenem+amikasin	3	2 (66.6)	2 (66.6)
Diğerleri	17	7 (41.1)	9 (52.9)
Toplam	29	14 (48.2)	18 (62)

29 (%20.7) hastaya ampirik tedavi başlanmayıp devam etmekte olan mevcut antibiyoterapinin devamı önerilmişti. Bu hastaların da 3'üne geç uygun antimikrobiyal tedavi ve 26'sına ise çok geç uygun antimikrobiyal tedavi başlanmıştı. Başlanan tedaviler Tablo-20'de gösterilmiştir.

Tablo-20: Ampirik tedavi başlanmayan 29 hastada başlanan geç veya çok geç uygun tedavilerin dağılımı

Tedavi	Hasta sayısı	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
TMP-SXT+LEV ^a	11	2 (18.1)	2 (18.1)
TMP-SXT içeren rejimler(LEV hariç) ^b	11	1 (9.1)	3 (27.3)
LEV içeren rejimler (SXT hariç) ^c	5	2 (40)	2 (40)
Diğer*	2	1 (50)	1 (50)
Toplam	29	6 (20.6)	8 (27.5)

LEV:Levofloksasin a,b: p=1, p=1; a,c: p=1, p=1; b,c: p=0.2, p=1 (p değerleri sırası ile 14. gün ve 30. gün mortalitesi için verilmiştir). *1 hastada kolistin, 1 hastada seftazidim+amikasin tedavileri

Uygun ampirik tedavi başlanan 32 hastanın 9'unda monoterapi, 23'ünde kombinasyon tedavisi tercih edilmişti. Uygun ampirik tedavi verilen hastaların 14'ünde kolistin kombinasyon tedavisi içinde veya tek başına yer almıştı (3 hastada tek başına, 11 hastada kombinasyon). SM bakteriyemisinde seçilecek ilaç olan TMP-SXT 11 hastada ampirik olarak başlanırken, bunların 3'ü monoterapi 8'i kombinasyon tedavisi şeklindeydi. Uygun ampirik tedavi verilen hastalarda kullanılan antibiyotikler Tablo-21'de gösterilmiştir.

Tablo-21: Uygun ampirik tedavide sık kullanılan tedavi rejimleri

Tedavi	Hasta sayısı	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
Colistin içeren rejimler ^a	14	5 (35.7)	8 (57.1)
TMP-SXT içeren rejimler ^b	11	4 (36.3)	5 (45.4)
Levofloksasin ^c içeren rejimler	6	1 (16.6)	1 (16.6)
Diğerleri	6	3 (50)	3 (50)
Toplam	32*	12 (37.5)	16 (50)

a,c: p=0.6, p=0.1; b,c: p=0.6, p=0.3 (p değerleri sırası ile 14. gün ve 30. gün mortalitesi için verilmiştir). *1 hastada kolistin+TMP-SXT, 1 hastada kolistin+levofloksasin, 3 hastada TMP-SXT+levofloksasin kullanılmıştır.

Uygun olmayan ampirik tedavi başlanan 79 hastanın 54'üne geç veya çok geç uygun tedavi başlanırken, 25'inin takibinde ne geç, ne de çok geç uygun tedavi başlanmıştı. Bu hastaların 20'si (%80) 30. günde ölüyor, sağ kalan 5 hastanın 4'ünde kaynak belli değildi, 1'inde kaynak KİB idi ve bu sağ kalan 5 hastanın tümünde SVK mevcut olup hepsi çekilmiş veya değiştirilmişti. Başlanan geç-çok geç uygun tedaviler Tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-22: Uygun olmayan ampirik tedavi başlanan hastalarda kullanılan geç veya çok geç uygun tedavi rejimleri

Tedavi	Hasta sayısı	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
TMP-SXT+LEV ^a	18	4 (22.2)	11 (61)
TMP-SXT içeren rejimler (LEV hariç) ^b	24	3 (12.5)	6 (25)
Levofloksasin içeren rejimler (SXT hariç) ^c	8	1 (12.5)	1 (12.5)
Diğer	4	0 (0)	2 (50)
Toplam	54	8 (14.8)	20 (37)

a,b: p=0.438, **p=0.018**; a,c: p=1.00, **p=0.036**; b,c: p=1.00, p=0.646; (LEV dışında TMP-SXT ve TMP-SXT dışında LEV içeren rejimlerinin 30. gün mortalitesi TMP-SXT+LEV kombinasyonuna göre anlamlı düşüktür)

Hiç uygun tedavi almayan bu 25 hasta çıkarıldığında geriye kalan 115 hastaya (uygun ampirik tedavi başlanan 32 ve ampirik tedavi başlanmayan veya uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp sonrasında geç veya çok geç uygun tedavi başlanan 83 hasta) başlanan uygun tedavi rejimleri ve mortalite oranları Tablo-23'te gösterilmiştir.

Tablo-23: Uygun tedavi alan hastalarda tedavi rejimleri ve mortalite oranları

Tedavi	Hasta sayısı	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
TMP-SXT+ LEV ^a	38	7 (18.4)	16 (42.1)
TMP-SXT içeren rejimler (LEV hariç) ^b	49	11 (22.4)	18 (36.7)
LEV içeren rejimler (SXT hariç) ^c	17	4 (23.5)	4 (23.5)
TMP-SXT veya LEV içermeyen, diğer uygun tedavi rejimleri ^d	11	4 (36.3)	6 (54.5)
Toplam	115	26 (22.6)	44 (38.2)

a,d: p=0.2, p=0.5; a,b: p=0.6, p=0.6; a,c: p=0.7, p=0.1; b,c: p=1,p=0.32; b,d: p=0.4, p=0.3 c,d: p=0.6, p=0.1 (p değerleri sırası ile 14. gün ve 30. gün mortalitesi için verilmiştir)

Uygun ampirik tedavi başlanan ve tedavisi değiştirilmeyen hastalarda ortalama tedavi süresi 11.2 gün, kültür sonucuna veya klinik yanıtızlığa göre başlanan veya modifiye edilen tedavinin ortalama süresi 12.4 gün olarak saptandı (p=0.344).

SM'nin duyarlı olduğu antimikrobiyal tedavi almakta olan 9 (%6.4) hastada tedavi altında SM üremesi olmuştur. Bu hastaların 4'ü TMP-SXT, 1'i piperasilin-tazobaktam, 1'i kolistin, 1'i levofloksasin, 1'i tigesiklin ve diğeri de kolistin ve tigesiklin birlikte almaktaydı. Bu hastalardan TMP-SXT kullanan iki hastada sadece kateterleri çekilip mevcut tedaviye devam edilerek klinik yanıt alınmıştı.

Hastaların 14. ve 30. gün olarak ayrı ayrı mortalite oranları hesaplandı. 14. gün mortalitesi %32.9 (n=46), 30. gün mortalitesi %45.7 (n=64) olarak bulundu. En yüksek mortalite oranı akciğer, batın ve kaynak belli olmayan gruplarda saptanırken, en düşük mortalite oranı KİB olan hastalarda saptandı (Tablo-24).

Tablo-24: Bakteriyemi kaynağına göre mortalite oranları

Kaynak	14. gün mortalitesi (%)		30. gün mortalitesi (%)		Toplam
	Ölen	Sağkalan	Ölen	Sağkalan	
KİB	6 (20.7)	23 (79.3)	11 (37.9)	18 (62.1)	29
Bilinmeyen	34 (36.2)	60 (63.8)	43 (45.7)	51 (54.3)	94
Batın	2 (25)	6 (75)	5 (62.5)	3 (37.5)	8
Akciğer	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (55.6)	9
Toplam	46 (32.9)	74	64 (45.7)	76	140

KİB:Kateterle ilişkili Bakteriyemi

Kaynak belli olmayan 94 hastanın 66'sında santral venöz kateter mevcuttu ve bu grup olası kateter enfeksiyonu olarak kabul edildiğinde 14. gün ve 30. gün mortalitesi sırasıyla %33.3 (n=22) ve %42.4 (n=28) olarak saptandı. Bu değerin KİB olan hastalara göre yüksek ancak kaynak belli olmayan hastalara göre düşük olduğu görüldü (Tablo-25).

Tablo-25: Santral venöz kateteri olan kaynak bilinmeyen grup “Olası KİB” kabul edildiğinde mortalite oranları

Kaynak	14. gün mortalitesi		30. gün mortalitesi		Toplam n
	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	
KİB	6 (20.7)	23 (79.3)	11 (37.9)	18 (62.1)	29
Olası KİB	22 (33.3)	44 (66.7)	28 (42.4)	38 (57.6)	66
Bilinmeyen	12 (42.9)	16 (57.1)	15 (53.6)	13 (46.4)	28
Batın	2 (25)	6 (75)	5 (62.5)	3 (37.5)	8
Akciğer	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (55.6)	9
Toplam	46	94	64	76	140

Hastalarda prognozu etkileyen risk faktörlerini saptayabilmek için ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldı. 14. gün mortalitesi için 65 yaş ve üzeri olmak, kadın cinsiyet, PBS'nin ≥ 4 olması, son 1 ayda steroid alımı, polimikrobiyal enfeksiyon olması, septik şok ve solid organ tümörü istatistiksel olarak anlamlı kötü prognoz göstergeleri olarak saptandı. Santral kateterin çekilmesi ise anlamlı olarak iyi prognoz göstergesi olarak saptandı ($p < 0.05$) (Tablo-26).

Tablo-26: Tedavinin 14. gününde ölenlerle sağkalanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken (n)	14. günde ölen (%)	14. günde sağkalan (%)	P değeri
Klinik (69) Ybü (71)	24 (34.8) 22 (31)	45 (65.2) 49 (69)	0.633
Yaş: ≥65 (33) <65 (107)	16 (48.5) 30 (28)	17 (51.5) 77 (72)	0.029
Cinsiyet: Erkek (81) Kadın (59)	21 (25.9) 25 (42.4)	60 (74.1) 34 (57.6)	0.041
TPN (58)	19 (32.8)	39 (67.2)	0.983
Santral katater (101)	30 (29.7)	71 (70.3)	0.201
Mekanik ventilatör (71)	25 (35.2)	46 (64.8)	0.547
Üriner kateter (103)	37 (35.9)	66 (64.1)	0.198
Nazogastrik sonda (68)	24 (35.3)	44 (64.7)	0.551
Drenaj kateteri (54)	19 (35.2)	35 (64.8)	0.642
Son 3 ayda karbapenem kullanımı (96)	36 (37.5)	60 (62.5)	0.084
Son 14 gün antibiyotik kullanımı (127)	41 (32.3)	86 (67.7)	0.651
Son 14 gün karbapenem kullanımı (82)	30 (36.6)	52 (63.4)	0.264
Son 14 gün glikopeptid kullanımı (70)	26 (37.1)	44 (62.9)	0.280
PBS ≥4 (59)	33 (55.9)	26 (44.1)	<0.001
Nötropeni (27)	13 (48.1)	14 (51.9)	0.060
Steroid alımı (19)	12 (63.2)	7 (36.8)	0.002
Kemoterapi alımı (32)	13 (40.6)	19 (59.4)	0.287
Polimikrobiyal (47)	22 (46.8)	25 (53.2)	0.012
Santral kateter çekilen (68)	8 (11.8)	60 (88.2)	<0.001
*Ampirik monoterapi (59)	18 (30.5)	41 (69.5)	0.196
Uygun ampirik tedavi (32) Uygun olmayan ampirik tedavi (108)	12 (37.5) 34 (31.5)	20 (62.5) 74 (68.5)	0.524
Ampirik kolistin tedavisi (14)	5 (35.7)	9 (64.3)	0.810
Ampirik TMP-SXT tedavisi (11)	4 (36.4)	7 (63.6)	0.751
Ampirik LEV tedavisi (6)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.664
Ameliyat öyküsü (43)	12 (27.9)	31 (72.1)	0.406
Septik şok (47) Sepsis (93)	29 (61.7) 17 (18.3)	18 (38.3) 76 (81.7)	<0.001
DM (22)	10 (45.5)	12 (54.5)	0.171
KKY (13)	6 (46.2)	7 (53.8)	0.284
KKY dışında kalp hastalığı (10)	5 (50)	5 (50)	0.231
KRY (12)	6 (50)	6 (50)	0.186
Solid organ tümörü (42)	21 (50)	21 (50)	0.005
Hematolojik malignite (32)	14 (43.8)	18 (56.3)	0.135
SVH (24)	7 (29.2)	17 (70.8)	0.672
Kronik akciğer hastalığı (22)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.703

Tablo-26(devamı): Tedavinin 14. gününde ölenlerle sağkalanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Değişken (n)	14. günde ölen (%)	14. günde sağkalan (%)	P değeri
Enterokok spp birlikteliği (10)	5 (50)	5 (50)	0.231
KNS birlikteliği (23)	9 (39.1)	14 (60.9)	0.484
Kaynak: KİB (29) Kaynak belli değil (94)	6 (20.7) 34 (36.2)	23 (79.3) 60 (63.8)	0.120

*Kombinasyon tedavisi ile karşılaştırılmıştır

PBS 129 hastada hesaplandı. Skorun 14. gün ölenler ve sağ kalanlarda minimum, maksimum ve ortanca değerleri Tablo-27’de gösterilmiştir. Ölen ve sağ kalan grup karşılaştırıldığında ölen grupta skorun ortanca değeri daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo-27: 14. gün mortalitesi için ölen ve sağkalan gruplarda Pittsburg bakteriyemi skorunun karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
Ölen	45	5	1	14	<0.001
Sağkalan	84	2	0	12	
Toplam	129	3	0	14	

Son 3 ayda karbapenem kullanımı, nötropeni, hematolojik malignite, DM, KRY, bakteriyemi kaynağının bilinmemesi, 14. gün ölen hastalarda daha yüksek oranda tespit edildi, ancak iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

30. gün mortalitesi için bakıldığında yaş ≥ 65 , üriner kateter, yüksek PBS veya skorun ≥ 4 olması, septik şok ve solid organ tümörü istatistiksel olarak anlamlı kötü prognoz göstergeleri olarak saptandı. Santral kateterin çekilmesi ise anlamlı olarak iyi prognoz göstergesi olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo-28).

Tablo-28: Tedavinin 30. gününde ölenlerle sağkalanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Değişken (n)	30. günde ölen (%)	30. günde sağkalan (%)	P değeri
Klinik (69) YBÜ (71)	32(46.4) 32(45.1)	37(53.6) 39(54.9)	0.877
Yaş: ≥65 (33) <65 (107)	20 (60.6) 44 (41.1)	13 (39.4) 63 (58.9)	0.049
Cinsiyet: Erkek (81) Kadın (59)	36 (44.4) 28 (47.5)	45 (55.6) 31 (52.5)	0.724
TPN (58)	30 (51.7)	28 (48.3)	0.230
Santral katater (101)	42 (41.6)	59 (58.4)	0.114
Mekanik ventilatör (71)	35 (49.3)	36 (50.7)	0.388
Üriner kateter (103)	54 (52.4)	49 (47.6)	0.008
Nazogastrik sonda (68)	35 (51.5)	33 (48.5)	0.184
Drenaj kateteri (54)	27 (50)	27 (50)	0.420
Son 3 ayda karbapenem kullanımı (96)	47 (49)	49 (51)	0.255
Son 14 gün antibiyotik kullanımı (127)	58 (45.7)	69 (54.3)	0.973
Son 14 gün karbapenem kullanımı (82)	40 (48.8)	42 (51.2)	0.387
Son 14 gün glikopeptid kullanımı (70)	35 (50)	35 (50)	0.309
PBS ≥4 (59)	41 (69.5)	18 (30.5)	<0.001
Ampirik SMX tedavisi (11)	5 (50)	5 (50)	0.986
Ampirik kolistin tedavisi (14)	8 (57.1)	6 (42.9)	0.366
Ampirik levofloksasin tedavisi (6)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.219
Ameliyat öyküsü (43)	18 (41.9)	25 (58.1)	0.542
Septik şok (47) Sepsis (93)	37 (78.7) 27 (29)	10 (21.3) 66 (71)	<0.001
DM (22)	14 (63.6)	8 (36.4)	0.066
KKY (13)	8 (61.5)	5 (38.5)	0.229
KRY (12)	7 (58.3)	5 (41.7)	0.359
CRRT (13)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.582
Solid organ tümörü (42)	26 (61.9)	16 (38.1)	0.012
SVH (24)	9 (37.5)	15 (62.5)	0.375
Kronik akciğer hastalığı (22)	12 (54.5)	10 (44.5)	0.365

Tablo-28(devamı): Tedavinin 30. gününde ölenlerle sağkalanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Değişken (n)	30. günde ölen (%)	30. günde sağkalan(%)	P değeri
KNS birlikteliği (23)	10 (43.5)	13 (56.5)	0.814
Kaynak: KİB (29) Kaynak belli değil (94)	11 (37.9) 43 (45.7)	18 (62.1) 51 (54.3)	0.459
Nötropeni (27)	14 (51.9)	13 (48.1)	0.476
Steroid alımı (19)	12 (63.2)	7 (36.8)	0.101
Kemoterapi alımı (32)	15 (46.9)	17 (53.1)	0.881
Polimikrobiyal (47)	25 (53.2)	22 (46.8)	0.207
Santral kateter çekilen (68)	14 (20.6)	54 (79.4)	<0.001
Ampirik monoterapi (59)	27 (45.8)	32 (54.2)	0.293
Uygun ampirik tedavi (32) Uygun olmayan ampirik tedavi (108)	16 (50) 48 (44.4)	16 (50) 60 (55.6)	0.580

PBS 30. gün mortalitesi için risk faktörü olarak bulundu ($p<0.001$)(Tablo-29).

Tablo-29: 30. gün mortalitesi için ölenler ve sağkalanlarda Pittsburg bakteriyemi skorunun karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
Ölen	61	4	0	14	<0.001
Sağkalan	68	1	0	9	
Toplam	129	3	0	14	

DM ve son bir ayda steroid kullanımı ölen grupta daha yüksek oranda saptansa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

Uygun ampirik tedavinin septik şok hastalarında mortaliteye etkisi araştırıldığında uygun ampirik tedavi başlanan grupta 14. gün mortalite oranı daha az olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-30).

Tablo-30: Septik şok hastalarında başlanan uygun ampirik tedavinin 14. gün mortalitesine etkisi

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (100)	0,419
Uygun olmayan ampirik tedavi	21 (65.6)	11 (34.4)	32 (100)	
Toplam	29 (61.7)	18 (38.3)	47 (100)	

Septik şok hastalarında başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesi üzerine de anlamlı etkisi görülmedi (Tablo-31).

Tablo-31: Septik şok hastalarında başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesine etkisi

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	11 (73.3)	4 (26.7)	15 (100)	0.536
Uygun olmayan ampirik tedavi	26 (81.3)	6 (34.4)	32 (100)	
Toplam	37 (78.7)	10 (21.3)	47 (100)	

Uygun ampirik tedavinin PBS ≥ 4 olan hastalarda mortaliteye etkisi araştırıldığında uygun ampirik tedavi başlanan grupta 14. gün mortalite oranı daha az olsa da istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo-32).

Tablo-32: Pittsburg bakteriyemi skoru ≥ 4 olan hastalarda başlanan uygun ampirik tedavinin 14. gün mortalitesine etkisi

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	10 (50)	10 (50)	20 (100)	0.511
Uygun olmayan ampirik tedavi	23 (59)	16 (41)	39 (100)	
Toplam	33 (55.9)	26 (44.1)	59 (100)	

PBS ≥ 4 olan hastalarda başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesi üzerine de anlamlı etkisi görülmedi (Tablo-33).

Tablo-33: Pittsburg bakteriyemi skoru ≥ 4 olan hastalarda başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesine etkisi

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	13 (65)	7 (35)	20 (100)	0.592
Uygun olmayan ampirik tedavi	28 (71.8)	11 (28.2)	39 (100)	
Toplam	41 (69.5)	18 (30.5)	59 (100)	

Uygun ampirik tedavinin etkinliği ayrıca polimikrobiyal enfeksiyonlar dışlanarak araştırıldı. 14. günde mortalite üzerine uygun ampirik tedavi başlamanın etkisi olmadığı görüldü (Tablo-34).

Tablo-34: Polimikrobiyal enfeksiyonlar dışlanarak başlanan uygun ampirik tedavinin 14. gün mortalitesine etkisinin araştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	4 (23.5)	13 (76.5)	17 (100)	0.812
Uygun olmayan ampirik tedavi	20 (26.3)	56 (73.7)	76 (100)	
Toplam	24 (25.8)	69 (74.2)	93 (100)	

Polimikrobiyal enfeksiyonlar dışlandığında kalan hastalarda başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesi üzerine de anlamlı etkisi görülmedi (Tablo-35).

Tablo-35: Polimikrobiyal enfeksiyonlar dışlanarak başlanan uygun ampirik tedavinin 30. gün mortalitesine etkisinin araştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	7 (41.2)	10 (58.8)	17 (100)	0.944
Uygun olmayan ampirik tedavi	32 (42.1)	44 (57.9)	76 (100)	
Toplam	39 (41.9)	54 (58.1)	93 (100)	

Ampirik tedavi başlanmayan grup (n=29) çıkarıldığında uygun ampirik tedavi başlanan (n=32) ve geriye kalan uygun olmayan ampirik tedavi başlanan (n=79) hastalar karşılaştırıldığında hem 14. gün hem de 30. gün mortaliteleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-36 ve 37).

Tablo-36: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanan hastaların 14. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	12 (37.5)	20 (62.5)	32 (100)	0.838
Uygun olmayan ampirik tedavi	28 (35.4)	51 (64.6)	79 (100)	
Toplam	40 (36)	71 (64)	111 (100)	

Tablo-37: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanan hastaların 30. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	16 (50)	16 (50)	32 (100)	0.952
Uygun olmayan ampirik tedavi	40 (50.6)	39 (49.4)	79 (100)	
Toplam	56 (50.5)	55 (49.5)	111 (100)	

Uygun olmayan ampirik tedavi başlanan bu 79 hastadan da takibinde geç veya çok geç uygun tedavi başlanmamış olan 25 hasta çıkarılarak geriye kalan 54 hasta (uygun olmayan ampirik tedavi başlanan ve takibinde geç veya çok geç uygun tedavi başlanan hastalar) ile uygun ampirik tedavi başlanan hastalar ayrıca karşılaştırıldığında uygun olmayan ampirik tedavi başlanan hastalarda 14. gün mortalite oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.016$) (Tablo-38).

Tablo-38: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi almış olan hastaların 14. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	12 (37.5)	20 (62.5)	32 (100)	0.016
Uygun olmayan ampirik tedavi sonrası başlanan uygun tedavi	8 (14.8)	46 (85.2)	54 (100)	
Toplam	20 (23.3)	66 (76.7)	86 (100)	

30. gün mortalitesi açısından ise bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-39).

Tablo-39: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi almış olan hastaların 30. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
Uygun ampirik tedavi	16 (50)	16 (50)	32 (100)	0.239
Uygun olmayan ampirik tedavi	20 (37)	34 (63)	54 (100)	
Toplam	36 (41.9)	50 (58.1)	86 (100)	

Uygun olmayan ampirik tedavi başlanan ve takibinde geç veya çok geç uygun tedavi almış (n=54) gruba ampirik tedavi başlanmayan ve takibinde geç veya çok geç uygun tedavi başlanmış (n=29) hastalar eklenip, bu grup (n=83) ile uygun ampirik tedavi başlanan (n=32) grup karşılaştırıldığında yine 14. gün mortalite oranı birinci grupta anlamlı olarak daha az saptanırken 30. gün mortalitesi için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-40 ve 41).

Tablo-40: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar (A) ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp veya ampirik tedavi başlanmayıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi almış olan hastaların (B) 14. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
A	12 (37.5)	20 (62.5)	32 (100)	0.018
B	14 (16.9)	69 (83.1)	83 (100)	
Toplam	26 (22.6)	89 (77.4)	115 (100)	

Tablo-41: Uygun ampirik tedavi başlanan hastalar (A) ile uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp veya ampirik tedavi başlanmayıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi almış olan hastaların (B) 30. gün mortalitesi açısından karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
A	16 (50)	16 (50)	32 (100)	0.108
B	28 (33.7)	55 (66.3)	83 (100)	
Toplam	44 (38.3)	71 (61.7)	115 (100)	

Takibinde hiç uygun tedavi almamış hastalar (n=25) ile diğer uygun tedavi almış olan hasta grupları karşılaştırıldığında uygun tedavi alan gruplarda hem 14. gün hem de 30. gün mortaliteleri anlamlı olarak daha az saptandı (Tablo-42).

Tablo-42: Takibinde hiç uygun tedavi almamış hastalar ile uygun tedavi almış grupların 14. gün mortaliteleri açısından karşılaştırılması

Hasta grupları	14. gün mortalitesi % (n)	30. gün mortalitesi % (n)	P değeri*
Hiç uygun tedavi almamış olan hastalar (n=25)	80 (20)	80 (20)	
Uygun ampirik tedavi başlanan (n=32)	37.5 (12)	50 (16)	0.001 0.02
Uygunsuz ampirik tedavi başlanıp takibinde uygun tedavi alan (n=54)	14.8 (8)	37 (20)	<0.001 <0.001
Uygunsuz ampirik tedavi başlanan veya ampirik tedavi başlanmayıp takibinde uygun tedavi alan (n=83)	16.9 (14)	33.7 (28)	<0.001 <0.001
Uygun tedavi verilmiş olan (n=115)	22.6 (26)	38.3 (44)	<0.001 <0.001

*Her grup "hiç uygun tedavi almamış" hasta grubu ile karşılaştırıldı

Bağımsız risk faktörlerini saptayabilmek için yapılan lojistik regresyon analizinde 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak kadın cinsiyet,

PBS ≥ 4 olması, son 1 ayda steroid kullanımı olması ve solid organ tümörü varlığı saptanırken, santral venöz kateterin çekilmesinin bağımsız koruyucu faktör olduğu saptandı (Tablo-43).

Tablo-43: 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
Kadın cinsiyet	7.47 (1.61-34.47)	0.01
PBS ≥ 4	39.9 (4.96-321.32)	0.001
Son 1 ayda steroid kullanımı	10.2 (1.27-82.27)	0.029
Solid organ tümörü	9.6 (1.73-53.72)	0.01
SVK çekilmesi	0.05 (0.22-0.010)	<0.001

30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak PBS'nin ≥ 4 olması saptanırken, santral venöz kateterin çekilmesinin ise bağımsız koruyucu faktör olduğu görüldü (Tablo-44).

Tablo-44: 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
PBS ≥ 4	10.9 (2.88-41.43)	<0.001
SVK çekilmesi	0.039 (0.164-0.009)	<0.001

Klinik Hastaları

Çalışmada ayrıca klinik ve yoğun bakım hastaları kendi içlerinde risk faktörleri açısından değerlendirildi. Kliniklerde yatan 69 hastanın demografik özellikleri Tablo-45'te gösterilmiştir.

Tablo-45: Klinik hastalarının demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet:		
Kadın	32	46.4
Erkek	37	53.6
SVK	38	55
TPN	28	40.5
MV	4	5.7
Üriner kateter	33	47.8
Nazogastrik sonda	4	5.7
Drenaj kateteri	23	33.3
SM kolonizasyonu*	4	5.7
Son 1 ayda operasyon öyküsü	11	15.9
Sepsis	54	78.2
Septik şok	15	21.7
PBS \geq 4	13	18.8
PBS < 4	56	81.1
Son 14 günde antibiyotik kullanımı	65	94.2
Son 3 ayda karbapenem kullanımı	56	81.1

*Son 1 ayda hastanın kan dışı herhangi bir klinik örneğinden elde edilen SM izolasyonu.

Hastalarının kliniklere göre dağılımı Tablo-46'da gösterilmiştir. Klinik hastalarında 14. gün mortalitesi %34.8 olarak bulundu. Enfeksiyon kaynağı olarak 15 (%21.7) hastada SVK, 7 (%10.1) hastada batın, 4 (%5.7) hastada ise akciğerler saptanmış olup 43 (%62,3) hastada ise kaynak saptanamamıştı. KİB'de 14. gün mortalite oranı belirgin şekilde daha düşük bulundu (sırası ile %20, %39.5, %50 ve %39.5). Hastaların 16 (%23.1)'sında polimikrobiyal enfeksiyon saptandı.

Tablo-46: Hastaların yattığı klinikler

Yattığı klinik	Hasta sayısı n	Yüzde
Hematoloji	28	40.6
Onkoloji	24	34.8
Nefroloji	5	7.3
Gastroenteroloji	3	4.4
Genel Cerrahi	3	4.4
Plastik Cerrahi	2	2.9
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi	1	1.4
Göğüs Hastalıkları	1	1.4
Nöroşirürji	1	1.4
Kemik İliği Nakil Ünitesi	1	1.4
Toplam	69	100

Klinik hastalarının 11 (%15.9)'ine uygun ampirik tedavi verilmiş olup bunların da 5 (%45.5)'i ölmüştü. Geri kalan uygun tedavi almayan hastaların ise 19 (%32.8)'u ölmüştü. Bu açıdan bakıldığında uygun ampirik tedavi başlamanın istatistiksel olarak 14. gün mortalitesi üzerine olumlu etkisi olmadığı saptandı (p=0.496).

Kliniklerde yatan hastalar 14. gün mortalitesi için risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; son üç ayda karbapenem kullanımı, anti-pseudomonal sefalosporin kullanımı, polimikrobiyal enfeksiyon, septik şok, son bir ayda steroid kullanımı, PBS'nin ≥ 4 olması ve Charlson skoru

yüksekliğinin kötü prognoz göstergeleri olduğu saptandı. SVK çekilmesi koruyucu faktör olarak bulundu (Tablo-47).

65 yaş ve üstü olma, DM, KKY, hematolojik malignite, son bir ayda kemoterapi, TPN, NG, nötropeni, üriner kateter olması, SVK olmaması öyküleri olan hastalarda ölüm oranları daha yüksek olsa da istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Tablo-47: Klinik hastalarında 14. gün mortalitesi için risk faktörleri

Riks faktörü	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	P değeri
Son 3 ayda karbapenem kullanımı var	23 (41.1)	33 (58.9)	0.026
Son 3 ayda karbapenem kullanımı yok	1 (7.7)	12 (92.3)	
Anti-pseudomonal sefalosporin kullanımı var	9 (56.3)	7 (43.8)	0.040
Antip-seudomonal sefalosporin kullanımı yok	15 (28.3)	38 (71.7)	

Tablo-47 (devamı): : Klinik hastalarında 14. gün mortalitesi için risk faktörleri

Riks faktörü	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	P değeri
PBS ≥4	12 (92.3)	1 (7.7)	<0.001
PBS <4	12 (21.4)	44 (78.6)	
Charlson skoru (ortanca değerler)	8	3,5	0.003
Son 1 ay steroid kullanımı var	9 (75)	3 (25)	0.002
Son 1 ay steroid kullanımı yok	15 (26.3)	42 (73.7)	
Polimikrobiyal enfeksiyon var	11 (68.8)	5 (31.3)	0.001
Polimikrobiyal enfeksiyon yok	13 (24.5)	40 (75.5)	
Septik şok	12 (80)	3 (20)	<0.001
Sepsis	12 (22.2)	42 (77.8)	
SVK çekilen	3 (12.5)	21 (87.5)	0.008
SVK çekilmeyen	8 (57.1)	6 (42.9)	
Ortanca yaş	56	48	0.008

Lojistik regresyon analizi ise 14. gün mortalitesi için son bir ayda steroid kullanımı ve yüksek Charlson skorunun bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi (Tablo-48).

Tablo-48: Klinik hastalarında 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
Son 1 ayda steroid kullanımı	71.9 (1.36-3788)	0.034
Charlson skoru	2.03 (1.09-3.76)	0.024

Klinik hastalarında 30. gün mortalitesi %46.4 (n=32) olarak bulundu. 30. gün mortalitesi için 65 yaş ve üzeri olmak, son 1 ayda TPN kullanımı, üriner kateter, NG, polimikrobiyal enfeksiyon, son 1 ayda steroid kullanımı, septik şok, PBS'nin ≥ 4 olması, yüksek Charlson skoru risk faktörleri olarak saptandı. SVK çekilmesi koruyucu faktör olarak bulundu (Tablo-49). DM, KKY, solid organ tümörü, son 3 ayda karbapenem kullanımı olması, SVK olmaması mortaliteyi artırırken istatistiksel bir anlam saptanmadı.

Uygun ampirik tedavi verilen (n=11) ve verilmeyen (n=58) hastalar arasında 30. gün mortalitesi açısından anlamlı fark yoktu (%45.5 ve %46.6).

Tablo-49: Klinik hastalarında 30. gün mortalitesi için risk faktörleri

Riks faktörü	Ölen n (%)	Sağ kalan n (%)	P değeri
Üriner kateter var	22 (66.7)	11 (33.3)	0.001
Üriner kateer yok	10 (27.8)	26 (72.2)	
TPN kullanımı var	17 (60,7)	11 (39.3)	0.048
TPN kullanımı yok	15 (36.6)	26 (63.4)	
PBS ≥4	13 (92.3)	0 (0)	<0.001
PBS <4	19 (33.9)	37 (66.1)	
NG var	4 (100)	0 (0)	0.042
NG yok	28 (43.1)	37 (56.9)	
Son 1 ayda steroid kullanımı var	9 (75)	3 (25)	0.029
Son 1 ayda steroid kullanımı yok	23 (40.4)	34 (59.6)	
Polimikrobiyal enfeksiyon var	12 (75)	4 (25)	0.009
Polimikrobiyal enfeksiyon yok	20 (37.7)	33 (62.3)	
Sepsis	17 (31.5)	37 (68.5)	<0.001
Septik şok	15 (100)	0 (0)	
SVK çekilen	4 (16.7)	20 (83.3)	0.001
SVK çekilmeyen	10 (71.4)	4 (16.7)	
Charlson skoru (ortanca değerler)	6	3	<0.001
Yaş ≥ 65	8 (80)	2 (20)	0.037
Yaş <65	24 (40.7)	35 (59.3)	

Lojistik regresyon analizi ise 30. gün mortalitesi için yüksek Charlson skoru ve yüksek PBS'nin bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi (Tablo-50).

Tablo-50: Klinik hastalarında 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
PBS≥4	14.9 (3.4-64)	<0.001
Charlson skoru	1.5 (1.08-2.09)	0.016

Yoğun bakım hastaları

Yoğun bakımlarda toplam 71 hasta değerlendirildi. Hastaların yattığı ünitelere göre dağılımı Tablo-51'de gösterilmiştir.

Tablo-51: Hastaların yattığı yoğun bakım üniteleri

Yoğun Bakım Ünitesi	Hasta sayısı	Yüzde
Reanimasyon YBÜ	35	49.3
Nöroşirürji YBÜ	14	19.8
Genel Cerrahi YBÜ	11	15.5
Nöroloji YBÜ	5	7
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	5	7
Kardiyoloji YBÜ	1	1.4
Toplam	71	100

Hastaların 67 (%94.3)'sinde MV, 30 (%42.2)'unda son bir ayda TPN kullanımı, 63 (%88.7)'ünde SVK mevcut idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo-52'de gösterilmiştir.

Tablo-52: YBÜ hastalarının demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet:		
Kadın	27	38.1
Erkek	44	61.9
SVK	63	88.7
TPN	30	42.2
MV	67	94.3
Üriner kateter	70	98.5
Nazogastrik sonda	64	90.1
Drenaj kateteri	31	43.6
*SM kolonizasyonu	4	5.6
Son 1 ayda operasyon öyküsü	32	45
Sepsis	54	78.2
Septik şok	15	21.7
**PBS \geq 4	46	76.7
PBS $<$ 4	14	23.3
Son 14 günde antibiyotik kullanımı	62	87.3
Son 3 ayda karbapenem kullanımı	40	56.3

*Son 1 ayda hastanın kan dışı herhangi bir klinik örneğinden elde edilen SM izolasyonu

**PBS 60 hastada değerlendirildi.

Hastaların 14 (%19.7)'ünde kaynak santral venöz kateter, 5 (%7)'inde akciğer, 1 (%1.4)'inde batın iken geri kalan 51 (%71.8) hastada kaynak tespit edilemedi. 16 (%22.5) hastada polimikrobiyal enfeksiyon tespit edildi. Kaynaklara göre mortalite oranları Tablo-53'te gösterilmiştir.

Tablo-53: Yoğun bakım hastalarında kaynaklara göre 14. ve 30. gün mortaliteleri

Kaynak (n)	14. gün mortalitesi n (%)	30. gün mortalitesi n (%)
Kateter (14)	3 (21.4)	7 (50)
Bilinmeyen (51)	17 (33.3)	22 (43.1)
Akciğer (5)	2 (40)	3 (60)
Batın (1)	0 (0)	0 (0)

Yoğun bakım hastalarında 14. gün mortalite oranı %31 (n=22) olarak saptandı. 14. gün mortalitesi için risk faktörleri olarak PBS'nin ≥ 4 olması, septik şok, solid organ tümörü olması saptanırken santral venöz kateterin çekilmesi koruyucu faktör olarak saptandı (Tablo-54). Yaş ≥ 65 , DM, polimikrobiyal enfeksiyon, KRY, yüksek SOFA ve APACHE II skoru olması mortaliteyi artırırken 14. gün mortalitesi üzerinde anlamlı fark yaratmadı.

Tablo-54: Yoğun bakım hastalarında 14. gün mortalitesi için risk faktörleri

Risk faktörü	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	P değeri
Sepsis	5 (12.8)	34 (87.2)	<0.001
Septik şok	17 (53.1)	15 (46.9)	
PBS ≥ 4	21 (45.7)	25 (54.3)	0.001
PBS <4	0 (0)	14 (100)	
Solid organ tümörü var	10 (66.7)	5 (33.3)	0.002
Solid organ tümörü yok	12 (21.4)	44 (78.6)	
SVK çekilen (44)	5 (11.4)	39 (88.6)	<0.001
SVK çekilmeyen (19)	14 (73.7)	5 (26.3)	

APACHE II ve SOFA skorları 14. gün ölenler ve sağkalanlar arasında hem sürekli değişken, hem de gruplandırılarak karşılaştırıldı. Her iki skora sistemi için yüksek skorlar ölen grupta fazla saptanmasına rağmen 14. gün mortalitesi için anlamlı risk faktörü olarak saptanmadılar (Tablo-55).

Tablo-55: APACHE ve SOFA skorlarının YBÜ hastalarında 14. gün ölen ve sağ kalan gruplar arasında karşılaştırılması

Risk faktörü	Ölen n (%)	Sağkalan	P değeri
APACHE II \geq 20	9 (34.6)	17 (65.4)	0.517
APACHE II <20	12 (27.3)	32 (72.7)	
APACHE II ortalama değer	17.9	17.4	0.760
*SOFA >6	6 (26.1)	17 (73.9)	0.065
SOFA \leq 6	0 (0)	14 (100)	
SOFA ortanca değer	10.5	7	0.054

*32 no'lu kaynaktan alınmıştır

14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak solid organ tümörü olması saptandı. SVK çekilmesi ise bağımsız koruyucu faktör olarak saptandı (Tablo-56).

Tablo-56: Yoğun bakım hastalarında 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
Solid organ tümörü	11.4 (1.57-83.3)	0.016
SVK çekilmesi	0.02 (0.14-0.003)	<0.001

Yoğun bakım hastalarında 30. gün mortalitesi %45.1 (n=32) olarak saptandı. 30. gün mortalitesi için risk faktörleri olarak SOFA ve PBS yüksekliği, septik şok, solid organ tümörü, konjestif kalp yetmezliği dışında

kalp hastalığı olması saptandı. SVK çekilmesinin ise 30. gün mortalitesi için koruyucu faktör olduğu bulundu (Tablo-57).

Tablo-57: Yoğun bakım hastalarında 30. gün mortalitesi için risk faktörleri

Risk faktörü	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	P değeri
SOFA >6	13 (56.5)	10 (43.5)	<0.001
SOFA ≤6	0 (0)	14 (100)	
PBS ≥ 4	28 (60.9)	18 (39.1)	<0.001
PBS <4	1 (%7.1)	13 (92.9)	
Sepsis	10 (25.6)	29 (74.4)	<0.001
Septik şok	22 (68.8)	10 (31.2)	
Solid organ tümörü var	11 (73.3)	4 (26.7)	0.013
Solid organ tümörü yok	21 (37.5)	35 (62.5)	
KKY dışında kalp hastalığı var	8 (80)	2 (20)	0.035
KKY dışında kalp hastalığı yok	24 (39.3)	37 (60.7)	
SVK çekilen	10 (22.7)	34 (77.3)	<0.001
SVK çekilmeyen	18 (94.7)	1 (5.3)	

SOFA skoru ortanca değeri 30. gün ölen grupta anlamlı yüksek saptandı (Tablo-58).

Tablo-58: SOFA skorunun 30. gün ölenler ve sağkalanlar arasında karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
Sağkalan	24	5.5	3	16	0.015
Ölen	13	10	7	21	
Toplam	37	8	3	21	

APACHE II skoru ortalama değeri 30. günde ölen grupta sağkalanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo-59).

Tablo-59: APACHE II skorunun 30. gün ölenler ve sağkalanlar arasında karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama	Minimum	Maksimum	P değeri
Sağkalan	39	16.8	4	33	0.307
Ölen	31	18.4	6	35	
Toplam	70	17.5	4	35	

APACHE II skoru gruplara ayrılarak karşılaştırma yapıldığında benzer sonuçlar elde edildi (Tablo-60).

Tablo-60: APACHE II skoru gruplandırıldığında 30. gün ölenler ile sağ kalanların karşılaştırılması

	Ölen n (%)	Sağkalan n (%)	Toplam	P değeri
APACHE II \geq 20	15 (57.7)	11 (42.3)	26 (100)	0.083
APACHE II < 20	16 (36.4)	28 (63.6)	44 (100)	
Toplam	31 (44.3)	39 (56.7)	70 (100)	

30. gün mortalitesi için bağımsız koruyucu faktör olarak SVK çekilmesi saptandı (Tablo-61).

Tablo-61: Yoğun bakım hastalarında 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
SVK çekilmesi	24 (2.03-282)	0.012

Toplam 21 hastaya uygun ampirik tedavi başlanırken 37 hastaya uygun olmayan ampirik tedavi başlanmış; 13 hastaya ise ampirik tedavi başlanmamış olduğu tespit edildi. Uygun ampirik tedavi başlanan grupta 14. gün mortalite oranı %33.3 olarak saptanırken diğer hastalar uygun olmayan tedavi grubu kabul edildiğinde bu grupta mortalite %30 olarak saptandı. Sonuç olarak yoğun bakım hastalarında uygun ampirik tedavi başlanmasının 14. gün mortalitesi üzerine olumlu etkisi olmadığı tespit edildi. Tedavi başlanmayan 13 hasta çıkarıldığında sonuç değişmedi (%33.3, %35.1; p=0.890).

7 hastaya ampirik olarak TMP-SXT başlanmış ve bu hastalarda 14. gün mortalite oranı %14.3 saptanırken, geri kalan 64 hastada mortalite oranı %32.8 olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.423).

Uygun ampirik tedavi başlamanın 30. gün mortalitesine de etki etmediği saptandı (mortalite oranları %52.4'e karşı %42; p=0.422).

***Stenotrophomonas maltophilia* bakteriyemileri ile *Acinetobacter* spp. bakteriyemilerinin karşılaştırılması**

SM bakteriyemisi gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörlerini saptayabilmek için, daha önce yaptığımız bir çalışmada retrospektif olarak incelenen 213 *Acinetobacter* spp. (AC) bakteriyemili olgu içinden yaş ve cinsiyete göre eşleşmiş 140 hasta seçilerek karşılaştırma yapıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo-62 ve 63'te gösterilmiştir.

Tablo-62: *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının yaş dağılımı

Bakteri	N	Ortanca değer	Minimum	Maksimum
SM grubu	140	54.5	18	84
AC grubu	140	54.5	18	85
Toplam	280	54.5	18	85

Tablo-63: *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının cinsiyet dağılımı

Bakteri	N	Kadın n (%)	Erkek n (%)
SM grubu	140	59 (42.1)	81 (57.9)
AC grubu	140	59 (42.1)	81 (57.9)
Toplam	280	118 (42.1)	162 (57.9)

Analizler sonucunda SM bakteriyemisi gelişmesine etki eden risk faktörü olarak son 14 gün içinde antibiyotik kullanımı olması, KT öyküsü, hematolojik malignite olması saptandı (Tablo-64). Diğer risk faktörleri için SM ve AC grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-64: *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının karşılaştırması

Risk faktörü	SM grubu n (%)	AC grubu n (%)	P değeri
Son 14 gün antibiyotik kullanımı	127 (90.7)	111 (79.2)	0.007
Son 1 ayda KT öyküsü	32 (22.8)	4 (2.8)	0.015
Hematolojik malignite	32 (22.8)	6 (4.2)	<0.001
SVK olması	101 (72.1)	99 (70.7)	0.791
Son 1 ayda TPN kullanımı	58 (41.4)	67 (47.9)	0.279
MV*	71 (50.7)	113 (80.7)	<0.001
NG*	68 (48.5)	129 (92.1)	<0.001
Üriner kateter*	103 (73.5)	132 (94.2)	<0.001
Tanı öncesi ortanca yatış süresi	20	16	0.051

*AC grubu lehine risk faktörü yaratan durumlar

Ancak AC hastalarının büyük çoğunluğunun yoğun bakım ünitelerinde yatmış olmasından dolayı karşılaştırma 71 SM yoğun bakımı hastası ve 131 AC yoğun bakımı hastası arasında da yapıldı. Hastaların yaş cinsiyet dağılımları Tablo-65 ve 66'de gösterilmiştir.

Tablo-65: *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının yaş dağılımı

Bakteri	N	Ortanca değer	Minimum	Maksimum	P değeri
SM grubu	71	57	18	84	0.129
AC grubu	131	53	18	85	

Tablo-66: *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının cinsiyet dağılımı

Bakteri	N	erkek n (%)	P değeri
SM grubu	71	44 (62)	0.658
AC grubu	131	77 (58.8)	
Toplam	202	121 (59.9)	

Her iki grubun risk faktörleri açısından karşılaştırması Tablo-67’de gösterilmiş olup yoğun bakım hastalarında SM gelişmesi için risk faktörü olarak SVK, MV, solid organ tümörü olması saptandı. Son 1 ay steroid kullanımı AC gelişiminde risk faktörü olarak saptandı.

Tablo-67: YBÜ hastalarında *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının karşılaştırılması

Risk faktörü	SM grubu n (%)	AC grubu n (%)	P değeri
SVK olması	63 (88.7)	93 (71.0)	0.004
MV	67 (94.4)	108 (82.4)	0.017
Son 1 ay TPN kullanımı	30 (42.3)	62 (47.3)	0.489
NG	64 (90.1)	123 (93.9)	0.331
Üriner kateter	70 (98.6)	126 (96.2)	0.667
Son 14 gün antibiyotik kullanımı	62 (87.3)	102 (77.9)	0.100
Hematolojik malignite	2 (2.8)	4 (3.1)	1.000
Solid organ tümörü	15 (21.1)	12 (9.2)	0.017
Son 1 ay operasyon öyküsü	32 (45.1)	46 (35.1)	0.165
Son 1 ay KT öyküsü	0 (0)	3 (2.3)	0.553
Son 1 ay steroid kullanımı*	7 (9.9)	33 (25.2)	0.009
Kronik karaciğer hastalığı	0 (0)	3 (2.3)	0.553
DM	11 (15.5)	21 (16)	0.920
KKY	7 (9.9)	12 (9.2)	0.871
KRY	5 (7)	3 (2.3)	0.132

* AC grubu lehine risk faktörü olarak saptanmıştır

Bakteriyemi tanısı öncesinde SM grubunda hastane yatış süresi daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-68).

Tablo-68: YBÜ hastalarında *S. maltophilia* ve *Acinetobacter* spp. gruplarının tanı öncesi hastane yatış süreleri açısından karşılaştırılması

Bakteri	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
SM grubu yatış süresi	19	2	180	0.689
AC grubu yatış süresi	16	1	216	

SM ve AC grupları arasında lojistik regresyon ile risk faktörü araştırıldığında SM bakteriyemisi gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörü olarak SVK ve solid organ tümörü varlığı saptandı (Tablo-69).

Tablo-69: SM bakteriyemisi gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörlerini gösteren lojistik regresyon analizi sonuçları

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P değeri
SVK	3 (1.287-7.03)	0.011
Solid organ tümörü	2.69 (1.13-6.3)	0.024

TARTIŞMA VE SONUÇ

SM tüm dünyada artan yaşlı ve immünsüpresif hasta popülasyonu, agresif kemoterapi rejimleri ve kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler nedeni ile giderek artan sıklıkta ve önemli bir nozokomiyal patojen olarak bildirilmektedir. SM'ye bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite oranları çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup bir çoğu kaba mortalite oranını (14. gün veya 30. gün) bildirirken, az sayıda çalışmada ise atfedilebilir mortalite oranları bildirilmiştir. Literatürde bildirilen kaba mortalite oranları %21-69 arasında değişmektedir (102). Çalışmamızda 14. gün mortalitesi %32.9 ve 30. gün mortalitesi %45.7 olarak saptanmış olup literatürde bildirilen sınırlar içerisinde. Mortalite oranlarının bu geniş aralıkta olmasının sebebi çalışılan hasta gruplarının çok heterojen (YBÜ, hematoloji hastaları, solid organ tümörlü hastalar, nakil hastaları, karışık popülasyonlar) yapıda olmasına bağlıdır. Çalışmamızda tek bir klinik ve hasta grubu seçilmeyip retrospektif olarak saptayabildiğimiz tüm SM bakteriyemili olgular incelendiğinden saptadığımız mortalite oranları sınırlar içinde ortalama değerlerdedir.

Demografik özelliklere göz attığımızda hastaların %72'sinde SVK, %73.6'sında üriner kateter, %48.6'sında NG, %38.6'sında drenaj kateteri mevcutken, %30.7'sinde son 1 ayda operasyon öyküsü ve %41.4'ünde son 1 ayda TPN kullanımı mevcut idi. Hastaların %90.7 ve %68.6'sında sırasıyla son 14 gün içinde antibiyotik kullanımı ile son 3 ay içinde karbapenem kullanımı saptadık. Son 14 günde glikopeptid kullanımını da %50 olarak yüksek oranda saptadık. Yapılan çalışmalarda da hastaların büyük çoğunluğunda santral venöz kateter ve bakteriyemi öncesinde antibiyotik kullanımları olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların 71'inin (%50.7) YBÜ hastası olmasından dolayı SVK dışı (NG, üriner kateter ve drenaj kateter) yapay cihazların fazla oranda saptandığını düşünmekteyiz. Sumida ve ark. (32) da benzer olarak 30 hastalık serilerinde SVK dışı yapay ürünleri MV, drenaj kateteri, üretral kateter olarak gruplandırıp oranı %73.3

olarak yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada önceki karbapenem ve anti-MRSA antibiyotik kullanımları da sırası ile %73.3 ve %63.3 olarak yüksek oranda saptanmıştır.

Yine Hotta ve ark. (30) 54 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiklerinde SVK, üreteral kateter, nazogastrik tüp ve drenaj tüp kullanımı oranlarını sırası ile %66.7, %63, %53.7 ve %57.4 gibi yüksek oranlarda bulmuşlardır. Ayrıca önceki karbapenem ve glikopeptid kullanımlarını da %40.7 ve %53.7 gibi yüksek oranlarda bildirmişlerdir.

184 yoğun bakım ve klinik hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların %73.4'ünde SVK olduğu ve %80.9'unda da önceden antibiyotik kullanımı olduğu ve karbapenem kullanımının %56.6, glikopeptid kullanımının ise %46.7 oranında olduğu gösterilmiştir (34). Aynı çalışmada çalışmamızdaki oran ile benzer olarak önceki 1 aydaki operasyon öyküsü oranı %28.8 olarak bulunmuştur.

Yong Duk Jeon ve ark. (35) yoğun bakım ve klinik popülasyonundan oluşan 142 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların %66.9'unda SVK olduğunu ve önceki antibiyotik kullanımının ise %96.5 oranında olduğunu göstermişlerdir.

Metan ve ark. (31) 37 SM bakteriyemili hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada benzer olarak önceki karbapenem kullanımını %56.8, SVK olmasını da %83.8 olarak saptamışlardır.

Tunger ve ark. (169) YBÜ'lerinde yatan 35 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde hastalarda önceki antibiyotik kullanımını %88.5 ve SVK olmasını %94.2 olarak saptamışlardır.

Bilindiği gibi SM daha çok solid organ tümörü olan hastalar, hematolojik maligniteli hastalar, nötropenik hastalar ve immünsüpresif tedavi almış veya almakta olan hastalarda etken olarak karşımıza çıktığından çalışmamızda bu risk faktörlerini inceledik ve hastaların %30'unda solid organ tümörü ile %22.9'unda hematolojik malignite saptadık. Önceki KT kullanımı, steroid alımı ve bakteriyemi esnasındaki nötropeni oranlarını da sırası ile %22.9, %13.6 ve %19 olarak bulduk.

Ebara ve ark. (170) Japonya'da yayımlanan dört SM bakteriyemi serisini incelediklerinde toplam 181 hastada %36.5 oranında hematolojik malignite, %25.4 oranında solid organ tümörü ve %31.5 oranında ise tanı anında nötropeni olduğunu bildirmişlerdir.

Yong Duk Jeon ve ark. (35)'in serisinde solid organ tümörü %55.6, hematolojik malignite 23.2%, nötropeni %15.5 oranında saptanırken önceki kemoterapi ve immünsüpresif ilaç kullanımları sırası ile %23.2 ve %14.1 oranlarında saptanmıştır.

Sonuç olarak demografik özelliklerde saptadığımız SVK, önceki antibiyotik kullanımı, karbapenem ve glikopeptid kullanımı ile altta yatan hastalıklarda ön planda saptadığımız solid organ malignitesi, hematolojik malignite, nötropeni, KT ve steroid gibi immünsüpresif tedavi öyküleri yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlarla benzer olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda 25 hastada altta yatan hastalık yoktu. Bu hastalar incelendiğinde SVK oranı %92, YBÜ yatışı %80 ve son 1 ayda operasyon öyküsü %56 oranında yüksek saptandı. Ayrıca hastaların %80'inde kaynak santral venöz kateterken, 30. gün mortalite oranının %28 olarak genel oranın altında olduğu görüldü. Bu açıdan altta yatan hastalığı olmayan hastalarda YBÜ yatışı, SVK ve operasyon öyküsü risk faktörü olarak gözükmemektedir. Boktour ve ark. (105) da onkoloji hastalarında SM'nin neden olduğu KİB hastalarını incelediklerinde nötropenisi olmayan, kritik derecede hastalığı olmayan onkoloji hastalarında KİB oranını benzer olarak fazla bulmuştur.

Bakteriyemiye kadar geçen ortalama toplam yatış süresini 30.3 ve YBÜ yatış süresini 25.6 gün olarak saptadık. Wang ve ark. (34)'nin serisinde de benzer olarak tanıya kadar geçen ortalama süre 26.8 gün olarak bulunmuştur.

Tanıdan önceki SM üremesi literatürde Hotta ve ark. (30) tarafından incelenmiş olup 54 hastalık serilerinde tanıdan 30 gün önceki dönem içinde 48 hastada mikrobiyolojik örnekleme yapıldı ve 32 hastada (%66.7) üreme saptanmıştır. Çalışmamızda ise tanıdan önce otuz gün içinde sadece 8 hastada SM kolonizasyonu saptandı. Hastanemizde çalışma süresini

kapsayan dönemde rutin sürveyans çalışması için mikrobiyolojik örnekleme yapılmaması bu durumu açıklayabilir.

Bakteriyemi kaynaklarına baktığımızda en sık saptayabildiğimiz kaynak 29 hasta (%20.7) ile kateterle ilişkili bakteriyemiydi. Kaynak saptanamayan hasta sayısı 94 (%67.1) iken, akciğer ve batin kaynaklı bakteriyemiler sırası ile 9 (%6.5) ve 8 (%5.7) hastada saptandı. Çalışmalarda gösterilen bakteriyemi kaynakları Tablo-70'te özetlenmiştir.

Tablo-70: Yapılan alışmalarda *S. maltophilia* bakteriyemisi kaynakları

Çalışma	KİB n (%)	Kaynak belli değil n (%)	Akciğer n (%)	Batin n (%)	�riner n (%)	Yumuşak doku n (%)	Toplam n (%)
Yong Duk Jeon et al. 2016	35 (24.6)	19 (13.4)	48 (33.8)	38 (26.7)	2 (1.4)	-	142 (100)
Go Hotta et al. 2014	12 (22.2)	22 (40.7)	8 (14.8)	12 (22.2)	-	-	54 (100)
Garazi et al. 2012	44 (43.1)	26 (25.5)	6 (5.9)	9 (8.8)			102 (83.3)
Aroaka et al. 2010	8 (15)	24 (45)	8 (15)	12 (23)	-	1 (2)	53 (100)
Tunçel ve ark.	29 (20.7)	94 (67.1)	9 (6.5)	8 (5.7)	-	-	140 (100)

Bazı çalışmalarda nedeni belli olmayan bakteriyemilerin kök hücre nakli sonrası gelişmesi ve mukozal hasara atfedilip batin kaynaklı olarak değerlendirilmesi gibi tanımdan kaynaklanan farklardan dolayı bakteriyemi

kaynakları farklı oranlarda bildirilebilmektedir (36). Çalışmamızda kaynak belli olmayan grubun oranının fazla olmasının sebebinin ise kateter mevcut olan hastaların bir kısmından ilgili kliniklerde hem periferik kan hem de kateterden kan kültürlerinin aynı anda gönderilmemiş olmasına bağlı olarak KİB olabilecek hastaların atlanması ve GİS mukozal bütünlüğü bozuk olan nötroopenik hematoloji ve onkoloji hastalarının oranının bu grupta fazla olması olduğunu düşünmekteyiz.

SM enfeksiyonlarının sıklıkla polimikrobiyal olduğu bilinmektedir (34). Polimikrobiyal hasta oranı çalışmamızda %33.6 (n=47) olarak saptandı. Garazi, Yong Duk Jeon ve Aroaka çalışmalarında polimikrobiyal enfeksiyon oranlarını bizim çalışmamızla uyumlu olarak sırası ile %38.6, %26.8 ve %37.7 olarak bulmuşlardır (33,35,36). SM ile birlikte üreyen mikroorganizmaların başında KNS ve *Enterococcus* spp. gelmekteydi. Yong Duk Jeon ve ark. (35) ile Garazi ve ark. (33)'nin serilerinde de tıpkı çalışmamızdaki gibi polimikrobiyal enfeksiyonlarda SM'ye eşlik eden en sık iki mikroorganizma *Enterococcus* spp. ve KNS türleri idi. Yine Naidu P. ve Smith S. (103)'nin retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında SM bakteriyemilerine eşlik eden en sık iki mikroorganizma olarak *Enterococcus* spp. ve KNS türleri karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda SVK oranının yüksekliği ile KNS varlığı, hematolojik-onkolojik hastalardaki mukozal hasar ile enterokokların varlığını ilişkilendirmek mümkün olabilir.

Hastalarımızın 111'ine ampirik tedavi başlanmıştı ve 32'sinde (%22.9) başlanan tedavi uygundu. Tedavi başlananlar içindeki oranı ise %28.8 idi.

Wang ve ark. (34)'nin uygun ampirik tedavi başlama oranları %8.1, Yong ve ark. (35)'in oranı %9.9 ve bu oran Hotta ve ark. (30)'in serisinde %31.5 olarak bulunmuştur. SM'nin öngörülebilirliğinin zor olması ve alışılmadık direnç paterninin bu düşük oranların sebebi olduğu bilinmektedir.

Uygun tedavi veya uygun kinolon-TMP-SXT profilaksileri altında SM'nin kanda üreyebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda da 9 hastada uygun tedavi altında SM bakteriyemisi gelişmiş olup bu hastaların 7'sinde kaynak santral venöz kateter idi. Bir hasta hariç hepsinde SVK

mevcuttu. Bu açıdan bakıldığında SM'nin kateteri olan hastalarda uygun tedavi alıyor olsalar bile etken olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

SM'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olan TMP-SXT ve alternatif veya kombinasyon tedavisinde birinci seçenek olarak öne çıkan levofloksasine karşı duyarlılık oranları çalışmamızda sırası ile %95 ve %91.6 olarak saptandı. Çalışmalarda yüzdeler değişmekle birlikte SM'nin TMP-SXT ve levofloksasine duyarlılığının yüksek olduğunu görmekteyiz. SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında TMP-SXT direnci Kuzey Amerika'dan Avrupa'ya %2 ile %10 arasında değişmektedir (16). Çeşitli çalışmalarda TMP-SXT direncinin arttığı bildirilse de henüz yaygın bir direnç söz konusu değildir.

Çalışmamızda SM'ye bağlı enfeksiyonların tedavisinde tarihsel önemi olan 3. kuşak sefalosporinler ve siprofloksasine duyarlılık oranları ise yine çalışmalardakine benzer olarak düşük saptanmıştır. Kloramfenikole ise %65 oranında duyarlılık saptandı.

Zer ve ark. (171) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Şubat 2007-Kasım 2007 tarihleri arasında klinik ve YBÜ'den çeşitli örneklerden elde edilen izolatlardan oluşan 72 SM suşunu retrospektif olarak incelediklerinde, TMP-SXT duyarlılığını %97.3 bulmuşlardır. Sefotaksim, seftazidim ve seftriakson dirençleri ise %90'ın üzerinde bulunmuştur. Ancak farklı olarak siprofloksasin duyarlılığı %90.5 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur.

Çıkman ve ark.'ın (172) 118 suşla yaptıkları çalışmada ise levofloksasine %92.4, TMP-SXT'ye %79.7, seftazidime ise %28 oranında duyarlılık bulunmuştur. Aynı çalışmada kloramfenikol duyarlılığı %81.8 olarak yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak 3. kuşak sefalosporinlere karşı yaygın bir direnç olduğu gözükmemektedir. TMP-SXT ve kinolon dirençleri ise merkezden merkeze değişebilmekle birlikte merkezimizde yeni kuşak kinolonlar ve TMP-SXT direnci nadirdir.

Çalışmamızda tüm hastalar ile klinik ve YBÜ hastalarında ayrı ayrı olmak üzere 14. ve 30. gün mortalitesini etkileyen risk faktörleri araştırıldı.

Tüm hastalarda tek değişkenli analizlerde 14. gün mortalitesi için risk faktörleri olarak ≥ 65 yaş, kadın cinsiyet, polimikrobiyal enfeksiyon, son 1 ayda steroid kullanımı, solid organ tümörü, septik şok ve PBS yüksekliği saptandı. Koruyucu faktör olarak ise SVK çekilmesi saptandı. Çok değişkenli analizlerde 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak kadın cinsiyet, PBS ≥ 4 olması, son 1 ayda steroid kullanımı ve solid organ tümörü saptanırken, bağımsız koruyucu faktör olarak SVK çekilmesi saptandı.

30. gün mortalitesi için tek değişkenli analizlerde ≥ 65 yaş, üriner kateter, solid organ tümörü, septik şok ve PBS ≥ 4 olması saptandı. Koruyucu faktör olarak SVK çekilmesi saptandı. 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak PBS ≥ 4 olması saptanırken, koruyucu faktör olarak SVK çekilmesi saptandı.

Klinik hastalarında 14. gün mortalitesi için tek değişkenli analizlerde saptanan risk faktörleri benzerdi ancak farklı olarak karbapenem kullanımı ve anti-pseudomonal sefalosporin kullanımları risk faktörü olarak saptandı. 14. gün mortalitesi için steroid kullanımı ve Charlson skoru, 30. gün mortalitesi içinse PBS ≥ 4 olması ve Charlson skoru bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

YBÜ hastaları için tek değişkenli analizlerde benzer faktörler mortalite için risk yaratırken, 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak solid organ tümörü ve koruyucu faktör olarak SVK çekilmesi saptandı. APACHE II skorunun mortalite ile ilişkili olmadığı saptandı. 30. gün mortalitesi için tek değişkenli analizlerde SOFA skorunun >6 olması risk faktörü idi. 30. gün mortalitesi ile ilişkili tek bağımsız faktör koruyucu olarak bulunan SVK çekilmesi idi.

Yong Duk Jeon ve ark. (35) 142 hasta ile yaptıkları çalışmada 28. gün mortalitesi için hematolojik malignite ve yüksek SOFA skorununun risk faktörü; SVK çekilmesinin ise koruyucu faktör olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakım hastaları için APACHE II skorunu da mortalite ile ilişkili saptamışlardır. 28. gün mortalitesi ile ilişkili bağımsız faktörler olarak ise SOFA skoru yüksekliğini ve koruyucu olarak SVK çekilmesini saptamışlardır.

Garazi ve ark. (33) ise 102 hastada yaptıkları çalışmada hastane içi ölüm için YBÜ yatışı, MV, nötropeni, septik şok ve karbapenem kullanımlarını tek değişkenli analizlerde mortalite için risk faktörü olarak saptamışlardır. Mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak ise hipotansif şok, karbapenem kullanımı (son 30 gün içinde), YBÜ yatışı ve nötropeni saptamışlardır.

Araoaka ve ark. (36) 53 hastada kaba mortalite ilişkili risk faktörü olarak tek değişkenli analizlerde nötropeni, *Enterococcus* spp. ile enfeksiyon ve SVK olmamasını saptamışlardır. Çalışmalarında polimikrobiyal enfeksiyon ve hematolojik malignite diğer çalışmalar ve çalışmamızla benzer olarak artmış mortalite ile beraber saptansa da istatistiksel anlam saptamamışlardır. Bağımsız risk faktörü olarak ise nötropeni ve *Enterococcus* spp. ile enfeksiyon birlikteliğini göstermişlerdir.

Hotta ve ark. (30) 54 hastalık serilerinde 30. gün mortalitesi ile ilişkili risk faktörlerini yüksek Charlson ve SOFA skoru, septik şok, YBÜ yatışı, MV, sürekli renal replasman tedavisi, SVK, üriner kateter ve drenaj tüpü bulunması olarak saptamışlar. KİB'i ise koruyucu faktör olarak saptamışlardır. Bağımsız risk faktörü olarak ise yüksek SOFA skorunu bulmuşlardır.

Sumida ve ark. (32) ise 30 hastadan oluşan grupta tek değişkenli analizlerde uygunsuz tedavi ve SOFA >6 olmasını 30. gün mortalitesi ile ilişkili bulunurken, aynı faktörleri bağımsız risk faktörü olarak da saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda bulunan mortalite oranları ve risk faktörleri Tablo-71'de gösterilmiştir.

Tablo-71: Çalışmalarda SM bakteriyemisinde gösterilen mortalite oranları ile mortalite için saptanan bağımsız risk faktörleri

Yazarlar-yıl	Çalışma düzeni	Hasta sayısı	Risk faktörü	Mortalite oranı %
Yong Duk Jeon et al. 2016	Retrospektif	142	Yüksek SOFA skoru SVK çekilmesi*	36,6 (28. gün)
Ching-Hsun Wang et al. 2014	Retrospektif	184	Trombositopeni Yüksek APACHE II skoru	23,9 (14. gün)
Go Hotta et al. 2014	Retrospektif	54	Yüksek SOFA skoru	33,3 (30. gün)
Garazi et al. 2012	Retrospektif	102	Hipotansif şok Son 30 gün içinde karbapnem kullanımı YBÜ yatışı Nötropeni	46 (hastane mortalitesi)
Aroaka et al. 2010	Retrospektif	53	Nötropeni Enterokok ile enfeksiyon	51 (kaba mortalite)
Kyong Ran Peck et al. 2008	Retrospektif	109	Bakteriyemi öncesi ≥ 30 gün yatış YBÜ yatışı PBS KİB olması*	26,6 (30. gün)
Sumida et al. 2015	Retrospektif	30	SOFA >6 Uygun olmayan antibiyotik ted.	%53,3 (30 gün)

*Koruyucu olarak saptanan faktörler

Görüldüğü gibi bazı çalışmalarda YBÜ ve MV olması mortalite için risk faktörü olarak saptanmış olsa da çalışmamızda hem 14. gün hem de 30. gün mortalitesi klinik hastalarında çok az bir farkla yüksek olmakla oranlar benzerdir. MV olan hastalarda ise hem 14. günde hem de 30. günde mortalite oranı MV olmayanlara göre yüksekti ancak belirgin bir fark yoktu.

Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan (n=32) hastaların hem 14. gün hem de 30. gün mortalitesi, olmayanlara göre yüksek bulunsa da anlamlı fark saptamadık (%43.8'e %29.6 ve %50'ye %44). Yine nötropeni açısından değerlendirdiğimizde nötropenik hatalarda 14. gün ve 30. gün mortaliteleri nötropeni olmayan hastalara göre daha fazla olsa da istatistiksel anlam saptanmadı (p=0.06 ve p=0.476).

Son 3 ayda karbapenem kullanımı olan hastalarda 14. gün mortalitesi, karbapenem kullanımı olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel bir fark yok idi (mortalite %37,5'e karşı %22.7; p=0.084). Aynı durum glikopeptid kullanımı için de geçerli idi (p=0.280)

Araoka ve ark. (36) *Enterococcus* spp. ile birlikte bakteriyemi olmasını kötü prognoz göstergesi olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da enterokok ile birlikte bakteriyemi olan 10 hastada 14. ve 30. gün mortaliteleri %50 ve %60 idi ve enterokok eşlik etmeyen bakteriyemilere (%31,5 ve %44,6) göre yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel bir fark yoktu.

SOFA skoru ise yoğun bakım hastalarımızda 30. gün mortalitesi için tek değişkenli analizlerde risk faktörü iken bağımsız risk faktörleri arasında saptanmadı.

71 YBÜ hastasında değerlendirilen APACHE II skorunun ortalama değeri ölen grupta daha fazla olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Yine APACHE II \geq 20 olan grupta 30. gün mortalitesi %57.7 iken, APACHE II $<$ 20 olan grupta %37 bulundu ancak istatistiksel anlamlılık bu karşılaştırmada da saptanmadı.

Birçok çalışmada SM'nin neden olduğu bakteriyemilerde en düşük mortalite oranları kaynağın santral kateter olduğu hastalarda bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda en düşük mortalite oranlarını KİB grubunda saptadık. Literatürde bildirildiği gibi, kaynağın akciğer ve batın olması çalışmamızda da

yüksek mortalite ile birlikteydi. Sadece YBÜ hastalarında KİB grubunun mortalitesi kaynak belli olmayan gruba göre yüksekti fakat bunun sebebinin bu gruptaki 14 hastadan, 30. gün ölen 7 hastanın 4'ünün altta yatan hastalıklarından dolayı (genel durumları stabil olmayan NŞYBÜ hastalarından oluşuyor olması) olduğu düşünülebilir.

SM bakteriyemilerinde uygun ampirik tedavinin mortaliteye etkisi tartışmalıdır. Literatürde uygun tedavinin mortaliteyi hem azalttığına hem de değiştirmedigine yönelik farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar daha çok hastanın bakteriyemi öncesi ve esnasındaki durumunun mortaliteyi belirlediğini iddia etmektedir(14,30,33,35,173). Çalışmamızda uygun ampirik tedavinin mortalite üzerinde istatistiksel bir fark yaratmadığını saptadık. Aksine uygun ampirik tedavi verilen 32 hastada mortalite oranları geri kalan hastalara göre daha yüksekti. Uygun tedavi verilen hasta sayısının az olması, bu hastaların çoğunda septik şok, karbapenem kullanımı, nötropeni, yüksek Charlson ve PBS gibi risk faktörlerinin olması bu farkı açıklayabilir.

Polimikrobiyal hasta grubu çıkarılarak tedavi uygunluğu değerlendirildiğinde, uygun ampirik tedavi verilen grupta sağ kalım oranının daha yüksek olması ise SM'ye uygun tedavi verilen polimikrobiyal enfeksiyonlarda diğer ajanlara yönelik başlanan tedavinin uygunluğunu tartışmaya açmaktadır.

Aynı şekilde septik şok olan hastalarda ve PBS 4'ten büyük olan hastalarda tedavi uygunluğu değerlendirildiğinde hem 14. gün hem de 30. gün mortalitelerinin uygun ampirik tedavi başlanan hastalarda daha az olduğu ancak istatistiksel bir fark olmadığını saptadık.

Klinik hastalarında 25 hasta ne uygun ampirik, ne geç uygun ve ne de çok geç uygun tedavi almışlardı ve bu grupta mortalite %80 bulundu. Sağ kalan 5 hastanın hepsinde SVK mevcut olup hepsi çekilmişti. Bu hiç uygun tedavi almamış grup ile uygun ampirik tedavi alan (n=32) grup karşılaştırıldığında uygun ampirik tedavi başlanan grupta hem 14. gün hem de 30. gün mortalite oranları anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.001, p=0.02). Aynı şekilde uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi başlanan (n=54) hastalarda da 14. gün ve 30. gün

mortaliteleri bu gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Herhangi bir uygun tedavi almış grup ($n=115$) ile de bu grup karşılaştırıldığında sonuç değişmedi ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Sonuç olarak SM bakteriyemisinde uygun ampirik tedavi ve geç veya çok geç ampirik tedavi başlamanın hiç uygun tedavi vermemeye üstünlüğü çalışmamızda gösterilmiştir.

Ampirik tedavilerde ise sıklıkla karbapenem ve glikopeptid antibiyotikler veya bunların kombinasyonları kullanılmıştı. Bu da SM bakteriyemisi öncesi uzamış yatış süresine bağlı daha sık görülebilecek dirençli mikroorganizmaların göz önüne alınarak ampirik tedavinin başlandığını göstermektedir.

Uygun ampirik tedavi başlanan 32 hastada en sık kolistin ve TMP-SXT (sırasıyla $n=14$ ve $n=11$) tek başlarına veya kombinasyon tedavisi içinde başlanmıştı. Kolistin başlanan grupta 30. gün mortalitesi %57, TMP-SXT başlanan grupta bu oran %45.4 olarak saptandı. Kolistin içeren gruba detaylı bir şekilde bakıldığında bu 14 hastanın sadece 4'ü mortalite oranının daha az olduğu bilinen KİB, 8'i septik şok, 10'u da PBS >4 olması özelliklerini taşıyorlardı. Ayrıca bu gruptaki hastaların takibinde 11'ine kültür sonucuna göre TMP-SXT başlanmıştı ve 6'sı levofloksasin ile kombinasyon şeklindeydi.

Ampirik tedavi verilmeyen 29 hastanın 3'üne geç ve geri kalan 26'sına çok geç uygun tedavi kültür sonuçlarına göre başlanmıştı. Bu hasta grubunda uygun ampirik tedavi başlanan hastalara göre hem 14. gün hem de 30. gün mortalitesi daha düşüktü. Yine analizlerde uygun olmayan ampirik tedavi başlanıp takibinde geç veya çok geç uygun tedavi verilen hastalarda 14. gün mortalitesi uygun ampirik tedavi başlanan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.016$). 30. gün mortalite oranı ise uygun ampirik kolunda fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.2$). Bu gruplar detaylı olarak incelendiğinde uygun ampirik başlanan grupta, mortaliteyi etkilediğini gösterdiğimiz PBS ve septik şok gibi faktörlerin oranlarının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğunu saptadık (Tablo-72).

Tablo-72: Uygun tedavi alan gruptaki risk faktörlerinin analizi

	Uygun ampirik tedavi (n=32)	Uygun olmayan ampirik tedavi sonrası uygun tedavi (n=54)	Ampirik tedavi başlanmayıp takibinde uygun tedavi (n=29)
PBS ortalaması	5.1	3	2.4
Septik şok % (n)	46.8 (15)	24 (13)	20.6 (6)
Solid organ tümörü % (n)	28.1 (9)	27.7 (15)	27.5 (8)
Yaş ortalaması	55.9	49.1	51
SOFA skoru ortalaması	13.3 ^a	8 ^b	6.6 ^c
Charlson skoru ortalaması	5.9 ^x	4.4 ^y	4.8 ^z

a: 9 hastada hesaplandı b: 16 hastada hesaplandı c: 10 hastada hesaplandı x: 11 hastada hesaplandı y: 28 hastada hesaplandı z: 15 hastada hesaplandı

Yaptığımız analizlerde 14. gün ve 30. gün mortalitelerine etki eden faktörler olarak son bir ay içerisinde steroid kullanımı, ileri yaş, solid organ tümörü, Charlson, SOFA ve PBS yüksekliği, septik şok gibi hastanın tanı öncesi ve esnasındaki klinik durumunu gösteren özelliklerin saptanması, uygun ampirik tedavinin ise mortalite üzerine istatistiksel anlamlı fark yaratmaması sonucunda mortaliteyi uygun ampirik tedaviden çok hastanın enfeksiyon öncesi ve esnasındaki klinik durumu belirliyor gibi görünmektedir. Uygun ampirik tedavi verilen koldaki 14. gün mortalitesinin uygun olmayan ampirik tedavi verilip takibinde geç veya çok geç uygun tedavi alan kola göre anlamlı olarak yüksek saptanması ve uygun ampirik tedavi alan kolda PBS, septik şok gibi mortaliteyi belirleyen faktörlerin oranlarının daha fazla olması bu görüşü desteklemektedir. Ancak hiç uygun tedavi almamış hasta grubunda mortalitenin %80 olması ve uygun tedavi almış diğer tüm gruplarda mortalitenin bu gruba göre anlamlı olarak düşük olması; polimikrobiyal enfeksiyonu olmayan hastalarda, PBS ≥ 4 grubunda ve septik şoku olan

hastalarda ayrı ayrı yapılan analizlerde istatistiksel anlamı olmasa da uygun tedavi verilen kolda mortalitenin daha düşük olması uygun tedavinin yararını göstermektedir.

Uygun ampirik tedavide başlanan antibiyotikler kolistin içeren, baktrim içeren, levofloksasin içeren ve diğer antibiyotikler olarak gruplandırıldığında gruplar arasında 14. gün ve 30. gün mortaliteleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak gruplarda az sayıda hasta bulunması ve bazı antibiyotiklerin beraber kullanılması bu karşılaştırmayı sınırlamaktadır.

Uygunsuz tedavi başlanan ve takibinde geç veya çok geç uygun tedavi verilen (n=54) hastalarda verilen uygun antibiyotikler ise TMP-SXT+levofloksasin, levofloksasin dışında TMP-SXT içeren rejimler, TMP-SXT dışında levofloksasin içeren rejimler ve diğer uygun antibiyotikler olarak gruplandırıldığında TMP-SXT dışında levofloksasin içeren grup ile levofloksasin dışında TMP-SXT içeren grup arasında mortalite açısından anlamlı fark yok iken TMP-SXT+levofloksasin kombinasyon tedavisini içeren gruptaki 30. gün mortalitesi bu iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak yapılan analizlerde kombinasyon tedavisi kolunda septik şok oranı ve PBS değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo-73).

Tablo-73: Uygun olmayan ampirik tedavi sonrası başlanan uygun antibiyotik gruplarındaki risk faktörlerinin analizi

	TMP-SXT+LEV (n=18)	LEV dışında TMP-SXT içeren (n=24)	TMP-SXT dışında LEV içeren (n=8)
PBS ortalaması	3.5	2.8	1.8
Septik şok % (n)	38.8 (7)	25 (6)	0 (0)
Solid organ tümörü % (n)	16.6 (3)	37.5 (9)	25 (2)

Herhangi bir uygun tedavi alan hastalar (uygun ampirik veya geç-çok geç uygun) (n=115) aynı şekilde gruplandırıldığında ise gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmazken levofloksasin veya TMP-SXT

dışında uygun tedavi almış grupta hem 14. gün hem de 30. gün mortalite oranları diğer gruplara göre yüksekti.

Mevcut SVK çekilmesi çalışmamızda tüm hastalar ve YBÜ hasta grubunda bağımsız koruyucu faktör olarak saptandı, klinik hastalarında ise saptanmadı. SVK çekilmesinin literatürde de hem KİB'i olan hastalarda hem de diğer hastalarda mortaliteye olumlu etki yaptığı sıklıkla bildirilmiştir (35). Bizim çalışmamızda koruyuculuk oranının >20 kat olması ise kateter çekilmesi için süre sınırlaması yapmamış olmamızdan dolayı gibi gözükmektedir (>72 saat sonra SVK çekilen ve sağ kalan hastaların da "kateter çekilen" gruba dahil edildiğinden oranın artmış olduğunu düşünmekteyiz).

SM bakteriyemisi gelişebilmesi için gerekli risk faktörlerini saptayabilmek için çalışmamızda bulunan 71 YBÜ hastası ile önceki bir çalışmada (167) incelediğimiz *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi olan 131 YBÜ hastasını karşılaştırdık. MV, SVK ve solid organ tümörü olmasını SM bakteriyemisi gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri olduğunu bulduk. Lojistik regresyon analizi sonucunda ise yoğun bakım hastalarında SM bakteriyemisi gelişmesine zemin hazırlayan bağımsız risk faktörü olarak SVK ve solid organ tümörü bulunmasını saptadık.

Ayrıca tanıya kadar geçen hastane yatış süresi SM grubunda daha uzun olmasına rağmen istatistiksel bir fark saptanmadı (SM grubu ortanca değeri:19; *Acinetobacter* spp. grubu ortanca değeri:16; p=0.689).

Yine önceki antibiyotik kullanımı ve operasyon öyküleri SM kolunda daha fazla olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı (p=0.100, p=0.165).

Sumida ve ark. (32) 30 SM bakteriyemi hastası ile 30 *P.aeruginosa* bakteriyemi hastasını karşılaştırdıkları çalışmalarında SM bakteriyemisi gelişimi için risk faktörü olarak SVK dışı yapay ürün (endotrakeal tüp, NG, üretral kateter), YBÜ yatışı ve önceki anti-MRSA antibiyotik kullanımlarını saptamışlardır. Ancak çok değişkenli analizlerde SM bakteriyemisi gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü saptamamışlardır.

Hotta ve ark. (30) ise YBÜ ve klinik hastalarından retrospektif olarak 54 SM bakteriyemi hastası ile 167 *P.aeruginosa* ve 69 *Acinetobacter* spp.

bakteriyemisi hastasını karşılaştırdıkları çalışmalarında SM bakteriyemisi gelişimi için risk faktörü olarak önceki karbapenem ve anti-pseudomonal sefalosporin kullanımlarını bulmuşlardır.

Metan ve ark. (31) 37 SM bakteriyemisi ile 37 *E.coli* bakteriyemisi ve 74 bakteriyemisi olmayan hastayı karşılaştırmışlar, *E.coli* grubu ile karşılaştırma sonucu risk faktörü olarak SVK olması ve önceki karbapenem kullanımını saptamışlardır.

Sonuç olarak SM'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları altta yatan hastalığı ve risk faktörü olan hastalarda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Alışılmadık direnç paterninden dolayı uygun ampirik tedavi başlanması güç olabilmektedir. Direnç paternleri ise merkezden merkeze farklılık gösterdiğinden her birim kendi antibiyotik duyarılık verilerini dikkatli bir şekilde incelemelidir. SVK mevcut olan hastalarda SVK çekilmeli ve kültür sonuçlarına göre en kısa sürede uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Bakterinin uygun tedavi altında da özellikle SVK olan hastalarda etken olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamız sonucunda genel durumu çok kötü olmayan ve hemodinamisi stabil hastalarda kateter çekilerek ve kısa sürede antibiyotik başlanarak iyi klinik yanıtlar alınabileceği; ancak altta yatan solid organ tümörü, hematolojik malignite ve nötropeni gibi hastalığı olan, bakteriyemi skoru yüksek, septik şokta olan hastalarda uygun ampirik tedavi ile mortalitenin bir miktar azaltılmasına rağmen hala yüksek olduğu görüldüğünden, özellikle bu hasta gruplarında SM bakteriyemisinin önlenmesi ve tedavisi hakkında yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Juhnke ME, des Jardin E. Selective medium for isolation of *Xanthomonas maltophilia* from soil and rhizosphere environments. *Appl Environ Microbiol.* 1989;55(3):747-50.
2. Romano G, Stampi S, Zanetti F, De Luca G, Tonelli E. Occurrence of gram-negative bacteria in drinking water undergoing softening treatment. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1997;200(2-3):152-62.
3. Looney WJ, Narita M, Mu Hlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009;9(5):312–23.
4. Orr K, Gould FK, Sisson PR et al. Rapid inter-strain comparison by pyrolysis mass spectrometry in nosocomial infection with *Xanthomonas maltophilia*. *J Hosp Infect.* 1991;17(3):187-95.
5. Villarino ME, Stevens LE, Schable B et al. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(4):201-6.
6. Klausner JD, Zukerman C, Limaye AP, Corey L. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia among patients undergoing bone marrow transplantation: association with faulty replacement of handwashing soap. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(11):756-8.
7. Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) Antimicrobial resistance in 2000: England and Wales. London: Public Health Laboratory Service, 2000. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947317696 (accessed March 20, 2009).
8. Tan CK, Liaw SJ, Yu CJ, Teng LJ, Hsueh PR. Extensively drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary care hospital in Taiwan: microbiologic characteristics, clinical features, and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 60(2): 205-10.
9. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(12): 1602–09.
10. Rolston KV, Kontoyiannis DP, Yadegarynia D, Raad Non-fermentative gram-negative bacilli in cancer patients: increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51(3): 215–18.
11. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: The significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect.* 2004; 57(1):1-7.
12. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol.* 2015; 6:893.
13. Aisenberg G, Rolston KV, Dickey BF et al. *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.

14. Lai CH, Chi CY, Chen HS et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. J Microbiol Immunol Infect. 2004;37(6):350-8.
15. Ulu AC, Kurtaran B, Kibar F ve ark. 2007'den 2011'e *Stenotrophomonas maltophilia* İnfeksiyonları. Flora 2013;18(3):119-27.
16. Gales AC, Jones RN, Forward KR et al. 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;32:104-13.
17. Marshall WF, Keating MR, Anhalt JP, Steckelberg JM. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. Mayo Clin Proc. 1989; 64(9): 1097-104.
18. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(1): 57-80.
19. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, Bernstein JM. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care unit of two community hospitals: a study of 143 patients. Heart Lung 1999;28(2):134-41.
20. Muder RR, Yu VL, Dummer JS, Vinson C, Lumish RM. Infections caused by *Pseudomonas maltophilia*: expanding clinical spectrum. Arch Intern Med. 1987; 147(9): 1672-4.
21. Friedman ND, Korman TM, Franklin CK, Spelman DW Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: An Analysis of 45 Episodes. J Infect. 2002; 45(1):47-53.
22. Micozzi A, Venditti M, Monaco M et al Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematological malignancies. Clin Infect Dis. 2000; 31(3):705-11.
23. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implicatons for therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(3): 624-27.
24. Marzouq A, Jasser A *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006,5:23.
25. Toleman MA, Benett PM, Bennett DM, Jones RN, Walsh TR. Global Emergence of Trimethoprim/Sulfamethoxazole Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* Mediated by Acquisition of *sul* Genes. Emerg Infect Dis. 2007;13(4):559-65.
26. Zhao J, Xing Y, Liu W et al. Surveillance of Dihydropteroate Synthase Genes in *Stenotrophomonas maltophilia* by LAMP: Implications for Infection Control and Initial Therapy. Front Microbiol 2016;7:1723.
27. Cha MK, Kang CI, Kim SH et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in blood isolates causing bacteremia: molecular epidemiology and microbiologic characteristics. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;85(2):2010-2.

28. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008;70(2):101-8.
29. Muder RR, Harris AP, Muller S et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):508-12.
30. Hotta G, Matsumura Y, Kato K et al. Risk Factors and Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteraemia: A Comparison with Bacteremia Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. *PLoS One* 2014; 9(11): e112208.
31. Metan G, Hayran M, Hascelik G, Uzun O. Which patient is a candidate for empirical therapy against *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia? An analysis of associated risk factors in a tertiary care hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38:527-31.
32. Sumida K, Chong Y, Miyake N et al. Risk Factors Associated with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Matched Case-Control Study. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133731.
33. Garazi M, Singer C, Tai J, Gionocchio CC. Bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a seven-year review. *J Hosp Infect* 2012;81(2):114-8
34. Wang CH, Lin JC, Lin HA et al. Comparison between patients with trimethoprim-sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Stenotrophomonas maltophilia* monomicrobial bacteremia: A 10-year retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(3):378-86.
35. Jeon YD, Jeong WY, Kim MH et al. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(31):e4375.
36. Araoka H, Baba M, Yoneyman A. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(5):605-8.
37. Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, Franklin JC, Spelman DW. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. *J Infect.* 2002;45(1):47-53.
38. Hugh R, Leifson E. A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia*. *Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon* 1963;13:133–38.
39. Hugh R, Ryschenkow E. An *Alcaligenes*-like *Pseudomonas* species. *Bacteriol Proc* 1960;78.
40. Hugh R, Ryschenkow E. *Pseudomonas maltophilia*, an *Alcaligenes*-like species. *J Gen Microbiol* 26:123–132.
41. Swings J, De Vos P, Van den Mooter M, De Ley J. Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981) *Int J Syst Bacteriol* 1983;33:409-13.
42. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(1):57-80.

43. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1993;43(3):606-9.
44. Pinot C, Deredjian A, Nazaret S et al. Identification of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from environmental and clinical samples: a rapid and efficient procedure. *J Appl Microbiol* 2011;111(5):1185-93.
45. Svensson-Stadler LA, Mihaylova SA, Moore ER. *Stenotrophomonas* interspecies differentiation and identification by *gyrB* sequence analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;327(1):15-24.
46. Nyc O, Matejkova J. *Stenotrophomonas maltophilia*: Significant contemporary hospital pathogen- review. *Folia Microbiol (Praha)* 2010;55(3):286-94.
47. Palleroni NJ. *Stenotrophomonas*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria.* 2015;1-20.
48. Nord CE, Sjöberg L, Wadström T, Wretling B. Characterization of three *Aeromonas* and nine *Pseudomonas* species by extracellular enzymes and haemolysins. *Med Microbiol Immunol* 1975;161:79–87.
49. Mukherjee P, Roy P. Genomic Potential of *Stenotrophomonas maltophilia* in Bioremediation with an Assessment of Its Multifaceted Role in Our Environment. *Front Microbiol.* 2016;7:967.
50. Venkidusamy K, Megharaj M. Identification of Electrode Respiring, Hydrocarbonoclastic Bacterial Strain *Stenotrophomonas maltophilia* MK2 Highlights the Untapped Potential for Environmental Bioremediation. *Front Microbiol.* 2016;7:1965.
51. Kerr KG, Denton M, Todd N et al. A new selective differential medium for isolation of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;(15):607-10.
52. Kandemir Ö. Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007;7(1):151-7.
53. Palleroni NJ. Genus IX. *Stenotrophomonas* Palleroni and Bradbury 1993 in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* 2nd edition, Volume Two *The Proteobacteria*, Part B *The Gammaproteobacteria*. Ed. Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. 2005;107-15.
54. Moore JE, Xu J, Millar BC, Courtney J, Elborn JS Development of Gram-negative selective agar (GNSA) for the detection of Gram-negative microflora in sputa in patients with cystic fibrosis. *J Appl Microbiol* 2003;95(1):160-6.
55. Roschetto E, Rocco F, Carlomagno MS et al. PCR-based rapid genotyping of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *BMC Microbiol* 2008;8:202.
56. Minogue E, Tuite NL, Smith CJ, Reddington K, Barry T. A rapid culture independent methodology to quantitatively detect and identify common human bacterial pathogens associated with contaminated high purity water. *BMC Biotechnol.* 2015;15:6.
57. Yang Z, Liu W, Cui Q et al. Prevalence and detection of *Stenotrophomonas maltophilia* carrying metallo-β-lactamase *blaL1* in Beijing, China. *Front Microbiol.* 2014 5:692.
58. Hansen N, Rasmussen AK, Fiandaca MJ et al. Rapid identification of *Stenotrophomonas maltophilia* by peptide nucleic acid fluorescence in-situ hybridization. *New Microbe New Infect.* 2014;2:79–81.

59. Pellestor F, Paulasova P, Hamamah S. Peptidenucleicacids(PNAs) as diagnostic devices for genetic and cytogenetic analysis. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2439-44.
60. Li Puma JJ, Currie BJ, Lum GD, Vandamme PAR. Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Cupriavidus, Pandoraea, Brevundimonas, Comamonas, Delftia and Acidovorax. In: Murray PR, ed. *Manual of clinical microbiology*, 9th edn. Washington: ASM Press, 2007: 749–69.
61. Whitby PW, Carter KB, Burns JL, Royall JA, LiPuma JA, Stull TL. Identification and detection of *Stenotrophomonas maltophilia* by rRNA-directed PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38: 4305-9.
62. Kim YJ, Jeon H, Na SH et al. *Stenotrophomonas maltophilia* outer membrane vesicles elicit a potent inflammatory response in vitro and in vivo. *Pathog Dis.* 2016;74(8):104.
63. Khardori N, Elting L, Wong E, Schable B, Bodey GP. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. *Rev Infect Dis.* 1991; 12:997–1003.
64. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN 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.
65. Todd NJ, Kerr KG, Denton M, Hawkey PM. Extracellular enzyme activity of clinical and environmental strains of *Xanthomonas maltophilia*. 92nd General Meeting of the American Society for Microbiology, Washington, DC, American Society for Microbiology. 1992: L-18(Abstract).
66. Kerr KG, Anson J. Hawkey PM. Adherence of clinical and environmental strains of *Xanthomonas maltophilia* to plastic material. 94th General Meeting of the American Society for Microbiology, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1994:B-339(Abstract).
67. 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.
68. de Oliveria-Garcia D, Dall’Agnol M, Rosales M. et al. Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 918–23.
69. Waters VJ, Gómez MI, Soong G. Et al. Immunostimulatory Properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun* 2007; 75: 1698-703.
70. De Vidipo LA, De Marques EA, Puchelle E, Plotkowski MC. *Stenotrophomonas maltophilia* interaction with human epithelial respiratory cells in vitro. *Microbiol Immunol.* 2001;45:563-69.
71. Liu W, Tian XQ, Wei JW et al. BsmR degrades c-di-GMP to modulate biofilm formation of nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Sci Rep* 2017;7(1):4665.
72. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 2002;347:1110–11.
73. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(1):2-41.

74. McKay GA, Woods DE, MacDonald KL, Poole K. Role of phosphoglucosyltransferase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence and antibiotic resistance. *Infect Immun* 2003;71:3068–75.
75. Vickers IE, Smikle MF. The immunomodulatory effect of antibiotics on the secretion of tumour necrosis factor alpha by peripheral blood mononuclear cells in response to *Stenotrophomonas maltophilia* stimulation. *West Indian Med J* 2006;55: 138–41.
76. Fouhy Y, Scanlon K, Schouest K et al. Diffusible signal factor-dependent cell-cell signaling and virulence in the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Bacteriol* 2007; 189(13):4964-8.
77. Garcia CA, Alcaraz ES, Franco MA, Passerini de Rossi BN. Iron is a signal for *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm formation, oxidative stress response, OMPs expression, and virulence. *Front Microbiol* 2015;6:926.
78. Silbağ FS. Viable ultramicrocells in drinking water. *J Appl Microbiol* 2009;106(1):106-17.
79. Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Beş Yıllık Nosokomial *Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonu Sürveyansı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1406-11.
80. Hauben L, Vauterin L, Moore ER, Hoste B, Swings J. Genomic diversity of the genus *Stenotrophomonas*. *Int J Syst Bacteriol* 1999;4:1749-1760.
81. Crispino M, Boccia MC, Bagattini M, et al. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in a university hospital. *J Hosp Infect.* 2002;52:88-92.
82. Garcia de Viedma D, Marin M, Cercenado E et al. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:816-820.
83. Wang SA, Levine RB, Carson LA et al. An outbreak of gram-negative bacteremia in hemodialysis patients traced to hemodialysis machine waste drain ports. *Infect Control Hosp Epidemiol.*1999;20(11):746-51.
84. Watzke H, Mayer G, Schwarz HP et al. Bacterial contamination of dialysate in dialysis associated endotoxaemia. *J Hosp Infect.* 1989;13(2):109-15.
85. Wang C, Zhan Q, Mi Z, Huang Z, Chen G. Distribution of the antiseptic-resistance gene *qacEΔ1* in 283 clinical isolates of Gram negative bacteria in China. *J Hosp Infect.* 2008; 69:394-6.
86. Rogues AM, Maugein J, Allery A et al. Electronic ventilator temperature sensors as a potential source of respiratory tract colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Hosp Infect.* 2001;49:289-92.
87. Teng SO, Lee WS, Ou TY et al. Bacterial contamination of patients' medical charts in a surgical ward and the intensive care unit: impact on nosocomial infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42(1):86-91.
88. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol.* 2009;4(9):1103-9.

89. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. Clin Infect Dis. 2002;34:1653-56.
90. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 825-31.
91. Tseng CC, Fang WF, Huang KT et al. Risk factors for mortality in patients with nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(12):1193–202
92. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E et al. Risk factors for late onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. Clin Infect Dis 2002;35: 228–35.
93. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 531-9.
94. Saugel B, Escherman K, Hoffmann R et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:1419-28.
95. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H et al. Intensive care unit acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. Crit Care. 2006;10(5):R143.
96. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Kiwan EN, Papadakis KA. The clinical spectrum of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* respiratory infection. Sem Resp Crit Care Med. 2000; 21: 349–55.
97. Fujita J, Yamadori I, Xu G et al. Clinical features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in immunocompromised patients. Resp Med 1996; 90: 35-8.
98. Araoka H, Fujii T, Izutsu K et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. Transpl Infect Dis. 2012;14(4):355-63.
99. Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. Bone Marrow Transplant. 2013;48:74-9.
100. Mori M, Tsunemine H, Imada K et al. Life-threatening hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in the treatment of hematologic diseases. Ann Hematol. 2014;93:901-11.
101. Wakino S, Imai E, Yoshioka K et al. Clinical Importance of *Stenotrophomonas maltophilia* Nosocomial Pneumonia Due to its High Mortality in Hemodialysis Patients. Ther Apher Dial. 2009;13(3):193-8.
102. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. J Hosp Infect. 2008;70(2):101-8.
103. Naidu P, Smith S. A review of 11 years of *Stenotrophomonas maltophilia* blood isolates at a tertiary care institute in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012;23(4):165-9.
104. Cheong HS, Lee JA, Kang CI et al. Risk factors for mortality and clinical implications of catheter related infections in patients with bacteraemia caused

- by *Stenotrophomonas maltophilia*. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(6):538-40.
105. Boktour M, Hanna H, Ansari S et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. Cancer. 2006;106(9):1967-73.
 106. Muder RR. Optimizing therapy for *Stenotrophomonas maltophilia*. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(6):672-7.
 107. Vartivarian SE, Papadakis KA, Palacios JA, Manning JT, Anaissie EJ. Mucocutaneous and soft tissue infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a new spectrum. Ann Intern Med. 1994;121(12):969-73.
 108. Teo WY, Chan MY, Lam CM, Chong CY. Skin manifestation of *Stenotrophomonas maltophilia*: a case report and review article. Ann Acad Med Singapore 2006; 35(12):897-900.
 109. Smeets JG, Lowe SH, Veraat JC. Cutaneous infections with *Stenotrophomonas maltophilia* in patients using immunosuppressive medication. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21(9):1298-300.
 110. Burns RL, Lowe L. *Xanthomonas maltophilia* infection presenting as erythematous nodules. J Am Acad Dermatol. 1997;36:836-8.
 111. Gao Y, Minca EC, Procop GW, Bergfeld WF. *Stenotrophomonas maltophilia* cellulitis in an immunocompromised patient presenting with purpura, diagnosed on skin biopsy. J Cutan Pathol. 2016;43(11):1017-20.
 112. Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients: an outbreak transmitted via tap water. Am J Med Sci 2002;323:269-72.
 113. Bin Abdulhak AA, Zimmerman V, Al Beirouti BT, Baddour LM, Tleyjeh IM. *Stenotrophomonas maltophilia* infections of intact skin: a systematic review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;63(3):330-3.
 114. Vartivarian SE, Papadakis KA, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* urinary tract infection. A disease that is usually severe and complicated. Arch Intern Med 1996;156:433-5.
 115. Kumar S, Bandyopadhyay M, Chatterjee et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: Complicating treatment of ESBL UTI. Adv Biomed Res. 2015;11(4):36.
 116. Subhani S, Patnaik AN, Barik R, NEMani L. Infective endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: A report of two cases and review of literature. Indian Heart J. 2016;68(2):267-70.
 117. Baek JE, Jung EY, Kim HJ et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in patients receiving peritoneal dialysis. Korean J Intern Med. 2004;19(2):104-8.
 118. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:719-30.
 119. Mojica MF, Ouellette CP, Leber A et al. Successful Treatment of Bloodstream Infection Due to Metallo- β -Lactamase-Producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a renal Transplant Patient. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(9):5130-4.
 120. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, Hsueh PR. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond cotrimoxazole: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2008;62:889-94.

121. British Society for Antimicrobial Chemotherapy *Stenotrophomonas maltophilia*. Birmingham: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2004. http://www.bsac.org.uk/_db/_documents/steno.pdf (accessed March 20, 2009).
122. Lakatos B, Jakopp B, Widmer A et al. Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infection* 2014;42:553-8.
123. Cho SY, Kang CI, Kim J et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):581-3.
124. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, Papadopoulos J. Monotherapy with Fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;58(1):176-82.
125. Savini V, Catavittello C, D'Aloisio M et al. Chloramphenicol and rifampin may be the only options against *Stenotrophomonas maltophilia*. A tale of a colonized bladder device in a patient with myelofibrosis. *Infez Med*. 2010;18(3):193-7.
126. Libanore M, Bicocchi R, Panteloni M, Ghinelli F. Community acquired infection due to *Stenotrophomonas maltophilia*: a rare cause of meningitis. *Int J Infect Dis*. 2004;8(5):317-9.
127. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52:181-6.
128. Wu H, Wang JT, Shiau YR et al. A multi center surveillance of antimicrobial resistance on *Stenotrophomonas maltophilia* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45(2):120-6.
129. Wu Y, Shao Z. High-dosage tigecycline for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(17):3199.
130. Jacobson S, Noa LJ, Wallace MR, Bowman MC. Clinical outcomes using minocycline for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:3620-2.
131. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):1-7.
132. Gülmez D, Çakar A, Sener B, Karakaya J, Haşçelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. *J Infect Chemother*. 2010; 16:322-8.
133. Nicodemo AC, Araujo MRE, Ruiz AS, Gales AC In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:604-8.
134. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN Antimicrobial Susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:328-34.
135. Rodríguez CH, Nastro M, Calvo JL et al. In vitro activity of colistin against *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2:316-7.

136. Wei C, Ni W, Cai X, Zhao J, Cui J. Evaluation of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT), Minocycline, Tigecycline, Moxifloxacin, and Ceftazidime Alone and in Combinations for SXT-Susceptible and SXT-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by In Vitro Time-Kill Experiments. PLoS One. 2016;21:11(3):e0152132.
137. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y et al. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 university hospitals. Scand J Infect Dis. 2000;32(6):651-6.
138. Passerini de Rossi B, Garcia C, Calenda M, Vay C, Franco M. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin on biofilms and planktonic cells of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with device-associated infections. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3):260-4.
139. Wang A, Wang Q, Kudinha T, Xiao S, Zhuo C. Effects of Fluoroquinolones and Azithromycin on Biofilm Formation of *Stenotrophomonas maltophilia*. Sci Rep. 2016;13(6):29701.
140. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. Comparative in vitro activity of sulfametrole/trimethoprim and sulfamethoxazole/trimethoprim and other agents against multiresistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2014;69:1050-6.
141. Gales 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.
142. Calvopina K, Umland KD, Rydzik AM et al. Sideromimic Modification of Lactivicin Dramatically Increases Potency against Extensively Drug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(7):4170-5.
143. Halstead FD, Thwaite JE, Burt R et al. Antibacterial Activity of Blue Light against Nosocomial Wound Pathogens Growing Planktonically and as Mature Biofilms. Appl Environ Microbiol. 2016;82(13):4006-16.
144. Crossman LC, Gould VC, Dow JM et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol. 2008;9(4):R74.
145. Okazaki A, Avison MB. Induction of L1 and L2 beta-Lactamase production in *Stenotrophomonas maltophilia* is dependent on an AmpR-type regulator. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1525-8.
146. Lin CW, Huang YW, Hu RM, Chiang KH, Yang TC. The Role of AmpR in regulation of L1 and L2 beta-lactamases in *Stenotrophomonas maltophilia*. Res Microbiol. 2009;160:152-8.
147. Avison MB, von Heldreich CJ, Higgins CS, Bennett PM, Walsh TR. A TEM-2-beta-lactamase encoded on an active Tn1-like transposon in the genome of a clinical isolate of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother. 2000; 46: 879-84.
148. al Naiemi N, Duim B, Bart A. A CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. J Med Microbiol 2006; 55: 1607-8.

149. Devos S, Van Oudenhove L, Stremersch S et al. The effect of imipenem and diffusible signaling factors on the secretion of outer membrane vesicles and associated Ax21 proteins in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol.* 2015;6: 298.
150. Putman M, Van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64:672-93.
151. Sanchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol.* 2015;6:658.
152. Sanchez MB, Martinez JL. SmQnr contributes to intrinsic resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:580-1.
153. Valdezate S, Vindel A, Saéz-Nieto JA, Baquero F, Cantón R. Preservation of topoisomerase genetic sequences during in vivo and In vitro development of high-level resistance to ciprofloxacin in isogenic *Stenotrophomonas maltophilia* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:220-3.
154. Devos S, Van Putte W, Vitse J et al. Membrane vesicle secretion and prophage induction in multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in response to ciprofloxacin stress. *Environ Microbiol.* 2017;19(10):3930-37.
155. Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal RK et al. Identification of a novel 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase, AAC(6')-Iak, from a multi drug-resistant clinical isolate of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6324-7.
156. Okazaki A, Avison MB. Aph(3')-IIc, an aminoglycoside Resistance determinant from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:359-60.
157. Li XZ, Zhang L, McKay GA, Poole K. Role of the acetyl transferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:803-11.
158. Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2859-64.
159. San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 168-71.
160. Huang YW, Hu RM, Yang TC. Role of the pcm-tolCsm operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):1987-93.
161. Lin YT, Huang YW, Chen SJ, Chang CW, Yang TC. SmeYZ Efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence to mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4067-73.
162. Sánchez MB, Martínez L. The efflux pump SmeDEF contributes to trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4347-8.
163. Ye Y, Li JB, Ye DQ, Jiang ZJ. Enterobacter bacteremia: Clinical features, risk factors for multiresistance and mortality in a Chinese University Hospital. *Infection.* 2006;34(5):252-7.

164. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991;114:332-3.
165. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003;123:1615-24.
166. Lai CH, Wong WW, Chin C et al. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:986–91.
167. Şener Özvatan T. Acinetobacter pnömoni ve bakteriyemilerinde tedavi ve prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi). Bursa:Uludağ Üniversitesi; 2011.
168. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32.
169. Tunger O, Vural S, Cetin CB et al. Clinical aspects and risk factors of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia episodes in a Turkish intensive care unit. *J Chemother*. 2007;19(6):658-64.
170. Ebara H, Haqiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Regional Report and Review of a Japanese Case Series. *Intern Med*. 2017;56(2):137-42.
171. Zer Y, Karaoğlan İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının İrdelenmesi. *Klimik Dergisi* 2009;22(1):21-4.
172. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Bektaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afri Health Sci*. 2016;16(1):149-52.
173. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a General Hospital: Patient Characteristics, Antimicrobial Susceptibility, and Treatment Outcomes. *PLoS ONE* 2012;7(5):e37375.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Güher Göral, Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı, Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık, Sayın Prof. Dr. Beyza Ener, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral, Sayın Prof. Dr. Cüneyt Özakin'a, tezimin oluşumu ve yürütülmesinde büyük emek ve destekleri olan, kendisine ne zaman danışmak istesem kıymetli zamanını ayırıp benimle ilgilenen "danışman hoca" kavramını hakkıyla yerine getiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halis Akalın'a, mesleki açıdan kendilerinden çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Emel Yılmaz, Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper ve Sayın Doç. Dr. Esra Kazak'a, yetişmemde ayrıca katkıları olan Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş, Sayın Doç. Dr. Ferah Budak, Sayın Doç. Dr. Oktay Alver, Sayın Doç. Dr. Harun Ağaca, Sayın Uzm. Dr. Sevim Akçağlar'a, istatistik çalışmalarımda zaman ve emeklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu ve Sayın Ceren Macuncuoğlu'na, birlikte uyum içinde çalıştığımı düşündüğüm ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kıymetli başhemşiremiz Sayın Selma Köseoğlu nezdinde tüm klinik, poliklinik ve mikrobiyoloji laboratuvarlarındaki hemşire, biyolog, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde bana koşulsuz destek sağlayan aileme ve her konuda verdiği destek, güç ve sevgi için Seda Temizkanlı'ya sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1985'te Meriç, Edirne'de doğdum. İlköğrenimimi Kırklareli'deki Hamdi Helvacıoğlu ilköğretim okulunda tamamladıktan sonra 1996 yılında ortaöğrenimim için Kırklareli Anadolu Lisesi'ne başladım. Hazırlık ve orta 1. sınıfı bu okulda okuduktan sonra eğitimime Çanakkale Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde devam ederek 2004 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi 2004-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladıktan sonra 2010-2011 yılları arasında sırasıyla Kadıköy Toplum Sağlığı Merkezi ve Yakacık Kadın Doğum ve Çocuk Hastenesi'nde mecburi görev hizmeti yaptım. 27.07.2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.