



Çocuk Hastalarda *Stenotrophomonas maltophilia* Kan Dolaşım Enfeksiyonları ve Seftazidim Tedavisinin Klinik Sonuçları

Stenotrophomonas maltophilia Bloodstream Infections in Children and Clinical Outcomes of Ceftazidime Treatment

Gizem Güner Özener¹(ID), Aybuke Akaslan Kara¹(ID), Ela Cem¹(ID), Miray Yılmaz Çelebi¹(ID), Pelin Kaçar¹(ID), Mustafa Gülderen¹(ID), Arzu Bayram²(ID), Hasan Ağın³(ID), Mustafa Karaçelik⁴(ID), Sinem Akbay⁵(ID), Nuri Bayram¹(ID), İlker Devrim¹(ID)

¹ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

² Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

⁴ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Güner Özener G, Akaslan Kara A, Cem E, Yılmaz Çelebi M, Kaçar P, Gülderen M ve ark. Çocuk hastalarda *Stenotrophomonas maltophilia* kan dolaşım enfeksiyonları ve seftazidim tedavisinin klinik sonuçları. J Pediatr Inf 2023;17(2):96-104.

Öz

Giriş: *Stenotrophomonas maltophilia* hastanede yatan hastalarda fırsatçı veya sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olabilir. Başta karbapenemler olmak üzere çeşitli antimikrobiyalere karşı intrinsik dirençli olmaları nedeniyle diğer gram-negatif patojenlerden farklıdır. Çocuklarda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve florokinolonlar gibi en sık önerilen antimikrobiyallerin olası yan etkileri nedeniyle yetişkinlere göre daha zordur. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının çocuklarda tedavi seçenekleriyle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, *S. maltophilia* kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) olan çocuk hastaların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini, ölüm oranlarını ve seftazidim tedavisinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında *S. maltophilia* KDE olan çocuk hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Kan kültüründe *S. maltophilia* üremesi olmasına rağmen asemptomatik olan hastalar kontaminasyon olasılığı nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: *S. maltophilia* KDE olan toplam 33 hasta değerlendirildi. Yirmi (%60.6) hasta seftazidim grubuna, 13 (%39.4) hasta diğer antimikrobiyal tedavi [(TMP-SMX) ve siprofloksasin] grubuna dahil edildi. Hastaların or-

Abstract

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* can cause opportunistic and healthcare-associated infections in hospitalized patients. It differs from other gram-negative pathogens due to intrinsic resistance to various antimicrobials, especially carbapenems. Treatment of *S. maltophilia* infections in children is more challenging than in adults due to possible adverse events of most commonly recommended antimicrobials such as trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) and fluoroquinolones. Studies on the treatment options for *S. maltophilia* infections in children are limited. This study aimed to evaluate the demographic, clinical characteristics, and mortality rates of *S. maltophilia* bloodstream infections (BSI) and identify ceftazidime therapy outcomes.

Material and Methods: A retrospective study was conducted to evaluate pediatric patients with *S. maltophilia* BSI between January 2021 and December 2021. Asymptomatic patients who had positive blood cultures for *S. maltophilia* were excluded because of the possibility of contamination.

Results: A total of 33 patients with *S. maltophilia* BSI were evaluated. Twenty (60.6%) patients were included in the ceftazidime group and 13 (39.4%) patients were included in the other antimicrobials [(TMP-SMX) and ciprofloxacin] group. Median age of the patients was eight months

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Gizem Güner Özener

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir-Türkiye

E-mail: gzmguner86@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.03.2022

Kabul Tarihi: 18.07.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.06.2023

tanca yaşı sekiz ay (üç gün-17.5 yıl) idi. Alta yatan en sık hastalık konjenital kalp hastalığı (%27.3) idi, bunu kronik nörolojik/nöromusküler hastalıklar (%18.2) ve özofagus atrezisi (%9.1) izledi. Yirmi beş (%78.8) hastada santral venöz kateter, 14 (%42.6) hastada cerrahi operasyon öyküsü ve 29 (%87.9) hastada daha önce pediatrik yoğun bakıma yatış öyküsü vardı. *S. maltophilia* KDE öncesi 26 (%78.8) hasta antimikrobiyal tedavi almaktaydı. Seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin ve TMP-SMX duyarlılık oranları sırasıyla %83.9, %93.3, %93.5 ve %65.6 idi. Seftazidim grubunda klinik yanıt oranı %93.8 idi ve 30 gün içinde ölüm görülmedi. Diğer antimikrobiyal grubunda klinik yanıt oranı %84.6 idi ve 14 gün içinde iki hasta öldü. Bununla birlikte, gruplar arasında klinik yanıt ve ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: *S. maltophilia*, karbapenemlere ve diğer birçok antimikrobiyale karşı intrinsik dirence sahiptir ve bu nedenle enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Seftazidim, *S. maltophilia* KDE olan pediatrik hastalarda diğer seçeneklerin kullanılmadığı durumlarda alternatif bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Seftazidim, *Stenotrophomonas maltophilia*, pediatrik

(three days-17.5 years). The most common underlying disease was congenital heart disease (27.3%), followed by chronic neurological/neuromuscular disorders (18.2%) and esophageal atresia (9.1%). Twenty-five (78.8%) patients had a central venous catheter, 14 (42.6%) patients had surgery, and 29 (87.9%) patients had a history of prior pediatric intensive care unit admission. Prior antimicrobial treatment was administered to 26 (78.8%) patients before BSI onset. The rates of ceftazidime, ciprofloxacin, levofloxacin, and TMP-SMX susceptibility were 83.9%, 93.3%, 93.5%, and 65.6%, respectively. In the ceftazidime group, clinical success rate was 93.8% and there were no deaths within 30 days. In the other antimicrobials group, clinical success rate was 84.6% and two patients died within 14 days. However, there were no statistically significant differences in clinical success and mortality rates between groups.

Conclusion: *S. maltophilia* has intrinsic resistance to carbapenems and other antimicrobials, and treatment options for these infections are limited. We suggest that ceftazidime could be an alternative antimicrobial agent in pediatric patients with *S. maltophilia* BSI when other options could not be used.

Keywords: Ceftazidime, *Stenotrophomonas maltophilia*, pediatric

Giriş

Stenotrophomonas maltophilia, hastanede yatan hastalarda fırsatçı ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olabilen, hastane ve toplumsal ortamlarında aerobik, biyofilm oluşturan, fermente olmayan, gram-negatif bir bakteridir (1). Normal insan florasının bir parçası değildir ve lavabo giderleri, duş başlıkları, nebulizatörler, mekanik ventilatörler ve endoskoplar gibi nemli ortamlarda yaşar (2). *S. maltophilia* genellikle sağlıklı popülasyonlarda düşük virülanslı bir organizma olarak kabul edilir (3,4). İmmünsupresyon, alta yatan malignite, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter olması, önceden antimikrobiyal tedavi (özellikle meropenem) alınmış olması, uzamış hastane yatışı, kistik fibrozis ve uzamış nötropeni, *S. maltophilia* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1-6). Önceki çalışmalarda hastanede yatan çocuklarda *S. maltophilia* kan dolaşımı enfeksiyonlarında (KDE) ölüm oranı %30-40.6'ya varan oranlarda bildirilmiştir (7-10).

Stenotrophomonas maltophilia, başta karbapenemler olmak üzere çeşitli antimikrobiyallere karşı intrensek direnci nedeniyle diğer gram-negatif patojenlerden farklıdır (5). Bu nedenle, bu enfeksiyonlar, sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle klinisyenler için tedavide büyük zorluğa neden olur (6). Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak ilk tercih edilen ilaç olarak önerilmektedir (2,3). Siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim, tigesiklin ve minosiklin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine olarak TMP-SMX'e alternatif olarak düşünülebilir (2,5,6,11). Bununla birlikte, çocuklarda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi, TMP-SMX ve florokinolonlar gibi en sık önerilen an-

timikrobiyallerin olası yan etkileri nedeniyle yetişkinlere göre daha zordur. Diğer, daha az toksik antimikrobiyal seçenekler, pediatrik popülasyonda yeterince çalışılmamıştır (2,10). Sefalosporinlerin *S. maltophilia*'ya karşı düşük aktivitesi ve yüksek direnç oranları, bu enfeksiyonların tedavisinde ampirik kullanımlarını sınırlandırmaktadır (12). Sefalosporinler, β -laktamaz üretimi ve düşük β -laktam aktivitesi nedeniyle direnç indüksiyonu riskine sahiptir. Ancak sefoperazon, seftazidim ve sefepim diğer sefalosporinlere göre daha yüksek in vitro aktivite göstermektedir (13,14).

Bu çalışma, *S. maltophilia* KDE'nin demografik, klinik özellikleri ve ölüm oranlarını ve seftazidim tedavisinin TMP-SMX ve florokinolonlara alternatif bir antimikrobiyal ajan olarak sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu

Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında retrospektif tanımlayıcı bir çalışma yapılmıştır. Hastanemiz; yenidoğan yoğun bakım ünitesi, çocuk yoğun bakım ünitesi, çocuk hematoloji-onkoloji, immünoloji, kemik iliği nakli, çocuk cerrahisi ve pediatrik kalp ve damar cerrahisi bölümü olmak üzere çocuk hastalar için bir sevk merkezidir. *S. maltophilia* için periferik kan ve/veya kateter kültürleri pozitif olan 18 yaşından küçük hastanede yatan tüm hastalar değerlendirildi. Hastalar tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak belirlendi. Demografik özellikler, alta yatan hastalıklar, invaziv prosedürler ve antimikrobiyal duyarlılık, tedavi ve prognoz dahil laboratuvar bulguları dahil olmak üzere epidemiyolojik verileri toplamak için standart bir form kullanıldı. On sekiz yaşından büyük hastalar ve *S. maltophilia* için kan kültürleri pozitif olan asemptomatik hastalar kontaminasyon olasılığı nedeniyle çalışma

dışı bırakıldı. Kontaminasyon, *S. maltophilia* için pozitif kan kültürleri olan ve bu bakteriyemisi tedavi olmaksızın düzelen asemptomatik hastalar olarak tanımlandı ve negatif bir kültür ile doğruladı. Hastalar antimikrobiyal tedaviye göre seftazidim grubu ve diğer antimikrobiyaller (TMP-SMX ve siprofloksasin) grubu olarak iki gruba ayrıldı.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Kan kültürleri için kan örnekleri, BACTEC 9240 Culture Media (Becton-Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD)'da inoküle edildi ve BACTEC 9240 otomatik cihazlara (Becton-Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) yüklendi. İnoküle edilen şişeler, yedi gün boyunca veya pozitif olana kadar inkübe edildi. Tespit edilen bakterilerin TMP-SMX için antimikrobiyal duyarlılıklarının tanımlanması ve analizi, VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatik sistemi kullanılarak gerçekleştirildi ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi (15). Ayrıca levofloksasin (LEV), siprofloksasin (CIP), seftazidim (CAZ) ve tüm bakteri izolatlarının disk difüzyon testleri ve duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yapılmıştır. CLSI'de *S. maltophilia* için zon çapları mevcut değilse, zon çapları *Pseudomonas* türleri için tanımlanan sınır değerlere göre yorumlanmıştır (16).

Tanımlar

Stenotrophomonas maltophilia KDE, merkezi ve/veya periferik bir venden (veya başka bir damar yolundan) alınan bir veya daha fazla kan örneğinden izolat izole edilmesi ve hastada enfeksiyonla uyumlu klinik semptomların bulunması durumunda tanımlanmıştır (1). Nötropeni, mutlak nötrofil sayısı $<1.5 \times 10^9/L$ olarak tanımlandı ve trombositopeni, trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ olarak tanımlandı. Önceki antimikrobiyal tedavi, KDE başlangıcından önceki 14 gün içinde antimikrobiyallerin kullanılması olarak tanımlandı. Önceki immünsupresif tedavi, KDE'nin başlangıcından önceki bir ay içinde immünsupresif tedavinin kullanılması olarak tanımlandı. Cerrahi, KDE başlangıcından önceki bir ay içinde gerçekleştirilen cerrahi bir prosedür olarak tanımlandı. Klinik başarı, *S. maltophilia* BSI ile ilişkili tüm atfedilebilir işaretlerin, semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin düzelmesi ve mikrobiyolojik kültürün temizlenmesi olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiksel analiz, SPSS istatistik yazılımı (sürüm 22; SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan (çeyrekler arası aralık) veya kategorik değişkenler için yüzdelere ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli parametrik de-

ğişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, parametrik olmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson χ^2 veya Fisher exact testleri kullanıldı. p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı (Karar no: 2022105-02, Tarih: 10.03.2022).

Bulgular

Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

Tıbbi kayıtlardan, *S. maltophilia* kan kültürleri pozitif olan toplam 44 pediyatrik hasta saptadık. Kırk dört olgunun 11'i, izolatları kontaminasyon olarak kabul edildiğinden çalışma dışı bırakıldı. *S. maltophilia* KDE'si olan geri kalan 33 hasta çalışmamıza dahil edildi. Seftazidim grubuna 20 (%60.6), diğer antimikrobiyal grubuna 13 (%39.4) hasta dahil edildi. Seftazidim grubunda 16 hastaya monoterapi, üç hastaya TMP-SMX kombinasyonu ve bir hastaya siprofloksasin kombinasyonu olarak seftazidim verildi. Diğer antimikrobiyal grubunda dokuz hastaya monoterapi olarak TMP-SMX, iki hastaya siprofloksasin monoterapi olarak verildi ve bir hastaya kombinasyon halinde TMP-SMX + siprofloksasin verildi.

Seftazidim grubunda hastaların ortalama yaşı 14 ay (üç gün-16.5 yıl) idi ve %45 (n= 9)'i erkekti. Altta yatan en yaygın hastalık konjenital kalp hastalığı (%30, n= 6) olup bunu kronik nörolojik/nöromusküler bozukluklar (%15, n= 3) ve özofagus atrezisi (%10, n= 2) izlemiştir. *S. maltophilia* enfeksiyonları en sık pediyatrik yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) (%35, n= 7), ardından kardiyovasküler cerrahi YBÜ (%25, n= 5)'de ve yenidoğan YBÜ (%15, n= 3)'de görüldü. KDE başlamadan önce ortalama hastanede kalış süresi dokuz (1-182) gündü ve ortalama toplam hastanede kalış süresi 43 (14-203) gündü. On üç (%65) hastada santral venöz kateter, on (%50) hastada mekanik ventilasyon, dört (%20) hastada yüksek akımlı nazal kanül, on dört (%70) hastada nazogastrik tüp ve yedi (%35) hastada idrar sondası vardı. Sekiz (%40) hastaya cerrahi uygulanmıştı ve on sekiz (%90) hastanın önceden pediyatrik yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü vardı. On altı (%80) hastaya *S. maltophilia* KDE başlamadan önce antimikrobiyal tedavi uygulanmıştır. Önceden en yaygın antimikrobiyal tedavi glikopeptidler (%35), ardından karbapenemler (%30), piperasilin-tazobaktam (%15), ampisilin-sulbaktam (%20) ve aminoglikozidler (%15) idi. Önceki antimikrobiyal tedavinin ortalama süresi yedi (1-16) gündü. İki (%10) hastada eş zamanlı bakteriyemi veya fungemi vardı. On yedi hastada (%85) hastane kaynaklı enfeksiyon ve üç (%15) hastada toplum kaynaklı enfeksiyon vardı. On (%50) hastada ateş, bir (%5) hastada nötropeni ve beş (%25) hastada trombositopeni mevcuttu.

Diğer antimikrobiyal grubunda hastaların medyan yaşı dört ay (1.5 ay-17.5 yıl) olup %76.9 (n= 10)'u erkekti. En sık altta yatan hastalık konjenital kalp hastalığı (%23.1, n= 3) ve kronik nörolojik/nöromusküler bozukluklardı (%23.1, n= 3). *S. maltophilia* enfeksiyonları en sık pediatrik yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) (%38.5, n= 5), ardından pediatrik enfeksiyon hastalıkları servisi (%30.8, n= 4) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (%23.1, n= 3) görüldü. KDE başlamadan önce ortalama hastanede kalış süresi 28 (6-72) gündü ve ortalama toplam hastanede kalış süresi 55 (11-219) gündü. On iki (%92.3) hastada santral venöz kateter, yedi (%53.8) hastada mekanik ventilasyon, üç (%23.1) hastada yüksek akımlı nazal kanül, on (%76.9) hastada nazogastrik tüp ve beş (%38.5) hastada idrar sondası vardı. Altı (%46.2) hastaya cerrahi uygulanmıştı ve 11 (%84.6) hastanın daha önce çocuk yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü vardı. On (%76.9) hastaya *S. maltophilia* KDE başlamadan önce antimikrobiyal tedavi uygulandı. Önceden en yaygın antimikrobiyal tedavi karbapenemlerdi (46.2), ardından glikopeptidler (%38.5) ve piperasilin-tazobaktam (%23.1) geliyordu. Önceki antimikrobiyal tedavinin ortalama süresi 13.5 (2-28) gündü. Beş (%38.5) hastada eş zamanlı bakteriyemi veya fungemi vardı. Tüm hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlar vardı. Yedi (%53.8) hastada ateş, iki (%15.4) hastada nötropeni, altı (%46.2) hastada trombositopeni mevcuttu.

Yaş ve cinsiyet dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p= 0.650$ ve 0.070). Gruplar arasında enfeksiyonun başlamasından sonra hastanede kalış süresi ve negatif kültür süresi açısından istatistiksel fark görülmedi ($p= 0.074$ ve 0.107). Sağlık bakım girişimleri değerlendirildiğinde nazogastrik tüp, mekanik ventilatör, trakeostomi, yüksek akımlı nazal kanül, idrar sondası, santral venöz kateter ve ameliyat öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p> 0.05$). Önceki antibiyotik tedavisi, immünsupresif tedavi ve önceki antimikrobiyal tedavi süresi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (p değerleri sırasıyla 0.833 , 0.052 ve 0.182 idi). Gruplar arasında nötropeni ve trombositopeni için istatistiksel fark görülmedi ($p= 0.547$ ve 0.208). Eşlik eden bakteriyemi veya fungemi, santral venöz kateter çıkarılması, klinik başarı oranı ve 14 günlük ölüm oranı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (p değerleri sırasıyla 0.084 , 0.561 , 0.513 ve 0.148 idi). Tablo 1, çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özelliklerini özetlemektedir.

Tüm gruplarda medyan lökosit sayısı $11.4 (0.07-21) \times 10^9/L$, medyan mutlak nötrofil sayısı $6.5 (0.01-18) \times 10^9/L$, medyan trombosit sayısı $209 (9-559) \times 10^9/L$ idi. C-reaktif proteinin medyan değeri $4.04 (0.06-32.87) \text{ mg/dL}$ idi.

Antimikrobiyal Duyarlılık, Tedavi ve Sonuçlar

Seftazidim direnci %12.9, TMP-SMX direnci %6.3, siprofloksasin direnci %3.3 ve levofloksasin direnci %3.2 olarak bulundu. Tablo 2, çalışma popülasyonunun *S. maltophilia* antimikrobiyal duyarlılığını özetlemektedir.

Seftazidim grubunda 16 hastaya seftazidim monoterapi olarak uygulandı ve 15 (%93.8) hastada klinik yanıt alındı. Bir hastada seftazidim monoterapisi etkisiz kaldı ve tekrarlayan bakteriyemi nedeniyle siprofloksasine geçiş yapıldı. Bu hastada tekrarlayan kültür pozitifliği vardı ve damar yolu olmadığı için santral venöz kateteri çıkarılamadı. Medyan negatif kültür süresi yedi (5-39) gündü ve toplam tedavi süresi 14 (5-32) gündü. Üç hastaya seftazidim + TMP-SMX uygulandı ve iki (%66.7) hastada klinik yanıt alındı. Bir hastada seftazidim + TMP-SMX kombinasyonu etkisiz kaldı ve TMP-SMX direnci nedeniyle TMP-SMX siprofloksasine geçiş yapıldı. Medyan negatif kültür süresi yedi (5-9) gündü ve toplam tedavi süresi 14 (7-19) gündü. Bir hastada seftazidim + siprofloksasin kombine olarak uygulandı ve klinik yanıt alındı. On üç santral venöz kateterin sekizi (%61.5) *S. maltophilia* KDE tedavisi sırasında çıkarıldı. Medyan kateter çıkarma süresi dokuz (1-24) gündü. Negatif kültür süresi sekiz gündü ve toplam tedavi süresi 14 gündü. On dört (%70) hastaya ekokardiyografi yapıldı ve vejetasyon saptanmadı. Çalışma grubunda atfedilebilir veya 30 gün içinde mortalite görülmedi.

Diğer antimikrobiyal grubunda dokuz hastaya monoterapi olarak TMP-SMX uygulandı ve dokuz (%90) hastada klinik yanıt alındı. TMP-SMX alan bir hasta tedavinin altıncı gününde kaybedildi. Bu hastada *Pseudomonas aeruginosa* ile birlikte bakteriyemi vardı ve damar yolu erişiminin olmaması nedeniyle santral venöz kateteri çıkarılamadı. Medyan negatif kültür süresi dört (1-9) gündü ve toplam tedavi süresi 14 (5-21) gündü. İki hastada monoterapi olarak siprofloksasin uygulandı ve tüm hastalarda (%100) klinik yanıt alındı. Medyan negatif kültür süresi 7.5 (3-12) gün ve toplam tedavi süresi 18.5 (14-23) gündü. Bir hastada TMP-SMX + siprofloksasin kombinasyon tedavisi uygulandı ve hasta tedavinin 10. gününde kaybedildi. Bu hastanın *Candida krusei* üremesi nedeniyle bir fungemisi vardı ve damar yolu erişiminin olmaması nedeniyle santral venöz kateteri çıkarılamadı. Tüm on iki santral venöz kateterden altısı (%50) *S. maltophilia* KDE tedavisi sırasında çıkarıldı. Medyan kateter çıkarma süresi bir (1-14) gündü. Dokuz (%69.2) hastaya ekokardiyografi yapıldı ve vejetasyon yoktu. Diğer antimikrobiyal grubunda atfedilebilir (14 günlük mortalite) oranı %15.4 idi. Tablo 3, *S. maltophilia* kan dolaşımı enfeksiyonlarında seftazidim tedavisinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar	Seftazidim grubu ^a	Diğer mikrobiyaller grubu ^b	p
Hastalar, n (%)	33 (100)	20 (60.6)	13 (39.4)	
Yaş, ay, medyan, (aralık)	8 (3 gün-17.5 yıl)	14 (3 gün-16.5 yıl)	4 (1.5 ay-17.5 gün)	0.650
Cinsiyet, erkek, n (%)	19 (57.6)	9 (45)	10 (76.9)	0.070
KDE başlangıcından önce hastanede yatış günü, medyan (aralık)	15.5 (1-181)	9 (1-181)	28 (6-72)	0.074
KDE başladıktan sonra hastanede yatış günü, medyan (aralık)	26 (2-164)	26 (8-128)	33 (2-164)	0.866
Toplam hastanede kalış süresi, gün, medyan (aralık)	46 (11-219)	43 (14-203)	55 (11-219)	0.497
Altta yatan hastalıklar, n (%)				
Konjenital kalp hastalığı	9 (27.3)	6 (30)	3 (23.1)	
Kronik nörolojik/nöromusküler hastalık	6 (18.2)	3 (15)	3 (23.1)	
Özofagus atrezisi	3 (9.1)	2 (10)	1 (7.7)	
Kronik akciğer hastalığı	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Prematürite	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Pnömoni	2 (6.1)	1 (5)	1 (7.7)	
İktiyozis	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Metabolik hastalık	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
COVID-19	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
MIS-C	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Genetik sendrom	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Kronik böbrek yetmezliği	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Hematolojik-solid malignite	2 (6)	0 (0)	2 (15.4)	
Konjenital diyafragma hernisi	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	
Yanık	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	
Primer immün yetmezlik	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	
Yatış yeri, n (%)				
Pediyatrik YBÜ	12 (36.3)	7 (35)	5 (38.5)	
Kardiyovasküler cerrahi YBÜ	6 (18.2)	5 (25)	1 (7.7)	
Yenidoğan YBÜ	7 (21.2)	4 (20)	3 (23.1)	
Pediyatrik enfeksiyon hastalıkları	8 (24.3)	4 (20)	4 (30.8)	
Ateş, n (%)	17 (51.5)	10 (50)	7 (53.8)	0.829
Nötropeni (<1.5 x 10 ⁹ /L), n (%)	3 (9.1)	1 (5)	2 (15.4)	0.547
Trombositopeni (<150 x 10 ⁹ /L), n (%)	11 (33.3)	5 (25)	6 (46.2)	0.208
Önceki pediyatrik YBÜ yatışı, n (%)	29 (87.9)	18 (90)	11 (84.6)	0.643
Nazogastrik tüp, n (%)	24 (72.7)	14 (70)	10 (76.9)	0.663
Santral venöz kateter, n (%)	25 (78.8)	13 (65)	12 (92.3)	0.074
Mekanik ventilasyon, n (%)	17 (51.5)	10 (50)	7 (53.8)	0.829
Cerrahi öyküsü, n (%)	14 (42.4)	8 (40)	6 (46.2)	0.727
Üriner kateter, n (%)	12 (36.3)	7 (35)	5 (38.5)	0.840
HFNC, n (%)	7 (21.2)	4 (20)	3 (23.1)	0.833
Trakeostomi, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	0.394
Total parenteral beslenme, n (%)	3 (9.1)	0 (0)	3 (23.1)	0.052
İmmünsupresif terapi, n (%)	3 (9.1)	0 (0)	3 (23.1)	0.052
Eşlik eden bakteremi veya fungemi, n (%)	7 (21.2)	2 (10)	5 (38.5)	0.084

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri (devamı)

Özellikler	Tüm hastalar	Seftazidim grubu ^a	Diğer mikrobiyaller grubu ^b	p
Önceki antimikrobiyal tedavi, n (%)	26 (78.8)	16 (80)	10 (76.9)	0.833
Glikopeptidler	12 (36.4)	7 (35)	5 (38.5)	
Karbapenemler	12 (36.4)	6 (30)	6 (46.2)	
Ampisilin-sulbaktam	5 (15.2)	4 (20)	1 (7.7)	
Piperasilin/tazobaktam	6 (18.2)	3 (15)	3 (23.1)	
Aminoglikozidler	3 (9.1)	3 (15)	0 (0)	
Sefalosporinler	3 (9.1)	2 (10)	1 (7.7)	
Kinolonlar	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	
Tigesiklin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Kolistin	1 (3)	0 (0)	1 (7.7)	
Trimetoprim-sülfametoksazol		0 (0)	0 (0)	
Önceki antimikrobiyal tedavi süresi, gün, medyan (aralık)	7 (1-28)	7 (1-16)	13.5 (2-28)	0.182
Santral venöz kateterin çıkarılması, n (%)	14 (56)	8 (61.5)	6 (50)	0.561
Santral venöz kateterin çıkarılması, gün, medyan, (aralık)	6.5 (1-24)	9 (1-24)	1 (1-14)	0.108
Negatif kültür zamanı, gün, medyan, (aralık)	5 (1-39)	7 (5-39)	4 (1-6)	0.107
Klinik başarı, n (%)	29 (87.9)	15 (93.8) ^c	11 (84.6)	0.513
14 günlük mortalite, n (%)	2 (6.1)	0 (0)	2 (15.4)	0.148
30 günlük mortalite, n (%)	2 (6.1)	0 (0)	2 (15.4)	0.148

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, MIS-C: Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendromu, HFNC: Yüksek akım nazal kanül, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol.

^aOn altı hastada seftazidim monoterapi olarak, üç hastada seftazidim + TMP-SMX ve bir hastada seftazidim + siprofloksasin kombinasyon olarak uygulandı.

^bDokuz hastada TMP-SMX monoterapi olarak, iki hastada siprofloksasin monoterapi olarak ve bir hastada TMP-SMX + siprofloksasin kombinasyon olarak uygulandı.

^cİstatistiksel analizde, seftazidimin monoterapi olarak uygulandığı sadece 16 hasta değerlendirildi.

Tablo 2. Popülasyonunun *Stenotrophomonas maltophilia* antimikrobiyal duyarlılığı

Antimikrobiyal ajanlar	Toplam izolat sayısı	Duyarlı, n (%)	Orta duyarlı, n (%)	Dirençli, n (%)
Trimetoprim-sülfametoksazol	32	21 (65.6)	9 (27.3)	2 (6.3)
Seftazidim	31	26 (83.9)	1 (3.2)	4 (12.9)
Siprofloksasin	30	28 (93.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Levofloksasin	31	29 (93.5)	1 (3.2)	1 (3.2)

Tartışma

Bu çalışmada *S. maltophilia* KDE'si olan 33 pediyatrik hasta değerlendirildi ve literatüre benzer şekilde hastaların %87.9'unun yoğun bakıma yatış öyküsü olduğu ve %78.8'inin daha önce antimikrobiyal tedavi aldığı görüldü. Önceki çalışmaların aksine çalışmamızda TMP-SMX duyarlılık oranı daha düşük (%65.6), seftazidim duyarlılık oranı ise daha yüksekti (%83.9). Seftazidim monoterapisinin klinik başarı oranlarını %93.8 ve seftazidim + TMP-SMX kombinasyonunun klinik başarı oranlarını %66.7 olarak bulduk. Seftazidim grubunda atfedilebilir veya 30 gün içinde mortalite olmamıştır. Diğer antimikrobiyal grubunda klinik başarı oranı %84.6 idi ve 14 gün içinde iki hasta kaybedildi. Bununla birlikte, gruplar arasında klinik başarı ve mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Stenotrophomonas maltophilia, sınırlı antimikrobiyal tedavi seçenekleri nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir patojendir (1,2). Birçok antimikrobiyale karşı intrinsik direnç nedeniyle TMP-SMX ilk tercih edilen ilaç olmuştur (5,11,17). TMP-SMX veya kinolonlara dirençli izolatların artan oranı ve erişkinlerde görülmeyen ancak çocuklarda görülen advers olay veya intolerans olasılığı klinisyenler için *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde büyük bir zorluğa yol açmaktadır (11,12). Örneğin, TMP-SMX, prematüre çocuklarda artan bilirubin ve kernikterus riskiyle ilişkilidir (18). Kinolonlar, çocuklarda kollajen degradasyonu ve kas-iskelet sistemi yan etkileriyle ilişkilidir (19). Ancak pediyatrik popülasyonda bu enfeksiyonların tedavi seçenekleriyle ilgili çalışmalar sınırlıdır (3). Bu çalışmada, *S. maltophilia* BSI'li yenidoğanlar da dahil olmak üzere pediyatrik popülasyonda seftazidim tedavisinin sonuçlarını değerlendirdik.

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* kan dolaşımı enfeksiyonlarında seftazidim tedavisinin sonuçları

Antimikrobiyal	Hasta sayısı	Klinik başarı	Etkili olmayan tedavi	Negatif kültür süresi, gün, medyan, (min-maks)	Tedavi süresi, gün, medyan, (min-maks)	14 günlük mortalite, n (%)	30 günlük mortalite n (%)	Tedavi değişikliği
Seftazidim	16	15 (93.8)	1 (7.2)	5 (2-27)	14 (5-32)	0 (0)	0 (0)	Bir hastada seftazidim siprofloksasin ile değiştirildi
Seftazidim + TMP-SMX	3	2 (66.7)	1 (33.3)	7 (5-9)	14 (7-19)	0 (0)	0 (0)	Bir hastada TMP-SMX siprofloksasin ile değiştirildi
Seftazidim + siprofloksasin	1	1 (100)	0 (0)	8	14	0 (0)	0 (0)	Yok
TMP-SMX	10	9 (90)	1 (10)	4 (1-9)	14 (5-21)	1 (10)	9 (90)	Yok
Siprofloksasin	2	2 (100)	0 (0)	7.5 (3-12)	18.5 (14-23)	0 (0)	0 (0)	Yok
TMP-SMX + siprofloksasin	1	0 (0)	1 (100)	Negatif kültür yok	10	1 (100)	1 (100)	Tedavi başarısızlığı nedeniyle siprofloksasine TMP-SMX eklendi

TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Yakın tarihli bir çalışmada, Furuichi ve arkadaşları *S. maltophilia* bakteriyemili 19 çocuğu değerlendirmiş ve TMP-SMX duyarlılığını %100, seftazidim duyarlılığını %37 olarak bildirmiştir (4). Bakteriyeminin başlangıcından önceki yedi gün içinde karbapenem kullanımının ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin *S. maltophilia* bakteriyemisiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da sonuçlarla uyumlu olarak hastaların %87.9'unun yoğun bakıma yatış öyküsü ve %78.8'inin daha önce antimikrobiyal tedavi aldığı saptandı. Başka bir çalışmada Aydın ve arkadaşları *S. maltophilia* bakteriyemili 48 pediyatrik hastayı değerlendirmiştir (10). Bu izolatların %90'ı TMP-SMX'e duyarlı, %94'ü siprofloksasine duyarlıydı. Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda TMP-SMX duyarlılık oranı daha düşük (%65.6), seftazidim duyarlılık oranıysa daha yüksek (%83.9) idi.

Alsuhailani ve arkadaşları *S. maltophilia* bakteriyemisi olan 68 pediyatrik hastayı değerlendirmiştir (1). Bildirilen yedi günlük ölüm oranı %33.8 idi. Ayrıca, TMP-SMX'i monoterapi olarak veya diğer antibiyotiklerle (florokinolon, seftazidim veya bir aminoglikozit) kombinasyon halinde alan hastalarda ölüm oranlarında istatistiksel bir fark olmadığını da belirtmişlerdir. Büyükçam ve arkadaşları *S. maltophilia* bakteriyemili 12 çocuk hastadan 20 izolatı değerlendirmiştir (9). Yaptıkları çalışmada en sık kullanılan antimikrobiyal ajan siprofloksasin olup mortalite oranını %33.3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tüm hastalar seftazidimi monoterapi veya kombinasyon halinde almış ve ölüm olmamıştır. Diğer antimikrobiyal grupta sadece iki hasta kaybedildi ve seftazidim grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak tüm çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastaların özellikleri ve alta yatan hastalıkları homojen değildi.

Andelkoviç ve arkadaşları *S. maltophilia* enfeksiyonu olan 260 yetişkin ve pediyatrik hastayı inceledi (5). Tedavide en sık kullanılan antibiyotiğin TMP-SMX (%33.8) olduğunu, bunu seftazidim (%24.2), siprofloksasin (%20.4), amikasin (%14.2), tobramisin ve imipenemin (%12.3) izlediğini bildirmişlerdir. Florokinolon veya TMP-SMX kullanan altı hastada advers ilaç reaksiyonları gözlenmiştir (5). Çoğu çalışmada seftazidimin diğer antibiyotiklerle birlikte kullanıldığını ve bu tedavinin oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir (5). Sınırlı klinik veriler nedeniyle, TMP-SMX'e alerjisi veya direnci olan hastalarda seftazidim tedavisinin terapötik bir seçenek olabileceğini öne sürmüşler ve bu da çalışmamız tarafından desteklenmiştir.

S. maltophilia'da direnç, -laktamaz üretimi, Qnr gen ekspresyonu, sınıf 1 integronların varlığı ve çoklu ilaç-akış pompası genleri, düşük membran geçirgenliği ve fenotipik ve genotipik değişkenlik gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilir (5,13). Seftazidim, ilacın hücre içi konsantrasyonunu azaltan intrinsik β -laktamaz L1 ve L2 üretimi ve aşırı ekspresyon effluks pompaları tarafından inhibe edilebilir (11). Pediyatrik popülasyonlarda *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisine yönelik herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi önerileri, in vitro duyarlılık çalışmalarının sonuçlarına, vaka serilerine veya uzman görüşüne dayanmaktadır (5,15). Çalışmalar, TMP-SMX'in *S. maltophilia*'ya karşı en etkili antimikrobiyal olduğunu göstermiştir (3,5,12). Diğer alternatif tedavi seçenekleri florokinolonlar, seftazidim, minosiklin, tigesiklin, tikarsilin-klavulanat, sefidrokol, seftazidim-avibaktam ve aztreonamdır (3,11). Bununla birlikte, *S. maltophilia* enfeksiyonlarını tedavi etmek için monoterapi veya antimikrobiyal kombinasyonlar tartışmalı olmaya devam etmektedir (14). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Kılavuzu, seftazidimi uzman

görüşü olarak *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi için monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak önermemektedir. *S. maltophilia* tarafından üretilen intrensik β -laktamazların seftazidimi etkisiz hale getirme olasılığının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (15). Buna karşılık, *S. maltophilia* BSI'da seftazidim monoterapisi ile %93.8 ve seftazidim artı TMP-SMX ile %66.7 klinik yanıt gösterdik.

Wang ve arkadaşları çeşitli izolatlardan *S. maltophilia* enfeksiyonu olan 128 pediyatrik hastayı değerlendirmiştir (6). Seftazidimin bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini göstermişlerdir. Bu nedenle üçüncü kuşak sefalosporinlerin TMP-SMX'i tolere edemeyen hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Falagas ve arkadaşları (11), çeşitli *S. maltophilia* enfeksiyonları olan 49 yetişkin ve pediyatrik hastayı incelemiştir. Hastaların %24.5'inin seftriakson veya seftazidim monoterapisi veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde tedavi edildiğini ve klinik başarı oranının %66.7 olduğunu bildirmişlerdir. Bu verilerin, tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde seftazidim veya seftriaksonun TMP-SMX'in ötesinde alternatif seçenekler olarak değerlendirilebileceğini öne sürdüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmalara benzer şekilde, sonuçlarımız seftazidimin özellikle *S. maltophilia* KDE'li süt çocukları ve yenidoğanlar için alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve randomize kontrollü çalışmaların avantajlarının olmaması gibi kısıtlılıkları vardı. Ek olarak, örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür. Direnç oranları ve dolayısıyla tedaviye yanıt bir kurumdan diğerine değişebilir; bu nedenle bulgularımızı genellemek zordur. Ancak çalışmamız seftazidimin özellikle diğer tercih edilen ilaçların kullanılmadığı süt çocukları ve yenidoğanlarda alternatif ilaç olarak kullanılması hakkında ek bilgi vermektedir.

S. maltophilia'nın karbapenemlere ve diğer antimikrobiyalere intrensik direnci nedeniyle, bu enfeksiyonlar için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Seftazidimin *S. maltophilia* enfeksiyonlarında tek başına kullanımı, in vitro olarak duyarlı olsa bile, β -laktamaz üretimi nedeniyle direnç indüksiyonu riski taşır. Yenidoğan dönemi gibi özel popülasyonlarda veya diğer seçeneklerin kullanılmadığı advers olay riski olan *S. maltophilia* KDE'li pediyatrik hastalarda seftazidimin alternatif bir antimikrobiyal ajan olabileceğini düşünüyoruz. *S. maltophilia* enfeksiyonlarında seftazidim tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek için daha fazla ve daha büyük prospektif vaka kontrol çalışmaları önerilmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik onay İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Karar no: 2022105-02, Tarih: 10.03.2022).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- İD; Tasarım- İD, GGÖ; Denetleme- İD, NB, AB, HA; Kaynaklar- GGÖ, SA, MK, AB, PK; Veri toplanması ve/veya işlemesi- GGÖ, AAU, HA, EC, MYC, PU, ME, MU, SA; Analiz ve/veya yorum- GGÖ, AAK, EC, MYC, PK; Literatur taraması - GGÖ, MG; Yazıyı yazan- GGÖ, İD; Eleştirel inceleme- Tüm yazarlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Alsuhailani M, Aljarbou A, Althawadi S, Alsweed A, Al-Hajjar S. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children: Risk factors and mortality rate. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00888-w>
2. Hamdi AM, Fida M, Abu Saleh OM, Beam E. *Stenotrophomonas bacteremia* antibiotic susceptibility and prognostic determinants: Mayo clinic 10-year experience. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(1):ofaa008. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa008>
3. Tokatly Latzer I, Paret G, Rubinstein M, Keller N, Barkai G, Pessach IM. Management of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(10):981-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001959>
4. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int* 2016;58(2):113-8. <https://doi.org/10.1111/ped.12745>
5. Anđelković MV, Janković SM, Kostić MJ, Živković Zarić RS, Opančina VD, Živić MŽ, et al. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. *J Chemother* 2019;31(6):297-306. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1542551>
6. Wang L, Zhou W, Cao Y, Yang C, Liu H, Chen T, et al. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children in Sichuan, China, from 2010 to 2017. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(8):e19250. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019250>
7. Zöllner SK, Kampmeier S, Froböse NJ, Herbrüggen H, Masjosthusmann K, van den Heuvel A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in pediatric patients - experience at a European Center for Pediatric Hematology and Oncology. *Front Oncol* 2021;11:752037. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.752037>
8. Wu PS, Lu CY, Chang LY, Hsueh PR, Lee PI, Chen JM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in pediatric patients- a 10-year analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(2):144-9.
9. Büyükcam A, Bıçkıcıgil A, Cengiz AB, Sancak B, Ceyhan M, Kara A. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children - a 10-year analysis. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e317-23. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e317>
10. Gayretli Aydın ZG, Tanir G, Bayhan GI, Aydın Teke T, Metin Akçan O, Kaman A, et al. Risk factors of *Stenotrophomonas maltophilia* blood stream infections: Comparison with other gram-negative blood stream infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(12):e406-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002800>
11. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, Hsueh PR. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):889-94. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn301>

12. Biagi M, Tan X, Wu T, Jurkovic M, Vialichka A, Meyer K, et al. Activity of potential alternative treatment agents for *Stenotrophomonas maltophilia* isolates nonsusceptible to levofloxacin and/or trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol* 2020;58(2):e01603-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01603-19>
13. 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. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00893>
14. Nicodemo AC, Paez JJ. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):229-37. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0279-3>
15. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis* 2021:ciab1013. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1013>
16. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf.
17. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. Available from: <https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf>.
18. Drugs and Lactation Database (LactMed). Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
19. Kim Y, Paik M, Khan C, Kim YJ, Kim E. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: A nationwide longitudinal retrospective cohort study. *Sci Rep* 2019;9(1):20156. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56815-y>