



**T.C.**

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

***STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* KLİNİK İZOLATLARININ  
ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN VE DİRENÇ GENLERİ  
SIKLIĞININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NUREFŞAN ERDİREN**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. TUĞBA KULA ATİK**

**BALIKESİR**

**2024**

## **ETİK BEYAN**

Bu tez çalışmasında;

- Tez çalışmasında sunmuş olduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir ve beyan ederim.

**Dr. Nureşan ERDİREN**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında değerli katkıları bulunan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER'e, asistanlığım süresince emeği geçen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, pozitif kontrol olarak kullandığım izolatları temin eden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr. PINAR SAĞIROĞLU'na, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında çalışan tüm tekniker arkadaşlarıma, asistanlık sürem boyunca çalıştığım asistan arkadaşlarıma, özellikle de birlikte eğlenerek ve keyifle çalıştığım, iyi ve kötü günde beni hiç yalnız bırakmayan, her konuda desteğini hissettiren sevgili arkadaşım Dürdane GÜNGÖR'e teşekkür ederim.

Ayrıca hem bu süreçte hem de hayatım boyunca her daim yanımda olan, bana koşulsuz destek veren, tüm sıkıntıları benimle birlikte göğüsleyen, üzerimde sonsuz emekleri olan, annem Müzeyyen ERDİREN'e, babam Necip ERDİREN'e ve ablam Beyza ERDİREN'e sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	15
2.1.1. Tarihçe .....	15
2.1.2. Morfoloji ve Kültür Özellikleri.....	16
2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri .....	16
2.1.4. Patojenite ve Virülans Özellikleri .....	18
2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Bulaş .....	22
2.3. Enfeksiyonları.....	25

2.3.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	27
2.3.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları.....	28
2.3.3. Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	29
2.3.4. Diğer Enfeksiyonlar .....	29
2.4. Laboratuvar Tanısı.....	30
2.5. Tedavi .....	33
2.6. Antibiyotik Direnci.....	36
2.6.1. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	36
2.6.2. Antibiyotik Direnci Oluşturan Genetik Elementler .....	41
2.6.3. Aminoglikozid Direnci .....	43
2.6.4. Kinolon Direnci .....	44
2.6.5. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) Direnci .....	44
2.7. Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
3.1. Bakterilerin İzolasyonu ve Tanımlanması .....	48
3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	48
3.3. Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması.....	49
3.3.1. DNA İzolasyonu .....	49

3.3.2. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri.....	49
3.3.3. PZR Uygulamaları .....	50
3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi .....	51
4. BULGULAR .....	53
4.1. İzolatların Genel Özellikleri .....	53
4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları.....	54
4.3. Direnç Genlerinin Araştırılması .....	55
4.3.1. İntegron İlişkili <i>int11</i> ve <i>int12</i> Genlerinin Varlığı .....	59
4.3.2. <i>sul1</i> ve <i>sul2</i> Direnç Genlerinin Varlığı .....	60
5. TARTIŞMA .....	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	71
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ .....	87

## ÖZET

### **STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA KLİNİK İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN VE DİRENÇ GENLERİ SIKLIĞININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

*Stenotrophomonas maltophilia*, özellikle hastane ortamında ve bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Geniş spektrumlu birçok antibiyotiğe karşı direnç göstermesi sebebiyle, klinik uygulamalarda kullanılabilecek tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tedavide ilk seçenek olarak önerilen trimetoprim-sülfametoksazole karşı direnç artışının bildirilmesi, *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Antibiyotik direnç genlerinin aktarımında rol oynayan genetik elemanlar olan integronların ve sülfonamid direncinden sorumlu tutulan *sul* genlerinin antibiyotik direnci ile ilişkisi diğer gram negatif bakterilerde incelenmiş olmasına rağmen özellikle *S. maltophilia* için ülkemizdeki veriler oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışma, *S. maltophilia* izolatlarının tedavide sıkça başvuru alan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık profillerini değerlendirmeyi ve dirençten sorumlu tutulan farklı sınıftaki integronlar ile *sul* genlerinin varlığını araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmaya, 2017-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 *S. maltophilia* izolatu dahil edildi. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı için BD Phoenix™ M50 Otomatize Sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. İzolatların trimetoprim-sülfametoksazol için duyarlılığı ayrıca disk difüzyon yöntemi ile de çalışıldı. Tüm izolatlar *sul1*, *sul2* genleri ve integron ilişkili integras genleri (*int11*, *int12*) açısından polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırıldı.

İzolatların trimetoprim-sülfametoksazol, levofloksasin ve seftazidime duyarlılık oranları sırasıyla %96, %66 ve %38 olarak saptandı. Polimeraz zincir reaksiyonu sonucu, trimetoprim-sülfametoksazole dirençli iki izolatta *int11* ve *sul1* gen bölgeleri birlikte pozitif bulunurken, trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı iki ayrı izolatta *sul1* ve *sul2* gen bölgelerine rastlandı. Hiçbir izolatta *int12* genine rastlanmadı.

Sonuç olarak, hastanemizdeki *S. maltophilia* izolatlarının, antimikrobiyal duyarlılık durumlarının ve direnç genleri varlığının belirlenmesi hem ülke verilerine katkı sağlayacak hem de dirençli suşların yayılımının kontrolünde ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasında yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: *İntegron, sul, Stenotrophomonas maltophilia, trimetoprim-sülfametoksazol*



## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES AND FREQUENCY OF RESISTANCE GENES OF CLINICAL *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLATES

*Stenotrophomonas maltophilia* is an opportunistic pathogen that can cause infections, especially in hospital environments and in immunocompromised individuals. Due to its resistance to many broad-spectrum antibiotics, treatment options that can be used in clinical practice are limited. The reported increase in resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole, which is recommended as the first line of treatment, complicates the treatment of *S. maltophilia* induced infections. Although the association of integrons, which are genetic elements involved in the transmission of antibiotic resistance genes, and *sul* genes, which are responsible for sulfonamide resistance, with antibiotic resistance has been investigated in other gram negative bacteria, data for *S. maltophilia* in our country are very limited.

This study aims to evaluate the susceptibility profiles of *S. maltophilia* isolates to antimicrobial agents commonly used in treatment and to investigate the presence of different classes of integrons and *sul* genes responsible for resistance. The study included 100 *S. maltophilia* isolates from various clinical specimens sent to Balıkesir University Health Practice and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between 2017 and 2023. Bacterial identification and antibiotic susceptibility testing were performed using the BD Phoenix™ M50 Automated System (Becton Dickinson, USA). The susceptibility of the isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole was also tested by disk diffusion method. All isolates were investigated for *sul1*, *sul2* genes and integron-related integrase genes (*int11*, *int12*) by polymerase chain reaction.

Susceptibility rates of the isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole, levofloxacin and ceftazidime were 96%, 66% and 38%, respectively. As a result of polymerase chain reaction, *int11* and *sul1* gene regions were found positive together in two isolates resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, while *sul1* and *sul2* gene

regions were found in two separate isolates sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole. *IntI2* gene was not detected in any isolate.

In conclusion, determination of the antimicrobial susceptibility status and the presence of resistance genes in *S. maltophilia* isolates in our hospital will contribute to the national data and will guide the control of the spread of resistant strains and the establishment of rational antibiotic use policies.

**Key words:** *Stenotrophomonas maltophilia*, integron, sul, trimethoprim-sulfamethoxazole



## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>%</b>	: Yüzde
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>ABC</b>	: ATP binding cassette (ATP bağlama kaseti)
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AFLP</b>	: Çoğaltılmış parça uzunluğu polimorfizmi
<b>BY</b>	: Böbrek yetmezliği
<b>CLSI</b>	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DNaz</b>	: Deoksiribonükleaz
<b>DSF</b>	: Yayılabilir sinyal faktörü
<b>EMB</b>	: Eozin metilen blue agar
<b>ERIC-PZR</b>	: Enterobakteriyel genlerde tekrarlayan bölgelerin polimeraz zincir reaksiyonu
<b>EUCAST</b>	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
<b>HIV</b>	: İnsan immun yetmezlik virüsü
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>I</b>	: Orta duyarlı
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>ISCR</b>	: Ekleme dizisi ortak bölge
<b>IU</b>	: Uluslararası ünite
<b>KBB</b>	: Kulak-burun-boğaz
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KVC</b>	: Kardiyovasküler cerrahi
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit

<b>MALDI-TOF MS</b>	: Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
<b>MFS</b>	: Major facilitator superfamily (Büyük kolaylaştırıcı süper aile)
<b>MHA</b>	: Mueller-Hinton agar
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>MLST</b>	: Multilokus sekans analizi
<b>MLVA</b>	: Çok odaklı değişken sayı tandem tekrar analizi
<b>NET</b>	: Nötrofil hücre dışı tuzakları
<b>ONPG</b>	: O-nitrofenil-β-D-galaktopiranozid
<b>PFGE</b>	: Darbeli alan jel elektroforezi
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>R</b>	: Dirençli
<b>RAPD</b>	: Rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA
<b>REP-PZR</b>	: Tekrarlayan ekstragenik palindromik sıra tabanlı polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RFLP</b>	: Restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi
<b>RND</b>	: Resistance nodulation cell division (Direnç nodülasyon hücre bölünmesi)
<b>rRNA</b>	: Ribozomal RNA
<b>S</b>	: Duyarlı
<b>SCV</b>	: Küçük koloni varyantı
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalık
<b>SXT</b>	: Trimetoprim-sülfametoksazol
<b>TAE</b>	: Tris-asetat EDTA
<b>TAK</b>	: Trakeal aspirat kültürü
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim-sülfametoksazol
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>YBÜ</b>	: Yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SXT diski kullanılarak zon çapları ölçülen izolatlar..... 55

Şekil 2. 1-17 nolu izolatların *int11* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü. .... 59

Şekil 3. 72-88 nolu izolatların *int11* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü ... 60

Şekil 4. 1-17 nolu izolatların *sul1* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü..... 60

Şekil 5. 51-66 nolu izolatların *sul1* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü .... 61

Şekil 6. 68-82 nolu izolatların *sul1* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü .... 61

Şekil 7. 18-34 nolu izolatların *sul2* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü .... 62

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın biyokimyasal özellikleri .....	17
Tablo 2. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın potansiyel virülans faktörleri...	21
Tablo 3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> kaynaklı enfeksiyonlar.....	26
Tablo 4. <i>S. maltophilia</i> için önerilen tedavi seçenekleri .....	34
Tablo 5. <i>S. maltophilia</i> 'da antibiyotik direnç mekanizmaları .....	36
Tablo 6. Efluks pompasının genetik belirleyicileri .....	38
Tablo 7. <i>S. maltophilia</i> için yayınlanan klinik sınır değerler .....	46
Tablo 8. <i>S. maltophilia</i> 'da doğal antibiyotik direnci.....	47
Tablo 9. PZR'de kullanılan primer dizileri .....	49
Tablo 10. <i>S. maltophilia</i> izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı.....	53
Tablo 11. <i>S. maltophilia</i> izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı.....	54
Tablo 12. <i>S. maltophilia</i> izolatlarının seftazidim, levofloksasin ve SXT duyarlılık oranları .....	54
Tablo 13. <i>S. maltophilia</i> izolatlarının duyarlılık test sonuçları ve direnç genleri.....	55
Tablo 14. SXT dirençli ve/veya direnç geni pozitifliği bulunan izolatların saptandığı hastaların özellikleri ve antibiyotik duyarlılık durumları .....	58

## 1. GİRİŞ

Hastane içinde ve dışında su ile ilişkili birçok kaynaktan izole edilen, özellikle nemli ortamlarda yaygın olarak bulunan *Stenotrophomonas maltophilia*, hastane ve toplum kaynaklı çeşitli enfeksiyonlara yol açan, risk altındaki hasta popülasyonlarında endişe yaratan önemli bir fırsatçı patojendir (Brooke, 2012; Brooke, 2021; Tille, 2014). İnvaziv prosedürler, yoğun bakım ünitesinde yatış, mekanik ventilasyon, kalıcı kateterler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroidler ve immünsüpresif tedavi, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, altta yatan maligniteler, organ nakli, uzun süreli hastaneye yatış gibi durumlar bu mikroorganizmaya bağlı enfeksiyon riskini artırmaktadır (Anđelković ve ark., 2019). *S. maltophilia*, insanlarda en yaygın olarak solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili olsa da bakteriyemi, endokardit, yara enfeksiyonları, selülit, idrar yolu enfeksiyonları ve menenjit gibi farklı klinik tablolara da sebep olabilmektedir (Baseri ve ark., 2021; Chung ve ark., 2015).

Çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı intrinsek veya kazanılmış direnç mekanizmalarına sahip olması sebebiyle *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde zorluklar yaşanmaktadır (Mendes ve ark., 2020). *S. maltophilia*'nın çoklu ilaç direncinde integronlar ve ekleme dizisi ortak bölge (ISCR) elemanları, antibiyotik modifikasyonları, eflüks pompaları gibi mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir (Brooke, 2021).

Tedavide önerilen birinci basamak ajan trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) olmakla birlikte son yıllarda bu ajana karşı direnç artışı raporlanmaktadır (Chung ve ark., 2015; Mendes ve ark., 2020). *Sul* genlerinin SXT direncine katkıda bulunduğu, sınıf 1 integronları ve ekleme dizisi ortak bölge (ISCR) elemanları ile etkileşime girdiği bulunmuştur (Chung ve ark., 2015).

Bu çalışmanın amacı, *S. maltophilia* izolatlarının klinik ve mikrobiyolojik özelliklerini tanımlayarak tedavide sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılığını belirlemek ve farklı sınıflardaki integronlar ile *sul* genlerinin varlığını incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Stenotrophomonas maltophilia*

#### 2.1.1. Tarihçe

*Stenotrophomonas maltophilia*, latince "Besin ihtiyacı minimal olan ve maltozu seven tek hücreli canlı" anlamına gelen stenos/dar, trophos/besleyen, monas/birim, malt/filizlemiş tohum, philia/sevmek kelimelerinden türemiştir (Denton ve Kerr, 1998).

*Stenotrophomonas maltophilia* ilk kez 1943 yılında J. L. Edwards tarafından plevral sıvıdan izole edilmiş ve "*Bacterium bookeri*" olarak isimlendirilerek bir deri kontaminantı olarak bildirilmiştir. Hugh tarafından 1958 yılında oral karsinomlu bir hastanın orofaringeal sürüntü örneğinden izole edilen bakteri, 1960 yılında Hugh ve Ryschenkow tarafından *Pseudomonas maltophilia* olarak adlandırılmıştır. Swings ve arkadaşları tarafından 1981 yılında yapılan fenotipik ve genotipik çalışmalar sonucunda bakterinin *Xanthomonas* cinsine kaydırılması önerilmiştir (Hugh ve Ryschenkow, 1961; Hugh ve Leifson, 1963; Swings ve ark., 1983). Ancak daha sonra flajella sayısı, nitrat redüksiyon özellikleri, fimbriasyon ve bitki patojenite özellikleri gibi birçok farklılık bildirilerek 1993 yılında Palleroni ve Bradbury tarafından yeni bir cins olan *Stenotrophomonas* cinsi içinde tekrar sınıflandırılmıştır (Denton ve Kerr, 1998; Palleroni ve Bradbury, 1993).

*Stenotrophomonas maltophilia*; *Bacteria* aleminde, *Protobacteria* şubesinde, *Gammaprotobacteria* sınıfında, *Xanthomonadales* takımında, *Xanthomonadaceae* ailesinde ve *Stenotrophomonas* cinsi içerisinde yer almaktadır (Palleroni ve Bradbury, 1993).

*Stenotrophomonas* cinsi içerisinde en iyi bilinen ve insanlarda enfeksiyona sebep olan *S. maltophilia* türü dışında, *Stenotrophomonas africana* (1997), *Stenotrophomonas nitritireducens* (2000), *Stenotrophomonas spp. D-1* (2002), *Stenotrophomonas acidaminiphila* (2002), *Stenotrophomonas rhizophilia* (2002), *Stenotrophomonas dokdonensis* (2006), *Stenotrophomonas koreensis* (2006), *Stenotrophomonas humi* (2007), *Stenotrophomonas terrae* (2007), *Stenotrophomonas chelatiphaga* (2009), *Stenotrophomonas ginsengisoli* (2010),

*Stenotrophomonas daejeonensis* (2011), *Stenotrophomonas pavanii* (2011), *Stenotrophomonas tumulicola* (2015), *Stenotrophomonas spp. DDT-1* (2016) gibi farklı yıllarda tanımlanmış türler de bulunmaktadır (Brooke, 2012; Wang ve ark., 2017).

### 2.1.2. Morfoloji ve Kültür Özellikleri

*Stenotrophomonas maltophilia*, 0.5-1.5 µm boyutlarında, düz veya hafif kıvrık morfolojide, tek başına veya çiftler halinde görülebilen, spor oluşturmeyen, gram negatif bir basildir. Polar flajelası sayesinde hareket yeteneği vardır (Abbott ve ark., 2011; Denton ve Kerr, 1998).

Zorunlu aerob bir mikroorganizma olan *S. maltophilia*, 5 ile 40 °C arasında, normal ortam havasında veya %5 CO<sub>2</sub> varlığında 24-48 saatlik inkübasyonu takiben üreyebilmektedir. İzolasyonunda standart bakteriyolojik besiyerleri kullanılabilir. Birlikte bazı izolatlar üremek için metiyonin, sistein veya glisine ihtiyaç duymaktadır. Koyun kanlı agar'da beyaz, açık sarı veya lavanta-yeşili renkte, düzgün ve parlak; Eozin metilen blue agar (EMB), MacConkey agar gibi besiyerlerinde renksiz, şeffaf ve laktoz negatif; Mueller-Hinton agar (MHA) besiyerinde ise kahverengimsi renkte küçük koloniler meydana getirmektedir. Non-hemolitik olarak belirtilmesine rağmen bazı suşlarda beta hemoliz gözlemlendiği bildirilmiştir (Denton ve Kerr, 1998; Looney, 2005; Tille, 2014).

### 2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri

*Stenotrophomonas maltophilia*, non-fermentatif bir bakteridir. Katalaz testi pozitifdir. Oksidaz negatif olduğu kabul edilse de literatürde oksidaz pozitifliği bildirilmiştir (Carmody ve ark. 2011; Isenberg, 2007). Glukoz ve maltoz oksidasyonları değişken olan bakteri, eskülin hidrolizi gerçekleştirir. Lizin dekarboksilaz ve DNaz pozitifdir (Brooke, 2012; LiPuma ve ark. 2015). Ayrıca lipaz, esteraz, musinaz ve hiyalürinidaz gibi enzimlere sahiptir (Dülger ve Berktaş, 2007). *S. maltophilia*'nın indol, üreaz, metil red, fenilalanin deaminaz ve ornitin dekarboksilaz testleri ise negatiftir (Denton ve Kerr, 1998; LiPuma ve ark., 2015). *S. maltophilia*'nın bazı biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** *Stenotrophomonas maltophilia*'nın biyokimyasal özellikleri (Brooke, 2012; Denton ve Kerr, 1998; LiPuma ve ark. 2011)

Test	Reaksiyon
Katalaz	+
Oksidaz	+/-
DNaz üretimi	+
Lipaz	+
Esteraz	+
Hyaluridaz	+
İndol	-
Lizin dekarboksilaz	+
Ornitin dekarboksilaz	-
Metil red	-
Voges-Proskauer	-
Hidrojen sülfid	-
Nitrat redüksiyonu	d
Sitrat	d
Fenilalanin deaminaz	-
$\beta$ -Galaktosidaz (ONPG)	d
H <sub>2</sub> S	-
Hidroliz	
Eskülin	+
Jelatin	+
Tween 80	+
DNA	+
Nişasta	-
Üre	-
Üremede karbon kaynağı	
Adonitol	-
Arabinoz	-
B-hidroksibütirat	-
Sellobiyoz	d
Dulcitol	-
Glikoz	+*
Fruktoz	d
Galaktoz	d
Maltoz	+*

Mannitol	-
Mannoz	d
Ramnoz	-
Salisin	-
Sorbitol	-
Trehaloz	+/-

+:  $\geq$ %85 izolat pozitif

d (değişken): %16-84 izolat pozitif

-:  $\leq$ %15 izolat pozitif

ONPG: O-nitrofenil- $\beta$ -D-galaktopiranozid

\* Maltozdan asit oluşturabilmesine rağmen glukozdan asit oluşturamaz

#### 2.1.4. Patojenite ve Virülans Özellikleri

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonunun seyrindeki patojenik mekanizmalar ve virülans faktörleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Virülansın genetik ve moleküler temelleri, yapılan çalışmalara rağmen yeterince detaylı bir biçimde açıklanamamıştır. Kolonizasyon ile enfeksiyon ayırımında yaşanan zorluklar, bakterinin patojenitesinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir (Denton ve Kerr, 1998; Brooke, 2012; DuMont ve ark., 2015). Ancak özellikle risk faktörü olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara sebep gösterilmesi ile önemi giderek artan, çoklu ilaca dirençli, küresel, fırsatçı bir patojen haline gelmiştir (Brooke, 2012; Looney ve ark., 2009). *S. maltophilia*'nın kabul edilen potansiyel bazı virülans faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Biyofilm oluşturabilme kabiliyeti, *S. maltophilia*'nın önemli virülans faktörleri arasındadır. Biyofilmler, hücrelerin bir araya gelerek polisakkarit ve proteinlerden oluşan bir dış matriks içinde yer aldığı yapılar olarak tanımlanmaktadır. Bu matriks, mikroorganizmaların birbirlerine tutunmalarını ve çevreleriyle etkileşimlerini kolaylaştırmaktadır (de Oliveira-Garcia ve ark., 2003). *S. maltophilia*, plastik, cam, teflon gibi inorganik yüzeylerde, hastane su tesisat sistemleri, endotrakeal tüpler, kateterler, diyaliz ekipmanları, lavabolar, musluklar gibi nemli yüzeylerde ve konak dokusunda biyofilm oluşturabilmektedir. Biyofilmlerin nozokomiyal enfeksiyonların %65'i ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Brooke, 2012). Biyofilm üretimi, flajella (de Oliveira-Garcia ve ark., 2002; Zgair ve Chhibber, 2010; Zgair ve Chhibber, 2013), fimbria, pili, afimbrial adezin (de Oliveira-Garcia ve ark., 2003; Crossman ve ark., 2008) ve dış membran

lipopolisakkarit tabakası (Huang ve ark., 2006) dahil olmak üzere birçok faktörün etkileşiminden kaynaklanmaktadır. *S. maltophilia*'nın biyofilm oluşumunu etkileyebilecek çevresel faktörler arasında ise fosfat (Brooke, 2007), klorür konsantrasyonları (Critchley ve ark., 2003), pH, sıcaklık, aerobik veya anaerobik koşullar (Di Bonaventura ve ark., 2007) ile bakır ve gümüş iyonlarının varlığı (Shih ve Lin, 2010) yer almaktadır. Bakteri biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde, konak hücrelerin savunma mekanizmalarından kaçabilmekte, çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı doğal direnç geliştirebilmekte ve bakteriyel hareketlilik yoluyla yüzeylere yayılarak çevresel faktörlere karşı da direnç kazanabilmektedir (Abbott ve ark., 2011).

Quorum sensing, hücre popülasyon yoğunluğundaki değişikliklere yanıt olarak gen ifadesini düzenleyen bir süreçtir. Bakteriler, hücre yoğunluğunun artmasıyla birlikte konsantrasyonu artan kimyasal sinyal moleküllerini, yani otoindüktörleri üreterek salgılamaktadır. Bir otoindüktörün minimum eşik konsantrasyonunun aşılması, gen ekspresyonunda değişikliklere sebep olmaktadır. Simbiyoz, virülans, kompetans, konjugasyon, antibiyotik üretimi, hareket, sporulasyon ve biyofilm oluşumu gibi bir dizi sürecin düzenlenmesinde quorum sensing önemli rol oynamaktadır. Gram negatif bakteriler otoindükleyici olarak genellikle, açillenmiş homoserin lakton sinyal molekülünün biosentezinden sorumlu olan LuxI benzeri proteinleri ve eşik konsantrasyonuna ulaşmış aynı kökenli otoindükleyicileri bağlayarak hedef gen transkripsiyonunu aktive eden LuxR benzeri proteinleri kullanmaktadır (Miller ve Bassler, 2001). *S. maltophilia* ise diğer gram negatif bakterilerden farklı olarak cis-11-metil-2-dodekanoik asit yapısında olan ve *rpf* gen kümesi tarafından kodlanan yayılabilir sinyal faktörünün (DSF) aracılık ettiği sinyal sistemini kullanmaktadır (Fouhy ve ark., 2007; Wang ve ark., 2004). DSF, çeşitli antibiyotiklere karşı direnci, biyofilm oluşumunu ve virülansı kontrol eden bir sistemdir (Brooke, 2021; Crossman ve ark., 2008).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın dış membranında bulunan lipopolisakkarid (LPS), antimikrobiyal ajanlara ve deterjanlara karşı bariyer olarak görev yapmakta, kompleman aracılı hücre ölümüne karşı dirençten ve kolonizasyondan sorumlu tutulmakta, hücre fonksiyonlarını koruyarak yapısal bütünlüğü sürdürmede önemli rol oynamaktadır (Huang ve ark., 2006; Looney ve

ark., 2009). LPS tabakası; lipid A, oligosakkarid çekirdek ve O antijeni olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. En az 31 farklı O antijeni tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde en sık O3 antijenine rastlanmaktadır (Brooke, 2012; Denton ve Kerr, 1998). Özellikle O-antijen kısmındaki varyasyonlar, konakçı immün sisteminden kaçmada rol oynamaktadır (Abbott ve ark., 2011). Lipid A bileşeni ise alveolar makrofajları ve monositleri uyarak proinflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salınımını arttırmakta ve böylece inflamasyon oluşumunda görev almaktadır. *S. maltophilia* ayrıca interlökin-8 (IL-8) ekspresyonuna ve polimorfonükleer lökosit göçünün indüklenmesine sebep olmaktadır (Looney ve ark., 2009; Waters ve ark., 2007).

*Stenotrophomonas maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların patogeneğinde, DNaz, lipaz, lesitinaz, jelatinaz, hiyalüronidaz, heparinaz ve proteinaz gibi hücre dışı enzimlerin belirgin rol oynadığı belirlenmiştir. Proteinazlar, invazyonda, konak doku hasarında ve konak savunmasından kaçmada önemlidir. Heparinaz, esas olarak solunum organlarıyla ilgili konakçı dokuların hücre dışı matriksinin hidrolizinde önemli rol oynamakta, patojenin invazivliğini artırmaktadır. Hiyalüronidaz, doku istilasını kolaylaştırırken, lesitinaz konakçı bağışıklık sistemini etkileyerek hücreden hücreye yayılmada rol oynamaktadır. Hücre dışı lipazlar, lipidlerin tek karbon kaynağı olduğu karbonhidrat kısıtlı bir ortamda bakterilerin gelişmesine yardımcı olurken, DNaz ise DNA'yı parçalayarak bakterileri öldürmektedir. DNaz ayrıca nötrofiller tarafından oluşturulan hücre dışı tuzakları (NET) bozarak bakterinin konakçının bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlamaktadır (Thomas ve ark., 2014).

Melanin gibi pigmentlerin üretimi, bakterileri konağın savunma mekanizmalarına ve çevresel tehlikelere karşı koruyarak antibiyotik direncinin artışına neden olmaktadır (Thomas ve ark., 2014).

Sekresyon sistemleri, hem normal hücre işlevleri hem de virülans ile ilişkili proteinlerin sitoplazmadan membrana veya hücre dışına taşınmasını sağlayan protein transport sistemlerini tanımlamaktadır (Badur ve ark., 2015). *S. maltophilia*'da tip I, II, IV, V ve VI sekresyon sistemlerine rastlanabilmektedir (Adamek ve ark., 2014; Crossman ve ark., 2008; Karaba ve ark., 2013).

Demir, *S. maltophilia*'da biyofilm oluşumu, oksidatif stres tepkisi ve virülans için önemlidir. *S. maltophilia* izolatları, üretimi *entAFDBEC* operonuna bağlı olan siderofor oluşumu ve kontrolü *hgbBC* tarafından sağlanan hem aracılı demir alım sistemi gibi farklı demir alım mekanizmalarına sahiptir. Sideroforlar, bakterilerin demiri hücre içine almasına aracılık ederek konak vücudunda hayatta kalmasını sağlamakta ve çoğu patojen için önemli bir virülans faktörü olarak kabul edilmektedir (Brooke ve ark., 2021; García ve ark., 2012; Kalidasan ve ark., 2018).

SCV (Küçük koloni varyantı) fenotipi, agar ortamında vahşi tip izolatlarla kıyasla yavaş üreme veya üremenin olmaması, koloni boyutlarının küçük olması, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından tanımlanan standart koşullar altında in-vitro duyarlılık sonuçlarının saptanamaması ile karakterizedir. SCV, latent veya tekrarlayan enfeksiyonlar ile de ilişkilendirilmektedir (Anderson ve ark., 2007).

**Tablo 2.** *Stenotrophomonas maltophilia*'nın potansiyel virülans faktörleri (Abbott ve ark., 2011; Adamek ve ark., 2014)

Virülans faktörü	Fonksiyon	Virülans gen(ler)i/yapıları	Kaynak
Biyofilm oluşumu	Bakterinin konakçı bağışıklık sistemine karşı direnç göstermesini ve antimikrobiyal aktiviteden korunmasını sağlar.	Flajella, pili/fimbria, quorum sensing ve dış membran LPS gibi birden fazla faktörün etkileşimi	Crossman ve ark., 2008; de Oliveira-Garcia ve ark., 2002; de Oliveira-Garcia ve ark., 2003; Huang ve ark., 2006; Zgair ve Chhibber, 2010; Zgair ve Chhibber, 2013
Flajella	Doğal bağışıklığı uyarır ve hareketlilik sağlar.	38-42 kDa'lık bir flajellin alt birimi (SM <sub>FliC</sub> )	de Oliveira-Garcia ve ark., 2002; Zgair ve Chhibber, 2010; Zgair ve Chhibber, 2013
Pili/fimbria/adezinler	Adhezyon, kolonizasyon ve biyofilm oluşumunda rol oynar.	17-kDa fimbria alt birimi, (Smf-1)  TadE-like pili/fimbrial genler, tip IV pili, afimbrial adhezin, Hep-Hag familyası adezinleri ve iki hemaglutinin/hemolizin familyası proteini de tanımlanmıştır.	de Oliveira-Garcia ve ark., 2003; Crossman ve ark., 2008
Dış membran LPS	Konak ortamında canlılığın sürdürülmesi ile ilişkilidir.	<i>spgM</i> geni ( <i>xanA</i> ), LPS ve aljinat biyosentezi ile ilişkili bir fosfoglukomutazdır.	Crossman ve ark., 2008; Huang ve ark., 2006; McKay ve ark., 2003

		<i>xanB</i> , <i>rmlA</i> ve <i>rmlC</i> 'deki mutasyonlar LPS yapısını etkiler.	
Hücreler arası ve hücre içi sinyalizasyon (Quorum sensing)	Bir dizi virülans özelliğini ve antimikrobiyal direnci düzenleyen hücreler arası sinyal faktörüdür.	<i>rpf</i> gen kümesi tarafından kodlanan DSF'nin aracılık ettiği sinyal sistemi	Fouhy ve ark., 2007; Miller ve Bassler, 2001; Wang ve ark., 2004
Ekstrasellüler enzimler	Proteaz ve fosfolipazlar üretir. StmPr1 proteazı, faj kodlu zonula oklüdens benzeri bir toksindir. İnsan serum ve doku proteinlerini bozar, lokal doku hasarına ve kanamaya sebep olur.	StmPr1, bir alkali serin proteaz; plcN1, hemolitik olmayan fosfolipaz C; fosfolipaz D ailesinden diğer enzimler; DNaz, jelatinaz, hemolizin, lipaz ve proteinaz K gibi diğer hücre dışı enzimler	Crossman ve ark., 2008
Sekresyon sistemleri	Efektör proteinlerin hücre membranından çevreye sekresyonuna aracılık eder.	<i>hlyB/D</i> , <i>gsp</i> , <i>VirB/D</i>	Crossman ve ark., 2008; Adamek ve ark., 2014
Siderofor	Demirin hücre içine alınması	<i>entAFDBEC</i>	García ve ark., 2012; Kalidasan ve ark., 2018
Melanin benzeri pigment	Hücreleri çevresel etkenlerden korur. Siprofloksasin ve tikarsilin-klavulanat asit antibiyotiklerine direnç ile ilişkilidir.	Tirozinaz geni ( <i>mel</i> )	Liaw ve ark., 2010
SCV	Küçük koloni boyutu, agar ortamında yavaş büyüme ve standart koşullar altında in-vitro duyarlılık sonuçlarının saptanamaması ile karakterize edilir.	Antibiyotiklere uzun süre maruz kalma, dihidrofolat redüktaz yolunu etkileyerek hem SCV <i>S. maltophilia</i> fenotipine hem de trimetoprim-sülfametoksazol direncine sebep olabilir.	Anderson ve ark., 2007

LPS: Lipopolisakkarit, DSF: Yayılabilir sinyal faktörü, SCV: Küçük koloni varyantı

## 2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Bulaş

*Stenotrophomonas maltophilia*, suda, toprakta ve bitkilerde bulunan, doğal çevreden, su kaynaklarından ve hastane ortamından izole edilebilen çevresel bir mikroorganizmadır. Ayrıca insan ve hayvan dışkılarından, dondurulmuş balıklardan ve çiğ süttten de izole edilmiştir (Aydın ve Çaylan, 2002; Looney ve ark., 2009).

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarının insidansı giderek artış göstermektedir (Chang ve ark., 2015). Sürveys verileri ile yapılan çok merkezli

çalışmalarda, *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların prevalansının 1997-2003 döneminde %0.8-1.4'ten, 2007-2012 döneminde %1.3-1.7'ye yükseldiği bildirilmektedir (Fedler ve ark., 2006; Farrell ve ark., 2010; Fluit ve ark., 2001; Gales ve ark., 2001; Sader ve ark., 2004; Sader ve Jones, 2005a; Sader ve ark., 2013; Walkty ve ark., 2014; Zhanel ve ark., 2011; Zhanel ve ark., 2013). Son yıllarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında da *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların prevalans oranlarının 1991-1995 yılları arasında %0.7-4'den 2016-2019 yılları arasında %4.1-10.1'e artış eğiliminde olduğu belirtilmektedir. Ayrıca *S. maltophilia* enfeksiyonlarının en yüksek prevalansının %10.5 ile Batı Pasifik bölgesi ve %7.9 ile Avrupa kıtasında; en düşük prevalansın ise %4.3 ile Amerika kıtasında görüldüğu raporlanmıştır (Banar ve ark., 2023). *S. maltophilia* kaynaklı nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonların hem yoğun bakım ünitelerinde hem de hastanelerin diğer birimlerinde en sık solunum yolu, ikinci sırada da kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Banar ve ark., 2023; Chang ve ark., 2015; Gales ve ark., 2001). Ülkeler ve kıtalar arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte *S. maltophilia* kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansının 1997-2012 döneminde %1.6 ile %6.3 arasında değiştiği raporlanmıştır. Oranların 1997-2004 döneminde %3.3-3.5'ten 2009-2012 döneminde %4.4'e yükseldiği görülmüştür (Farrell ve ark., 2014; Fluit ve ark., 2001; Gales ve ark., 2001; Gales ve ark., 2002; Hoban ve ark., 2003; Jones ve ark., 2000; Jones, 2010; Mathai ve ark., 2001; Sader ve ark., 1998; Sader ve ark., 2004; Sader ve ark., 2014; Zhanel ve ark., 2010). *S. maltophilia*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının prevalansının ise %0.7 ile %1.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (Diekema ve ark., 1999; Fluit ve ark., 2001; Gales ve ark., 2001; Jones ve ark., 1997; Pfaller ve ark., 1998; Sader ve ark., 2004; Sader ve ark., 2005).

*Stenotrophomonas maltophilia*, Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastanelerde önde gelen çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar arasında gösterilmektedir (Brooke, 2021). Bu bakterinin, non-fermentatif gram negatif basiller arasında, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'den sonra en sık izole edilen patojen olduğu bildirilmektedir (Chang ve ark., 2015; Sader ve Jones, 2005). Gram negatif bakteriler arasında *S. maltophilia*'nın dünya çapında izolasyon oranı, SENTRY (2001-2004) ve CANWARD (2007-2009) sörveyans çalışmalarına göre %2.3 ile %2.7 arasında değişmektedir (Gales ve ark., 2006; Zhanel ve ark., 2011).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların bazıları toplum kaynaklı olabilirken, çoğunluğu nozokomiyal kökenlidir. Bu patojenin yol açtığı enfeksiyonların büyük bir kısmı hastane veya sağlık hizmeti sunulan ortamlarda ortaya çıkmaktadır. İzole edildiği nozokomiyal kaynaklar arasında; kontamine dezenfeksiyon solüsyonları, kontamine intravenöz sıvılar, hastane suları, duş başlıkları, lavabo muslukları ve sifonlar, tansiyon aletleri, nebulizatörler, diyaliz makineleri, kataterler, kan alma tüpleri, kan gazı analiz cihazları, ventilatörler, termometreler, intra-aortik balon pompaları, santral venöz/arterial basınç monitörleri ve hastane çalışanlarının elleri yer almaktadır (Denton ve Kerr, 1998; Şenol, 2004; Tille, 2014). Farklı ülkelerden bildirilen çalışmalarda *S. maltophilia* nozokomiyal enfeksiyonlarının insidansı risk altındaki hasta sayısı ile doğru orantılı olarak 7.1-37.7 vaka/10.000 arasında değişiklik göstermektedir (Nicodemo and Paez, 2007). *S. maltophilia*'nın artan izolasyon oranlarının, tıbbi teknolojilerde yaşanan gelişmeler ve tedavi seçeneklerindeki ilerlemelerle birlikte risk altındaki hasta popülasyonunun artmasından kaynaklanmış olabileceği belirtilmektedir (Looney ve ark., 2009).

*Stenotrophomonas maltophilia*, genel olarak virülansı düşük bir mikroorganizma olarak kabul edilmesine rağmen özellikle bağışıklığı baskılanmış konaklarda fırsatçı bir patojen olarak bilinmektedir (Chang ve ark., 2015). Enfeksiyon riskinin belirlenmesi için hastanın bağışıklık sistemi, altta yatan maligniteler, yapısal anormallikler ve patojenin virülansı gibi çeşitli faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. *S. maltophilia* enfeksiyonu için risk faktörlerinin tanımlanması, enfeksiyonların önlenmesine yönelik bilgiler sağlayabilmektedir (Brooke, 2021).

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları için belirtilen risk faktörleri şunlardır: (Al-Anazi ve Al-Jasser, 2014; Denton ve Kerr, 1998)

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Santral venöz kateter varlığı
- Nötropeni ya da sitotoksik kemoterapi
- Hastanede yatış süresinin uzaması
- Yoğun bakım ünitesinde yatış
- Mekanik ventilasyon

- Altta yatan hastalıklar (hepatobiliyer, kronik pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklar, organ transplantasyonu, diyaliz ve insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu)
- Altta yatan maligniteler
- Kortikosteroidler ve immünsüpresif tedavi
- Gastrointestinal kolonizasyon ve mukozit
- Hematopoetik kök hücre nakli
- Cerrahi işlemler
- Travma
- İntravenöz ilaç bağımlılığı

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarına bağlı ölüm için bildirilen risk faktörleri, başlangıçtaki klinik durum ve hasta profili ile ilişkilidir. Kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömonisi olan hastalarda şok, trombositopeni; kanser hastalarında ise altta yatan hematolojik hastalık ve yoğun bakım ünitesine yatış, mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması ve santral venöz kataterin çıkarılmasının, mortalite üzerindeki etkisinin belirlenebilmesi için ise daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır (Paez ve Costa, 2008).

### 2.3. Enfeksiyonları

*Stenotrophomonas maltophilia*, insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen düşük virülansa sahip fırsatçı bir patojendir. Enfeksiyonların görülme sıklığı özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, komorbiditeye sahip bireylerde artmaktadır ve bu durum her yaş grubunu etkileyebilmektedir (Brooke, 2012). Bu bakteri, özellikle pnömoni olmak üzere solunum yolu enfeksiyonlarında başlıca etken olmakla birlikte; bakteriyemi, endokardit, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve tıbbi implant enfeksiyonları gibi birçok klinik duruma yol açabilmektedir (Brooke, 2021; LiPuma ve ark. 2015). Bunlar arasında en sık görülen, komplikasyon ve mortalite riski yüksek olan enfeksiyonlar, bakteriyemi ve pnömonidir (Murray ve ark., 2016). *S. maltophilia*'nın yol açtığı enfeksiyonlar, özellikle nozokomiyal kökenli olmakla birlikte toplum kaynaklı vakaların da bildirildiği gösterilmiştir (Falagas ve ark., 2009). Risk altındaki

hasta popülasyonlarında *S. maltophilia*'nın sebep olabildiği klinik sendromlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** *Stenotrophomonas maltophilia* kaynaklı enfeksiyonlar (Abbott ve ark., 2011; Brooke, 2021)

ORGAN/VÜCUT KISMI	ENFEKSİYON	KAYNAKÇA
Kardiyovasküler sistem	Bakteriyemi	Büyükçam ve ark., 2020; Chen ve ark., 2019; Hamdi ve ark., 2020; Kanchanasuwan ve ark., 2022; Tuncel ve ark., 2021
	Endokardit	Alat ve ark., 2019; Khan ve Mehta, 2002; Kogler ve ark., 2019; Morte ve ark., 2018; Reynaud ve ark., 2015
Solunum sistemi	Pnömoni	Baidya ve ark., 2019; Geller ve ark., 2018; Guerci ve rk., 2019; Kang ve ark., 2020;
	Bronşektazi	Marra ve ark., 2020
	Akut ve kronik kistik fibrozis	Barsky ve ark., 2017; Pompilio ve ark., 2016; Frederiksen ve ark., 1995
Kulak, burun ve boğaz	Rinosinüzit	Gunnarsson and Steinsson., 2002
	Gingivitis	Miyairi ve ark., 2005
	Epiglottit	Sengör ve ark., 2004
	Otitis eksterna	Börner ve ark., 2003
Göz	Konjonktivit/orbital selülit/keratit	Falagas ve ark., 2009; Karaca ve ark., 2020
	Endoftalmit	Chhablani ve ark., 2014; Ho ve ark., 2021
	Dakriyosistit	Marx ve ark., 2012; Habib ve ark., 2021
	Korneal/konjonktival ülser	Mahendradas ve ark., 2012; Majtanova ve ark., 2015
Deri, yumuşak doku ve kemik	Selülit	Bin Abdulhak ve ark., 2009; Gao ve ark., 2016
	Derin yumuşak doku/miyozit	Downhour ve ark., 2002; Stens ve ark., 2018
	Septik artrit/bursit	Aydemir ve ark., 2008; Chiu ve ark., 2013

	Osteomyelit	Chesnutis ve ark., 2018; Osakwe, 2023
Sinir sistemi	Menenjit	Correia ve ark., 2014; Ibrahim ve ark., 2018; Khanum ve ark., 2020; Yemisen ve ark., 2008
	Beyin absesi	Rémi ve ark., 2019
	Diskit	Adsul ve ark., 2020
Üriner sistem	İdrar yolu enfeksiyonu/ piyelonefrit/üretirit/periüretiral abse/epididimit	Durupınar ve Darka, 2008; Umar ve ark., 2022
Gastrointestinal sistem	Enterit	Hellmig ve ark., 2005
	Kolanjit	Pérez ve ark., 2014
	İntraabdominal abseler	Lim ve ark., 2017
	Peritonit	Millán-Díaz ve ark., 2017
İmplantlar	Kateter	Kusaba ve ark., 2012
	Ventriküloperitoneal şant	Gregory ve ark., 2019

### 2.3.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

*Stenotrophomonas maltophilia*, hastanede yatan hastalarda yaygın olarak solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir (Denton ve Kerr, 1998). Ancak bakterinin solunum yolundan izole edilmesi her zaman etken olduğu anlamına gelmemektedir. Çünkü biyofilm oluşturma özelliği, solunum yolunda kolonizasyon riskini de artırmaktadır. Bu nedenle kolonizasyon ile enfeksiyon ayırımında klinik, radyolojik bulgular ve tedavi yanıtı gibi farklı kriterlerin değerlendirilmesi gerekmektedir (Chawla ve ark., 2014).

Mekanik ventilasyon, trakeostomi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, nebulizatör gibi solunum yolu ekipmanlarının kullanımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, kifoskolyoz gibi koenfeksiyon durumlarında, *S. maltophilia* önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (Denton ve Kerr, 1998; Durupınar ve Darka, 2008). *S. maltophilia*, nozokomiyal pnömonilerin %5'inden sorumlu tutulmaktadır (Orak ve ark., 2021). Semptom ve bulgular bakteriye spesifik olmayıp diğer bakteriyel pnömoni etkenleriyle benzerlik göstermektedir. Tipik olarak, akciğerin alt loblarını etkilerken bazen plevral efüzyon ile de ortaya çıkabilmektedir. *S. maltophilia*'nın neden olduğu pnömoni vakalarında mortalite

oranlarının %23-77 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hematolojik maligniteler ve bakteriyemi gibi eşlik eden durumlar olduğunda bu oran daha da yükselmektedir (Looney ve ark., 2009).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın kistik fibrozisli hastaların solunum yollarından izole edildiği ilk kez 1975 yılında Danimarka'da Frederiksen ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Frederiksen ve ark., 1995). Hastalığın patogenezinde bu bakterinin rolü hala net olarak ortaya konulmasa da solunum yollarındaki mukus birikiminin *S. maltophilia* için uygun üreme ortamı sağladığı bilinmektedir (Anđelković ve ark., 2019; Brooke, 2012). Yapılan bir çalışmada da kistik fibrozisli hastalarda *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonların hastaların akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırabileceği gösterilmiştir (Barsky ve ark., 2017).

### **2.3.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları**

Kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan ciddi enfeksiyonlardır. *S. maltophilia* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranları %21 ile %69 arasında değişmektedir (Paez ve Costa, 2008). Hematolojik malignitesi olan hastalarda mortalite oranlarının %60'tan fazla olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2018).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın kan kùltüründen izole edilmesi durumunda, enfeksiyon varlığının doğrulanması, kontaminasyon veya kolonizasyondan ayırt edilmesi gerekmektedir (Looney ve ark., 2009). Nozokomiyal bakteriyemilerin yaklaşık %1'i *S. maltophilia* kaynaklıdır (Ryan ve ark., 2009). Santral venöz kateterler, *S. maltophilia* bakteriyemisinin en sık kaynağı olarak bilinmekte ve kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının genellikle polimikrobiyal olduğu belirtilmektedir (Abbott ve ark., 2011; Looney ve ark., 2009). *S. maltophilia* kaynaklı bakteriyemilerin sıklıkla solunum, üriner veya gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlara sekonder olarak geliştiği bildirilse de enfeksiyonların kaynağını belirlemek her zaman mümkün olamamaktadır (Denton ve Kerr, 1998).

### 2.3.3. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

*Stenotrophomonas maltophilia*, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, toprak veya suyla kontamine olmuş yaralar başta olmak üzere tüm deri lezyonlarından izole edilebilmektedir. *S. maltophilia*'nın neden olduğu deri enfeksiyonları, primer selülit, metastatik selülit, miyozit, ektima gangrenozum, purpura şeklinde veya bakteriyemiye sekonder olarak görülebilmektedir (Baumrin ve ark., 2017; Muder, 2007). *S. maltophilia* kaynaklı yumuşak doku enfeksiyonları için travma, cerrahi işlemler, yanıklar, kronik ülserler veya deri bütünlüğünün iatrojenik olarak bozulduğu trakeostomi, jejunostomi, endovasküler, peritoneal, suprapubik kateterizasyon gibi işlemler predispozan faktörlerdir. Ancak nadiren sağlam deride de *S. maltophilia* kaynaklı yumuşak doku enfeksiyonları bildirilmiştir (Bin Abdulhak ve ark., 2009; Denton ve Kerr, 1998; Dignani ve ark., 2003;).

### 2.3.4. Diğer Enfeksiyonlar

*Stenotrophomonas maltophilia* endokarditi, doğal veya protez kapaklarda tutulum yapabilen, nadir olarak gözlenen bir enfeksiyondur. Risk faktörleri arasında geçirilmiş kardiyak cerrahi, dental müdahaleler, kalp kapak defektleri, enfekte intravasküler kateterler, intravenöz ilaç bağımlılığı ve ventriküloatrial şantlar bulunmaktadır (Alat ve ark., 2019; Dignani ve ark., 2003; Gutiérrez Rodero ve ark., 1996). *S. maltophilia* endokarditinin prognozu değişken olmakla birlikte mortalite ve komplikasyon oranları yüksektir. Komplikasyonları arasında septik embolizm, kardiyak apse ve konjestif kalp yetmezliği bulunmaktadır (Denton ve Kerr, 1998; Dignani ve ark., 2003). Sadece antimikrobiyal tedavi ile olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen enfekte kapağın değiştirilmesi için cerrahi müdahaleler de gerekebilmektedir (Khan ve Mehta, 2002).

*Stenotrophomonas maltophilia* kaynaklı menenjit vakaları nadir olarak bildirilmektedir. Enfeksiyonlar genellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde spontan şekilde ortaya çıkarken yetişkinlerde beyin cerrahisine sekonder olarak gelişmektedir. Şant, dren, ventrikülostomi tüpleri ve Ommaya rezervuarları gibi yabancı maddelerin varlığı bu enfeksiyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Denton ve Kerr, 1998; Yemisen ve ark., 2008).

*Stenotrophomonas maltophilia* ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonları gözlenebilmektedir. Ancak bakteri, solunum sisteminde olduğu gibi üriner sistemde de kolonize olabildiğinden, etken kolonizasyon ayırımında eşlik eden faktörler birlikte değerlendirilmeli, üriner sistem cerrahisi, üriner kateterizasyon veya yapısal anormalliklere ikincil olarak geliştiğinde enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmelidir (Denton ve Kerr, 1998). Literatürde ayrıca *S. maltophilia* kaynaklı üretrit, periüretal apse ve epididimit olguları da bildirilmiştir (Durupınar ve Darka, 2008).

Konjonktivit, endoftalmi, keratit gibi göz enfeksiyonları, peritonit, kolanjit, batın içi apse gibi intraabdominal enfeksiyonlar, septik artrit, osteomyelit, septik bursit gibi kemik ve eklem enfeksiyonları, tıbbi implant enfeksiyonları nadir olarak bildirilse de *S. maltophilia*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar arasında sayılmaktadır (Abbott ve ark., 2011; Brooke, 2021; Dignani ve ark., 2003).

#### **2.4. Laboratuvar Tanısı**

*Stenotrophomonas maltophilia*, klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve McConkey agar gibi standart besiyerlerinde, normal atmosferde veya %5 karbondioksit varlığında, 20-37°C arasında 24-48 saatlik inkübasyonu takiben gözle görülebilir koloniler oluşturmaktadır. Diğer bakterilerle karışık klinik ve çevresel örneklerden *S. maltophilia* izolasyonu için farklı antimikrobiyal maddelerin olduğu seçici besiyerleri mevcuttur. Çevresel kaynaklardan izolasyon için %5 koyun kanı ve gentamisin içeren triptik soy agar kullanılmaktadır. İmipenem içeren besiyerleri de bazı araştırmacılar tarafından denenmiştir. Ancak imipenem, *S. maltophilia*'nın dışkıdan izolasyonunda normal floranın inhibe edilmesinde yetersiz kaldığından besiyerlerine vankomisin, amfoterisin B, mannitol ve brom timol mavisi eklenmesinin izolasyon oranını artırdığı bildirilmiştir (Durupınar ve Darka, 2008).

*Stenotrophomonas maltophilia*, %5 koyun kanlı agarda düzgün, parlak, beyaz-açık sarı veya lavanta yeşili renkte amonyak kokulu koloniler oluşturmaktadır. Bazı izolatlarda beta hemoliz gözle görüldüğü bildirilmiş ise de genel olarak kanlı agarda beta hemoliz oluşturmadığı kabul edilmektedir. MacConkey, EMB gibi besiyerlerinde saydam, laktoz negatif koloniler şeklinde gözlenmektedir. Non-fermentatif bir bakteri olan *S. maltophilia*'da DNaz aktivitesinin saptanması, bu

türün glikozu okside eden diğer gram negatif basillerin çoğundan ayırt edilmesini sağlamaktadır. Ancak DNaz reaksiyonunun yorumlanmasında 72 saat yerine 48 saat inkübasyon ile değerlendirme yapılırsa, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* kompleksi olarak yanlış tanımlanabilmektedir (Durupınar ve Darka, 2008; LiPuma ve ark., 2015).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın laboratuvar tanısında Gram boyası, kültür ve belirli biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi gibi konvansiyonel yöntemler yanında otomatize veya yarı otomatize bakteri identifikasyon sistemleri de kullanılmaktadır (Murray ve ark., 2009). API 20NE (bioMérieux, Fransa), Crystal Enteric/NonFermenter ID (Becton Dickinson, ABD), RapID NF Plus (Remel, ABD), MicroScan Walkaway (Beckman Coulter, ABD), Sensititre AP80 (TREK Diagnostic Systems, ABD), VITEK 2 ID (bioMérieux, Fransa) ve Phoenix ID (Becton Dickinson, ABD) gibi ticari sistemler bunlara örnek verilebilir.

Nozokomiyal veya toplum kaynaklı salgınlarda klinik izolatları çevresel izolatlarla karşılaştırmak ve türler arasındaki ilişkiyi incelemek için çeşitli fenotipik ve genotipik tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde, fenotipik yöntemler olan O antijenine dayalı serotiplendirme, LPS tiplendirmesi, biyotiplendirme ve antibiyogramların karşılaştırılmasına dayalı tiplendirme gibi fenotipik yöntemlerin yerine, ayırım gücü ve tekrar edilebilirliği yüksek olan moleküler yöntemler tercih edilmektedir. Bu yöntemler enfeksiyonların hızlı tanısı, üretilmesi zor etkenlerin tanımlanması, klonal benzerliklerinin saptanması, antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi ve izlenmesi konularında önemli katkılar sağlamaktadır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için moleküler epidemiyolojik çalışmalar sadece salgın zamanlarında değil sürekli olarak yapılmalı ve dirençli mikroorganizmalar hızla tespit edilerek dirençte rol oynayan moleküler mekanizmalar açığa çıkarılmalıdır. PFGE (Darbeli Alan Jel Elektroforezi), yüksek ayırım gücü ve tekrarlanabilir olmasından dolayı moleküler epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri içinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, bakteriyel genomun az sayıda ve büyük parçalar oluşturan bir restriksiyon enzimi aracılığıyla kesilmesi (makrorestriksiyon) ile büyük DNA moleküllerinin ayrışmasına olanak sağlamaktadır. Ancak özel ekipman ve tecrübeli personel gereksinimi, yüksek maliyeti ve zaman alıcı bir yöntem olması nedeniyle *S.*

*maltophilia*'nın genotiplendirilmesinde, tekrarlayan element PZR (rep-PZR) ve rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA (RAPD) gibi PZR temelli yöntemlere başvurulabilmektedir. RAPD yönteminde, küçük genomik fragmanların, rastgele bir sıra ile kısa primerler kullanılarak çoğaltılması amaçlanmaktadır. Rep-PZR yönteminde, *S. maltophilia* da dahil olmak üzere birçok bakteri türünde bulunan ve genom boyunca tekrarlayan DNA sekansları hedef alınmakta, bu sekansların PZR ile çoğaltılması sonucunda, izolatlar arasında değişen sayı ve boyutlarda bantlar oluşmaktadır. Birçok tekrarlayan element tanımlanmasına karşın en yaygın kullanılanları, tekrarlayan ekstrasjenik palindromik sıra tabanlı (REP) elementler, enterobakteriyel genlerde tekrarlayan intergenik bölgelerin (ERIC) dizileri ve BOX elementleridir. *S. maltophilia*'nın tiplendirilmesinde REP-PZR, ERIC-PZR ve BOX-PZR yöntemlerinin üçü de yararlı bulunmuştur (Gherardi ve ark., 2015; Trees E. ve ark., 2015). Bunların yanında AFLP (Çoğaltılmış Parça Uzunluğu Polimorfizmi), MLVA (Çok Odaklı Değişken Sayı Tandem Tekrar Analizi) gibi farklı PZR temelli yöntemler de *S. maltophilia*'nın genotiplendirmesinde kullanılabilir. Filogenetik çalışmalar için kullanılan 16S rRNA geni, yüksek oranda korunmuş primer bağlanma bölgelerine ek olarak, türe özgü diziler sağlayabilen aşırı değişken bölgeler içermektedir (Procop ve ark., 2017). Çevresel ve klinik kaynaklardan izole edilen *S. maltophilia* izolatları, 16S rRNA sekanslama çalışmaları ile A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılmış, klinik izolatların büyük oranda ilk iki gruba dahil edildiği gösterilmiştir (Looney ve ark., 2009). Whitby ve arkadaşları, türe özgü 23S rRNA'yı hedefleyerek amplifiye eden ve %100 duyarlılık ile özgüllük sağlayan PZR yöntemi geliştirmişler, bu yöntem ile kıyaslandığında API 20NE (bioMérieux, Fransa) ve VITEK 2 ID (bioMérieux, Fransa) kartlarının güvenilir identifikasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (Whitby ve ark., 2000). MLST (Multilokus Sekans Analizi) ise korunan yedi farklı yapısal metabolik genin (housekeeping gene) yaklaşık 500 bp parçalarının PZR ile çoğaltılarak dizi analizi yapılması esasına dayanan bir yöntemdir. Mutasyonlara veya rekombinasyona bağlı varyasyonların değerlendirilmesi ile aynı türe ait izolatların, genetik yakınlık açısından kıyaslanmasını sağlamaktadır. Bunlara ilaveten, MALDI-TOF-MS (Matriks İle Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi), büyük organik moleküllerin analizine olanak sağlayan, kütle spektrometresinde kullanılan hassas bir teknik olup *S. maltophilia*'nın genotiplendirilmesinde alternatif

seçenek olarak kullanılabilir (Çetinkaya ve Ayhan, 2012; Gherardi ve ark., 2015; Procop ve ark., 2017; Trees ve ark., 2015).

Mikroorganizmaların genetik yapısının daha ayrıntılı bir analizini sunan tam genom dizi analizi, 'ikinci nesil sıralama' veya 'yüksek verimli sıralama' olarak da bilinmekte ve genomdaki varyasyonları saptamada uygun maliyetli bir seçenek sağlamaktadır. Yeni nesil veya ikinci nesil sekanslama terimi, bu yaklaşımları Sanger yöntemini temel alan birinci nesil sekanslama yaklaşımlarından ayırmak için kullanılmaktadır. Tek reaksiyonda nispeten düşük maliyetlerle milyonlarca okuma (yaklaşık 35-700 bp uzunluğunda) sağlayabilmesi avantaj sağlamaktadır. Ancak elde edilen karmaşık genom dizilerinin analiz verisini hızlı bir şekilde hesaplamak ve yorumlamak için yeni web tabanlı biyoinformatik ve veri depolama sistemlerinin yanı sıra referans veri tabanı gerektirmesi dezavantaj olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, *S. maltophilia* izolatları için rutin klinik uygulamada salgın araştırmaları ve sürveyans çalışmaları için güçlü bir alternatif olsa da diğer tiplendirme yöntemlerinin yerine tamamen geçmemektedir (Gherardi ve ark., 2015).

## 2.5. Tedavi

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında uygun bir antimikrobiyal tedavi rejiminin belirlenmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu durumun olası nedenleri, bu fırsatçı patojenin yüksek düzeyde intrinsek direncinin olması, direnç oranlarının her geçen gün artması ve in-vitro duyarlılık testlerinde belirsizlikler yaşanmasıdır. Mevcut tedavi önerileri, genellikle in-vitro duyarlılık çalışmalarına dayandığı için izolatların duyarlı olduğu antibiyotikleri içeren tedavi rejimleri tercih edilmelidir. Klinik kanıtlar henüz sınırlı olsa da in-vitro çalışmalar, özellikle tedavinin zor olduğu enfeksiyonlarda kombinasyon seçeneklerinin monoterapidenden daha etkili olabileceğini göstermiştir (Looney ve ark., 2009).

Tedavide ilk tercih edilen ajan, in-vitro duyarlılık oranlarının yüksek olması sebebiyle trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) olmaktadır. Trimetoprim, dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfametoksazol ise dihidropteroat sentaz enzimini inhibe ederek folik asit sentezini bozarak pürin sentezini, buna bağlı olarak da DNA sentezini engellemektedir. Trimetoprim ve sülfametoksazol birlikte kullanıldığında ise bu metabolik yol üzerinde ardışık inhibisyonlar sağlanarak sinerjizm elde

edilmektedir (Brooks ve ark., 2013; Tadesse ve ark., 2015). *S. maltophilia*'ya karşı bakteriyostatik etki gösteren TMP-SMX'in ciddi enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozda kullanılması önerilmektedir (15-20 mg/kg/gün veya daha fazla). Hem bu ajana karşı aşırı duyarlılık ve intoleransın görülmesi ile ilaç kullanımının kısıtlanması hem de artan direnç oranlarının bildirilmesi, alternatif tedavi arama çalışmalarına hız kazandırmıştır. TMP-SMX'e dirençli izolatların varlığında Tablo 4'te verilen ikinci seçenek ajanlar kullanılabilir. Ancak monoterapide ortaya çıkabilecek direnç sorunu nedeniyle *S. maltophilia*'ya bağlı invaziv enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kombinasyon rejimlerinin kullanılması önerilmektedir (Abbott ve Peleg, 2015; Church ve ark., 2013; Looney ve ark., 2009). Kombinasyon tedavileri genellikle trimetoprim-sülfametoksazol, tikarsilin-klavulanat, moksifloksasin, levofloksasin, aztreonam, seftazidim, kolistin, rifampisin, tigesiklin ve minosiklin antibiyotiklerini içermektedir (Abbott ve Peleg, 2015). *S. maltophilia* için önerilen tedavi seçenekleri ve olası kombinasyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** *Stenotrophomonas maltophilia* için önerilen tedavi seçenekleri (Abbott ve Peleg, 2015)

Birinci seçenek	Trimetoprim-sülfametoksazol
İkinci seçenek	Moksifloksasin/levofloksasin
	Tikarsilin-klavulanat
	Aztreonam-klavulanat
	Minosiklin/tigesiklin
	Kolistin ( $\pm$ rifampin)
Kombinasyon	Trimetoprim-sülfametoksazol + ikinci sıra ilaçlardan biri/seftazidim
Alternatif kombinasyon	Tikarsilin-klavulanat + aztreonam + moksifloksasin/levofloksasin

Hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren  $\beta$ -laktam antibiyotikler, *S. maltophilia* üzerinde düşük etkinliğe sahiptir. *S. maltophilia*, penisilinlerin çoğuna, sefalosporinlere ve tüm karbapenemlere yüksek düzey intrinsek direnç göstermektedir. Klavulanat gibi bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü ile kombinasyon, bu antimikrobiyal ajanların *S. maltophilia* üzerine olan etkinliğini artırmaktadır (Looney ve ark., 2009).  $\beta$ -laktam antibiyotikler arasında seftazidim ve tikarsilin-klavulanat, *S. maltophilia*'ya karşı en etkili antibiyotikler olarak bilinmekteyken bazı çalışmalarda bu antibiyotiklerin direnç oranlarının arttığı

gösterilmiştir (Chang ve ark., 2015; Farrell ve ark., 2010; Gales ve ark., 2001; Sader ve ark., 2014). Sefiderokol, dış membrana nüfuz etmek ve periplazmik boşluğa girmek için bakteriyel demir transport mekanizmasını kullanan yeni bir siderofor sefalosporindir ve *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* gibi non-fermentatif basiller ve karbapenem dirençli *Enterobacterales* dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilere karşı önemli antibakteriyel etkinlik göstermektedir (Hackel ve ark., 2018). Sefiderokolün *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde klinik iyileşme gözlenene kadar kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak düşünülmesi önerilmektedir (Tamma ve ark., 2023).

Florokinolonlar, DNA topoizomeraz II (giraz) ve DNA topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini önlemektedir (Brooks ve ark., 2013; Murray ve ark., 2016). Yeni nesil kinolonlar (levofloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin), *S. maltophilia*'ya karşı in-vitro etkinliğinin iyi olması, bildirilen duyarlılık oranlarının yüksek olması ve göreceli olarak yan etkilerinin az olması nedeniyle TMP-SMX'e iyi bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (Chang ve ark., 2015). Ancak bu antibiyotiklere karşı hızlı bir şekilde direncin ortaya çıkması nedeniyle bu ajanların da kombinasyon halinde kullanılması daha uygundur (Looney ve ark., 2009).

Tetrasiklinler, ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eden bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin bu grupta yer almaktadır. Minosiklin ve doksisisiklinin, *S. maltophilia* izolatlarına karşı in-vitro aktivite gösterdiği bildirilmiştir ancak bu konudaki klinik deneyimler henüz çok kısıtlıdır. Glisilsiklinler ise tetrasiklinlerin yarı sentetik analoglarıdır ve bakterisidal etki göstermektedir. Bu grubun ilk temsilcisi olan tigesiklin, minosiklinin yarı sentetik türevidir ve SXT dirençli kökenlerin tedavisinde kullanılan, kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olan alternatif bir ajandır. Eravasiklin ise sentetik florosiklin türevi bir ajandır. Tedavisi zor olan patojenlere karşı tigesiklinden daha etkili bulunduğu için *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde umut vadetmektedir (Brooks ve ark., 2013; Looney ve ark., 2009; Morrissey ve ark., 2020; Murray ve ark., 2016).

Polimiksinler, gram negatiflerin dış membranında bulunan LPS'ler ve fosfolipidler ile etkileşime girerek hücre permeabilitesinde artışa ve bunun sonucunda da hücre ölümüne neden olan siklik yapıda polipeptitlerdir. Çoklu dirence sahip gram negatif basillerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Murray ve ark., 2016). Kolistin ile rifampin, TMP-SMX ve doksisisiklin gibi ajanlar arasında sinerjik etki gösterildiği için kolistinin kombinasyon tedavilerinde yer alması önerilmektedir (Chang ve ark., 2015; Looney ve ark., 2009).

Kloramfenikol, ribozomun 50S alt birimine bağlanarak peptidil transferaz enzimini inhibe eden, bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir (Murray ve ark., 2016). İn-vitro olarak iyi aktivite gösterse de tedavide kullanımını minimal düzeydedir. Miyelotoksik yan etkisi nedeniyle de ancak son seçenek ilaç olarak düşünülebilmektedir (Looney ve ark., 2009).

## 2.6. Antibiyotik Direnci

### 2.6.1. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

*Stenotrophomonas maltophilia*, β-laktam antibiyotikler, sefalosporinler, makrolidler, aminoglikozitler ve karbapenemler dahil olmak üzere çoğu antibiyotiğe direnç göstermektedir (Chang ve ark., 2015). Düşük membran geçirgenliği, kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç dirençli efluks pompalarının varlığı, β-laktamazlar ve antibiyotik modifiye edici enzimler, *S. maltophilia*'nın intrinsek antibiyotik direncine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca antibiyotiklere direnç, mutasyonlar ile ya da direnç genlerinin, plazmitler, transpozonlar, integronlar, integron benzeri elementler, ekleme dizisi ortak bölge (ISCR) elemanları ve biyofilmler yoluyla horizontal transferi ile kazanılabilmektedir (Brooke, 2012). *S. maltophilia*'da antibiyotik direnç mekanizmaları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** *Stenotrophomonas maltophilia*'da antibiyotik direnç mekanizmaları (Abbott ve Peleg, 2015)

Kategori	Direnç Mekanizması	Antimikrobiyal Etkisi
----------	--------------------	-----------------------

$\beta$ -laktamaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki kromozomal indüklenebilir <math>\beta</math>-laktamaz: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L1 (Sınıf B) metallo-<math>\beta</math>-laktamaz</li> <li>✓ L2 (Sınıf A) serin sefalosporinaz</li> </ul> </li> <li>GSBL <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TEM-2 penisilinaz</li> <li>✓ CTX-M</li> </ul> </li> </ul>	$\beta$ -laktamları hidrolize eder
Eflüks sistemi	SmeDEF; SmeABC; SmrA	Tetrasiklin sınıfı, kloramfenikol, eritromisin ve florokinolon sınıfına direnç
Enzimatik modifikasyon	Aminoglikozit modifiye edici enzimler, <i>Smqnr</i> topoizomeraz enzim	Aminoglikozitlere ve düşük seviyeli intrinsek kinolonlara direnç
Dış membrandaki değişiklikler	Fosfoglukomutaz ( <i>SpgM</i> )	Aminoglikozit, polimiksin B ve florokinolon direnci
Hedef bölge değişikliği	DNA giraz ve topoizomeraz ( <i>Smqnr</i> ), <i>sul1</i> ve <i>sul2</i>	Florokinolon, TMP-SMX direnci

GSBL: Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz

### 2.6.1.1. $\beta$ -laktam Direnci

$\beta$ -laktamlara karşı olan direnç, L1 ve L2 olmak üzere kromozomal aracılı indüklenebilir iki  $\beta$ -laktamazın ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. L1, monobaktamlar dışındaki tüm  $\beta$ -laktam sınıflarını hidrolize eden, Ambler B sınıfı  $Zn^{2+}$  bağımlı bir metallo- $\beta$ -laktamazdır. L2, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonam dahil olmak üzere çoğu  $\beta$ -laktamı hidrolize edebilen Ambler A sınıfı serin aktif bölgesi genişlemiş spektrumlu bir  $\beta$ -laktamazdır (Chang ve ark., 2015; Wang ve ark., 2017). L1  $\beta$ -laktamaz, klavulanat tarafından inhibe edilmezken L2  $\beta$ -laktamaz klavulanat tarafından tamamen, diğer  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri tarafından ise kısmen inhibe edilmektedir (Nicodemo ve Paez, 2007). Bu iki kromozomal  $\beta$ -laktamaz, genellikle hücreler  $\beta$ -laktamlara maruz kaldığında indüklenmektedir. Her iki  $\beta$ -laktamazın üretimi de aynı  $\beta$ -laktamaz düzenleyici (*AmpR*) tarafından kontrol edilmekle birlikte L1 üretimi L2 üretiminden daha fazla *AmpR* gerektirmektedir (Looney ve ark., 2009).

Klinik izolatlarda ayrıca aktif *Tn1* benzeri bir transpozon üzerinde bulunan bir TEM-2 penisilinaz ve bir CTX-M-1  $\beta$ -laktamaz gibi ilave  $\beta$ -laktamazlar da tespit edilmiştir (Looney ve ark., 2009). Ek olarak, TEM-116, TEM-127, SHV-1 ve CTX-M-15  $\beta$ -laktamaz ile küresel olarak yayılmış metallo- $\beta$ -laktamaz olan NDM-1 gibi  $\beta$ -

laktamazların bulunması, bu patojenin  $\beta$ -laktamazları kodlayan hareketli genler için bir rezervuar görevi görebileceğini düşündürmektedir (Wang ve ark., 2017).

### 2.6.1.2. Efluks (Akış) Sistemi

Efluks pompaları; membran füzyon proteini, enerji bağımlı taşıyıcı ve dış membran proteininden oluşan, hücre membranında bulunan bir yapıdır. Bu proteinler, proton göçü mekanizmasıyla bakteri hücrelerinin içindeki toksik maddeleri dışarıya atmasını sağlayan bir kanal oluşturup hücreye zarar verecek olan maddelerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Alonso ve Martínez, 2000).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın genomunun kodladığı, intrinsek veya kazanılmış antibiyotik direncine katkıda bulunan çok ilaca dirençli efluks pompaları, genellikle düşük seviyelerde eksprese edilmektedir. Aşırı ekspresyonları, azalmış antibiyotik duyarlılığı ile ilişkilidir. Kazanılmış direnç, bu efluks sistemlerinin düzenleyici genlerindeki değişimlerden kaynaklanabilmektedir (Wang ve ark., 2017). *S. maltophilia*'da tanımlanan efluks pompaları ve ilgili antibiyotik direnç fenotipleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Efluks pompasının genetik belirleyicileri (Chang ve ark., 2015; Wang ve ark., 2017)

Efluks Pompası	İlgili Antibiyotik Direnci	Doğal Direnç/Kazanılmış Direnç
<b>RND ailesi</b>		
SmeABC	Kinolonlar, $\beta$ -laktamlar, aminoglikozidler	-/+
SmeDEF	Kinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, kloramfenikol, novobiyosin, trimetoprim-sülfametoksazol	+/+
SmeIJK	Siprofloksasin, levofloksasin, tetrasiklin, minosiklin	+/+
SmeOP-ToICsm	Trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozidler, makrolidler, doksisisiklin, kloramfenikol, nalidiksik asit	+/-
SmeVWX	Kinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklinler	-/+
SmeYZ	Trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozidler	+/+
<b>ABC ailesi</b>		

SmrA	Florokinolonlar, tetrasiklin	?/+
MacABCsm	Aminoglikozidler, makrolidler, polimiksinler	+/?
MFS ailesi		
MfsA	Aminoglikozidler, sefalosporinler, florokinolonlar, eritromisin, rifampisin, tetrasiklin, kloramfenikol	+/?
EmrCABsm	Nalidiksik asit, eritromisin	-/+
<b>Fusarik asit üçlü efluks pompası</b>		
FuaABC	Fusarik asit	+/-

RND: Resistance nodulation cell division (Direnç nodülasyon hücre bölünmesi); ABC: ATP binding cassette (ATP bağlama kaseti); MFS: Major facilitator superfamily (Büyük kolaylaştırıcı süper aile).

### 2.6.1.3. Enzimatik Modifikasyon

*Stenotrophomonas maltophilia*, aminoglikozit antibiyotiklere düşük duyarlılık sağlayan iki aminoglikozit modifiye edici enzimi kodlamaktadır. Kromozomal genler tarafından kodlanan AAC (6')-Iz (aminoglikozid asetiltransferaz) ve APH(3')-IIc (aminoglikozid fosfotransferaz) enzimleri amikasin, tobramisin, netilmisin, kanamisin, neomisin, paramomisin ve butirosine azalmış duyarlılıkla ilişkili bulunmuştur, her ikisi de gentamisin hariç aminoglikozitlere karşı düşük seviyeli dirençten sorumludur (Looney ve ark., 2009; Wang ve ark., 2017). N-aminoglikozit asetiltransferaz enziminin AAC (6') -Iz, AAC (6')-Iaz ve AAC (6')-Iam olmak üzere birbirleri ile %80'den fazla benzerliğe sahip üç aleli olduğu bulunmuştur (Sánchez, 2015). AAC (6') -Iz ile %86.3 amino asit benzerliği sergileyen AAC (6') -Iak ve AAC (6')-Iak ile %84.3 amino asit benzerliğine sahip AAC (6')-Iam, *S. maltophilia*'nın klinik izolatlarında tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2017).

### 2.6.1.4. Hedef Bölge Modifikasyonları

Bakterilerde temel kinolon direnç mekanizması, kinolonların hedefi olan topoizomerazlardaki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Ancak *S. maltophilia*'da tanımlanmış bir topoizomeraz mutasyonu bulunmamaktadır. Bu bakterinin kinolonlara direnci, giraz ve topoizomeraz IV'ü kinolonlardan koruyan kromozomal olarak kodlanmış bir *qnr* geni (*Smqnr*) ve çoklu ilaç dirençli

efluks pompaları olarak iki mekanizma ile ilişkilendirilmiştir. *Smqnr* proteini, *qnr* ailesine aittir ve düşük seviyeli intrinsek kinolon direncine katkıda bulunmaktadır (Chang ve ark., 2015).

Gram negatif basillerde sülfonamid direnci genellikle, *sul1*, *sul2* ve *sul3* olarak adlandırılan genlerin kazanılması ile ortaya çıkmaktadır. Bu genler, sülfonamidler ile inhibe edilemeyen dihidropteroat sentaz formlarını kodlamaktadır (Antunes ve ark., 2007). Sınıf 1 integronları tarafından taşınan *sul1* geni ile ekleme dizisi ortak bölge (ISCR) elemanlarına bağlı olan *sul2* geni, *S. maltophilia*'daki TMP-SMX direnci ile ilişkilendirilmektedir. *Sul2* geni, plazmit DNA'sında ve TMP-SMX'e dirençli izolatlarda kromozomal DNA'nın bir parçası olarak bulunmaktadır (Brooke, 2012; Toleman ve ark., 2007). Ayrıca Sınıf 1 integronlarda bulunan ve dihidrofolat redüktaz enzimini kodlayan *dfrA* gen kasetlerinin de TMP-SMX'e yüksek düzeyde direnç sağladığı bildirilmiştir (Hu ve ark., 2011).

#### 2.6.1.5. Dış Membrandaki Değişiklikler

*Stenotrophomonas maltophilia*, diğer gram negatif bakterilere benzer şekilde düşük membran geçirgenliğine sahiptir. Dış membranda oluşan permeabilite değişiklikleri ya da LPS yapısındaki değişiklikler, *S. maltophilia*'nın antibiyotik duyarlılığını değiştirebilmektedir (Sánchez, 2015). Ayrıca dış membran proteinlerindeki mutasyonların, aminoglikozid ve kinolon direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (LiPuma ve ark., 2015).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın dış zarının önemli bir yapısal bileşeni olan LPS, eksojen bileşiklere karşı etkili bir bariyer oluşturmaktadır. LPS yapısındaki değişiklikler, bakteri hücresinin çeşitli antimikrobiyal ajanlara, örneğin katyonik peptitlere ve aminoglikozitlere duyarlılığını değiştirebilmektedir (Brooke, 2012).

Sıcaklığın dış membran akışkanlığında, LPS yan zincir uzunluğunda ve LPS yapısındaki fosfat içeriğinde oluşturduğu değişiklikler, aminoglikozitlere duyarlılıkta değişikliklere neden olmaktadır. *S. maltophilia*, farklı sıcaklıklarda O-polisakkaritin boyutunu ve LPS'nin fosfat içeriğini değiştirerek, 30°C'de 37°C'ye göre

aminoglikozitlere ve polimiksin B'ye karşı daha dirençli hale gelmektedir (McKay ve ark., 2003; Looney ve ark., 2009).

*Stenotrophomonas maltophilia*'da LPS biyosentezi ile ilişkili olan *spgM* geni hem fosfoglukomutaz hem de fosfomannomutaz aktivitelerine sahip iki işlevli bir enzimi kodlamaktadır. *S. maltophilia spgM* mutant izolatları, daha az LPS üretmekte ve daha kısa O-polisakkarit zincirlerini sentezlemektedir. Bu mutant izolatlarda vankomisine karşı direnç artışı gözlenirken beklenmedik şekilde polimiksin B, kolistin, nalidiksik asit ve gentamisine karşı duyarlılıklarda artış saptanmıştır (McKay ve ark., 2003). Ayrıca *spgM*'nin aşırı ekspresyonu, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve tikarsilin-klavulanat direnci ile ilişkili bulunmuştur (Liaw ve ark., 2010).

*Stenotrophomonas maltophilia*'da LPS üretimi için önemli olan *rmlBACD* ve *xanAB* olmak üzere iki operon tanımlanmıştır. *S. maltophilia rmlA*, *rmlC* ve *xanB* mutantlarından saflaştırılmış LPS'nin O-antijen biyosentezi için *rmlC* ve *rmlA*'nın gerekli olduğu ve O-antijenin biyosentezi ve LPS'nin çekirdek bölgesi için de *xanB*'ye ihtiyaç duyulduğu ortaya konulmuştur. *rmlA*, *rmlC* ve *xanB* mutasyonlarının neden olduğu LPS'deki değişiklikler, flajella ve tip IV pili gibi dış membran bileşenlerinde modifikasyona sebep olarak hareketlilik, hücre bağlanma yeteneği ve biyofilm oluşumu gibi faktörlerde değişikliklere neden olmaktadır (Huang ve ark., 2006).

### 2.6.2. Antibiyotik Direnci Oluşturan Genetik Elementler

İntegronlar, antimikrobiyal direnç genlerinin bakteriler arasında yayılmasına neden olduklarından *S. maltophilia* ve farklı türdeki diğer dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde güçlükler yol açmaktadır. *S. maltophilia* izolatları için çoklu antibiyotik direncine katkıda bulunan integronlar, ortak bölgeler ve integron benzeri elementler bildirilmiştir (Brooke, 2012).

İntegronlar, gen kasetleri adı verilen spesifik DNA elemanlarını entegre edebilen, eksprese edebilen ve değiştirebilen bölgeye özgü bir rekombinasyon sistemi içeren genetik elementlerdir (Domingues ve ark., 2012). Kendi başına

hareketli elemanlar değildir ancak transpozonlar ve plazmidler aracılığıyla bakteri hücreleri arasında hareket edebilmektedirler (Brooke, 2012). İntegronda, bölgeye özgü rekombinasyona aracılık eden, tirozin-rekombinaz ailesine ait integras genini kodlayan bölge (*intI*), gen kasetlerinin entegrasyonu için bir rekombinasyon bölgesi (*attI*) ve integrona gömülü gen kasetlerinin ekspresyonunu yönlendiren promotör bölge olmak üzere üç bölge bulunmaktadır (Escudero ve ark., 2015).

İntegronlar, mobil integronlar ve süper (kromozomal) integronlar olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Mobil integronlar, mobil genetik elementlere bağlı ve antimikrobiyal direncin yayılmasında yer alan integronlardır (Domingues ve ark., 2012). Antibiyotik direnç genlerinin yayılmasında integras gen dizisine göre tanımlanan beş sınıf mobil integronun rol oynadığı bilinmekle birlikte sınıf 1, 2 ve 3 mobil integron, çoklu antibiyotik direnci fenotipinde yer alan 'tarihsel' sınıflar arasında yer almaktadır. Beş sınıfın tümü, genetik materyalin türler arası aktarımına olanak sağlayan insersiyon sekansları, plazmidler ve transpozonlar gibi mobil genetik elementler ile bağlantılıdır.

Sınıf 1 integronlar, klinik izolatlarda yaygın olarak bulunan antibiyotik dirençli gen kasetlerini içermektedir. Bu gen kasetleri  $\beta$ -laktam, aminoglikozit, kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim, sülfonamid, rifampisin gibi antibiyotikler ile antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı dirençten sorumlu tutulmaktadır. Sınıf 1 integronların, *Tn21* gibi daha büyük transpozonlara gömülebilen, *Tn402*'den türetilen, işlevsel ve işlevsel olmayan transpozonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mazel, 2006). Sınıf 1 integronun yapısında bir 5'-3' korunmuş segment ve bir de değişken bölge vardır. 5' korunmuş ucu, gen kasetlerinin eklenip çıkartılması için gerekli enzimleri kodlayan integras genini (*intI1*), rekombinasyon bölgesini (*attI*) ve promotörü içermektedir. 3' korunmuş ucu ise, sülfonamidlere direnci kodlayan *sulI* genini, kuaterner amonyum bileşikleri içeren antiseptiklere toleransı kodlayan *qacE $\Delta$ 1* genini ve işlevi bilinmeyen bir açık okuma çerçevesi *orf5*'i içermektedir. Sınıf 1 integronlar esas olarak *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Burkholderia*, *Enterobacterales*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* ve *Vibrio* gibi gram negatif bakterilerde raporlanmıştır (Brooke, 2012; Domingues ve ark., 2012; Huang ve ark., 2015).

Sınıf 2 integronlar, *Tn7* türevleri ile ilişkili bulunmuş olup, trimetoprime direnç sağlayan *dfrA*, streptotrisine direnç sağlayan *sat2*, spektinomisin ve streptomisine direnç sağlayan *aadA1* gibi gen kasetlerini taşımaktadır (Çolakoğlu ve ark., 2010). Antibiyotik direncinin taşındığı gen kasetlerinin çoğu sınıf 1 integron içerisinde bulunurken, sınıf 2 integron daha az sayıda gen kaseti içermektedir. Bu farklılık, sınıf 2 integronda integrasyonu kodlayan genin kodon 179 (ochre 179) bölgesinde non-sense mutasyon içermesi, doğal baskılayıcıların etkisi veya başka bir integrasyonun varlığı gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir (Mazel, 2006).

Sınıf 3 integronlarının henüz karakterize edilmemiş plazmidlere yerleştirilmiş bir transpozonda yer aldığı düşünülmektedir. Sınıf 4 ve Sınıf 5 mobil integron sınıfı ise *Vibrio* türlerinde trimetoprim direncinin gelişiminde rol oynamaları vasıtasıyla tanımlanmıştır (Mazel, 2006).

Kromozomal integronlar, *V. cholerae* genomunda keşfedilmiştir. Kromozomal integronlar, mobil integronların integrasyonları ile ilişkili spesifik bir integrasyona sahipken hareketli DNA elemanları ile ilişkili değildir. Genellikle antimikrobiyal dirençle ilgisi olmayan değişken sayıda gen kaseti taşıyabilmektedir. Bu gen kasetleri esas olarak patojenitedeki rolleri aracılığıyla karakterize edilmiş olsalar da çoğunluğunun işlevi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Escudero ve ark., 2015).

Sınıf 1 integronlara ek olarak ekleme dizisi ortak bölge (ISCR) gibi diğer mobil elementler de *sul* genleriyle ilişkilidir. SXT'nin barındırdığı direnç genleri, transpozon benzeri bir yapıya gömülüdür ve dirençten sorumlu genler arasında bulunan *sul2* geni ISCR2 geninin hemen yanında yer almaktadır. Bu da *sul2* genlerinin *S. maltophilia*'da türler arası transfer edilebilmesine olanak sağlamaktadır (Toleman ve ark., 2007).

### **2.6.3. Aminoglikozid Direnci**

Aminoglikozid modifiye edici enzimlerin varlığı, çoklu ilaç dirençli eflüks pompaları (SmeABC, SmeYZ, SmeOP-TolCsm ve MacABCsm) ve dış membran protein değişiklikleri sebebiyle sıcaklığa bağlı değişiklikler, *S. maltophilia*'da

aminoglikozid direncine yol açan mekanizmalardandır. Ayrıca iki proteazın (*clpA* ve *htpX*), *S. maltophilia*'nin intrinsek aminoglikozid direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Brooke, 2021; Looney ve ark., 2009; Wang ve ark., 2017).

#### 2.6.4. Kinolon Direnci

*Stenotrophomonas maltophilia*'nin kinolonlara direnci, giraz ve topoizomerez IV'ü kinolonlardan koruyan kromozomal olarak kodlanmış bir *qnr* geni (*Smqnr*), çoklu ilaç dirençli efluks pompaları ve azalmış dış membran geçirgenliği ile ilişkilidir (Chang ve ark., 2015; Looney ve ark., 2009). *S. maltophilia*'da kazanılmış kinolon direncinin en yaygın nedeni, SmeDEF'nin en önemli rolü oynadığı çoklu ilaç dirençli efluks pompalarının (*SmeIJK*, *SmeABC* ve *SmeVWX*) aşırı üretilmesidir. *S. maltophilia*'nin klinik izolatlarında *SmeVWX*'in artmış ekspresyonunun, yüksek seviyeli kinolon direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (García-León ve ark., 2015; Wang ve ark., 2017).

#### 2.6.5. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) Direnci

*Stenotrophomonas maltophilia*'da SXT direnci, sınıf 1 integronları tarafından taşınan *sulI* geni ve ekleme dizisi ortak bölge (*ISCR*) elemanlarına bağlı olan *sul2* geni ile ilişkilendirilmektedir. Sınıf 1 integronlarda bulunan ve dihidrofolat redüktaz enzimini kodlayan *dfrA* gen kasetleri, TMP-SMX'e yüksek düzeyde direnç sağlamaktadır. Ayrıca SmeDEF, TolCsm ve SmeYZ efluks pompalarının da TMP-SMX direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chang ve ark., 2015; Hu ve ark., 2011; Wang ve ark., 2017).

### 2.7. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Günümüzde bakteri izolatlarına karşı antibiyotiklerin etkinliğini test etmek için disk difüzyon, agar dilüsyon, gradient difüzyon (E-test), sıvı dilüsyon yöntemleri ve otomatize test sistemleri kullanılmaktadır (Başustaoğlu ve ark., 2020). *S. maltophilia* için bunların tümü geçerli olsa da genel olarak, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) saptanmasını sağlayan sıvı mikrodilüsyon testleri veya E-test tercih edilmektedir. Antibiyotik duyarlılık testlerinin çalışılmasında ve

raporlanmasında esas olarak Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) standartları kullanılsa da Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kılavuzlarından da yararlanılabilmektedir (CLSI, 2021; EUCAST, 2023; Turnidge, 2015). Ancak *S. maltophilia* izolatları için kullanılan in-vitro antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin karşılaştırılması ve antibiyogram test sonuçlarının yorumlanması konularındaki tartışmalar devam etmektedir.

EUCAST tarafından 2012 yılında *S. maltophilia* için yayınlanan dökümanda, kullanılan antibiyotik duyarlılık testlerinde zorluklar yaşandığı belirtilmektedir. Test sonuçlarının yorumlanmasının, inkübasyon sıcaklığı, kültür ortamı ve uygulanan yöntemler (agar dilüsyon, sıvı mikrodilüsyon, disk difüzyon ve gradient test) gibi farklı faktörlerden belirgin şekilde etkilenebileceği vurgulanmaktadır (EUCAST, 2012). Güncel EUCAST kılavuzunda sadece TMP-SMX için sınır değerler tanımlanmaktadır (Tablo 7). Bu kılavuza göre; referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldığında MİK değeri, üreme kontrol kuyucuğuna kıyasla üremenin yaklaşık %80'ini inhibe eden en düşük konsantrasyon olarak değerlendirilmelidir. Disk difüzyon veya gradient difüzyon yöntemleri kullanıldığında ise inhibisyon sınırı değerlendirilirken, inhibisyon zon kenarı görülebiliyorsa, inhibisyon bölgesi içindeki üreme göz ardı edilerek zon çapı okunmalıdır (EUCAST, 2023). 2019'da EUCAST, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarında 'S' ve 'I' duyarlılık kategorilerinin raporlanmasında, antibiyotik dozu, veriliş yolu ve ilaçların farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak enfeksiyon yerindeki doğal doz artışlarının açıklanmasını önermektedir. Eğer antibiyotik normalden yüksek dozlarda kullanıldığı zaman enfeksiyonların tedavisinde başarı sağlama olasılığı var ise o antibiyotik 'I' harfi ile gösterilerek 'artmış dozda duyarlı' olarak kategorize edilmelidir (EUCAST, 2019). SXT direnç oranlarının artması nedeniyle EUCAST tarafından 2020 yılında MİK duyarlılık sınır değeri 4 mg/L'den 0.001 mg/L'ye düşürülürken; zon çapı duyarlılık sınır değeri 16 mm'den 50 mm'ye çıkarılmıştır. Ayrıca sınır değerlerin bu şekilde değiştirildiği vahşi tip mikroorganizmalarda, sonucun hiçbir zaman 'Duyarlı, standart doz' olarak bildirilmemesi gerektiği, bunun yerine 'Duyarlı, yüksek doz' olarak bildirilebileceği belirtilmiştir (EUCAST, 2020). 2021 yılında, SXT yanı sıra sefiderozol antibiyotiği de kılavuza eklenmiş ancak sınır değerler verilmemiştir (EUCAST, 2021). Bununla

birlikte diğer ajanlarla elde edilen duyarlılık sonuçlarının tedavi yaklaşımlarına etkileri ile ilgili yeterli verilerin bulunmadığı da bilinmektedir.

CLSI kılavuzuna göre, *S. maltophilia*'da antibiyotik duyarlılık testleri için sıvı dilüsyon, agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. CLSI 2021 kılavuzunda, Tablo 7'de gösterildiği gibi TMP-SMX, levofloksasin, minosiklin ve sefiderokol için hem disk difüzyon hem de MİK duyarlılık sınır değerleri mevcuttur. Seftazidim, tikarsilin-klavulanat ve kloramfenikol için ise sadece MİK duyarlılık sınır değerleri belirtilmektedir (CLSI, 2021).

Rutin laboratuvarlarda *S. maltophilia* izolatlarında antibiyotik duyarlılık testlerinin EUCAST önerileri doğrultusunda çalışılması klinisyenleri kısıtlamaktadır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Test Standardizasyon çalışma grubu, her iki kılavuzdaki önerileri dikkate alarak bir 'kısıtlı antibiyogram' paneli hazırlamıştır. Bu panelde, *S. maltophilia* izolatlarında, tüm klinik örneklerde, A grubu olarak SXT, B grubu olarak da levofloksasin ve seftazidim önerilmektedir. A grubu öncelikli test ve rapor edilmesi gereken antibiyotikleri içerirken, B grubu öncelikli test edilip, kısıtlı rapor edilmesi gereken antibiyotikleri içermektedir (TMC-ADTS Kısıtlı Bildirim Tabloları, 2022).

*Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının duyarlılık test sonuçları, daima tanımlama sonuçları ile birlikte değerlendirilmeli; antibiyotik duyarlılık testlerinin çalışılması ve sonuçların rapor edilmesi esnasında Tablo 8'de gösterilen intrinsek direnç paterni de göz önünde bulundurulmalıdır (Abbott ve Peleg, 2015).

**Tablo 7.** *Stenotrophomonas maltophilia* için yayınlanan klinik sınır değerler (CLSI, 2021; EUCAST, 2023)

EUCAST 2023				CLSI 2021						
Antibiyotik	MİK sınır değerleri (mg/L)		Zon çapı sınır değerleri (mm)		MİK sınır değerleri (mg/L)			Zon çapı sınır değerleri (mm)		
	S ≤	R >	S ≥	R <	S ≤	I	R ≥	S ≥	I	R ≤
Sfiderokol	YK	YK	NOT <sup>A</sup>	NOT <sup>A</sup>	4	8	16	17	13-16	12
Trimetoprim-sulfametoksazol	0.001	4	50	16	2/38	-	4/76	16	11-15	10
Tikarsilin-klavulanat					16/2	32/2-64/2	128/2	-	-	-

Seftazidim					8	16	32	-	-	-
Minosiklin					4	8	16	19	15-18	14
Levofloksasin					2	4	8	17	14-16	13
Kloramfenikol					8	16	32	-	-	-

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu; YK: Yetersiz kanıt; S: Duyarlı; I: Orta Duyarlı; R: Dirençli  
A: Sefiderokol 30 µg disk için ≥20 mm zon çapları, S ≤2 mg/L olan PK-PD kırılma noktasının  
altındaki MİK değerlerine karşılık gelir; PK-PD: Farmakokinetik-Farmakodinamik

**Tablo 8.** *Stenotrophomonas maltophilia*'da doğal antibiyotik direnci (CLSI, 2021; EUCAST, 2023)

Antibiyotik	EUCAST ve CLSI
Ampisilin, Amoksasilin	R
Amoksisilin-klavulanat	R
Ampisilin-sulbaktam	R
Tikarsilin	R
Piperasilin	R
Piperasilin-tazobaktam	R
Seftriakson, Sefotaksim	R
Aztreonam	R
Ertapenem	R
İmipenem	R
Meropenem	R
Aminoglikozidler	R
Trimetoprim	R
Fosfomisin	R
Tetrasiklin	R*

R: Dirençli.

\*Doksisisiklin, minosiklin ve tigesikline intrensek direnç göstermez

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/152 numaralı karar ile 01.11.2023 tarihinde kabul edilmiştir.

#### 3.1. Bakterilerin İzolasyonu ve Tanımlanması

Çalışmaya 2017-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım üniteleri, klinik ve polikliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilmiş ve -80°C'de gliserollü skim milk stok besiyeri içinde stoklanmış halde bekletilen 100 *S. maltophilia* izolatu dahil edildi.

Stoktan çıkarılan ve çalışmaya dahil edilecek izolatlar, %5 koyun kanlı agar ve EMB agara pasajlandı. 37°C'de 24-48 saatlik inkübasyonu takiben üreyen koloniler, Gram boyanma özellikleri, koloni morfolojisi, oksidaz ve katalaz reaksiyonuna göre incelendi. Saf kültür halinde elde edilen mikroorganizmalar, konvansiyonel yöntemlere ilaveten BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize identifikasyon sistemi ile de tür düzeyinde tanımlanarak antibiyotik duyarlılıkları tekrar çalışıldı. Her hastadan izole edilen ilk *S. maltophilia* izolatu çalışmaya alındı.

#### 3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

*Stenotrophomonas maltophilia* olarak tanımlanan izolatların SXT, seftazidim ve levofloksasin antibiyotiklerinin duyarlılıkları, NMIC/ID-433 kartı kullanılarak BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlendi. SXT duyarlılığı, BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminin yanı sıra EUCAST tarafından belirtilen öneriler doğrultusunda, Kirby-Bauer yöntemine göre MHA kullanılarak standart disk difüzyon yöntemiyle de çalışıldı. (EUCAST, 2023). Saf kültür halinde %5 koyun kanlı agarda üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak, steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile MHA besiyeri üzerine plağın tüm alanına yaygın ekim yapıldı ve üretici firmadan sağlanan SXT 25 µg (Liofilchem, İtalya) antibiyotik diski plaklara yerleştirildi. 24 saatlik inkübasyon sonrası antibiyotik disklerinin etrafındaki

üremenin inhibe olduğu zon çapı, EUCAST önerileri doğrultusunda inhibisyon bölgesi içindeki üreme göz ardı edilerek cetvel ile ölçüldü. Antibiyotik duyarlılığı çalışılan izolatların SXT duyarlılık test sonuçları EUCAST 2023 kılavuzunda yer alan *S. maltophilia* klinik sınır değer tablosuna göre yorumlandı (EUCAST, 2023). Levofloksasin ve seftazidim için klinik sınır değerler EUCAST kılavuzunda bulunmamasına rağmen 2021 yılı CLSI önerileri doğrultusunda duyarlılık durumları değerlendirildi (CLSI, 2021).

### 3.3. Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması

#### 3.3.1. DNA İzolasyonu

Öncelikle -80°C'de stoklanan *S. maltophilia* izolatlarının %5 koyun kanlı agara pasajları yapıldı ve plaklar 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üremiş kolonilerden 3-5 koloni steril plastik öze ile toplandı ve içerisinde 1000 µl steril distile su bulunan ependorf tüplerine aktarıldı. Vorteks ile homojenizasyon yapıldı ve hazırlanan süspansiyon 8000 rpm devirde 3 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemine tabi tutuldu. İşlem sonunda süpernatant atıldı ve peletin üzerine 1000 µl steril distile su konuldu ve yıkama işlemi tekrar uygulandı. Bu yıkama işlemi üç defa tekrarlandı. Son yıkama işleminden sonra vorteksenerek 100°C'ye ayarlanmış ısı bloğu üzerinde 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Kaynatma işleminden sonra 10000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üste kalan süpernatant kısmından pellete değmeden 500 µL alınıp ayrı bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Böylece PZR işleminde kullanılacak kalıp DNA'lar elde edildi.

#### 3.3.2. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri

Çalışma izolatlarında, SXT direncine neden olduğu bilinen *sul1*, *sul2* ve integron ilişkili *intI1*, *intI2* gen bölgeleri, özgül primerler kullanılarak PZR yöntemiyle araştırıldı. Liyofilize haldeki primerler (Hydra Biyoteknoloji Ar-Ge, Türkiye) kullanım öncesinde steril distile su ile sulandırıldı. Kullanılan primer dizileri Tablo 9'da gösterilmiştir

**Tablo 9.** PZR'de kullanılan primer dizileri

Gen	Primer	Baz dizisi	Amplikon büyüklüğü	Kaynak
<i>intI1</i>	intI1-F	5'-CAGTGGACATAAGCCTGTTC-3'	160 bp	Dillon ve ark.,

	intI1-R	5'-CCCGAGGCATAGACTGTA-3'		2005
<i>intI2</i>	intI2-F	5'-CACGGATATGCGACAAAAAGGT-3'	788 bp	Dillon ve ark., 2005
	intI2-R	5'-GATGACAACGAGTGACGAAATG-3'		
<i>sul1</i>	sul1-F	5'-CGGCGTGGGCTACCTGAACG-3'	433 bp	Kern ve ark., 2002
	sul1-R	5'-GCCGATCGCGTGAAGTTCCG-3'		
<i>sul2</i>	sul2-F	5'-GCGCTCAAGGCAGATGGCATT-3'	293 bp	Kern ve ark., 2002
	sul2-R	5'-GCGTTTGATACCGGCACCCGT-3'		

### 3.3.3. PZR Uygulamaları

Amplifikasyonda kullanılan her bir reaksiyon karışımı, toplam hacim 225 µl olacak şekilde 0.2 mL'lik PZR tüpü içerisinde hazırlandı

- PZR 2X Taq Master Mix (Taq DNA polimeraz, dNTP'ler, Mg<sup>2+</sup> ve reaksiyon tamponu içerir): 125 µL
- Primerler (50 µMolar):
  - sul1-F: 1 µL
  - sul1-R: 1 µL
  - sul2-F: 1 µL
  - sul2-R: 1 µL
  - intI1-F: 1 µL
  - intI1-R: 1 µL
  - intI2-F: 1 µL
  - intI2-R: 1 µL
- Nükleaz içermeyen steril distile su: 98 µL
- Kalıp DNA: 1.25 µL

PZR için Veriti™ 96-Well Fast Thermal Cycler (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanıldı. Pozitif kontrol olarak *intI1*, *intI2*, *sul1*, *sul2* gen bölgelerini içerdiği dizi analizi ile doğrulanmış izolatlara ait DNA'lar; negatif kontrol olarak ise steril distile su kullanıldı.

PZR uygulamasında termal döngü cihazının amplifikasyon koşulları:

- 1) *sul1* ve *sul2* gen bölgelerinin amplifikasyonu için uygulanan PZR protokolü;
  - Başlangıç denatürasyonu: 95°C'de 6 dakika
  - 37 siklus:
    - 95°C'de, 30 saniye denatürasyon
    - 62°C'de, 45 saniye bağlanma
    - 72°C'de, 1 dakika uzama

- Son uzama: 72°C 7 dakika
- Bekleme: 4°C ∞
- 2) *intI1* ve *intI2* gen bölgelerinin amplifikasyonu için uygulanan PZR protokolü;  
Başlangıç denatürasyonu: 94°C'de, 4 dakika
- 35 siklus:
  - o 94°C'de, 1 dakika denatürasyon
  - o 56°C'de, 1 dakika bağlanma
  - o 72°C'de, 1 dakika uzama
- Son uzama: 72°C 10 dakika
- Bekleme: 4°C ∞

#### 3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

- Öncelikle 50X TAE (Tris-asetat EDTA) tamponundan 20 mL, steril distile sudan 980 mL alındı ve 1000 ml'lik 1X TAE tamponu hazırlandı.
- Sonrasında 100 mL 1X TAE tamponu içerisinde 1.5 gram agaroz mikrodalga fırında çözdürülerek %1.5 konsantrasyonluk agaroz jel hazırlandı, içerisine 5 µL SYBR Safe Jel Boyası (Hibrogen, Türkiye) eklendi ve karışım 20 dişli tarak yerleştirilmiş yükleme jel kalıbına döküldü. Jel donduktan sonra jelin içindeki tarak çıkarılarak elektroforez tankına yerleştirildi ve jelin üzerini kaplayacak şekilde 1X TAE tamponu eklendi.
- Moleküler ağırlık belirleyicisi olarak ortadaki kuyucuğa 7 µL 100 bp DNA Ladder (Hibrogen, Türkiye) yüklendi.
- PZR ürünlerinden 7 µL alınarak, 2 µL 6X DNA Loading Dye Blue (EcoTech Biotechnology, Türkiye) ile karıştırılıp geri kalan kuyucuklara yüklendi. İlk kuyucuğa pozitif kontrol konuldu.
- Yükleme işlemi tamamlandıktan sonra güç kaynağının elektrotları tanka bağlandı ve 100 Volt, 400 Amper, 60 dakika boyunca elektroforez işlemi gerçekleştirildi.
- İşlem sonrasında UV görüntüleme sisteminde sonuçlar incelendi. Tüm PZR uygulamalarında çalışmaya dahil edilen ve araştırılan gen bölgelerini taşıdığı bilinen pozitif kontrollerle karşılaştırma yapıldı. Pozitif kontrol izolatları ile aynı büyüklükte ve yeterli parlaklıkta gen bölgesine sahip sonuçlar pozitif

olarak kabul edildi. Kontaminasyon açısından negatif kontrolde bant oluşmamasına dikkat edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. İzolatların Genel Özellikleri

2017-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli klinik, poliklinik ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilen ve etken olarak kabul edilen 100 *S. maltophilia* izolatı incelendi. Çalışmaya dahil edilen örneklerin izole edildiği 100 hastanın, %62'si erkek, %38'i kadındı. Yaş aralığı incelendiğinde, hastaların %67'sinin 65 yaş ve üstünde, %33'ünün ise 65 yaş altında olduğu görüldü. İzolatların %33'ü yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan izole edilirken, %41'i kliniklerde yatan hastalardan, %26'sı ise poliklinik hastalarından izole edildi. Hastaların %72'sinin malignite, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, KOAH gibi tanılarla takip edildiği görüldü. Örnek türlerine bakıldığında, solunum yolu örnekleri, çalışmaya alınan izolatlar içinde %64'lük oranla en sık izole edilen grup olarak belirlendi. İkinci sırada ise %14 ile kan kültürü örnekleri yer aldı. *S. maltophilia* izole edilen örneklerin gönderildiği birimlere ve türlerine göre dağılımı Tablo 10 ve Tablo 11'de verildi.

**Tablo 10.** *Stenotrophomonas maltophilia* izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı

Birimler	Sayı (%)
<b>Yoğun Bakım Üniteleri</b>	<b>33</b>
Cerrahi YBÜ	5
KVC YBÜ	2
Anestezi YBÜ	25
Koroner YBÜ	1
<b>Klinikler</b>	<b>41</b>
Göğüs Hastalıkları	22
Kardiyoloji	3
Üroloji	7
Ortopedi	2
KBB	1
KVC	2
Kadın Hastalıkları ve Doğum	1
Dahiliye	3

<b>Poliklinikler</b>	<b>26</b>
Göğüs Hastalıkları	16
Üroloji	3
Dermatoloji	3
Plastik Cerrahi	1
Ortopedi	1
KBB	1
Kardiyoloji	1
<b>TOPLAM</b>	<b>100</b>

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KVC: Kardiyovasküler cerrahi, KBB: Kulak-burun-boğaz

**Tablo 11.** *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı

<b>Örnek Türleri</b>	<b>Sayı (%)</b>
Abse	2
Balgam	36
TAK	28
Kan	14
İdrar	7
Yara	12
Eklem Sıvısı	1
<b>TOPLAM</b>	<b>100</b>

TAK: Trakeal aspirat kültürü

#### 4.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

Çalışmaya dahil edilen 100 *S. maltophilia* izolatının, SXT, levofloksasin ve seftazidim duyarlılık oranları Tablo 12’de verildi.

**Tablo 12.** *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının seftazidim, levofloksasin ve SXT duyarlılık oranları

<b>Antibiyotik</b>	<b>Duyarlılık Oranı (%)</b>	
	<b>Otomatize Sistem</b>	<b>Disk Difüzyon</b>
Seftazidim	38	-
Levofloksasin	66	-
SXT	96	97

SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol



Duyarlı, yüksek dozda



Dirençli

**Şekil 1.** SXT diski kullanılarak zon çapları ölçülen izolatlar

Otomatize sistem sonuçlarına göre SXT dirençli bulunan dört izolatın üçünde seftazidim ve levofloksasin duyarlılığı saptanmazken, bir izolat hem seftazidime hem de levofloksasine duyarlı olarak değerlendirildi. Çalışılan izolatların 28'inin ise SXT, seftazidim ve levofloksasinin her üçüne karşı da duyarlı olduğu gözlemlendi.

#### 4.3. Direnç Genlerinin Araştırılması

Çalışmaya dahil edilen izolatların SXT için duyarlılık test sonuçları ile direnç genlerinin varlığına ait sonuçlar Tablo 13'te gösterildi. SXT dirençli ve/veya direnç geni pozitifliği bulunan altı izolatın saptandığı hastaların özellikleri ve izolatların antibiyotik duyarlılık durumları ise Tablo 14'te verildi.

**Tablo 13.** *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının duyarlılık test sonuçları ve direnç genleri

İzolat no	SXT		Direnç Genleri			
	Disk Difüzyon	Otomatize Sistem	<i>sul1</i>	<i>sul2</i>	<i>int11</i>	<i>int12</i>
1	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
2	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
3	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
4	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
5	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
6	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
7	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
8	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-

9	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
10	<b>Dirençli</b>	<b>Dirençli</b>	-	-	-	-
11	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
12	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
13	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
14	<b>Dirençli</b>	<b>Dirençli</b>	+	-	+	-
15	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
16	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
17	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
18	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
19	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
20	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
21	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
22	<b>Duyarlı, yüksek dozda</b>	<b>Dirençli</b>	-	-	-	-
23	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
24	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
25	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
26	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
27	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
28	<b>Duyarlı, yüksek dozda</b>	<b>Duyarlı, yüksek dozda</b>	-	+	-	-
29	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
30	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
31	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
32	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
33	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
34	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
35	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
36	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
37	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
38	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
39	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
40	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
41	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
42	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
43	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
44	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-



81	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
82	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
83	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
84	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
85	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
86	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
87	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
88	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
89	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
90	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
91	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
92	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
93	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
94	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
95	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
96	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
97	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
98	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
99	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-
100	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda	-	-	-	-

**Tablo 14.** SXT dirençli ve/veya direnç geni pozitifliği bulunan izolatların saptandığı hastaların özellikleri ve antibiyotik duyarlılık durumları

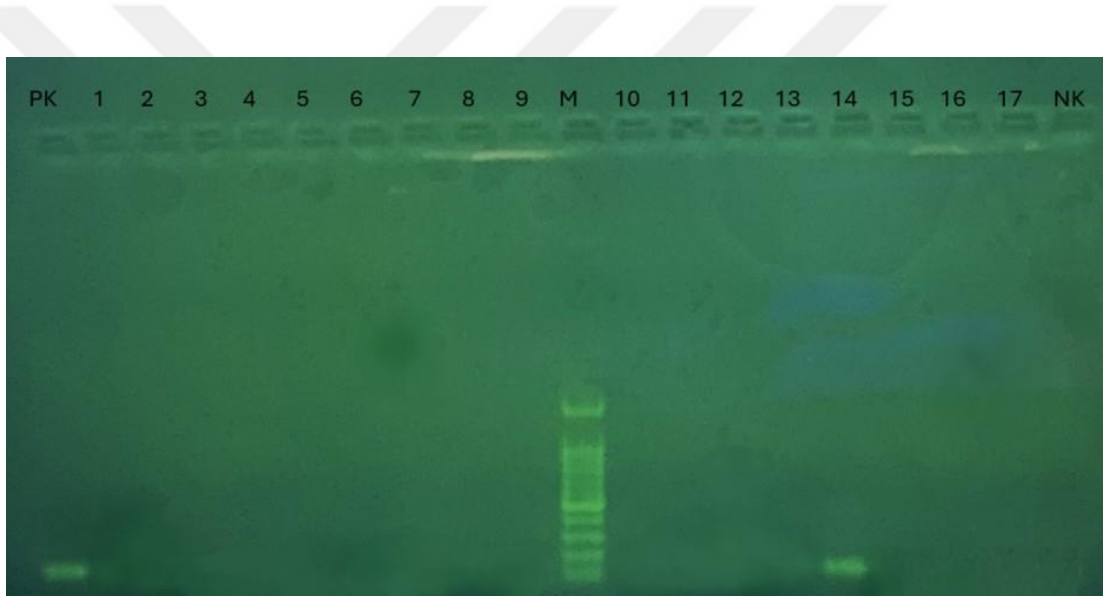
İzolat no	Özellikler					Antibiyotikler			Direnç genleri			
	Hastanın yaşı	Hastanın cinsiyeti	Hastada ek hastalık varlığı	Numune türü	Gönderildiği Birim	SXT	CAZ	LEV	sul 1	sul 2	int 1	int 2
10	80	Kadın	DM, HT	Yara	Klinik	R	I/R	I/R	-	-	-	-
14	72	Kadın	KOAH, BY, KY	Balgam	Klinik	R	I/R	I/R	+	-	+	-
22	92	Erkek	HT, SVH	TAK	YBÜ	R	I/R	I/R	-	-	-	-
28	88	Erkek	BY	Balgam	YBÜ	S, yüksek dozda	S	I/R	-	+	-	-
60	46	Kadın	Nefrolitiazis	İdrar	Poliklinik	S, yüksek dozda	I/R	I/R	+	-	-	-

78	68	Erkek	BY	İdrar	Klinik	R	S	S	+	-	+	-
----	----	-------	----	-------	--------	---	---	---	---	---	---	---

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, BY: Böbrek yetmezliği, KY: Kalp yetmezliği, SVH: Serebrovasküler hastalık, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TAK: Trakeal aspirat kültürü, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SXT: Trimetoprim-sülfametaksazol, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli

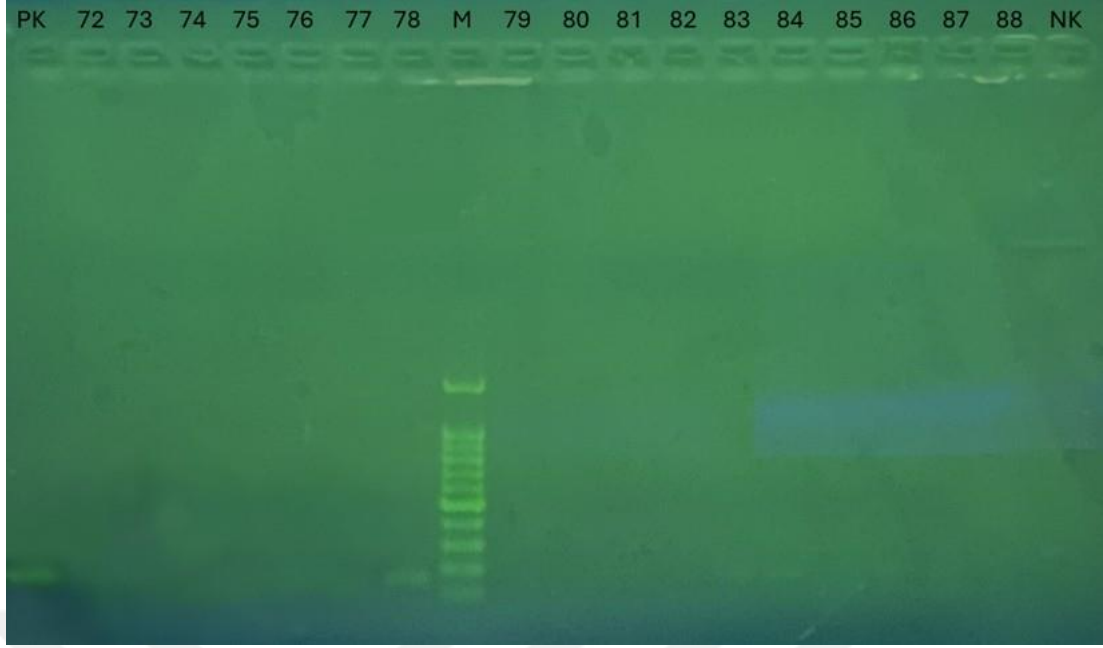
#### 4.3.1. İntegron İlişkili *intI1* ve *intI2* Genlerinin Varlığı

Çalışma izolatlarının iki farklı sınıf integron ile ilişkili *intI1* ve *intI2* integraz genleri açısından taranması sonucunda SXT dirençli iki izolatta *intI1* geni için 160 bp büyüklüğünde bant saptanırken, tüm izolatlar *intI2* açısından negatif bulundu (Şekil 2 ve Şekil 3).



M: Moleküler belirteç (100 bp), NK: Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol

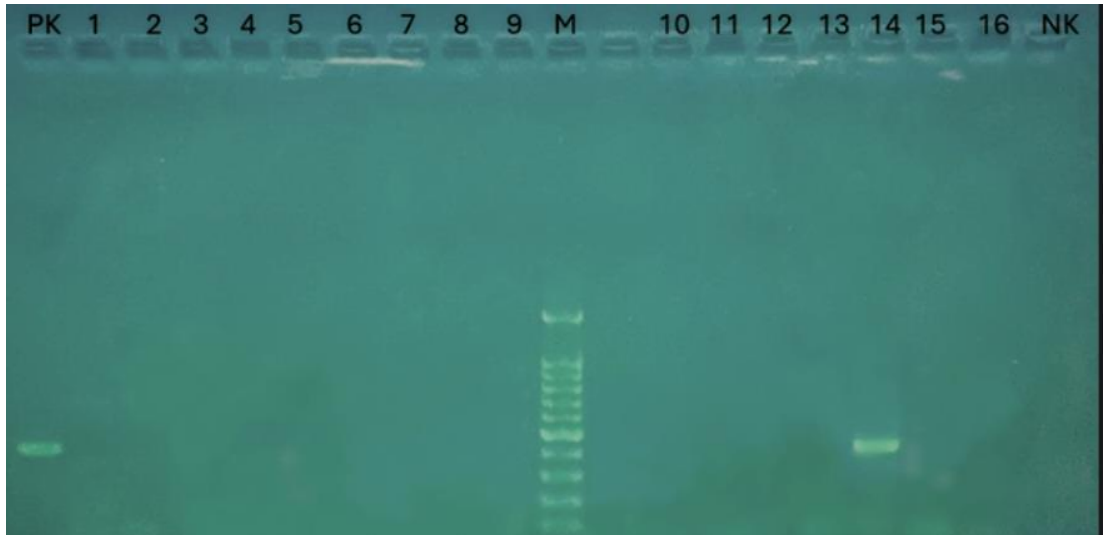
**Şekil 2.** 1-17 nolu izolatların *intI1* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 14 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.



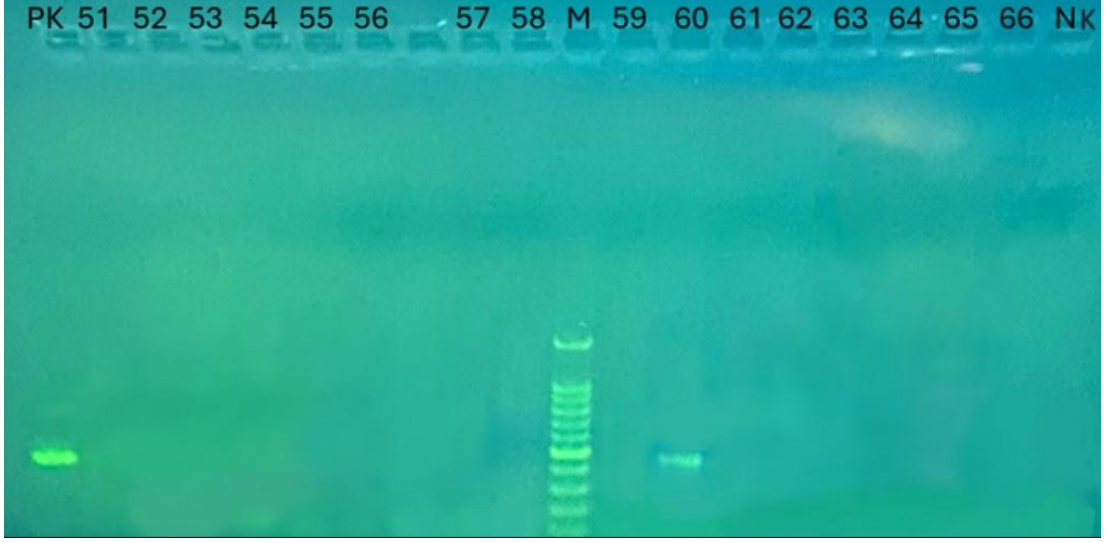
**Şekil 3.** 72-88 nolu izolatların *int11* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 78 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.

#### 4.3.2. *sul1* ve *sul2* Direnç Genlerinin Varlığı

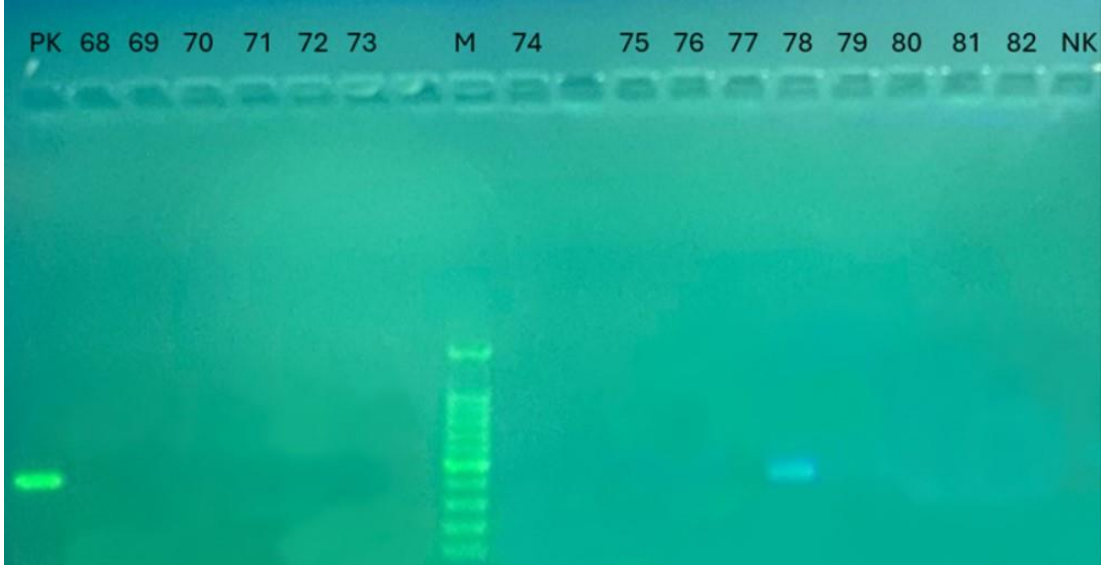
Çalışma izolatlarının *sul1* ve *sul2* direnç genleri açısından taranması sonucunda ikisi SXT dirençli toplam üç izolatta *sul1* geni için 433 bp büyüklüğünde, SXT duyarlı bir izolatta ise *sul2* geni için 293 bp büyüklüğünde pozitif bant saptandı (Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7).



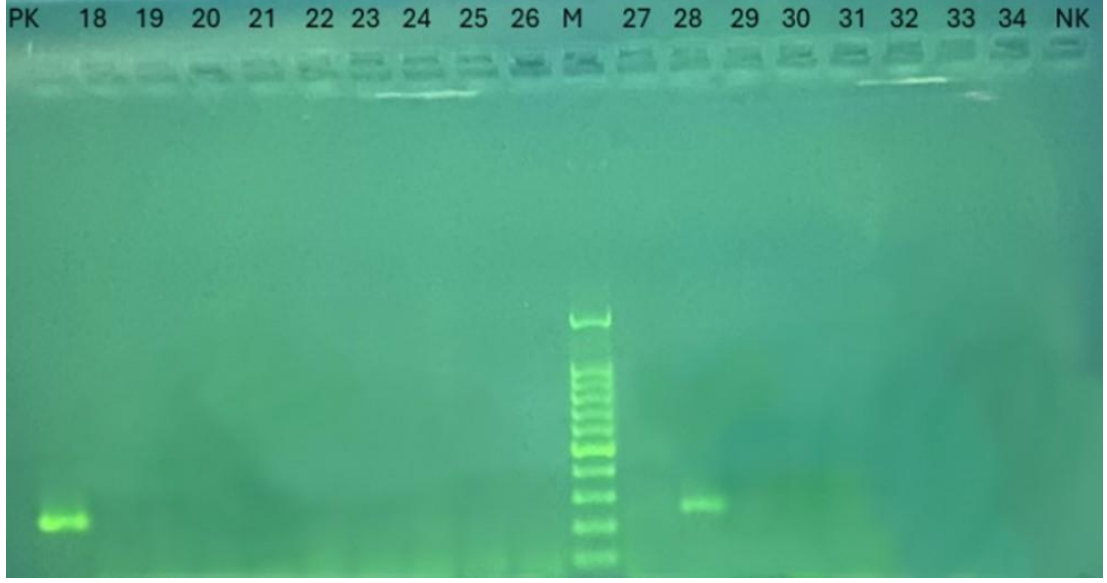
**Şekil 4.** 1-17 nolu izolatların *sul1* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 14 numaralı izolatta pozitif bant saptandı



**Şekil 5.** 51-66 nolu izolatların *sulI* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 60 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.



**Şekil 6.** 68-82 nolu izolatların *sulI* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 78 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.



**Şekil 7.** 18-34 nolu izolatların *sul2* primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 28 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.

## 5. TARTIŞMA

*Stenotrophomonas maltophilia*, genellikle çevresel kaynaklı, çok ilaca dirençli, fırsatçı bir patojendir. Nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonların artan sıklığı, bu bakterinin küresel düzeyde giderek daha fazla önem kazanmasına neden olmaktadır (Brooke, 2012).

*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları için bildirilen risk faktörleri arasında hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitelerinde yatış, kronik solunum yolu hastalıkları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, maligniteler, immünsüpresif tedavi, mekanik ventilasyon ve kateter girişimleri yer almaktadır (Al-Anazi ve Al-Jasser, 2014). *S. maltophilia*, risk popülasyonuna sahip hastaların yer aldığı YBÜ ve kliniklerde takip edilen hastalarda, genel popülasyona göre daha sık izole edilmektedir. Avrupa’da SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında, 24 üniversite hastanesinden toplanan 154 *S. maltophilia* izolatının değerlendirildiği bir çalışmada, izolatların 64’ünün yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde Mendes ve ark.’nın çalışmasında %60.8 oranla, Güzelant ve ark.’nın çalışmasında %51.9 oranla, Hazırolan ve ark.’nın çalışmasında ise %37’lik oranla, en sık *S. maltophilia* izole edilen birimlerin, yoğun bakım üniteleri olduğu bildirilmiştir (Güzelant ve ark., 2014; Hazırolan ve ark., 2015; Mendes ve ark., 2020; Schmitz ve ark., 2000). Çaycı ve ark.’nın çalışmasında ise farklı olarak dahiliye klinikleri en sık *S. maltophilia* izolasyonu görülen birimler olurken, yoğun bakım üniteleri ikinci sıklıkta yer almaktadır (Çaycı ve ark., 2013). Benzer şekilde Türk Dağı ve ark.’nın yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitelerindeki üremenin pediatri kliniğinden sonra ikinci sıklıkta olduğu, Şen ve ark.’nın yaptığı çalışmada izolatların %62.4’ünün klinikte yatan, %28.7’sinin ise yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalardan izole edildiği bildirilmiştir (Şen ve ark., 2017; Türk Dağı ve ark., 2011). Gajdács ve Urbán ise yaptıkları çalışmada izolatların çoğunluğunun dahili klinikler başta olmak üzere kliniklerde yatan hastalardan; daha sonra yoğun bakım üniterindeki hastalardan izole edildiğini belirtmişlerdir (Gajdács ve Urbán, 2020). Bizim çalışmamızda da izolatların %41’i başta göğüs hastalıkları kliniği olmak üzere kliniklerde tedavi gören hastalardan, %33’ü ise yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Bu hastaların hastanede yatış sürelerinin uzun olması, geniş spektrumlu antibiyotik

kullanımı, kateterizasyon gibi risk faktörleri taşımaları, *S. maltophilia* enfeksiyonları için predispozan etkenler olarak düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, *S. maltophilia* izolasyonunun poliklinik hastalarında da saptandığı ve oranların %4.5-21 arasında değiştiği belirtilmiştir. (Arabacı ve ark., 2019; Güzelant ve ark., 2014; Hazırolan ve ark., 2015). Bizim çalışma izolatlarımızın da %26'sı, poliklinik hastalarının numunelerinden izole edilmiştir. Bu hastalarda bulunan altta yatan kronik hastalık veya malignite öyküsü gibi faktörlerin, enfeksiyon gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, poliklinik hastalarında *S. maltophilia* izolasyonunun daha sık gözlenmesi, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda artışa işaret edebileceğinden, konuyla ilgili olarak çok merkezli araştırmaların yapılması önerilmektedir.

*Stenotrophomonas maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonlarda, ileri yaş olası risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Insuwanno ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, *S. maltophilia* izole edilen 100 hastanın yaş ortalamasının 66 olduğu belirtilmiştir (Insuwanno ve ark., 2020). Bahçeci ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 149 örnek çalışmaya dahil edilmiş ve yaş ortalaması  $68 \pm 3.6$  yıl olarak raporlanmıştır (Bahçeci ve ark., 2021). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların da %67'si 65 yaş ve üzerinde olup, yaş ortalaması  $68 \pm 16.4$  yıl olarak saptanmıştır. Bu durum ileri yaştaki hasta grubunun genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış ve altta yatan hastalığı olan kişilerden oluşması ile açıklanabilir.

*Stenotrophomonas maltophilia* ile ilişkili enfeksiyonlar arasında başta alt solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi bulunmakla birlikte, nadiren yumuşak doku enfeksiyonları, selülit, mastoidit, menenjit, peritonit, kemik ve eklem enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, konjonktivit gibi klinik tablolar da yer almaktadır (Gajdacs ve Urbán, 2019). Biyofilm oluşturma özelliği nedeniyle sıklıkla hastanede yatan hastaların solunum yollarında kolonize olan bakteri, daha sonra bu bölgede enfeksiyon geliştirebilmektedir (Chawla ve ark., 2014). Literatürde, *S. maltophilia*'nın en sık solunum yolu örneklerinden izole edildiği bildirilmektedir (Bahçeci ve ark., 2021; Gales ve ark., 2001; Gales ve ark. 2019; Hazırolan ve ark., 2015; Jones ve ark., 2022; Morsi ve ark., 2016; Şen ve ark., 2017). SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı tarafından yapılan bir araştırmada, *S. maltophilia*'nın solunum yolu örneklerinden sonra kan kültürlerinden izole edildiği

raporlanmıştır (Gales ve ark., 2001). Benzer şekilde Tayvan'da yapılan çok merkezli bir srveyans çalışmasında, izolatların %67.9'unun solunum yolu, %12.7'sinin ise kan kültürü örneklerinden izole edildiği; Macaristan'da bir niversite hastanesinde yapılan 10 yıllık bir değerlendirmede, solunum yolu örneklerinin %70.9'luk oran ile en yüksek payı oluşturduğu, kan kültürü örneklerinin ise %21.4'lk oran ile ikinci sırada kaldığı bildirilmiştir (Gajdcs ve Urbn, 2020; Wu ve ark., 2012). Ülkemizde, Bilgin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 276 *S. maltophilia* izolatının %53.6'sının alt solunum yolu örneklerinden, %18.1'inin kan kltrlerinden izole edildiği belirtilmiştir (Bilgin ve ark., 2022). Bizim alışmamızda da literatüre benzer şekilde *S. maltophilia* izolatlarının %64' solunum yolu, %14' kan kültürü örneklerinden izole edilmiştir. Bunları sırasıyla yara yeri, apse, idrar ve eklem sıvısı örnekleri izlemiştir.

*Stenotrophomonas maltophilia*,  $\beta$ -laktam antibiyotikler, sefalosporinler, makrolidler, aminoglikozitler ve karbapenemler dahil olmak üzere geniş bir antibiyotik direnç profiline sahiptir. Bu durum, tedavi seçeneklerini sınırlamakta, uygun antibiyotik rejimi belirlemeyi zorlaştırmaktadır (Chang ve ark., 2015). *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle tercih edilen ilaç, düşük direnç oranları sebebiyle TMP-SMX olmaktadır. Ancak bu ajana karşı giderek artan bir direnç geliştiği bildirilmektedir (Brooke, 2021).

Bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerinin laboratuvarlarda kullanılan yöntemlere ve farklı coğrafi bölgelere göre, hatta aynı bölge içinde farklı zamanlarda bile değişkenlikler gösterebildiği bilinmektedir. SENTRY Antimikrobiyal Srveyans Programı kapsamında yayınlanan bir raporda 2001 ve 2004 yılları arasında dünya çapında çeşitli enfeksiyon bölgelerinden izole edilen *S. maltophila* izolatları için TMP-SMX duyarlılık oranı %97 olarak kaydedilmiştir. Levofloksasin ve seftazidim için duyarlılık oranları ise sırasıyla, %86.9 ve %52.4 olarak belirtilmiştir (Gales ve ark., 2006). Yine bu program dahilinde 2009 ve 2012 yılları arasındaki sonuçların yayımlandığı bir çalışmada, *S. maltophilia* izolatlarının ABD ve Avrupa bölgelerinde TMP-SMX'e duyarlılık oranları sırasıyla %94.2, %96.3; levofloksasin duyarlılık oranları %75.1, %83.8; seftazidim duyarlılık oranları ise %36.8, %30.5 olarak raporlanmıştır (Sader ve ark., 2014). SENTRY Programına kayıtlı hastanelerden 1997 ile 2016 yılları arasında toplam 6467 *S. maltophilia* izolatının değerlendirildiği

başka bir çalışmada ise, TMP-SMX duyarlılık oranları, Asya-Pasifik, Latin Amerika, Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde sırasıyla %94.1, %94.7, %96.3 ve %96.9 olarak belirtilmiştir. 2013-2016 döneminde elde edilen oranlar 1997-2001 yılları ile karşılaştırıldığında, TMP-SMX duyarlılık oranları Asya-Pasifik'te %91.9'dan %93.5'e, Avrupa'da %91.1'den %96.5'e yükselirken, Latin Amerika'da %96.9'dan %91.5'e, Kuzey Amerika'da ise %96.2'den %95.8'e düşüş göstermiştir. Levofloksasin duyarlılık oranlarının coğrafi bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği ve %78.7-87.8 arasında değiştiği belirtilmiştir (Gales ve ark., 2019). Batı Avrupa, Doğu Avrupa ve ABD'de 2016-2019 yıllarını kapsayan ve 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, 121 farklı hastanede pnömoni nedeniyle yatışı yapılan hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen bakteriler arasında, *S. maltophilia* %4.7'lik oranla en sık izole edilen ilk sekiz mikroorganizma arasında yer almıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılık oranları Batı Avrupa, Doğu Avrupa ve ABD'de sırasıyla, TMP-SMX için %96.4, %94.3, %94; levofloksasin için %83.7, %84, %74.5; seftazidim için ise %14.3, %16, %18.1 olarak belirtilmiştir (Sader ve ark., 2021).

*Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon, E-test, disk difüzyon veya otomatize sistem gibi çeşitli yöntemlerin kullanıldığı, farklı ülkelerde yayınlanan çalışmalarda bildirilmiştir. TMP-SMX duyarlılıklarının %84.8-99, levofloksasin duyarlılıklarının %66.9-95.2 ve seftazidim duyarlılıklarının da %14.3-55 arasında değiştiği belirtilmiştir (Alcaraz ve ark., 2018; Arabacı ve ark., 2019; Bahçeci ve ark., 2021; Bostanghadiri ve ark., 2021; Gales ve ark., 2006; Gales ve ark. 2019; Gajdác ve Urbán, 2020; Güzelant ve ark., 2014; Jones ve ark., 2022; Kandemir ve ark., 2016; Sader ve ark., 2014; Sader ve ark., 2021; Şen ve ark., 2017; Türk Dağı ve ark., 2011; Usta ve ark., 2015; Zhanel ve ark., 2013). Ülkemizde yapılan, *S. maltophilia* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının çalışmamıza benzer şekilde otomatize identifikasyon sistemlerine ve/veya disk difüzyon yöntemlerine göre değerlendirildiği farklı çalışmalarda, duyarlılık oranları TMP-SMX, levofloksasin ve seftazidim için sırasıyla, Arabacı ve ark. tarafından %88.6, %85, %30; Bahçeci ve ark. tarafından %88, %94, %55; Güzelant ve ark. tarafından %84.8, %76.2, %22.3; Kandemir ve ark. tarafından %90.5, %77.3, %22.6; Şen ve ark. tarafından %99, %85.7, %30.8; Türk Dağı ve ark. tarafından ise %90, %80, %22 olarak bildirilmiştir. (Arabacı ve ark., 2019; Bahçeci ve ark., 2021; Güzelant ve ark., 2014; Kandemir ve

ark., 2016; Şen ve ark., 2017; Türk Dağı ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da TMP-SMX ve seftazidim antibiyotiklerinin duyarlılık oranları hem ülkemiz hem de dünya verilerine benzer şekilde, sırasıyla %96 ve %38 olarak saptanmıştır. Ancak levofloksasin için saptadığımız %66 duyarlılık oranının literatür verilerinden düşük olduğu görülmüştür. Antibiyotik duyarlılık profilleri; laboratuvarlarda kullanılan yöntemlere, hastanelerde uygulanan tedavi protokollerine, bölgesel ve zamansal değişimlere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle laboratuvarların kümülatif antibiyotik duyarlılık verilerini takip etmeleri, antibiyotik direncinin izlenmesinde, kontrol altına alınmasında ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesinde oldukça önemlidir.

Son yıllarda antimikrobiyal ajanlara karşı gözlenen direnç artışının, küresel bir sorun haline geldiği bilinmektedir. Özellikle çoklu antimikrobiyal ilaç direncinin genetik transfer mekanizmaları aracılığı ile bakteriler arasında hızla yayılması, yeni direnç mutasyonlarının ortaya çıkması ve kromozomal direnç genlerinin ekspresyonunu düzenleyen genlerde mutasyonların görülmesi, ilaç direncindeki hızlı artışın başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır (Hasdemir, 2014). Antimikrobiyal ilaç direnci sorunu ile mücadelede, dirence neden olan mekanizmaların hızlı ve doğru şekilde saptanması oldukça önemlidir. Direnç çoğunlukla genetik temele dayanmaktadır. Bu nedenle direncin doğrudan saptanmasında moleküler yöntemler tercih edilmekte ve mikroorganizmaların genetik materyalleri kullanılarak dirence neden olan genlerin ya da genlerde meydana gelen mutasyonların tespit edilmesi hedeflenmektedir. PZR temelli yöntemler, bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. *S. maltophilia*'nın antibiyotiklere duyarlılığının azalması hem intrensek direnç faktörlerine hem de integronlar ve plazmitler gibi horizontal gen transferi yoluyla direnç genlerinin kazanılmasına bağlıdır (Sánchez, 2015). *Sul* genlerinin SXT direncine katkıda bulunduğu ve sınıf 1 integronlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kuzey Hindistan'da Kaur ve ark. tarafından yapılan çalışmada üçüncü basamak bir hastanede 106 klinik izolat arasında SXT dirençli 24 izolatın 10 tanesinin *sul1*, 12 tanesinin *sul2* geni taşıdığı, iki tanesinin ise *sul1* ve *sul2* genlerini birlikte içerdiği bildirilmiştir. Dokuz izolatta *intI1* geni saptandığı ve bunların beş tanesinde hem SXT direnci hem de *sul1* geni pozitifliğinin bulunduğu rapor edilmiştir (Kaur ve ark., 2015). Chung ve ark. tarafından Kore'deki 10 üniversite hastanesinden 252 klinik *S. maltophilia* izolatı toplanarak yapılan çalışmada, SXT'ye dirençli 32 izolatın

23'ünde (%72) *sul1* geni tespit edilmiştir. Ayrıca bu geni barındıran 23 izolatın 15'inin (%65) sınıf 1 integronlarla ilişkili *intI1* geni de içerdiği raporlanmıştır. İzolatların hiçbirinde *sul2* ve *sul3* genleri tespit edilememiştir. Aynı çalışmada *sul1* geninin, *S. maltophilia*'da gözlemlenen SXT direncinde önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Chung ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SXT dirençli iki izolatta hem *sul1* hem de *intI1* genleri birlikte saptanmıştır. Bu nedenle *sul1* geninin sınıf 1 integronlarla ilişkili olabileceği düşünülmüş ve *S. maltophilia* izolatlarında SXT direncinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Hu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, Çin'de 31 hastaneden izole edilen 102 *S. maltophilia* izolatının 66'sında *intI1* geninin pozitif bulunduğu ve bunların 29 tanesinin SXT'ye dirençli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca izolatların 52'sinin *sul1* geni içerdiği ve bunların 27'sinin SXT'ye duyarlı olduğu belirtilmiştir. SXT'ye dirençli bulunan 13 izolatın ise *sul2* geni içerdiği saptanmıştır (Hu ve ark., 2011).

Mısır'da yapılan bir çalışmada, 32 *S. maltophilia* izolatı arasında SXT'ye dirençli 12 izolatın tümünün *sul1* geni ve sınıf 1 integron içerdiği, bu 12 izolatın bir tanesinde ek olarak *sul2* geni saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca SXT'ye duyarlı 20 izolattan ikisinin *sul1* geni, birinin ise sınıf 1 integron için pozitif PZR sonucu verdiği belirtilmiştir (Morsi ve ark., 2016). Yine Mısır'da yapılan farklı bir çalışmada 100 *S. maltophilia* klinik izolatı arasında SXT dirençli 16 izolatın tamamında *sul1* geni ve sınıf 1 integron varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca dirençli izolatların altısında *sul2* geni saptanmıştır. SXT'ye duyarlı 84 izolatın 15'inde *sul1* geni, 16'sında ise sınıf 1 integron varlığı ile ilişkili gen bölgesi tespit edilirken, bu 84 izolatın hiçbirinde *sul2* geni bulunamamıştır (Elsheredy ve ark., 2021).

Güneybatı İran'da 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada, farklı klinik örneklerden elde edilen ve tümü SXT'ye duyarlı bulunan 44 *S. maltophilia* izolatının 24'ünde (%54.5) *intI1* geni tespit edildiği, *sul1* geninin 16 izolatta (%36.4), *sul2* geninin ise 15 izolatta (%34.1) pozitif bulunduğu belirtilmiştir. Dokuz izolatta (%20.5) *sul1* ve *sul2* genleri birlikte tespit edilmiştir. Ayrıca *intI1* geni bulunmayan üç izolatın *sul1* geni taşıdığı ifade edilmiştir. Çalışmada izolatların hiçbirinde SXT'ye karşı direnç saptanmasa da SXT direncine

bakılmaksızın *sul1* geninin, *sul2* geninden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu raporlanmıştır (Ebrahim-Saraie ve ark., 2019).

Mendes ve ark.'nın, Brezilya'da 106 *S. maltophilia* izolatu ile yaptıkları çalışmada, 14 izolatta (%13.2) *sul1* geni tespit edilmiş, bu izolatların dokuz tanesinin SXT'ye dirençli, beş tanesinin SXT'ye duyarlı olduğu belirlenmiştir. İzolatların 21 tanesinde (%19.8) *int1* geni saptanmış, bu izolatların yine dokuzunun SXT'ye dirençli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *int1* geni bulunan 21 izolatın yedi tanesinin *sul1* geni de taşıdığı belirtilmiştir. Yalnızca bir izolatın *sul2* geni taşıdığı ve bu izolatın SXT'ye dirençli olduğu rapor edilmiştir (Mendes ve ark., 2020).

Baseri ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada, 117 *S. maltophilia* izolatu arasında en yaygın saptanan direnç genlerinin *sul1* (%55.1) ve *int1* (%22.3) olduğu bulunmuştur. İzolatların hiçbirinde *int2* genine rastlanmamıştır. Çalışmada SXT direncinin 12 izolatta (%10.2) saptandığı ve direnç geni taşıyan çoğu izolatta SXT direncinin gözlemlendiği belirtilmiştir. Ancak direnç geni taşıyan bazı izolatların SXT'ye duyarlı olduğu vurgulanmıştır (Baseri ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da SXT'ye duyarlı bulunan bir izolatta *sul1* genine ve yine SXT'ye duyarlı bulunan başka bir izolatta *sul2* genine rastlanmıştır. Çok sayıda yapılan farklı çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da sadece SXT'ye dirençli izolatlarda değil SXT'ye duyarlı izolatlarda da *sul* genlerinin bulunabileceği gösterilmiştir (Baseri ve ark., 2021; Ebrahim-Saraie ve ark., 2019; Elsheredy ve ark., 2021; Hu ve ark., 2011; Mendes ve ark., 2020; Morsi ve ark., 2016). Bu durum *sul* genlerinin varlığının tek başına direnci kesin olarak ifade etmediğini düşündürmekte ve moleküler yöntemler ile elde edilen sonuçların antibiyogram sonuçları ile birlikte analiz edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Ülkemizdeki yayınlara bakıldığında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Özkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada SXT'ye dirençli 32 *S. maltophilia* izolatının bir tanesinde hem sınıf I integron gen kaseti hem de *sul1* geni tespit edilmiş, kalan 31 izolatta ise SXT direncinin başka mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca sınıf I integron gen kaseti ve *sul1* geni birlikteliğinin, *S. maltophilia*'da çoklu antibiyotik direncinin gelişmesine sebep olabileceği vurgulanmıştır (Özkaya ve ark., 2014). Usta ve ark.'nın çalışmasında,

klirik 6rneklerden izole edilen 100 *S. maltophilia* izolatinin beş tanesinin *intI1* geni içerdiği ve bu izolatların iki tanesinde SXT direnci saptandığı belirtilmiştir. İzolatların hiçbirisinde *intI2* ve *intI3* genine rastlanmamıştır. Çalışmada, klinik *S. maltophilia* izolatlarında integron sınıf 1 geninin g6sterilmesinin, dirençli suşların yayılma potansiyelini artırabileceği belirtilmiştir (Usta ve ark., 2015). Parkan tarafından yapılan çalışmada ise 99 *S. maltophilia* izolatu arasında SXT direnci saptanan dokuz izolatin tamamında *intI1* ve *sul1* gen b6lgeleeri için PZR sonucu pozitif bulunmuştur. Hiçbir izolatta *intI2*, *intI3*, *sul2* ve *sul3* genlerine rastlanmamıştır. Ayrıca SXT direnci ile *intI1* varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (Parkan, 2016).

Sınıf 1 integronlar, çeşitli gen kasetlerini ekleyebilme, çıkartabilme ve yer değiştirebilme yetenekleri nedeniyle çoklu ilaç direncinin hızlı bir şekilde yayılmasına zemin hazırlamaktadır (Escudero ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda, coğrafi dağılıma bağlı olarak farklı oranlar bildirilmekle birlikte, SXT dirençli *S. maltophilia* izolatlarında *sul1* geninin sınıf 1 integronlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hu ve ark., 2011; Kaur ve ark., 2015; Toleman ve ark., 2007). Bizim alışmamızda, SXT dirençli iki izolatta *sul1* geninin yanında *intI1* geninin de bulunması, bu ilişkiyi desteklemekte ve sınıf 1 integronların 3'-korunmuş b6lgesinde bulunan *sul1* geninin, *S. maltophilia* izolatlarında SXT direncinde 6nemli bir role sahip olduğunu g6stermektedir. Bu durum, *S. maltophilia* tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olarak kabul edilen SXT'ye karşı gelişen direncin yaygınlaşması açısından 6nemli bir tehdit oluşturmaktadır. Dirençli izolatların mobil genetik elementler aracılığıyla hızla yayılma potansiyeline sahip olması, direncin dikkatli bir şekilde izlenmesinin ve direnç mekanizmalarının aydınlatılmasının 6nemini ortaya koymaktadır. B6ylece, tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu mikroorganizmaya karşı etkili tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanacaktır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2023 tarihleri arasında farklı klinik örneklerden izole edilen 100 *S. maltophilia* izolatu çalışmaya dahil edildi. İzolatlar, büyük oranda klinikler (%41) ve yoğun bakım ünitelerinde (%33) yatmakta olan hastalardan, çoğunlukla solunum yolu (%64) ve kan (%14) örneklerinden izole edildi. İzolatların TMP-SMX, levofloksasin ve seftazidime duyarlılık oranları sırasıyla %96, %66 ve %38 olarak saptandı.
- TMP-SMX direnci ile ilişkilendirilen *sul1*, *sul2* genleri ile horizontal gen transferinde önemli rol oynayan sınıf 1, 2 integronların PZR ile analizi sonucunda TMP-SMX'e dirençli dört izolatin ikisinde *sul1* geni ve sınıf 1 integronlarla ilişkili *intI1* geni birlikte tespit edilirken, TMP-SMX'e duyarlı iki farklı izolatta *sul1* ve *sul2* genlerine rastlandı. İzolatların hiçbirinde *intI2* geni bulunamadı. Saptadığımız gen bölgeleri, moleküler direnç mekanizmaları üzerine yapılacak ileri çalışmalar için hem bir zemin sağlayacak hem de veri sunacaktır.
- PZR işleminde amplifikasyon görülmeyen SXT dirençli iki izolatin, SXT antibiyotiğine karşı direnç geliştirmesinin sebebinin çalışılan genler dışında kalan gen bölgelerinin varlığına bağlı olabileceği ya da efluks pompa sistemi, biyofilm oluşturma gibi farklı mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu nedenle uygulanan PZR işlemlerinde amplifikasyon görülmeyen izolatlarda SXT direncine neden olabilecek diğer mekanizmaların araştırılması gerekmektedir.
- *Stenotrophomonas maltophilia*'da görülen direnç sorunu ile mücadelede, antimikrobiyal duyarlılıkları takip etmek amacıyla sürveyans çalışmalarının düzenlenmesi, direnç mekanizmalarının aydınlatılması ve uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abbott, I. J. and Peleg, A. Y. (2015). *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeloid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(1), 99–110. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396929>
- Abbott, I. J., Slavin, M. A., Turnidge, J. D., Thursky, K. A., and Worth, L. J. (2011). *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 9(4), 471–488. <https://doi.org/10.1586/eri.11.24>
- Adamek, M., Linke, B. and Schwartz, T. (2014). Virulence genes in clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: a genome sequencing and gene expression approach. *Microbial Pathogenesis*, 67-68, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.02.001>
- Adsul, N. M., Panigrahi, V., Acharya, S., Kalra, K. L. and Chahal, R. S. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia* spondylodiscitis following lumbar microdiscectomy mimicking a cotton granuloma: A case report and literature review. *Surgical Neurology International*, 11, 28. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_23\\_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_23_2020)
- Al-Anazi, K. A. and Al-Jasser, A. M. (2014). Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Oncology*, 4, 232. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00232>
- Alat, I., Kılıç, A. T. and Çelik, E. (2019). Replacement of the native mitral valve due to endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(5), 615–617. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0300>
- Alcaraz, E., Garcia, C., Papalia, M., Vay, C., Friedman, L. and Passerini de Rossi, B. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patients exposed to invasive devices in a university hospital in Argentina: molecular typing, susceptibility and detection of potential virulence factors. *Journal of Medical Microbiology*, 67(7), 992-1002. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000764>
- Alonso, A. and Martínez, J. L. (2000). Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(11), 3079–3086. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.11.3079-3086.2000>
- Anđelković, M. V., Janković, S. M., Kostić, M. J., Živković Zarić, R. S., Opančina, V. D., Živić, M. Ž., Milosavljević, M. J. and Pejčić, A. V. (2019). Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 31(6), 297–306. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1620405>
- Anderson, S. W., Stapp, J. R., Burns, J. L. and Qin, X. (2007). Characterization of small-colony-variant *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from the sputum specimens of five patients with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(2), 529–535. <https://doi.org/10.1128/JCM.01444-06>
- Antunes, P., Machado, J. and Peixe, L. (2007). Dissemination of sul3-containing elements linked to class I integrons with an unusual 3' conserved sequence region among *Salmonella* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(4), 1545–1548. <https://doi.org/10.1128/AAC.01275-06>
- Arabacı, Ç., Yanılmaz, Ö. ve Uzun, B. (2019). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 33(2), 58-64. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.198>
- Aydemir, C., Aktaş, E., Eldeş, N., Kutsal, E., Demirel, F. and Ege, A. (2008). Community-acquired infection due to *Stenotrophomonas maltophilia*: A rare cause of septic arthritis. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 50(1), 89–90

- Aydın, K. ve Çaylan, R. (2002). *Stenotrophomonas maltophilia*'nın antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Flora*, 7(1), 15-20.
- Badur, S., Arabacıoğlu, H. ve Öngen, B. (2015). *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık, Cilt 1. (1. Baskı)*. Akademi Yayınevi.
- Bahçeci, İ. (2021). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 8 yıllık çalışma. *Dicle Tıp Dergisi*, 48(1), 147-152. <https://doi.org/10.5798/dicletip.887633>
- Baidya, A., Kodan, P., Fazal, F., Tsering, S., Menon, P. R., Jorwal, P. and Chowdhury, U. K. (2019). *Stenotrophomonas maltophilia*: More than just a colonizer!. *Indian Journal of Critical Care Medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 23(9), 434–436. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23241>
- Banar, M., Sattari-Maraji, A., Bayatnejad, G., Ebrahimi, E., Jabalameli, L., Beigverdi, R., Emaneini, M. and Jabalameli, F. (2023). Global prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 10, 1163439. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163439>
- Barsky, E. E., Williams, K. A., Priebe, G. P. and Sawicki, G. S. (2017). Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 52(10), 1276–1282. <https://doi.org/10.1002/ppul.23781>.
- Baseri, Z., Dehghan, A., Yaghoubi, S., & Razavi, S. (2021). Prevalence of resistance genes and antibiotic resistance profile among *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from hospitalized patients in Iran. *New Microbes and New Infections*, 44, 100943. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100943>
- Başustaoğlu, A. C., Yıldırım, R. V. ve İnce, G. (2020). Geçmişten günümüze antibiyotik duyarlılık testleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 50(1), 1-9. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.001>
- Baumrin, E., Piette, E. W. and Micheletti, R. G. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen in the immunocompromised host. *BMJ case reports*, 2017, bcr2017221053. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221053>
- Bilgin, M., İşler, H., Başbulut, E. ve Yılmaz, E. M. (2022). *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç: 10 yıllık süreyans. *Ankem Dergisi*, 36(1), 16-22. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1107833>
- Bin Abdulhak, A. A., Zimmerman, V., Al Beirouti, B. T., Baddour, L. M. and Tleyjeh, I. M. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia* infections of intact skin: a systematic review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(3), 330–333. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.11.003>
- Bostanghadiri, N., Ardebili, A., Ghalavand, Z., Teymouri, S., Mirzarazi, M., Goudarzi, M., Ghasemi, E. and Hashemi, A. (2021). Antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm-associated genes among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *BMC research notes*, 14(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05567-y>
- Börner, D., Marsch, W. C. and Fischer, M. (2003). Nekrotisierende otitis externa durch *Stenotrophomonas maltophilia* [Necrotizing otitis externa caused by *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*, 54(11), 1080–1082. <https://doi.org/10.1007/s00105-003-0551-0>
- Brooke, J. S. (2007). Biofilm production of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* altered by sodium phosphate buffer supplementation of the medium. *Annals of Microbiology*. 57, 677–679. <https://doi.org/10.1007/BF03175373>
- Brooke, J. S. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 2–41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>

Brooke J. S. (2021). Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3), e0003019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-19>

Brooks, G. F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S. A. and Mietzner T. A. (2013). Antimicrobial chemotherapy. In *Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology* (26th ed., pp. 371-405). McGraw-Hill Medical. New York.

Büyükcım, A., Bıçakcıgil, A., Cengiz, A. B., Sancak, B., Ceyhan, M. and Kara, A. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children- A 10-year analysis. Bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en niños: análisis de 10 años. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(3), e317–e323. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e317>

Carmody, L. A., Spilker, T. and LiPuma, J. J. (2011). Reassessment of *Stenotrophomonas maltophilia* phenotype. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(3), 1101–1103. <https://doi.org/10.1128/JCM.02204-10>

Chang, Y. T., Lin, C. Y., Chen, Y. H. and Hsueh, P. R. (2015). Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Frontiers in Microbiology*, 6, 893. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00893>

Chawla, K., Vishwanath, S. and Gupta, A. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* in lower respiratory tract infections. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(12), DC20–DC22. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10780.5320>

Chen, Y., Suo, J., Du, M., Chen, L., Liu, Y., Wang, L. and Liang, Z. (2019). Clinical features, outcomes, and risk factors of bloodstream infections due to *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary-care hospital of China: A retrospective analysis. *Biomed Research International*, 2019, 4931501. <https://doi.org/10.1155/2019/4931501>

Chesnutis, E. J., 3rd, Ng, A., Kruse, D. and Stone, P. A. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia*: a rare case of osteomyelitis after an open distal tibial fracture. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: official publication of The American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(5), 1037–1041. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.03.001>

Chhablani, J., Sudhalkar, A., Jindal, A., Das, T., Motukupally, S. R., Sharma, S., Pathengay, A. and Flynn, H. W., Jr (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* endogenous endophthalmitis: clinical presentation, antibiotic susceptibility, and outcomes. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 8, 1523–1526. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S67396>

Chiu, L. Q. and Wang, W. (2013). A case of unusual gram-negative bacilli septic arthritis in an immunocompetent patient. *Singapore Medical Journal*, 54(8), e164–e168. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013162>

Chung, H. S., Kim, K., Hong, S. S., Hong, S. G., Lee, K. and Chong, Y. (2015). The *sull* gene in *Stenotrophomonas maltophilia* with high-level resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Annals of Laboratory Medicine*, 35(2), 246–249. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.2.246>

Church, D., Lloyd, T., Peirano, G. and Pitout, J. (2013). Antimicrobial susceptibility and combination testing of invasive *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 45(4), 265–270. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.732240>

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2021). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI Supplement M100. Clinical and Laboratory Standard Institute; 2021.

Correia, C. R., Ferreira, S. T. and Nunes, P. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia*: rare cause of meningitis. *Pediatrics International: official Journal Of the Japan Pediatric Society*, 56(4), e21–e22. <https://doi.org/10.1111/ped.12352>

Critchley, M. M., Cromar, N. J., McClure, N. C. and Fallowfield, H. J. (2003). The influence of the chemical composition of drinking water on cuprosolvency by biofilm bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 94(3), 501–507. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.01857.x>

Crossman, L. C., Gould, V. C., Dow, J. M., Vernikos, G. S., Okazaki, A., Sebahia, M., Saunders, D., Arrowsmith, C., Carver, T., Peters, N., Adlem, E., Kerhornou, A., Lord, A., Murphy, L., Seeger, K., Squares, R., Rutter, S., Quail, M. A., Rajandream, M. A., Harris, D., ... Avison, M. B. (2008). The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biology*, 9(4), R74. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-4-r74>

Çaycı, Y. T., Karadağ, A., Yılmaz, H., Yanık, K. ve Günaydın, M. (2013). *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 43, 22-25. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.022>

Çetinkaya, E., & Ayhan, K. (2012). Mikrobiyolojide kullanılan bazı moleküler teknikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2(1), 53-62.

de Oliveira-Garcia, D., Dall'Agnol, M., Rosales, M., Azzuz, A. C., Alcántara, N., Martinez, M. B. and Girón, J. A. (2003). Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cellular Microbiology*, 5(9), 625–636. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00306.x>

Denton, M. and Kerr, K. G. (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), 57–80. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.57>

Di Bonaventura, G., Stepanović, S., Picciani, C., Pompilio, A. and Piccolomini, R. (2007). Effect of environmental factors on biofilm formation by clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Folia Microbiologica*, 52(1), 86–90. <https://doi.org/10.1007/BF02932144>

Diekema D. J., Pfaller M. A., Jones R. N., Doern G. V., Winokur P. L., Gales A. C., et al. (1999). Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clinical Infectious Diseases*. 29, 595–607. <https://doi.org/10.1086/598640>

Dignani, M. C., Graziutti, M. and Anaissie, E. (2003). *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 24(1), 89–98. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37920>

Domingues, S., da Silva, G. J. and Nielsen, K. M. (2012). Integrins: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mobile Genetic Elements*, 2(5), 211–223. <https://doi.org/10.4161/mge.22967>

Downhour, N. P., Petersen, E. A., Krueger, T. S., Tangella, K. V. and Nix, D. E. (2002). Severe cellulitis/myositis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36(1), 63–66. <https://doi.org/10.1345/aph.1A148>

DuMont, A. L., Karaba, S. M. and Cianciotto, N. P. (2015). Type II secretion-dependent degradative and cytotoxic activities mediated by *Stenotrophomonas maltophilia* serine proteases *stmpr1* and *stmpr2*. *Infection and Immunity*, 83(10), 3825–3837. <https://doi.org/10.1128/IAI.00672-15>

Durupınar, B. ve Darka, Ö. (2008). *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia* türleri. A. Willke Topçu, G. Söyletir ve M. Doğanay (Ed.). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (3. Baskı, s. 2187-2195) içinde. Nobel Tıp Kitabevleri.

Dülger, D. ve Berktaş, M. (2007). *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi. *Van Tıp Dergisi*, 14: 34.

Ebrahim-Saraie, H. S., Heidari, H., Soltani, B., Mardaneh, J. and Motamedifar, M. (2019). Prevalence of antibiotic resistance and integrons, *sul* and *Smqnr* genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from a tertiary care hospital in Southwest Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(8), 872–877. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.31291.7540>

Elsheredy, A., Elsheikh, A., Ghazal, A. and Shawky, S. (2021). Prevalence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance genes among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in Egypt. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 10.1556/030.2021.01568. Advance online publication. <https://doi.org/10.1556/030.2021.01568>

Escudero, J. A., Loot, C., Nivina, A. and Mazel, D. (2015). The integron: Adaptation on demand. *Microbiology Spectrum*, 3(2), MDNA3–2014. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MDNA3-0019-2014>

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2012). Guidance Documents, *Stenotrophomonas maltophilia* (1 February 2012). [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/General\\_documents/S\\_maltophilia\\_EUCAS\\_guidance\\_note\\_20120201.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/S_maltophilia_EUCAS_guidance_note_20120201.pdf)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2019). New S, I and R definitions valid form 2019-01-01. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_Presentations/2018/EUCAST\\_-\\_Intermediate\\_category\\_-\\_information\\_for\\_all.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2020). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2021). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2021. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_11.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2023). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.01.2023. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_13.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf)

Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Vouloumanou, E. K. and Dimopoulos, G. (2009). Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*: official publication of the *European Society of Clinical Microbiology*, 28(7), 719–730. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0709-5>

Farrell D. J., Turnidge J. D., Bell J., Sader H. S. and Jones R. N. (2010). The *in vitro* evaluation of tigecycline tested against pathogens isolated in eight countries in the Asia-Western Pacific region (2008). *Journal of Infection*, 60, 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.024>

Farrell D. J., Sader H. S., Flamm R. K. and Jones R. N. (2014). Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43, 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.032>

Fedler K. A., Jones R. N., Sader H. S. and Fritsche T. R. (2006). Activity of gatifloxacin tested against isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998-2003). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 55, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.005>

Fluit A. C., Schmitz F. J., Verhoef J. and European S. P. G. (2001). Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections

occurring in European patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 20, 188–191. <https://doi.org/10.1007/s100960100455>

Fouhy, Y., Scanlon, K., Schouest, K., Spillane, C., Crossman, L., Avison, M. B., Ryan, R. P. and Dow, J. M. (2007). Diffusible signal factor-dependent cell-cell signaling and virulence in the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Bacteriology*, 189(13), 4964–4968. <https://doi.org/10.1128/JB.00310-07> (Retraction published *J Bacteriol.* 2018 May 24;200(12)

Frederiksen, B., Hoiby, N. and Koch, C. (1995). *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* at the Danish Cystic Fibrosis Centre 1974–1993. *Pediatric Pulmonology. Suppl*, 12, 287.

Gajdács, M. and Urbán, E. (2020). A 10-year single-center experience on *Stenotrophomonas maltophilia* resistotyping in Szeged, Hungary. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 10(2), 91-97. <https://doi.org/10.1556/1886.2020.00006>

Gales A. C., Jones R. N., Forward K. R., Liñares J., Sader H. S. and Verhoef J. (2001). 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). *Clinical Infectious Diseases*, 32(Suppl. 2), S104–S113. <https://doi.org/10.1086/320183>

Gales A. C., Sader H. H. and Jones R. N. (2002). Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 44, 301–311. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(02\)00499-6](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00499-6)

Gales, A. C., Jones, R. N. and Sader, H. S. (2006). Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(4), 315–321. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01351.x>

Gales, A. C., Seifert, H., Gur, D., Castanheira, M., Jones, R. N. and Sader, H. S. (2019). Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Suppl 1), S34–S46. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy293>

Gao, Y., Minca, E. C., Procop, G. W. and Bergfeld, W. F. (2016). *Stenotrophomonas maltophilia* cellulitis in an immunocompromised patient presenting with purpura, diagnosed on skin biopsy. *Journal of Cutaneous Pathology*, 43(11), 1017–1020. <https://doi.org/10.1111/cup.12765>

García, C. A., Passerini De Rossi, B., Alcaraz, E., Vay, C. and Franco, M. (2012). Siderophores of *Stenotrophomonas maltophilia*: detection and determination of their chemical nature. *Revista Argentina de Microbiología*, 44(3), 150–154.

García-León, G., Ruiz de Alegría Puig, C., García de la Fuente, C., Martínez-Martínez, L., Martínez, J. L. and Sánchez, M. B. (2015). High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of smeVWX in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(5), 464–467. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.007>

Geller, M., Nunes, C. P., Oliveira, L. and Nigri, R. (2018). *S. maltophilia* pneumonia: A case report. *Respiratory Medicine Case Reports*, 24, 44–45. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.04.004>

Gherardi, G., Creti, R., Pompilio, A. and Di Bonaventura, G. (2015). An overview of various typing methods for clinical epidemiology of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 81(3), 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.005>

- Gregory, E. R., Osborne, S. B., Gardner, B. M. and Broughton, R. A. (2019). Trimethoprim/sulfamethoxazole and moxifloxacin therapy for a pediatric *Stenotrophomonas maltophilia* ventriculoperitoneal shunt infection. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT : The Official Journal of PPAG*, 24(1), 61–65. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.1.61>
- Guerci, P., Bellut, H., Mokhtari, M., Gaudefroy, J., Mongardon, N., Charpentier, C., Louis, G., Tashk, P., Dubost, C., Ledochowski, S., Kimmoun, A., Godet, T., Pottecher, J., Lalot, J. M., Novy, E., Hajage, D., Bouglé, A. and AZUREA research network (2019). Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Critical Care (London, England)*, 23(1), 371. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2649-5>
- Gunnarsson, G. and Steinsson, K. (2002). Sinusitis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(2), 136–137. <https://doi.org/10.1080/00365540110077164>
- Gutiérrez Rodero, F., Masiá, M. M., Cortés, J., Ortiz de la Tabla, V., Mainar, V. and Vilar, A. (1996). Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: Case report and review. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 23(6), 1261–1265. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.6.1261>
- Güzelant, A., Kaya, M., Güvenç, H. İ., Akkaya, O., Yüksekaya, Ş., Opuş, A. ve Kurtoğlu, M. G. (2014). Çeşitli klinik örneklerden beş yılda izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(2), 75-9. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.075>
- Habib, M., Saunders, P. J. and Rubinstein, T. J. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia*-associated dacryocystitis in leukemia-infiltrated lacrimal sacs: Case and review of literature. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 37(4), e143–e145. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001925>
- Hackel, M. A., Tsuji, M., Yamano, Y., Echols, R., Karlowsky, J. A. and Sahm, D. F. (2018). In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(2), e01968-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01968-17>
- Hamdi, A. M., Fida, M., Abu Saleh, O. M. and Beam, E. (2020). *Stenotrophomonas* bacteremia antibiotic susceptibility and prognostic determinants: Mayo clinic 10-year experience. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(1), ofaa008. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa008>
- Hasdemir, M. U. (2014). Antimikrobiyal direncin belirlenmesinde moleküler yöntemler. *ANKEM Dergisi*, 28(2), 229-234.
- Hazirolan, G., Araz, H., Çelikbaş, A. K. ve Aksu, N. (2018). Dikkat! Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomanas maltophilia* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direncinde belirgin artış var (2008-2016). *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 48(2), 134-140. <https://doi:10.5222/TMCD.2018.134>
- Hellmig, S., Ott, S., Musfeldt, M., Kosmahl, M., Rosenstiel, P., Stüber, E., Hampe, J., Fölsch, U. R. and Schreiber, S. (2005). Life-threatening chronic enteritis due to colonization of the small bowel with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Gastroenterology*, 129(2), 706–712. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.01.011>
- Ho, M. C., Hsiao, C. H., Sun, M. H., Hwang, Y. S., Lai, C. C., Wu, W. C. and Chen, K. J. (2021). Antimicrobial susceptibility, minimum inhibitory concentrations, and clinical profiles of *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis. *Microorganisms*, 9(9), 1840. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091840>

- Hoban D. J., Biedenbach D. J., Mutnick A. H. and Jones R. N. (2003). Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 45, 279–285. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(02\)00540-0](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00540-0)
- Hu L. F., Chang X., Ye Y., Wang Z. X., Shao Y. B., Shi W., et al. (2011). *Stenotrophomonas maltophilia* resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole mediated by acquisition of sul and dfrA genes in a plasmid-mediated class 1 integron. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37, 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.025>
- Huang, T. P., Somers, E. B. and Wong, A. C. (2006). Differential biofilm formation and motility associated with lipopolysaccharide/exopolysaccharide-coupled biosynthetic genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Bacteriology*, 188(8), 3116–3120. <https://doi.org/10.1128/JB.188.8.3116-3120.2006>
- Huang, Y. W., Hu, R. M., Lin, Y. T., Huang, H. H. and Yang, T. C. (2015). The contribution of class 1 integron to antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 21(1), 90–96. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0072>
- Hugh, R. and Ryschenkow, E. (1961). *Pseudomonas maltophilia*, an alcaligenes-like species. *Journal of General Microbiology*, 26, 123-132. <https://doi.org/10.1099/00221287-26-1-123>.
- Hugh, R. and Leifson, E. (1963). A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia*. *International Bulletin of Bacteriological Nomenclature and Taxonomy*, 13(3), 133-138.
- Ibrahim, J., Hamwi, N., Rabei, H., Abdelghafar, M., Al-Dulaimi, Z. and Al Tatari, H. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis in a term healthy neonate: A case report and literature review. *Case Reports in Pediatrics*, 2018, 1543934. <https://doi.org/10.1155/2018/1543934>
- Insuwanno, W., Kiratisin, P. and Jitmuang, A. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia* infections: Clinical characteristics and factors associated with mortality of hospitalized patients. *Infection and Drug Resistance*, 13, 1559–1566. <https://doi.org/10.2147/IDR.S253949>
- Isenberg, H. D. (2007). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. pp: 877-899.
- Jones R. N., Pfaller M. A., Marshall S. A., Hollis R. J. and Wilke W. W. (1997). Antimicrobial activity of 12 broad-spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non-enteric gram-negative bacilli: occurrence of resistance, molecular epidemiology, and screening for metallo-enzymes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 29, 187–192. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(97\)81808-1](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(97)81808-1)
- Jones R. N., Croco M. A., Kugler K. C., Pfaller M. A. And Beach M. L. (2000). Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 37, 115–125. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(00\)00115-2](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(00)00115-2)
- Jones R. N. (2010). Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases (Suppl. 1)*, S81–S87. <https://doi.org/10.1086/653053>
- Jones, B. M., Wagner, J. L., Chastain, D. B., Bookstaver, P. B., Stover, K., Lin, J., Matson, H., White, N., Motesh, M. and Bland, C. M. (2022). Real-world, multicentre evaluation of the incidence and risk factors for non-susceptible *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 28, 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.02.001>
- Kalidasan, V., Joseph, N., Kumar, S., Awang Hamat, R. and Neela, V. K. (2018). Iron and virulence in *Stenotrophomonas maltophilia*: all we know so far. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 401. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00401>

- Kanchanasuwan, S., Rongmuang, J., Siripaitoon, P., Kositpantawong, N., Charoenmak, B., Hortiwakul, T., Nwabor, O. F. and Chusri, S. (2022). Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3085. <https://doi.org/10.3390/jcm11113085>
- Kandemir, İ., Özcan, N., Alanbayi, Ü., Bozdağ, H., Akpolat, N. ve Kadri, G. Ü. L. (2016). Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 43(2), 237-240. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0673>
- Kang, Y. R., Cha, Y. K., Kim, J. S., Lee, E. K., Oh, J. Y., Bak, S. H. and Yoon, H. J. (2020). Imaging findings of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia: emphasis on CT findings between immunocompromised and immunocompetent patients. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, 61(7), 903–909. <https://doi.org/10.1177/0284185119885117>
- Karaba, S. M., White, R. C. and Cianciotto, N. P. (2013). *Stenotrophomonas maltophilia* encodes a type II protein secretion system that promotes detrimental effects on lung epithelial cells. *Infection and Immunity*, 81(9), 3210–3219. <https://doi.org/10.1128/IAI.00546-13>
- Karaca, I., Barut Selver, O., Palamar, M., Egrilmez, S., Aydemir, S. and Yagci, A. (2020). Contact lens-associated microbial keratitis in a tertiary eye care center in Turkey. *Eye & Contact Lens*, 46(2), 110–115. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000617>
- Kaur, P., Gautam, V. and Tewari, R. (2015). Distribution of class 1 integrons, *sul1* and *sul2* genes among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from a tertiary care hospital in North India. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 21(4), 380–385. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0176>
- Khan, I. A. and Mehta, N. J. (2002). *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis: A systematic review. *Angiology*, 53(1), 49–55. <https://doi.org/10.1177/000331970205300107>
- Khanum, I., Ilyas, A. and Ali, F. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis - A case series and review of the literature. *Cureus*, 12(10), e11221. <https://doi.org/10.7759/cureus.11221>
- Kim, S. H., Cho, S. Y., Kang, C. I., Seok, H., Huh, K., Ha, Y. E., Chung, D. R., Lee, N. Y., Peck, K. R. and Song, J. H. (2018). Clinical predictors of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adult patients with hematologic malignancy. *Annals of Hematology*, 97(2), 343–350. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3178-4>
- Kogler, W., Davison, N., Richardson, A., Rollini, F. and Isache, C. (2019). Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*-A rare presentation of an emerging opportunistic pathogen. *IDCases*, 17, e00556. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00556>
- Kusaba, T., Kirita, Y., Ishida, R., Matsuoka, E., Nakayama, M., Uchiyama, H. and Kajita, Y. (2012). Morphological analysis of biofilm of peritoneal dialysis catheter in refractory peritonitis patient. *CEN Case Reports*, 1(1), 50–54. <https://doi.org/10.1007/s13730-012-0012-7>
- Liaw, S. J., Lee, Y. L. and Hsueh, P. R. (2010). Multidrug resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: roles of integrons, efflux pumps, phosphoglucomutase (SpgM), and melanin and biofilm formation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(2), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.09.015>
- Lim, D. R., Kuk, J. C., Kim, T. and Shin, E. J. (2017). Unusual case of rapid growing intraabdominal abscess caused by *Stenotrophomonas maltophilia* after laparoscopic appendectomy due to perforated appendicitis: A case report. *Medicine*, 96(20), e6913. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006913>
- LiPuma J, Currie B, Peacock S, Vandamme P. (2015). *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, and *Acidovorax*. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D (eds), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., pp. 791-812). ASM Press, Washington.

- Looney, W. J. (2005). Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *British Journal of Biomedical Science*, 62(3), 145-154. <https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732702>
- Looney, W. J., Narita, M. and Mühlemann, K. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *The Lancet. Infectious Diseases*, 9(5), 312-323. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70083-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0)
- Mahendradas, P., Avadhani, K., Anandula, V. and Shetty, R. (2012). Unilateral conjunctival ulcer due to *Stenotrophomonas maltophilia* infection. *Indian Journal of Ophthalmology*, 60(2), 134-136. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.94056>
- Majtanova, N., Vodrazkova, E., Kurilova, V., Horniackova, M., Cernak, M., Cernak, A. and Majtan, J. (2015). Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: a case report. *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*, 38(1), 61-63. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2014.09.004>
- Marra, R., Sgalla, G., Richeldi, L., Conte, E. G. and Hill, A. T. (2020). Role of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in patients with non-CF bronchiectasis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 113(10), 726-730. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa120>
- Marx, D. P., Chang, P. T. and Winthrop, K. L. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*-related chronic dacryocystitis. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 31(6), 433-434. <https://doi.org/10.3109/01676830.2012.694958>
- Mathai D., Lewis M. T., Kugler K. C., Pfaller M. A., Jones R. N. and SENTRY Participants Group (North America). (2001). Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia: I—results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 39, 105-116. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(00\)00234-0](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(00)00234-0)
- Mazel D. (2006). Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature reviews. Microbiology*, 4(8), 608-620. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1462>
- McKay, G. A., Woods, D. E., MacDonald, K. L. and Poole, K. (2003). Role of phosphoglucomutase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence, and antibiotic resistance. *Infection and Immunity*, 71(6), 3068-3075. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3068-3075.2003>
- Mendes, E. T., Paez, J. I. G., Ferraz, J. R., Marchi, A. P., Silva, I. L. A. F. E., Batista, M. V., Lima, A. L. M., Rossi, F., Levin, A. S. and Costa, S. F. (2020). Clinical and microbiological characteristics of patients colonized or infected by *Stenotrophomonas maltophilia*: is resistance to sulfamethoxazole/trimethoprim a problem? *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 62, e96. <https://doi.org/10.1590/S1678-99462020062096>
- Millán-Díaz, B., González-Tabarés, L., Cobelo-Casas, C., López-Vázquez, M. and Calviño-Varela, J. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia*: A rare cause of peritonitis in capd patients. *Stenotrophomonas maltophilia: una causa poco frecuente de peritonitis en diálisis peritoneal. Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 37(6), 646-647. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.018>
- Miller, M. B. and Bassler, B. L. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 55, 165-199. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>
- Miyairi, I., Franklin, J. A., Andreansky, M., Knapp, K. M. and Hayden, R. T. (2005). Acute necrotizing ulcerative gingivitis and bacteremia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in an immunocompromised host. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(2), 181-183. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000151038.82538.de>
- Morrissey, I., Olesky, M., Hawser, S., Lob, S. H., Karlowsky, J. A., Corey, G. R., Bassetti, M. and Hyfe, C. (2020). In vitro activity of eravacycline against gram-negative bacilli isolated in clinical

laboratories worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e01699-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01699-19>

Morsi, S. S., Sharaf, H. E. and Gerges, M. A. (2016). Association of sul genes and class 1 integron with trimethoprim-sulfamethoxazole Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in Zagazig University, Egypt. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 17(3), 158-165. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v17i3.1>

Morte, E., Tolmos, M., Halperin, A., Morosini, M. I., Cantón, R. and Hermida, J. M. (2018). Early prosthetic endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Medicine Et Maladies Infectieuses*, 48(8), 543–546. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.09.004>

Muder R. R. (2007). Optimizing therapy for *Stenotrophomonas maltophilia*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 28(6), 672–677. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996414>

Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Landry, M. L. and Pfaller, M. A. (2009). *Klinik mikrobiyoloji* (9. Baskı). (A. Başustaoğlu, Çev.). Ankara, Atlas Kitapçılık, cilt 1: 734-802.

Murray, P. R., Rosental, K.S. and Pfaller, M. A. (2016). *Tıbbi mikrobiyoloji* (7.Baskı). (A. Başustaoğlu, Çev.). Ankara, Atlas Kitapçılık.

Nicodemo, A. C. and Paez, J. I. (2007). Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*: official publication of the *European Society of Clinical Microbiology*, 26(4), 229–237. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0279-3>

Orak, F., Çilburunoğlu, M. ve Güven, H. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının trimetoprim-sülfometaksazol direnci. *Genel Tıp Dergisi*, 31(2), 175-177. <https://doi.org/10.15321/GenelTipDer.2021.308>

Osakwe N. (2023). Osteomyelitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* treated with trimethoprim-sulfamethoxazole monotherapy. *IDCases*, 32, e01798. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2023.e01798>

Özkaya, E., Aydın, F., Bayramoglu, G., Buruk, C. K. ve Sandalli, C. (2014). Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, *sul1-2* ve *dfr* genlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 48(2), 201–212. <https://doi.org/10.5578/mb.7262>

Paez, J. I. and Costa, S. F. (2008). Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *The Journal of Hospital Infection*, 70(2), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.05.020>

Palleroni, N. J. and Bradbury, J. F. (1993). *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for maltophilia (Hugh 1980) Swings et al. *Xanthoronas* 1983. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 43(3), 606-609. <https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-606>

Parkan, Ö.M. (2016). *Klinik Stenotrophomonas maltophilia izolatlarının antimikrobiyal duyarlılığı ve moleküler epidemiyolojisi*. [Tıpta uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi>

Pérez, P. N., Ramírez, M. A., Fernández, J. A. and de Guevara, L. L. (2014). A patient presenting with cholangitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* and *Pseudomonas aeruginosa* successfully treated with intrabiliary colistine. *Infectious Disease Reports*, 6(2), 5147. <https://doi.org/10.4081/idr.2014.5147>

Pfaller M. A., Jones R. N., Doern G. V. and Kugler K. (1998). Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42, 1762–1770. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.7.1762>

Pompilio, A., Crocetta, V., Ghosh, D., Chakrabarti, M., Gherardi, G., Vitali, L. A., Fiscarelli, E. and Di Bonaventura, G. (2016). *Stenotrophomonas maltophilia* phenotypic and genotypic diversity during a 10-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1551. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01551>

Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., Koneman E.W., Schreckenberger P.C. ND Woods G.L. (2017). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology* (7th ed.). Jones & Bartlett Learning.

Rémi, J., Loesch-Biffar, A. M., Mehrkens, J., Thon, N., Seelos, K. and Pfister, H. W. (2019). *Stenotrophomonas maltophilia* brain abscesses after implantation of motor cortex stimulator. *Journal of the Neurological Sciences*, 400, 32–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.010>

Reynaud, Q., Weber, E., Gagneux-Brunon, A., Suy, F., Romeyer-Bouchard, C., Lucht, F. and Botelho-Nevers, E. (2015). Late *Stenotrophomonas maltophilia* pacemaker infective endocarditis. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 45(3), 95–97. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.01.016>

Ryan, R. P., Monchy, S., Cardinale, M., Taghavi, S., Crossman, L., Avison, M. B., Berg, G., van der Lelie, D. and Dow, J. M. (2009). The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. *Nature Reviews. Microbiology*, 7(7), 514–525. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2163>

Sader H. S., Jones R. N., Gales A. C., Winokur P., Kugler K. C., Pfaller M. A., et al. (1998). Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). SENTRY Latin America Study Group. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 32, 289–301. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(98\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(98)00124-2)

Sader H. S., Jones R. N., Gales A. C., Silva J. B., Pignatari A. C. and SENTRY Participants Group (Latin America). (2004). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 8, 25–79. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702004000100004>

Sader H. S. and Jones R. N. (2005a). Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric gram-negative bacilli. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 25, 95–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>

Sader H. S., Jones R. N., Stilwell M. G., Dowzicky M. J. and Fritsche T. R. (2005b). Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 52, 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.005>

Sader H. S., Flamm R. K. and Jones R. N. (2013). Tigecycline activity tested against antimicrobial resistant surveillance subsets of clinical bacteria collected worldwide (2011). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76, 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.009>

Sader H. S., Farrell D. J., Flamm R. K. and Jones R. N. (2014). 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43, 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007>

Sader, H. S., Streit, J. M., Carvalhaes, C. G., Huband, M. D., Shortridge, D., Mendes, R. E. and Castanheira, M. (2021). Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from respiratory samples of patients hospitalized with pneumonia in Western Europe, Eastern Europe and the USA: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2016–19). *JAC-Antimicrobial Resistance*, 3(3), dlab117. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab117>

Sánchez M. B. (2015). Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Frontiers in Microbiology*, 6, 658. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00658>

- Schmitz, F. J., Sadurski, R., Verhoef, J., Milatovic, D. and Fluit, A. C. (2000). Typing of 154 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis and determination of the in vitro susceptibilities of these strains to 28 antibiotics. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 45(6), 921–923. <https://doi.org/10.1093/jac/45.6.921>
- Sengör, A., Willke, A., Aydin, O., Gündes, S., & Almaç, A. (2004). Isolated necrotizing epiglottitis: report of a case in a neutropenic patient and review of the literature. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 113(3 Pt 1), 225–228. <https://doi.org/10.1177/000348940411300311>
- Senol, E. (2004). *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1–7. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jhin.2004.01.033>
- Shih, H. Y. and Lin, Y. E. (2010). Efficacy of copper-silver ionization in controlling biofilm- and plankton-associated waterborne pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(6), 2032–2035. <https://doi.org/10.1128/AEM.02174-09>
- Stens, O., Wardi, G., Kinney, M., Shin, S. and Papamatheakis, D. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia* necrotizing soft tissue infection in an immunocompromised patient. Case reports in *Critical Care*, 2018, 1475730. <https://doi.org/10.1155/2018/1475730>
- Swings, J., de Vos P., van den Mooter M. and de Ley J. (1983). Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981) comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 33(2), 409-413. <https://doi.org/10.1099/00207713-33-2-409>
- Şen, P., Yula, E., Er, H., Güngör, S., Özdemir, R., Baran, N., Demirdal, T. ve Demirci, M. (2017). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(3), 113-117. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265431>
- Tadesse, D. A., Zhao, S. and Kumar, A. (2015). Antimicrobial agent mechanisms of action and resistance. In C.R. Mahon, D.C. Lehman, G. Manuselis (Eds.), *Textbook of diagnostic microbiology* (5th ed., pp. 254-73). Elsevier, Missouri.
- Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D. and Clancy, C. J. (2023). Infectious diseases society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciad428. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>
- Thomas, R., Hamat, R. A. and Neela, V. (2014). Extracellular enzyme profiling of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Virulence*, 5(2), 326–330. <https://doi.org/10.4161/viru.27724>
- Tille, P. M. (2014). *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, and similar organisms. In: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology* (13th ed., pp. 329-334). Elsevier, Missouri.
- TMC-ADTS Kıstlı Bildirim Tabloları. (2022). Erişim adresi: <https://www.tmc-online.org>. Erişim tarihi:15.03.2023
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Bennett, D. M., Jones, R. N. and Walsh, T. R. (2007). Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4), 559–565. <https://doi.org/10.3201/eid1304.061378>
- Trees E., Rota P., McCannel D. and Gerner-Smidt P. (2015). Molecular epidemiology. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D (Ed), *Manual of clinical microbiology* (11th ed., pp. 131-151) ASM Press, Washington.
- Tuncel, T., Akalın, H., Sr, Payashoğlu, M., Yılmaz, E., Kazak, E., Heper, Y. and Özakın, C. (2021). Healthcare-associated *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: Retrospective evaluation of treatment and outcome. *Cureus*, 13(10), e18916. <https://doi.org/10.7759/cureus.18916>

Turnidge, J.D. (2015). Susceptibility test methods: General considerations. In M. Pfaller, J. Jorgensen, K. Carroll, G. Funke, M. Landry, S. Richter and D. Warnock (Ed.), *Manual of clinical microbiology* (11th ed., pp.1246-1250). ASM Press, Washington.

Türk Dağı, H., Arslan, U. ve Tuncer, İ. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *Ankem Dergisi*, 25(1), 27-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.27>

Umar, Z., Ashfaq, S., Parikh, A., Ilyas, U., Foster, A., Bhangal, R., Khan, J. and Nassar, M. (2022). *Stenotrophomonas maltophilia* and urinary tract infections: A systematic review. *Cureus*, 14(6), e26184. <https://doi.org/10.7759/cureus.26184>

Usta, E., Eroğlu, C., Yanık, K., Karadağ, A., Güney, A. K. ve Günaydın, M. (2015). Klinik *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında sınıf 1, 2, 3 integron varlığının ve antibiyotik direnci ile ilişkilerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 49(1), 35-46. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.8459>

Walkty A., Adam H., Baxter M., Denisuk A., Lagacé-Wiens P., Karlowsky J. A., et al.. (2014). *In vitro* activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58, 2554–2563. <https://doi.org/10.1128/AAC.02744-13>

Wang, L. H., He, Y., Gao, Y., Wu, J. E., Dong, Y. H., He, C., Wang, S. X., Weng, L. X., Xu, J. L., Tay, L., Fang, R. X. and Zhang, L. H. (2004). A bacterial cell-cell communication signal with cross-kingdom structural analogues. *Molecular Microbiology*, 51(3), 903–912. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03883.x>

Wang, Y., He, T., Shen, Z. and Wu, C. (2017). Antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas* spp. *Microbiology Spectrum*, 6(1), ARBA-0005 2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0005-2017>

Waters, V. J., Gómez, M. I., Soong, G., Amin, S., Ernst, R. K. and Prince, A. (2007). Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infection and Immunity*, 75(4), 1698–1703. <https://doi.org/10.1128/IAI.01469-06>

Whitby, P. W., Carter, K. B., Burns, J. L., Royall, J. A., LiPuma, J. J. and Stull, T. L. (2000). Identification and detection of *Stenotrophomonas maltophilia* by rRNA-directed PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4305–4309. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.12.4305-4309.2000>

Wu, H., Wang, J. T., Shiao, Y. R., Wang, H. Y., Lauderdale, T. L., Chang, S. C. and TSAR Hospitals (2012). A multicenter surveillance of antimicrobial resistance on *Stenotrophomonas maltophilia* in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 45(2), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.028>

Yemisen, M., Mete, B., Tunali, Y., Yentur, E. and Ozturk, R. (2008). A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 12(6), e125–e127. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.028>

Zgair, A. K. and Chhibber, S. (2010). *Stenotrophomonas maltophilia* flagellin induces a compartmentalized innate immune response in mouse lung. *Journal of Medical Microbiology*, 59(8), 913–919. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.020107-0>

Zgair, A.K. and Chhibber, S. (2013). *Stenotrophomonas maltophilia* flagellin is involved in bacterial adhesion and biofilm formation. *Microbiology* 82, 647–651. <https://doi.org/10.1134/S0026261713050172>

Zhanel G. G., Decorby M., Adam H., Mulvey M. R., Mccracken M., Lagacé-Wiens P., et al.. (2010). Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 54, 4684–4693. <https://doi.org/10.1128/AAC.00469-10>

Zhanel, G. G., Adam, H. J., Low, D. E., Blondeau, J., Decorby, M., Karlowsky, J. A., Weshnoweski, B., Vashisht, R., Wierzbowski, A., Hoban, D. J. and Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) (2011). Antimicrobial susceptibility of 15644 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 69(3), 291–306. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.025>

Zhanel, G. G., Adam, H. J., Baxter, M. R., Fuller, J., Nichol, K. A., Denisuik, A. J., Lagacé-Wiens, P. R., Walkty, A., Karlowsky, J. A., Schweizer, F., Hoban, D. J. and Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (2013). Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68 Suppl 1, i7–i22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt022>



## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı</b>	Nurefşan ERDİREN
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise</b>	
<b>Lisans</b>	
<b>Asistan'</b>	
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
<b>İngilizce</b>	
<b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>	
<b>Kuruluş Adı</b>	

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Stenotrophomonas maltophilia klinik izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin ve direnç genleri sıklığının retrospektif analizi"
-----------------------	--

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	05529368867
	FAKS	
	E-POSTA	baukliniketik@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Tuğba KULA ATİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlensel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
		İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat EREL  
 İmza:

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Stenotrophomonas maltophilia klinik izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin ve direnç genleri sıklığının retrospektif analizi”			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/152	Tarih:01.11.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL  
İmza:

