



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI



Stenotrophomonas maltophilia SUŞLARININ
GRADİENT DİFÜZYON VE CHECKERBOARD
YÖNTEMİ İLE ANTİMİKROBİYAL
KOMBİNASYONLARININ
İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Reyhan BAŞKILIÇ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2022





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



Stenotrophomonas maltophilia SUŞLARININ
GRADİENT DİFÜZYON VE CHECKERBOARD
YÖNTEMİ İLE ANTİMİKROBİYAL
KOMBİNASYONLARININ
İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Reyhan BAŞKILIÇ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Doç. Dr. Ayşe Melda PAYASLIOĞLU

TYL-2021-608-BAP

BURSA-2022

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYAN

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “*Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Gradient Difüzyon ve Checkerboard Yöntemi İle Antimikrobiyal Kombinasyonlarının İn Vitro Etkinliği” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığımı ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Reyhan Başkılıç
21/06/2022**

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

21/06/2022

Adı Soyadı: Reyhan Başkılıç

Anabilim Dalı: TIP-Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin duyarlılıkları ve antibiyotik kombinasyonlarının gradient difüzyon ve checkerboard yöntemi ile in vitro sinerji durumlarının araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	UYGUN		AÇIKLAMA
	UYGUNDUR	DEĞİLDİR	
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Doç. Dr. Ayşe Melda Payaslıoğlu

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN	II
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU	III
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
2.1.1. Tarihiyesi	3
2.1.2. Filogenetik Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Morfolojik Özellikleri.....	5
2.1.4. Üreme ve Kültür Özellikleri.....	5
2.1.5. Biyokimyasal Özellikleri	6
2.1.6. Virülans ve Predispozan Faktörler	6
2.1.7. Antibiyotik Direnci.....	7
2.1.7.1. Dış Zar Geçirgenliğinde Azalmaya Bağlı Direnç.....	8
2.1.7.2. Eflüks (Akış) Sisteminin Yol Açtığı Direnç	9
2.1.7.3. Biyofilm Aracılı Direnç	9
2.1.7.4. Beta laktam Direnci	10
2.1.7.5. Aminoglikozid Direnci	11
2.1.7.6. Trimetoprim+Sülfametoksazol Direnci	11
2.1.7.7. Kinolon Direnci.....	12
2.1.7.8. Genetik Materyal Aktarımı Yoluyla Direnç.....	13
2.1.7.9. Diğer Direnç Nedenleri.....	13
2.2. Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri	14
2.3. Enfeksiyonları	15
2.3.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	15
2.3.1.1. Pnömoni	16
2.3.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	16
2.3.3. Diğer Enfeksiyonlar.....	17
2.4. Tedavisi	17

2.4.1. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	18
2.4.2. Antibiyotik Kombinasyon Testleri	23
2.4.2.1. Checkerboard (Dama Tahtası) Yöntemi	25
2.4.2.2. Gradient Difüzyon (E-Test) Yöntemi	30
2.4.3. Trimetoprim+Sülfametoksazol.....	32
2.4.4. Florokinolon.....	34
2.4.5. Seftazidim	36
2.5. Korunma Yolları	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Checkerboard Yöntemi.....	39
3.2. Gradient Difüzyon Yöntemi	53
3.3. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Suşların seçilmesi	56
4.2. Checkerboard Yöntemi.....	57
4.3. Gradient Difüzyon Yöntemi	61
4.4. Yöntemlerin Kombinasyon Açısından Değerlendirilmesi	65
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	66
6. KAYNAKLAR	75
7. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	89
9. TEŞEKKÜR	90
10. ÖZGEÇMİŞ	91

TÜRKÇE ÖZET

2016-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Başkanlığı Bakteriyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden ve servislerden gönderilen örnekler izole edilerek MALDI-TOF MS ile *Stenotrophomonas maltophilia* tanımlanmıştır. Otomatize sistemler ile antibiyotik duyarlılığı çalışılan 6 tanesi trimetoprim+sülfametoksazol dirençli, 20 tane *S. maltophilia* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada suşların; trimetoprim+sülfametoksazol, levofloksasin, seftazidim antibiyotiklerine olan duyarlılıkları ve bu antibiyotikler arasındaki kombinasyonlar (trimetoprim+sülfametoksazol/levofloksasin, trimetoprim+sülfametoksazol/seftazidim) in vitro olarak gradient difüzyon ve checkerboard yöntemi sinerji testleri kullanılarak yapılmıştır.

Çalışılan *S. maltophilia* suşlarının trimetoprim+sülfametoksazol direnci iki yöntem (mikrodilüsyon ve gradient difüzyon yöntemi) ile %30 uyumlu; levofloksasin direnci mikrodilüsyon yönteminde %40, gradient difüzyon yönteminde %25; seftazidim direnci mikrodilüsyon yönteminde %80, gradient difüzyon yönteminde %65 olarak bulunmuştur. Checkerboard yönteminde trimetoprim+sülfametoksazol/levofloksasin kombinasyonu %5, trimetoprim+sülfametoksazol/seftazidim kombinasyonu %40; gradient difüzyon yönteminde trimetoprim+sülfametoksazol/levofloksasin kombinasyonu %5, trimetoprim+sülfametoksazol/seftazidim kombinasyonu %25 sinerjik bulunmuştur. 1 suş trimetoprim+sülfametoksazol/seftazidim kombinasyonunda antagonizma göstermiştir. Çalışılan 20 suş için her iki kombinasyon tek başına kullanımından daha üstün bulunmuştur.

Trimetoprim+Sülfametoksazol, levofloksasin ve seftazidim için checkerboard ve gradient difüzyon yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadığından duyarlılıklarının ve kombinasyonlarının belirlenmesinde iki yöntemde tercih edilebilir. Değişen direnç oranları sebebiyle her kurum kendi antimikrobiyal direnç oranlarını takip etmeli, bulaşın azaltılabilmesi için risk faktörleri ve çevresel rezervuarlara dikkat edilmelidir. *S. maltophilia* suşlarında daha fazla standardizasyonun sağlandığı yöntemler ile kombinasyon testlerinin çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, checkerboard yöntemi, gradient difüzyon testi, trimetoprim/sülfametoksazol

İNGİLİZCE ÖZET

IN VITRO ACTIVITY of ANTIMICROBIAL COMBINATIONS of *Stenotrophomonas maltophilia* STRAINS BY GRADIENT DIFFUSION and CHECKERBOARD METHOD

Samples sent from various clinics and services to the Bacteriology Laboratory of Bursa Uludağ University Health Practice and Research Center Medical Microbiology Laboratory Department between 2016-2021 were isolated and *Stenotrophomonas maltophilia* was identified with MALDI-TOF MS. 20 *S. maltophilia* strains, 6 of which were trimethoprim+sulfamethoxazole resistant, whose antibiotic susceptibility was studied with automated systems, were included in the study. In the study, the strains; Their susceptibility to trimethoprim+sulfamethoxazole, levofloxacin, and ceftazidime antibiotics and combinations between these antibiotics (trimethoprim+sulfamethoxazole/levofloxacin, trimethoprim+sulfamethoxazole/ceftazidime) were made in vitro using gradient diffusion and checkerboard method synergy tests.

Trimethoprim+sulfamethoxazole resistance of the studied *S. maltophilia* strains was (microdilution and gradient diffusion method) 30% compatible in broth methods; levofloxacin resistance is 40% in microdilution method, 25% in gradient diffusion method; ceftazidime resistance was found to be 80% in the microdilution method and 65% in the gradient diffusion method. In the checkerboard method, trimethoprim+sulfamethoxazole/levofloxacin combination was 5%, trimethoprim+sulfamethoxazole/ceftazidime combination was 40%; In the gradient diffusion method, the combination of trimethoprim+sulfamethoxazole/levofloxacin was 5%, and the combination of trimethoprim+sulfamethoxazole/ceftazidime was 25% synergistic. 1 strain showed antagonism in trimethoprim+sulfamethoxazole/ceftazidime combination. For the 20 strains studied, both combinations were superior to use alone.

Since there is no statistically significant difference between checkerboard and gradient diffusion methods for trimethoprim+sulfamethoxazole, levofloxacin and ceftazidime, two methods can be preferred to determine their sensitivities and combinations. Due to the changing resistance rates, each institution should monitor its own antimicrobial resistance rates, and attention should be paid to risk factors and environmental reservoirs in order to reduce transmission. There is a need to study combination tests with methods that provide more standardization in *S. maltophilia* strains.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, checkerboard method, gradient diffusion method, trimethoprim/sulfamethoxazole

1. GİRİŞ

Günümüzde nozokomiyal enfeksiyonlar, hastaların yaşam sürelerini etkileyen en önemli problemlerden biridir. Kullanıma giren yeni ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile sorunlar giderilmeye çalışılırken, yıllar içerisinde gerekli gereksiz her durumda kullanılmalarına bağlı olarak mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi ile antibiyotik direnci büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia*, nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan, çoklu ilaca direnç gösteren, son yıllarda giderek artan sıklıkta izole edilen bir bakteridir (Carmody ve ark., 2011; Teo ve ark., 2006). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanımı *S. maltophilia* izolasyonunda artışlara ve enfeksiyonlarda nozokomiyal, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (Brooke, 2012; Çelebi, Kavurt, & Hacımustafaoğlu, 2008; Denton, & Kerr, 1998). *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan trimetoprim+sülfametoksazol'e karşı gelişen direnç sorunları nedeniyle yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi zorunlu olmuştur. Trimetoprim+Sülfametoksazol'ün kullanılmadığı durumlarda veya daha etkin bir tedavi için monoterapi yerine kombine tedaviler ve farklı kombinasyon testleri geliştirilmiştir. Testlerin sonuçlarının bölgeden bölgeye değişik oranlar vermesi, belirli bir standardizasyon olmadığı için hangi antibiyotiğin veya hangi kombinasyon yönteminin daha efektif sonuçlar vereceği ise tartışma konusudur.

Zelenitsky ve ark., yaptıkları çalışmada *S. maltophilia* enfeksiyonlarının yönetiminde birçok kombinasyonun sinerjik etkili olabileceği gösterilmiştir. Orta derecede duyarlılığa sahip antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanıldıklarında etkili olduğu ayrıca test edilen antibiyotiklerden birine veya her ikisine dirençli olduğu durumlarda bile, tek ilaçlarla karşılaştırıldığında ilaç kombinasyonlarının yüksek düzeyde etkin olduğu bildirilmiştir; test edilen tüm antibiyotik kombinasyonların monoterapiden daha aktif olduğu belirtilmiştir (Zelenitsky ve ark., 2005). Wei ve ark., çalışmasında bakterisidal aktivitenin sadece kombinasyon tedavisi kullanıldığında elde edildiğini bildirmiştir (Wei ve ark., 2016). Trimetoprim+Sülfametoksazol direnci yada advers ilaç etkileri gözlenen hastalarda florokinolonların tedavide tercih edilebileceği bildirilmektedir ve levofloksasin en

etkili florokinolon olarak önerilmektedir (Di Bonaventura, Spedicato, D'Antonio, Robuffo, & Piccolomini, 2004; Fedler, Biedenbach, & Jones, 2006; Hazırolan ve ark., 2018; Wu, Yu, Hsu, & Wang, 2022). Yapılan çalışmalar, levofloksasinin tek başına *S. maltophilia*'nın biyofilm oluşumunu konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir (Brooke, 2014). Seftazidim kombinasyonlarında *S. maltophilia* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (Poulos ve ark., 1995). Yapılan çalışmalarda *S. maltophilia* enfeksiyonlarında monoterapi yerine trimetoprim+sülfametoksazol ve seftazidim içeren kombinasyonlarda önerilmektedir (Ozseven ve ark., 2012; Zelenitsky ve ark., 2005).

Günümüzde çoklu ilaç direnci gösteren pek çok mikroorganizmanın tedavisinde kombinasyon testlerinin çalışılması tedavi protokollerinin oluşturulmasına yardımcı olmuştur. Kombinasyon testlerinde kullanılan checkerboard ve gradient difüzyon yöntemleri arasında %83-84 uyum olduğu bildirilmektedir (Laishram ve ark., 2017; Nicodemo, Araujo, Ruiz, & Gales, 2004).

Bu çalışmada *S. maltophilia* enfeksiyonlarında kombine tedavide kullanılacak trimetoprim+sülfametoksazol, levofloksasin, seftazidim antibiyotiklerinin ve kombinasyon testlerinin karşılaştırılması ve elde edilecek sonuçlar ile etkin, alternatif antibiyotik tedavilerinin planlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia, son yıllarda dünya çapında giderek artan sıklıkta ortaya çıkan fırsatçı, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteriyel bir patojendir (Kardan-Yamchi ve ark., 2021; Pinot ve ark., 2011; Teo, Chan, Lam, & Chong, 2006). Yıllar boyunca *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* gibi diğer ÇİD gram negatif mikroorganizmalar tarafından geri planda kalmış (Biagi ve ark., 2020b); *S. maltophilia* nozokomiyal enfeksiyonlarda %68-98 gibi yüksek oranlarda görülmeye başlamış ve önemi son yıllarda daha çok artmıştır (Aysev, & Güriz, 2000; CLSI Supplement M100S; Dülger, Berktaş, Bozkurt, Güdücüoğlu, & Mısırlıgil, 2006; Dülger, & Berktaş, 2007; Taşçılar, Habip, Özekinci, & Koçoğlu, 2020)

Çevrede kommensal bir patojen olarak bulunmakla beraber hastane ortamlarında özellikle immünsüpresif hastalarda önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir (Adegoke, Stenström, & Okoh, 2017). Toplum kökenli enfeksiyonlar da bildirilmiştir (Brooke, 2012; Juhász, Pongrácz, Iván, & Kristóf, 2015; Ozkaya ve ark., 2014; Travassos ve ark., 2004;).

2.1.1. Tarihçesi

Stenotrophomonas maltophilia, ilk olarak 1943 yılında İngiltere’de J. L. Edwards tarafından plevra sıvısından izole edilmiş, *Bacterium bookeri* olarak adlandırılmış ve deri kontaminantı olarak bildirilmiştir. 1958 yılında Hugh tarafından oral karsinomu olan bir hastanın orofaringeal sürüntü örneğinden izole edilmiş ve 1961 yılında da Hugh ve Ryschenkow tarafından *Pseudomonas maltophilia* olarak adlandırılmıştır (Denton, & Kerr, 1998; Looney, Narita, & Mühlemann, 2009; Pinot ve ark., 2011). *P. maltophilia*, rRNA homolojisine göre yapılan sınıflandırmada önceleri *Pseudomonas* cinsi içerisinde 5. grupta yer almakta iken, yıllar geçtikçe özellikle genetik alanındaki gelişmeler ile *Xanthomonas* cinsine benzer olduğunu gösterilmiş ve Swings tarafından türün *Xanthomonas* cinsine dahil edilmesi önerilmiştir (Anđelković ve ark., 2019; Dülger, & Berktaş, 2007). Suşlar *X. maltophilia* olarak değerlendirilirken 1993’te Palleroni ve Bradbury tarafından

organizmanın sınıflandırılmasındaki belirsizlik kaldırılmış *Stenotrophomonas* cinsi ve tek üye olarak *S. maltophilia* önerilmiştir (Palleroni, & Bradbury, 1993). 16S rRNA çalışmaları ile *S. maltophilia* ve *Xanthomonas* cinsinin üyeleri arasındaki ayırım doğrulanmıştır (Denton, & Kerr, 1998).

2.1.2. Filogenetik Sınıflandırılması

Stenotrophomonas cinsi filogenetik olarak *Gammaproteobacteria* grubunun bir parçası olarak sınıflandırılır. *Stenotrophomonas* cinsi, ilk olarak *Stenotrophomonas maltophilia* ile tanımlanmıştır (Ryan ve ark., 2009).

- Alem: *Bacteria*
- Bölüm: *Protobacteria*
- Sınıf: *Gammaproteobacteria*
- Takım: *Xanthomonadales*
- Aile: *Xanthomonadaceae*
- Cins: *Stenotrophomonas*

Günümüzde *Stenotrophomonas* cinsi, toplamda 16 tür içerir. Bunlar:

- *Stenotrophomonas maltophilia* (1943 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas africana* (1997 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas nitritireducens* (2000 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas* spp. *D-1* (2002 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas acidaminiphila* (2002 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas rhizophilia* (2002 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas dokdonensis* (2006 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas koreensis* (2006 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas humi* (2007 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas terrae* (2007 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas chelatiphaga* (2009 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas ginsengisoli* (2010 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas daejeonensis* (2011 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas pavanii* (2011 yılında tanımlandı.)

- *Stenotrophomonas tumulicola* (2015 yılında tanımlandı.)
- *Stenotrophomonas spp. DDT-1* (2016 yılında tanımlandı.) (Abbott, Slavin, Turnidge, Thursky, & Worth, 2011; Wang, He, Shen, & Wu, 2018)

Stenotrophomonas cinsi içinde en sık görülen tür *S. maltophilia*'dır (Wang ve ark., 2018). ‘‘Stenos, Yunancada; dar; trophos, beslenen; monas, bir birim olarak ifade edilmekte; *Stenotrophomonas* kısıtlı madde ile beslenen tek hücreli canlı’’ anlamına gelmektedir (Denton, & Kerr, 1998). Maltozu okside etmesi ve asit üretmesi nedeniyle ‘‘*maltophilia*’’ adı verilmiştir (Gajdács, & Urbán, 2019; Palleroni, & Bradbury, 1993). İnsanlarda enfeksiyonlara sebep olan tek *Stenotrophomonas* türü, *S. maltophilia*'dır (Chawla, Vishwanath, & Gupta, 2014).

2.1.3. Morfolojik Özellikleri

Stenotrophomonas maltophilia 0,5-1,5 µm boyutlarında, sporsuz, gram negatif bir basildir. Tek tek veya çiftler halinde bulunabilir. Polar flagellası ile hareketli bir bakteridir (Aysev, & Güriz, 2000; Abbott ve ark., 2011; Adegoke ve ark., 2017; Denton, & Kerr, 1998).

2.1.4. Üreme ve Kültür Özellikleri

Stenotrophomonas maltophilia zorunlu aerobdur (Dülger, & Berktaş, 2007). Suşlar triptikaz soya agar veya kanlı agarda 37°C’de, 24 saat içinde belirgin koloni oluştururlar (Mahdi, 2014).

Stenotrophomonas maltophilia genel besiyerinde kolonileri küçük, S tipi, non hemolitik kolonilerdir (Denton, & Kerr, 1998; Dülger, & Berktaş, 2007; Mahdi, 2014). Laktozu fermente etmezler (non fermentatif) ve EMB agarda renksiz, şeffaf koloniler oluştururlar (Azap, Timurkaynak, Arslan, & Karaman, 2004).

Stenotrophomonas maltophilia BGD-2 grubu mikroorganizmalar arasında yer alır (Mahdi, 2014).

2.1.5. Biyokimyasal Özellikleri

Stenotrophomonas maltophilia'nın üreme ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. (Abbott ve ark., 2011; Adegoke ve ark., 2017; Denton, & Kerr, 1998; Dülger, & Berktaş, 2007; Sadıç ve ark., 2019)

Tablo 1. *S. maltophilia*'nin üreme ve biyokimyasal özellikleri

Test	Sonuç	Test	Sonuç
Oksidaz	+/-	Hidroлиз;	
Katalaz	+	Eskülin	+
DNaz	+	Jelatin	+
Lipaz	+	DNA ^d	+
Esteraz	+	Nişasta	-
Hyaluriniğaz	+	Üre	-
İndol	-	Üreme için karbon kaynakları;	
MR ^a	-	Adonitol	-
VP ^b	-	Arabinoz	-
H ₂ S ^c	-	beta-hidroksibütirat	-
Sitrat	+/-	Selobiyoz	+/-
Nitratın nitrite indirgenmesi	+/-	Dulsitol	-
Lizin dekarboksilaz	+	Laktoz	+
Ornitin dekarboksilaz	-	Glikoz	+
β-Galaktozidaz	+/-	Fruktoz	+/-
Fenil alanin deaminaz	-	Ksiloz	+
Üreme;		Galaktoz	+/-
5°C	-	*Maltoz	+
18°C	+	Mannitol	-
37°C	+	Mannoz	+/-
Hareketlilik;		Ramnoz	-
18°C	+	Salisin	-
37°C	+	Sorbitol	-

+: pozitif, -: negatif, +/-: değişken

a. MR: Metil kırmızısı

b. VP: Voges-Proskauer

c. H₂S: Hidrojen sülfür

d. DNA: Deoksiribo nükleik asit

*: Maltozu okside eder ve asit üretir dolayısıyla "*maltophilia*" adı verilir (Gajdács, & Urbán, 2019; Taşçılar ve ark., 2020).

Stenotrophomonas maltophilia oksidaz negatif olarak kabul edilmekle birlikte (Isenberg, 2007), bazı çalışmalarda oksidaz pozitif olarak kabul edilmektedir (Carmody, Spilker, & LiPuma, 2011).

2.1.6. Virülans ve Predispozan Faktörler

Stenotrophomonas maltophilia geniş spektrumlu birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençlidir (Pinot ve ark., 2011; Travassos ve ark., 2004). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin özelliklede karbapenem grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımı bu etkenin görülme oranlarını arttırmıştır (Baumrin, Piette, & Micheletti, 2017). *S. maltophilia* enfeksiyonu görülen olgularda ampirik antibiyotik kullanım oranları %90; karbapenem kullanım oranı ise %41'lerde ifade edilmektedir (Avcı ve ark., 2010).

Stenotrophomonas maltophilia'nın en önemli virülans faktörleri; hücre dışı enzimlerinin yapışma ve biyofilm yapabilme özelliğidir (Pinot ve ark., 2011). *S. maltophilia* ile ilişkili enfeksiyonların patogeneğinde DNaz, RNaz, fibrinolisin, lipaz, hiyalüronidaz, proteaz ve elastaz gibi hücre dışı enzimlerin rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle proteaz ve elastaz üretimi, bakterinin invazyonunun, dokuların hasarları ve konak hücre savunmasından kaçmada önemli bir rol oynamaktadır (Travassos ve ark., 2004). Pili/fimbria yapıları bakterilerin yüzeylerde kolonizasyonuna neden olarak bakterinin virülansını arttırmaktadır (Adegoke ve ark., 2017). *S. maltophilia*'nın diğer bir virülans faktörü, alkalın serin proteazdır. Bu virülans faktörü insan serum ve proteinlerini degrade eder (Kandemir, 2007).

Stenotrophomonas maltophilia biyofilm oluşturma eğilimindedir ve bu özelliği ile cam, plastik gibi materyallere yapışabilir (Adegoke ve ark., 2017; Baumrin ve ark., 2017; Mahdi, 2014; Wang, Wang, Kudinha, Xiao, & Zhuo, 2016). Bakteri bu yeteneği sayesinde konak hücre savunma mekanizmasının yol açacağı fagositik aktiviteden kaçır, diğer konakçı bağışıklık faktörlerine karşı direnç geliştirir, farklı antimikrobiyal ajanlara karşı doğal olarak korunarak antibiyotik direncini destekler ve bakteriyel hareketlilik yoluyla yüzeylere yayılmayı arttırarak çevresel faktörlerde direnç geliştirerek bakteriyel virülansa oldukça fazla katkıda bulunur (Abbott ve ark., 2011; Adegoke ve ark., 2017; Kandemir, 2007). Böylece konakta kalıcılığını arttırır (Abbott ve ark., 2011; Pompilio, Savini, Fiscarelli, Gherardi, & Di Bonaventura, 2020). Biyofilm oluşturma yeteneği *S. maltophilia* tedavilerinde başarısızlıkların en önemli nedenlerinden biridir (Pompilio ve ark., 2020). Flagella ve fimbriyanın varlığı, pili ve dış zar lipopolisakkarit tabakası dahil olmak üzere birçok virülans faktörünün etkileşimi biyofilm oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Abbott ve ark., 2011; Kanderi ve ark., 2020).

2.1.7. Antibiyotik Direnci

Antibiyotik devrimi ile birlikte, antibiyotiklere karşı direnç gelişimi de başlamıştır. 1930-1940'lı yıllarda penisilinin kullanıma girmesiyle bakteriyel hastalıkların tedavisinde büyük bir ilerleme sağlanmıştır bu durum dünya çapında büyük bir sevince yol açmış olsada bu kısa sürmüştür ve zamanla enfeksiyon etkeni

mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanması ve bu direncin coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilmesi tedavilerde antibiyotik kullanımının en önemli zorluklarından olmuştur (Türken, Yaztürk, Yılmaz, & Yılmaz Bozoğlan, 2020). Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi için; bakterinin antibiyotiği etkisiz hale getirebilecek enzim sentez etmesi, antibiyotiğin etkili olamayacağı yalancı hedefler sentez etmesi veya antibiyotiğe karşı geçirgenliklerini değiştirmeleri gerekmektedir. Tüm bunların kombinasyonlarıyla ÇİD bakteriler meydana gelir. ÇİD gösteren bakteriler arasında başta *S. maltophilia* yer almaktadır (Dülger, & Berktaş, 2007; Juhász ve ark., 2015). *S. maltophilia*'ya karşı kullanılabilir sınırlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır (Kandemir, 2007; Sader, Duncan, Arends, Carvalhaes, & Castanheira, 2020). *S. maltophilia*'nın hastane izolatları, çevresel izolatlarına göre daha dirençlidir (Orak, Çilburunoğlu, & Güven, 2021) ve bu izolatlar YBÜ'de önemli bir sorun oluşturmakta; mortalite oranlarını arttırmaktadır (Bahçeci, Kostakoğlu, Duran, Yıldız, & Dilek, 2021; Türken ve ark., 2020). *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve klinik olarak etkili olduğu bilinen trimetoprim+sülfametoksazol (SXT) ve florokinolon antibiyotiklerine karşıda gelişen direnç nedenleriyle; tedavisi zor olan bu mikroorganizma için alternatif tedavi arayışları hızlanmıştır (Biagi ve ark., 2020b).

Hem intrinsek, hem de edinilmiş direnç mekanizmaları nedeniyle *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, ideal tedavi seçenekleri konusunda görüş birliği veya belirli bir standardizasyonun oluşmasında zorluklar yaşanmaktadır (Sadıç ve ark., 2019; Usta ve ark., 2015). *S. maltophilia*'nın ÇİD durumu farklı coğrafik bölgelerde, aynı bölgedeki farklı hastanelerde ve hatta aynı hastanede farklı zamanlarda tespit edilen suşlarda değişiklik gösterebilmektedir (Taşçılar ve ark., 2020; Usta ve ark., 2015).

2.1.7.1. Dış Zar Geçirgenliğinde Azalmaya Bağlı Direnç

Stenotrophomonas maltophilia, dış zarında lipid A, çekirdek oligosakkarit ve O-antijen içeren lipopolisakkarit (LPS) içerir. Dış zar proteinlerinin ve LPS'in özellikleri yüzeylere yapışması ve ardından biyofilm gelişimini etkilemektedir (Brooke, 2012). LPS yapısındaki değişiklikler, çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı

dirençteki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Ryan ve ark., 2009). *S. maltophilia* suşları, dışa akış pompalarının varlığı ve/veya dış zar proteinlerindeki değişiklikler nedeniyle sıklıkla minosiklin ve kloramfenikol'e dirençlidir (Coyle, 2005). Rahmati-Bahram ve ark., çalışmalarında *S. maltophilia* izolatları ile yapılan bir in vitro testte dış zar geçirgenliğinin gentamisin antibiyotiğinin duyarlılık sonucunda etkilediği belirtilmektedir (Rahmati-Bahram, Magee, & Jackson, 1997).

2.1.7.2. Eflüks (Akış) Sisteminin Yol Açtığı Direnç

Stenotrophomonas maltophilia'da önemli bir direnç mekanizması olarak bildirilen eflüks sistemleri bir zar füzyon proteini, bir enerji bağımlı transporter ve dış zar proteinlerinden oluşur. Bu sistemler başta florokinolon olmak üzere aminoglikozid ve beta-laktamlara dirençte önemli rol oynamaktadır (Kandemir, 2007; Nicodemo, & Paez, 2007). Alonso ve Martinez, tarafından tanımlanan *S. maltophilia*'dan SmeDEF adı verilen eflüks sistemleri beta-laktamlar, tetrasiklin, eritromisin, kinolonlar, aminoglikozid'ler ve kloramfenikol direncinde önemli rol oynamaktadır (Alonso, & Martínez, 2000a; Brooke, 2012).

2.1.7.3. Biyofilm Aracılı Direnç

Stenotrophomonas maltophilia'nın öne çıkan en önemli özelliklerinden biri abiyotik yüzeylere ve konak dokulara biyofilm oluşturarak yapışabilme yeteneğidir. Biyofilm oluşumu direkt olarak bir direnç mekanizması olmamakla birlikte, antibiyotiklere direnci önemli ölçüde arttırmaktadır. *S. maltophilia* santral venöz kateter, üriner sistem kateterleri ve kardiyak kapaklar gibi birçok tıbbi malzemede biyofilm oluşturabilmektedir (Kandemir, 2007; Nicodemo, & Paez, 2007). *S. maltophilia*'nın biyofilm oluşturma kapasitesi önemli bir virülans faktörü olarak kabul edilmekte ve etkenin hastane ortamlarında kalıcılığında önemli bir neden olarak düşünülmektedir (Bostanghadiri ve ark., 2021; Pompilio ve ark., 2020). Sun ve ark., yaptığı çalışmada *S. maltophilia*'da biyofilm oluşumları incelenmiş olup bakteriyel biyofilm oluşumunun antibiyotik direncini arttırdığı, konak hücre bağışıklık savunmasından kaçmayı sağladığı ve *S. maltophilia*'nın daha önce etkili olan antibiyotiklere karşı bile direnç geliştirebileceği gösterilmiştir (Sun ve ark., 2016).

2.1.7.4. Beta laktam Direnci

Beta laktamaz üretimi; düşük membran geçirgenliği, Qnr genlerinin veya sınıf-1 integronların ekspresyonu; ÇİD akış pompaları, biyofilm üretimi, genotipik değişiklikler ve iki indüklenebilir beta-laktamazın üretimi, *S. maltophilia*'nin şu anda klinik kullanım için mevcut olan çoğu beta-laktam ajanlarına karşı intrinsik direncine katkıda bulunur (Anđelković ve ark., 2019; Kandemir, 2007; Kanderi ve ark., 2020; Sader, 2020). 1980'li yılların başlarında saptanan L1 (metallo- beta-laktamaz) ve L2 (serin sefalosporinaz) *S. maltophilia*'da intrinsik dirence sebep olan önemli beta-laktamazlardır (Aydın, & Çaylan, 2002; Biagi ve ark., 2020a; Rhoads, 2021; Nicodemo, & Paez, 2007).

L1 MBL, aztreonam hariç tüm beta-laktamlara, karbapenemlere ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine dirençten sorumludur (Biagi ve ark., 2020a; Coyle, 2005; Kandemir, 2007; Sader, 2020). Monobaktamlar hariç beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin tümünü hidrolize eder. Dahası L1 MBL klavulanik asitle de inhibe edilemez (Aydın, & Çaylan, 2002; Biagi ve ark., 2020a).

L2, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonam dahil olmak üzere çoğu beta-laktamı hidrolize edebilen bir beta-laktamazdır (Biagi ve ark., 2020a). L2, L1 MBL'nin aksine aztreonamı hidrolize eder (Aydın, & Çaylan, 2002) ve klavulanik asitle tamamen inhibe olurken, diğer beta-laktamaz inhibitörleriyle kısmen inhibe olabilir (Coyle, 2005; Kandemir, 2007). Ayrıca *S. maltophilia*'da L2 serin-beta-laktamaz'ın aztreonamı hidrolize etmesi klavulanik asit tarafından inhibe edilmektedir (Aysev, & Güriz, 2000; Nicodemo, & Paez, 2007). L2 serin-beta-laktamaz, L1 MBL'den farklı olarak beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Bu duyarlılık, tazobaktam ve sulbaktamdan daha çok klavulanata karşıdır (Aydın, & Çaylan, 2002). Tazobaktam ve avibaktam antibiyotikleri L2 serin-beta-laktamaz tarafından inhibe edilebilir (Sader, 2020). Her iki enzim de kromozomal genler tarafından kodlanır ve enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerin kullanımını sonrasında her ikisinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Aydın, & Çaylan, 2002; Kandemir, 2007).

Stenotrophomonas maltophilia'da başka beta-laktamazlarda tanımlanmıştır ve bazen beta-laktam direnci porin değişikliklerine de bağlı olabilmektedir (Coyle, 2005).

2.1.7.5. Aminoglikozid Direnci

Çeşitli direnç mekanizmaları nedeniyle aminoglikozidlerin *S. maltophilia*'ya karşı etkinlikleri, oldukça zayıftır (Sadıç ve ark., 2019) ve aminoglikozid direncinde birden fazla mekanizmanın rol oynayabileceği düşünülmektedir (Nicodemo, & Paez, 2007). Aminoglikozid'lere karşı dış zar geçirgenliğinin olmaması en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir (Coyle, 2005).

Aminoglikozid modifiye edici enzimlere bağlı direnç mekanizmaları konularında da çalışmalar bulunmaktadır. Aminoglikozidlere dirençte rol alan aminoglikozid modifiye edici enzimlerle ilgili yapılan çalışmada, King ve ark., aminoglikozid 6'-N-asetil transferaz enziminin varlığını göstermişlerdir (King, Shannon, & Phillips, 1978). Vanhoof ve ark., ise yaptıkları çalışmada, aminoglikozid-O-nükleotidil transferaz ve aminoglikozid 6'-N-asetil transferaz enziminin varlığını göstermişlerdir (Vanhoof, Sonck, & Hannecart-Pokorni, 1995). 6'-N-asetil transferaz enzimi amikasin, netilmisin ve tobramisine direnci sağlamakta, ancak gentamisin direncine sebep olmamaktadır (Aydın, & Çaylan, 2002).

2.1.7.6. Trimetoprim+Sülfametoksazol Direnci

Trimetoprim+Sülfametoksazol, hem in vitro hem de in vivo yüksek duyarlılık etkinliği nedeniyle *S. maltophilia*'nın tedavisinde kullanılması önerilen başlıca antibiyotik olmakla birlikte (Dülger, & Berктаş, 2007) bu antibiyotiğe karşı coğrafi ve kurumlara göre dağılımı değişmekle birlikte her geçen yıl artan direnç oranları çalışmalarda gösterilmektedir (Ismail, Zam, Hassan, & Rahman, 2017; Juhász ve ark., 2015).

Stenotrophomonas maltophilia'da SXT direnç mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte bazı genlerin dirençte önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Kandemir, 2007). Özellikle sul genlerinin SXT'ye karşı artan küresel dirençte

önemli rol oynadığı görülmüştür (Church, Lloyd, Peirano, & Pitout, 2013). Sülfonamidlere dirençte esas olarak değiştirilmiş hedef genler; Sul-1 (Sınıf 1 integronları tarafından taşınan), Sul-2 (ekleme dizisi ortak bölge elemanları tarafından taşınan) ve Sul-3 olarak tanımlanmıştır (Adegoke ve ark., 2017; Barbolla ve ark., 2004; Juhász ve ark., 2015; Mendes ve ark., 2020; Wang ve ark., 2017). Trimetoprim+Sülfametoksazol direnci ile ilişkili olarak dışa akış pompalarının aşırı ekspresyonunda bildirilmiştir (Wang ve ark., 2017).

Yüksek düzey trimetoprim direncinde dihidrofolat redüktaz ve Sul-1 genlerinin birlikte gözlemlendiği çalışmalar ile gösterilmiştir (Wang ve ark., 2018).

2.1.7.7. Kinolon Direnci

Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde SXT'in kontrendike olduğu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça azalmaktadır. *S. maltophilia* florokinolonlara duyarlı gibi görülmekte, dış zar proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile bu grup antibiyotiklerde hızla direnç geliştirebilmektedir (Kandemir, 2007). Son yıllarda özellikle birinci ve ikinci kuşak kinolonlara karşı yüksek oranda direnç bildirilirken yeni kuşak kinolonlarda duyarlılık devam etmekte; ancak levofloksasin gibi bu yeni kinolonlarda direnç gelişmesinden endişe edilmektedir (Aydın, & Çaylan, 2002; Cho, 2014; Kandemir, 2007).

Florokinolon direnci, kromozomal olarak kodlanmış qnr geni, bakteriyel topoizomeraz ve giraz genlerinin mutasyonları dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Ko ve ark., 2019). Özellikle topoizomerazları (gyrA, gyrB, parC ve parE) kodlayan genlerde gözlenen mutasyonlar kinolon direncinde önemlidir (Wang ve ark., 2018). *S. maltophilia*'da dış zar proteinlerinde bulunan kalitatif ve kantitatif değişikliklerde, kinolonlara dirençle ilişkili bulunmuştur (Aydın, & Çaylan, 2002). Trimetoprim+Sülfametoksazol dirençli *S. maltophilia* izolatlarının florokinolon grubu antibiyotiklerde dirençli olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Wang ve ark., 2017; Wei, Ni, Cai, Zhao, & Cui, 2016). Eflüks pompaları, SXT'de olduğu gibi kinolonlara dirençte önemli rol oynamaktadır (Wei ve ark., 2016). Özellikle SmeDEF, SmeIJK, SmeABC

ve SmeVWX efluks pompasının fazla ekspresyonu levofloksasin direncine sebep olmaktadır (Biagi ve ark., 2020b; Wang ve ark., 2018).

2.1.7.8. Genetik Materyal Aktarımı Yoluyla Direnç

Stenotrophomonas maltophilia, mutasyonlar yoluyla ve gram pozitif bakterilerden'de horizontal gen transferi yoluyla antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir (Alonso, Sanchez, & Martínez, 2000b; Brooke, Di Bonaventura, Berg, & Martinez, 2017; Pompilio ve ark., 2015). Bu transferde integronlar rol oynar. Son zamanlarda özellikle Sul-1 veya Sul-2 sülfonamid direnç genlerini taşıyan suşlar bildirilmektedir. Ayrıca dfr enzim inhibisyonu yapan dfrA genlerini horizontal gen transferi ile aktarılabilceği gösterilmiştir (Ozkaya, Aydin, Bayramoglu, Buruk, & Sandalli, 2014). Toleman ve ark., yaptığı çalışmada *S. maltophilia*'dan *Escherichia coli*'ye in vitro olarak direnç plazmidi ve transpozon taşıyıcılığı elementlerinin geçişide gösterilmiştir (Toleman, Bennett, Bennett, Jones, & Walsh, 2007).

2.1.7.9. Diğer Direnç Nedenleri

Antibiyotik direnci, inkübasyon sıcaklığına ve süresine göre değişmektedir. *S. maltophilia* için 37°C ve 30°C'de; 24 ve 48 saat sonra antibiyotiklerin MİK'leri mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiş ve suşlar 30°C'de ve 48 saat süreyle yapılan inkübasyonlarda direnç oranlarının arttığı belirtilmiştir (Hejnar, Kolár, & Sauer, 2010). Sıcaklığın, *S. maltophilia* LPS yapısında kimyasal bileşimini değiştirdiği ve bunun da aminoglikozidlere karşı duyarlılıkta değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Brooke, 2012). Rahmati-Bahram ve ark., yaptığı çalışmada *S. maltophilia* izolatlarının aminoglikozidlere 30°C'de dirençli, 37°C'de duyarlı olduklarını göstermiştir (Rahmati-Bahram ve ark., 1997).

Stenotrophomonas maltophilia suşları dezenfektanlara'da direnç göstermektedir (Brooke, 2012).

2.2. Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri

Stenotrophomonas maltophilia çok çeşitli ortamlarda yaşayabilen bir bakteridir. Suyu ve nemli ortamları seven bir mikroorganizma olmasından kaynaklı *S. maltophilia*'ya bağlı salgınlarda hastadan hastaya bulaştan çok, hastalar arasında ortak kullanılan kontamine aletler, dezenfektanlar ve lavabolar kaynak olarak gösterilmiştir (Kardan-Yamchi ve ark., 2021; Orak ve ark., 2021).

Stenotrophomonas maltophilia sağlık kurumlarında; nebulizatörler, su banyoları, intravenöz sıvılar (Teo ve ark., 2006), hemodiyaliz suyu, lens solüsyonları, deiyonize su sebilleri, hidroterapi havuzları, duşlar, duş başlıkları, kontamine dezenfektanlar, lavabo giderleri, lavabo sifonları, su muslukları, el yıkama sabunu, kontamine endoskoplar, dişçi koltuğu üniteleri (Orak ve ark., 2021), diyaliz makinesi, kan örnekleme tüpleri, santral/intravenöz kateterler, kan gazı ölçüm cihazları, termometreler, santral venöz/arteriyel basınç monitörleri (Avcı ve ark., 2010), birçok tıbbi cihaz, implantlar (Nicodemo, & Paez, 2007), inhalasyon tedavisi ekipmanları, otopsi örnekleri, tıraş fırçaları, tansiyon aletleri ve ventilatör devreleri gibi çoğu ortamda bulunabilir (Denton, & Kerr, 1998; Kardan-Yamchi ve ark., 2021). *S. maltophilia*'nın hastane zeminleri gibi kuru ortamda hayatta kalma yeteneğinin oldukça az olduğu bildirilmektedir (Rosenthal, 1974). Su ile yıkanan nebulizatör ekipmanının bir sonraki kullanımdan önce iyice kurutulması önerilmektedir. Nebulizatörler kullanıldıktan sonra düzenli olarak kurutulduğu zaman kontaminasyon olmadığı veya minimum düzeyde kontaminasyon olduğu bildirilmiştir (Denton ve ark., 2003; Hutchinson ve ark., 1996; Moffet, Allan, & Williams, 1967).

Stenotrophomonas maltophilia biyofilm yapma yeteneği, damar içi kanüller dahil olmak üzere çeşitli plastik malzemelere kolayca yapışabilmesi; kolonizasyon/enfeksiyon ayrımının yapılmasının güç olması nedeniyle özellikle yoğun bakım hastalarında önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir (Baumrin ve ark., 2017; Chawla ve ark., 2014; Denton, & Kerr, 1998).

Özellikle uzun dönem yoğun bakım yatışları ve çoklu antibiyotik kullanımları *S. maltophilia* enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır (Avcı ve ark., 2010; Guerci ve ark., 2019; Wu, Yu, Hsu, & Wang, 2022).

2.3. Enfeksiyonları

Fırsatçı bir patojen olduğu için *S. maltophilia* izole edilen tüm hastalarda dikkatli bir klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. *S. maltophilia*'nın yaptığı enfeksiyonlar çoğunlukla erişkin gruplarda olmakla beraber yenidoğan ve çocuk yaş gruplarında hem SXT'ye dirençli hem de duyarlı *S. maltophilia* enfeksiyonları görülmektedir (Alsuhaibani, Aljarbou, Althawadi, Alswed, & Al-Hajjar, 2021; Anđelković ve ark., 2019; Bahçeci ve ark., 2021; Çelebi ve ark., 2008; Köseoğlu, Şener, & Gür, 2004b; Ozkaya ve ark., 2014).

Stenotrophomonas maltophilia'nın kan ve diğer steril vücut boşluklarında saptanması önemli bir sorundur. Diğer vücut bölgelerinden saptanması durumunda kolonizasyonu/enfeksiyonu temsil edebilir ve hastaların immünsüpresyon, zayıflatıcı faktörler ve klinik bulgular açısından son derece ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (Abbott ve ark., 2011; Gajdács, & Urbán, 2019; Mendes ve ark., 2020; Nys ve ark., 2019; Teo ve ark., 2006;).

2.3.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Stenotrophomonas maltophilia biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde sıklıkla hastanede yatan hastaların solunum yollarında kolonize olmaktadır. Kolonizasyon ile gerçek enfeksiyon arasında ayırım yapılacaksa daha farklı tanı kriterleri gereklidir (Chawla ve ark., 2014; Denton, & Kerr, 1998; Kandemir, 2007;).

Pseudomonas aeruginosa'dan sonra kistik fibrozis (KF) hastalarının solunum yollarından en sık izole edilen patojendir (Çaycı, Karadağ, Yılmaz, Yanık, & Günaydın, 2013). Bu hastaların solunum yollarında mukus birikmesiyle *S. maltophilia* için uygun bir büyüme ortamı oluşmaktadır (Anđelković ve ark., 2019). KF hastalarında, genellikle *S. maltophilia* tarafından kolonize edilmiştir ve bu hasta

gruplarında da kolonizasyon ve enfeksiyon arasında ayırım yapmak oldukça zordur (Brooke, 2014; Denton, & Kerr, 1998; Nicodemo, & Paez, 2007).

Tedavisindeki zorluklar ve çoklu antibiyotik direnci nedeniyle *S. maltophilia*'nın yol açtığı solunum yolu enfeksiyonlarının prognozu kötüdür; mortalite oranları oldukça yüksektir (Bahçeci ve ark., 2021; Denton, & Kerr, 1998).

2.3.1.1. Pnömoni

Stenotrophomonas maltophilia ventilatör ile ilişkili nozokomiyal pnömonilerin %5'inden sorumludur (Baumrin ve ark., 2017; Orak ve ark., 2021). Uzun süreli mekanik ventilasyon ile artan koenfeksiyonlarda *S. maltophilia* önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (Hanes ve ark., 2002; Looney ve ark., 2009).

Stenotrophomonas maltophilia kaynaklı nozokomiyal pnömonilerde mortalite oranları %25-%75 olarak bildirilmektedir (Gajdacs, & Urbán, 2019).

2.3.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Stenotrophomonas maltophilia, bazı ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonları arasında en sık görülen karbapenem dirençli gram negatif bakteridir (Biagi ve ark., 2020b). Santral venöz kateter ile *S. maltophilia*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları görülme oranları yüksektir (Looney, Narita, & Mühlemann, 2009). *S. maltophilia* kaynaklı bakteriyemi enfeksiyonları bakteriyel biyofilm oluşturabilme yeteneği nedeniyle birçoğu kateterle ilişkili olmakta ve bu enfeksiyonlar genellikle komplikasyonlarla seyrederek ölümle sonuçlanmaktadır (Usta ve ark., 2015). Farklı çalışmalarda *S. maltophilia* kaynaklı bakteriyemi olgularının %84-100'ünde santral venöz kateter varlığı tespit edilmiştir (Çelebi ve ark., 2008; Muder ve ark., 1996).

Kan dolaşımı enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Biagi ve ark., 2020b). *S. maltophilia* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında bu oranlar %20-60 gibi yüksek rakamlarda bildirilmektedir (Church, Lloyd, Peirano, & Pitout, 2013; Gajdacs, & Urbán, 2019).

2.3.3. Diğer Enfeksiyonlar

Stenotrophomonas maltophilia polimikrobiyal enfeksiyonlarda da önemli bir oranda etken olarak gözlenmektedir (Denton, & Kerr, 1998; Nys ve ark., 2019). Solunum yolları ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının yanı sıra; yara, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları (Teo ve ark., 2006), kemik ve eklem enfeksiyonları (Kardan-Yamchi ve ark., 2021), oftalmolojik enfeksiyonlarda (Aysev, & Güriz, 2000) gözlenmektedir.

Stenotrophomonas maltophilia kaynaklı; menenjit enfeksiyonları pek yaygın değildir, olgularının çoğunluğu ameliyat sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlar şeklindedir. Endokardit enfeksiyonları da esas olarak ameliyat sonrası protez enfeksiyonları olarak gözlenmektedir (Denton, & Kerr, 1998; Looney ve ark., 2009). Lens ve lens bakım sıvılarının kontaminantı olarak göz enfeksiyonları bildirilmektedir. *S. maltophilia*'nın etken olduğu batın içi abse ve safra kesesi enfeksiyonları da nadiren bildirilmektedir (Denton, & Kerr, 1998).

2.4. Tedavisi

Stenotrophomonas maltophilia'nın antibiyotiklerin birçoğuna karşı intrinsek direnci, duyarlılık belirlenmesinde standardizasyonun kötü olması, testlerin yoruma açık ve in vitro bulguların klinik pratiğe taşınmasındaki zorluk, antibiyotik etkinliğini karşılaştıran randomize klinik çalışmaların az olmasına bağlı olarak tedavide sıkıntılar yaşanmaktadır. *S. maltophilia*'nın tedavisinde son yıllarda özellikle klinik çalışmaların, antibiyotik kombinasyon tedavilerinin ve bunlara yönelik duyarlılık testlerinin yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (Hazirolan ve ark., 2018; Kandemir, 2007; Rhoads, 2021).

Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonlarında doğru ve hızlı tanı, tedaviye erken başlanması, etken/faktöre uygun antibiyotik seçimi mortalite oranlarını düşürmektedir (Adegoke ve ark., 2017; Chawla ve ark., 2014; Church ve ark., 2013; Gajdács, & Urbán, 2019; Mutlu, Yılmaz, Aslan, & Bayramoğlu, 2011; Yıldırım ve ark., 2009). Antibiyotik tedavisinden önce kolonizasyon ile gerçek enfeksiyon arasında ayırım yapılmalıdır (Adegoke ve ark., 2017). Rastgele geniş spektrumlu

antibiyotik (özellikle imipenem) kullanımı ve süresi kısıtlanmalıdır böylece *S. maltophilia* izolatlarının insidansı etkilenmekte ve bazı antibiyotik sınıflarına karşı direnç gelişimi azalmaktadır (Abbott ve ark., 2011; Kandemir, 2007).

2.4.1. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Antibiyotiklerin keşfinden günümüze kadar geçen süreçte yoğun olarak tercih edilmesi, antibiyotiğe dirençli bakterilerde artışa ve buna bağlı olarak birçok antibiyotiğin etkinliğinde azalmaya yol açmıştır. Bu nedenle, bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığını belirlemek, önemli bir tekniktir. Bu yöntem çeşitli şekillerde gerçekleştirilebilir (Jenkins, 2019). Günümüzde hem kalitatif hem kantitatif sonuçlar veren çok sayıda antibiyotik duyarlılık yöntemi mevcuttur. Kantitatif sonuç veren yöntemler daha güvenilirdir. Antibiyotik duyarlılık testlerinin klinik olarak yorumlanması; hasta, etken, enfeksiyon yeri, hastanın klinik özellikleri, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır (Köksal, 2010). Enfeksiyonların hasta özelinde yaşamı tehdit eden durumu ve hastanelerde antibiyotiğe dirençli bakterilerin (özellikle ÇİD bakteriler) artan prevalansı göz önüne alındığında, doğru, güvenilir ve hızlı yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Günümüzde bakteri izolatlarına karşı antibiyotiklerin etkinliğini test etmenin birkaç yolu vardır bunlar:

- Disk difüzyon yöntemi
- Agar dilüsyon yöntemi
- Gradient difüzyon (E-test) yöntemi
- Sıvı dilüsyon yöntemi
 - Makrodilüsyon yöntemi
 - Mikrodilüsyon yöntemi
- Otomatize test sistemleridir (Başustaoğlu, Yıldırım, & İnce, 2020; Jenkins, 2019). Dilüsyon yöntemleri antibiyotik duyarlılık testleri içerisindeki referans testlerdir ve antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'ini saptamak için kullanılırlar.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin daha anlaşılır olması adına bilinmesi gerekenler şöyledir:

- Antibiyotik: Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, biyolojik, sentetik veya yarı sentetik kökenli olup bakteri üremesini engelleyen veya bakteriyi öldüren maddelerdir.
- Bakterisidal etki: Antibiyotiğin bakterileri öldürmesi olarak açıklanabilir.
- Bakteriyostatik etki: Antibiyotiğin bakterilerin üremesini engellemesi olarak açıklanabilir.
- Antibiyotik potensi: Test edilecek maddenin antibiyotik olarak aktif olan kısmıdır. Potens, gram başına kütle oranı ($\text{mg/g} = \mu\text{g/mg}$) veya gram başına uluslararası birimde aktivite içeriği, yüzde olarak hacim veya kütle oranı, test maddesinin litresindeki mol olarak ifade edilmektedir.
- Antibiyotik konsantrasyonu: Tanımlanmış bir hacim sıvıdaki antibiyotik miktarıdır. Konsantrasyon mg/L olarak ifade edilir. ($\text{mg/L} = \mu\text{g/mL}$)
- Antibiyotik stok çözeltisi: Daha sonraki sulandırılmalarda kullanılan ana çözeltidir.
- Referans suş veya kalite kontrol suşu: Sabit, tanımlanmış antibiyotik duyarlılık fenotipleri ve/veya genotipleri olan kataloglanmış, karakterize edilmiş bakteridir (Gür, 2016).
- Antibiyotik duyarlılık testleri: Bir antibiyotiğin antibakteriyel aktivitesinin saptanması için uygulanan in vitro işlemlerdir (Gülay, 2002).
- MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, belirli bir süre içinde bir mikroorganizmanın çoğalmasını ve gözle görülebilen üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu ($\text{mg/L} = \mu\text{g/mL}$) olarak tanımlanmakta; çalışılan antibiyotiğin o mikroorganizma için duyarlılığına ilişkin klinisyene rehberlik etmekte ve tedaviye karar verirken yardımcı olmaktadır (Gür, 2016). Bir organizmayı duyarlı, orta derecede duyarlı, dirençli olarak kategorilere ayırmak için kullanılan MİK veya zon çapı değeridir (Coyle, 2005).
- MİK₅₀, MİK₉₀: İzolatların %50'sini inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK₅₀, %90'nını inhibe eden en düşük konsantrasyon ise MİK₉₀ olarak tanımlanır (Azap, Timurkaynak, Arslan, & Karaman, 2004; Di Bonaventura ve ark., 2004; Jenkins, 2019; Wei ve ark., 2016).

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları klinik sınır değerlere bakılarak duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli olarak belirtilir.

- Duyarlı (Susceptible, S): Enfeksiyonun, önerilen dozda kullanılacak olan antibiyotik ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini gösterir.
- Orta derecede duyarlı (Intermediate, I): Antibiyotiğin normalden yüksek dozlarda kullanıldığı zamanlarda enfeksiyonların tedavisinde etkin olacağını gösterir.
- Dirençli (Resistant, R): Antibiyotiğin tedavide kullanılmaması gerektiğini, tedavinin başarısız olacağını ifade eder (Diren, 2002; Gür, 2016; Murray, 2009; Özmen, 2019).

Duyarlılık testlerinin sonuçları daima identifikasyon sonuçları ile birlikte değerlendirilmeli; doğal ve kazanılmış direnç mekanizmaları izolata göre yorumlanmalıdır. Örneğin *S. maltophilia*, karbapenem grubu antibiyotiklere intrensek dirençlidir. Antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları, kullanılan yöntemlere ve teknik hatalara bağlı olarak değişebileceğinden, laboratuvar içinde ve laboratuvarlar arasında tekrarlanabilir olmasına, çalışmalarda standart prokollere uyulmasına ve kalite kontrol suşlarının çalışmalara eklenmesine dikkat edilmelidir (Diren, 2002; Gülay, 2002).

Son yıllarda klinik açıdan önemli birçok bakteri tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir (Gülay, 2002). Özellikle *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların yönetimi ve tedavisi bu nedenle daha zordur çünkü klinik izolatlar çoğu zaman birçok antibiyotiğe dirençlidir. Bu zorluklar, duyarlılık testiyle ilişkili metodolojik problemlerle birleştiğinde sorun büyümektedir (Denton, & Kerr, 1998). *S. maltophilia* için referans antibiyotik duyarlılık testleri ve raporlaması için herkes tarafından kabul edilen standart yöntemleri tanımlayan European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) veya The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzlarından yararlanılmalıdır (Coyle, 2005).

Stenotrophomonas maltophilia için EUCAST (2018), kılavuzuna göre; MİK saptamada altın standart yöntem sıvı mikrodilüsyon'dur. Besiyeri olarak Müeller-Hinton broth, inokulum olarak 5×10^5 CFU/mL olarak belirtilmiştir. İnkübasyon olarak normal atmosferde, $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de 18 ± 2 saat kalması önerilmiştir. Değerlendirmede ise SXT için üreme kontrol kuyucuğunda üreme ile karşılaşıldığında üremenin yaklaşık %80 inhibe olduğu en düşük konsantrasyon değeri MİK olarak değerlendirilir. Kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kullanılmalıdır. EUCAST (2020), 2020 yılında SXT direnç oranının artması nedeniyle MİK duyarlılık sınırını düşürmüştür, 2022 yılında yeni değişiklikler yaparak kılavuz güncellenmiş; SXT yanı sıra sefiderokol antibiyotiği de bu kılavuza eklenmiştir. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST], 2018; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST], 2020; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST], 2022)

Tablo 2. EUCAST'in yıllara göre *S. maltophilia* için yayınlanan klinik sınır değerleri (EUCAST, 2018; EUCAST, 2020; EUCAST, 2022)

	2018	2020	2022
Trimetoprim-Sülfametoksazol (1:19)	*MİK: • $S^a \leq 4$ • $R^b > 4$ Zon Çapı: (disk içeriği: 1,25/23,75 µg) • $S \geq 16$ • $R < 16$	MİK: • $S \leq 0,001$ • $R > 4$ Zon Çapı: (disk içeriği: 1,25/23,75 µg) • $S \geq 50$ • $R < 16$	MİK: • $S \leq 0,001$ • $R > 4$ Zon Çapı: (disk içeriği: 1,25/23,75 µg) • $S \geq 50$ • $R < 16$
Sefiderokol	-	-	Sıvı mikrodilüsyon ile MİK tayini, demiri eksik Mueller-Hinton besiyerinde yapılmalı ve özel okuma talimatları izlenmelidir. Sefiderokol 30 µg disk için ≥ 20 mm zon çapları, $S \leq 2$ mg/L olan PK-PD ^c kırılma noktasının altındaki MİK değerlerine karşılık gelir.

*MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu

a. S: Duyarlı

b. R: Dirençli

c. PK-PD: Farmakokinetik-Farmakodinamik

Stenotrophomonas maltophilia için CLSI (2016) kılavuzuna göre; antibiyotik duyarlılık testleri için sıvı dilüsyon, agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin kullanılmasını önerilmektedir. Sıvı dilüsyon için Katyon Ayarlı Mueller Hinton Broth (KAMHB), disk ve agar dilüsyonda Mueller-Hinton agar (MHA) kullanımını

önerir. Bu testlerde inokulum 0,5 McFarland standardında, normal atmosferde, 35±2°C’de 20-24 saat inkübasyon önerilmektedir. Kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanılmalıdır. CLSI (2016) kılavuzunda *S. maltophilia* duyarlılığını disk difüzyon testi ile saptamak için SXT, minosiklin ve levofloksasin önermektedir. CLSI’ya göre diğer ajanların disk difüzyon klinik sınır değerlerini saptamak için yeterince çalışılmamıştır. Yorumlanabilen MİK klinik sınır değerleri ise tikarsilin-klavulanat, seftazidim, sefiderokol, minosiklin, levofloksasin, SXT ve kloramfenikol olarak rapor edilmiştir (CLSI, 2016).

Tablo 3. CLSI (2016) ‘a göre *S. maltophilia* için yayınlanan klinik sınır değerleri (CLSI, 2016)

Antibiyotik grubu	Antibiyotik adı	Disk içeriği	Zon klinik sınır değerleri	*MİK klinik sınır değerleri
O	Tikarsilin-klavulanat	-	-	S ^a ≤16/2 I ^b 32/2-64/2 R ^c ≥128/2
B	Seftazidim	-	-	S ≤8 I 16 R ≥32
İnv.^d	Sefiderokol	-	-	S ≤4 I 8 R ≥16
B	Minosiklin	30 µg	S ≥19 I 15-18 R ≤14	S ≤4 I 8 R ≥16
B	Levofloksasin	5 µg	S ≥17 I 14-16 R ≤13	S ≤2 I 4 R ≥8
A	Trimetoprim-Sülfametoksazol	1,25/23,75 µg	S ≥16 I 11-15 R ≤10	S ≤2/38 I - R ≥4/76
C	Kloramfenikol	-	-	S ≤8 I 16 R ≥32

*MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu

a. S: Duyarlı

b. I: Orta derecede duyarlı

c. R: Dirençli

d. İnv: İnvaziv

Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonlarında, EUCAST (2022) kılavuzuna göre, ilk seçenek olarak SXT önerilip, hiç bir beta-laktam antibiyotiğin duyarlılığının çalışılması önerilmezken; CLSI (2016), antibiyotik duyarlılık test edilmesinde ilk seçenek olarak (grup A) SXT, ikinci seçenek (grup B) olarak florokinolon grubundan levofloksasin, beta-laktam antibiyotik grubundan seftazidimin çalışılmasını önermektedir (CLSI, 2016; EUCAST, 2022). Rutin laboratuvarlarda *S. maltophilia* izolatlarında antibiyotik duyarlılık testlerinin EUCAST’in önerileri doğrultusunda çalışılması klinisyeni kısıtlamaktadır. Türk

Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Test Standardizasyon çalışma grubu, CLSI kılavuzunda yer alan önerileri de dikkate alarak EUCAST standartları ile birlikte kullanılacak bir “kısıtlı antibiyogram” paneli hazırlamıştır. Bu panelde, *S. maltophilia* suşlarında, tüm klinik örneklerde, ilk seçenek olarak SXT, ikinci seçenek olarak da EUCAST’ta karşılığı bulunmayan, eşik değerleri CLSI kılavuzuna göre önerilen LEV ve CAZ bulunmaktadır (Gür, 2016). Bu kılavuzlar doğrultusunda immün yetmezliği olan hastalarda veya SXT’e alerjisi olan hastalarda alternatif olarak LEV veya CAZ gibi ikinci bir ajan ile tedavi edilebilir (Kanderi ve ark., 2020). *S. maltophilia*’nın in vitro duyarlılık testlerini geliştirmek için farklı antibiyotikler ile daha ileri çalışmalar gereklidir (Kandemir, 2007).

Stenotrophomonas maltophilia izolatlarının in vitro antibiyotik duyarlılık testleri ve bu izolatlar üzerindeki test yöntemlerinin karşılaştırılmasında hangi yöntemin sonuçlarının daha efektif olacağı sorunu devam etmektedir (Brooke, 2014).

2.4.2. Antibiyotik Kombinasyon Testleri

Son yıllarda ÇİD bakteri sorununu iyileştirmek ve çözüme ulaştırmak adına önemli girişimler başlatılmıştır, bunlardan birisi de antibiyotik kombinasyon testleridir. Bakterilere karşı in vitro koşullar altında, antibiyotiklerin tek başına kullanılması yerine iki veya daha fazla antibiyotiğin kombinasyonlarını farmakolojik olarak izin verilen kan konsantrasyonlarında test ederek geleneksel olan antibiyotik duyarlılık testlerini geliştirmek için çaba sarf edilmiştir (Aaron, 2007). İmmün sistemi normal olan sağlıklı bireylerde birçok enfeksiyonun tedavisi için tek bir antibiyotik yeterli olabilir, fakat bazı tedavi durumlarında kombinasyon tedavisine gerek duyulabilir (Ayaz, 2001). Enfeksiyonu tedavi etmek için antibiyotikleri kombine etmek, kullanılacak olan her bir antibiyotiğin miktarını azaltabilir, insanlarda toksisiteyi azaltabilir ve enfeksiyonun daha hızlı eradikasyonuna yol açabilir. Klinik fayda için kombinasyon halinde kullanılması gereken antibiyotiklerin araştırılması zorunludur. Kombinasyonda kullanılacak olan antibiyotiklerin birbirlerinin aktivitesine etkilerinin doğru bir şekilde belirlenmesi gereklidir (Jenkins, 2019; Laishram, Pragasam, Bakthavatchalam, & Veeraraghavan, 2017).

Antibiyotikleri kombinasyon halinde kullanmanın iki ana nedeni vardır. Birincisi, tedavi sırasında herhangi bir ilaca karşı direncin ortaya çıkmasını önlemek; bir diğeri de, bazı ilaçların kombinasyonu ile sinerjik etkiden yani daha etkin bir tedaviden yararlanmaktır (Ayaz, 2001; Brennan-Krohn, & Kirby, 2019; Gülmez, Çakar, Şener, Karakaya, & Hasçelik, 2010). Diğeri nedenler ise; ampirik tedavide yararlı sonuçlar üretmek, polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisi, ÇİD bakterilere karşı sinerjik etki elde etme, dirençli bakterilerin seleksiyonunu önleyerek insidansını düşürme ve doza bağlı toksisiteyi azaltma (Bal, 1999), enfeksiyon etkeninin bilinmediği veya durumu ağır olan bazı hastalarda geniş bir antibakteriyel spektrum sağlanmak, toksisite oluşturan bir antibiyotiğin dozunun azaltılması gibi sebepleri ile tedavinin başarısını artırır (Ayaz, 2001).

Antibiyotiklerin kombinasyonları'nın olumlu olduğu gibi, olumsuz yönleri de ortaya çıkabilmektedir. Örneğin, antagonist etkilerin ortaya çıkması, dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonlarında artışların ortaya çıkması, süper enfeksiyonların ortaya çıkması, toksisitenin artması, farmakolojik istenmeyen etkileşimler ve mali yükün artması gibi sonuçlara neden olabilmektedir (Ayaz, 2001).

Antibiyotikler in vitro olarak kombine edildiğinde, etken bakteriye karşı kombinasyonun başlıca üç etkisi izlenir. Bunlar:

- Sinerjik etki: Antibiyotiklerin kombine edildiğindeki etkilerinin, tek tek kullanıldıklarında gözlenen etkisinin toplamından fazla olmasıdır.
- Aditif etki: Antibiyotiklerin kombine edildiğindeki etkilerinin, tek tek kullanıldıklarında gözlenen etkisinin toplamına eşit olmasıdır.
- Antagonist etki: Antibiyotiklerin kombine edildiğindeki etkilerinin, tek tek kullanıldıklarında gözlenen etkisinin toplamından düşük olmasıdır (Ayaz, 2001; Bal, 1999).

Farklı antibiyotikler arasındaki kombinasyonlarının in vitro sinerjik aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar:

- Checkerboard (dama tahtası) yöntemi

- Agar dilüsyon yöntemi
- Zamana bağlı öldürme yöntemi (time-kill metodu)
- Çift disk difüzyon yöntemi
- Gradient difüzyon (E-test) yöntemleridir. Bu testlerden dilüsyon yöntemleri kombinasyonun inhibisyon etkisini, zamana bağlı ölüm incelemeleri ise bakterisidal etkisini ölçmede yararlanılan testlerdir (Bal, 1999; Doern, 2014).

Antibiyotik kombinasyon testlerinin etkinliğini karşılaştırmaya yönelik yapılan araştırmalarda karşılaşılan zorluklardan biri, yöntemlerin standardizasyonunun eksikliğidir (Doern, 2014). Ayrıca bu testler mikroorganizma ve antibiyotik kombinasyonlarının değerlendirilmesine dayandığından hastanın bağışıklık durumundan etkilenmeyecektir (Gülmez, 2010).

Stenotrophomonas maltophilia'nın içerdiği çok çeşitli kromozomal veya edinilmiş direnç özelliği nedeniyle, in vitro olarak monoterapi tedavisi uygulandığında bakterisidal aktiviteye ulaşamamaktadır ve direnç geliştirebilmektedir. Bu sebeple tedavi edilmesi zor olan bu bakteriye karşı kombinasyon tedavilerinin değerlendirmesine ihtiyaç vardır (Biagi ve ark., 2020c). *S. maltophilia*'ya bağlı invaziv enfeksiyonları olan hastaların kombine antibiyotiklerle tedavi edilmesi birçok çalışma ile desteklenmiştir (Cho ve ark., 2015; Gülmez, 2010; Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Poulos, Matsumura, Willey, Low, & McGeer, 1995; Sadıç ve ark., 2019).

2.4.2.1. Checkerboard (Dama Tahtası) Yöntemi

Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkisini ölçmek için en sık kullanılan yöntem checkerboard (dama tahtası) yöntemidir, çünkü kolay anlaşılabilir bir mantığı vardır ve uygulaması biraz zaman almakla birlikte, sonuçları yorumlamak için kullanılan formüller zor değildir (Mackay, Milne, & Gould, 2000). Checkerboard yöntemi için makrodilüsyon yöntemi standart olarak kabul edilsede mikrodilüsyonun avantajları daha fazla olduğunda checkerboard mikrodilüsyon yöntemi en yaygın kullanılan teknik olmuştur. Bu yöntem ile birçok kombinasyon ve konsatrasyon çalışılabilir (Bal, 1999; Mackay ve ark., 2000). Bu yöntemin

sınırlamaları, yalnızca sabit bir inkübasyonda antibiyotikleri test etmesi, farklı kombinasyonları test etmek için çok sayıda reaktif ve kaynak gerektirmesi ve aynı anda ikiden fazla antibiyotiğin test edilememesidir (Doern, 2014). Kombinasyonda seçilecek olan antibiyotikler genellikle farklı antibiyotik sınıflarından tercih edilir. Bu yöntem ile bakteriyostatik etki değerlendirilir. Bakterisidal etki bakılmak istendiğinde üreme olmayan tüplerden besiyerine inoküle edilerek inkübasyona bırakılır ve üreme olmayan besiyeri bakterisidal etki gösteren konsantrasyon olarak değerlendirilir (Bal, 1999). Bu yöntem daha çok tercih edilen bir yöntem olduğu için üretilen veriler halihazırda yayımlanmış çalışmalarla kolayca karşılaştırılabilmektedir (Mackay ve ark., 2000).

Yöntem için uygun olan besiyeri ortamı International Organization for Standardization (ISO standardı) 20776-1, 2006'ya göre, KAMHB olarak önerilir ve üretici tarafından sağlanan uygun iki değerlikli katyon içeriğine sahip olmalıdır (Ca^{2+} ve Mg^{2+}) (Coyle, 2005; EUCAST, 2022). Testin devamında her bir antibiyotiğin ayrı ayrı stok solüsyonları hazırlanır ve buradan ayrı tüplerde dilüsyonlar yapılır (Bal, 1999). Stok solüsyonların hazırlanması için, antibiyotik tozları kalibre edilmiş analitik terazilerde tartılır. İstenen son konsantrasyona ulaşmak için gereken sulandırıcı hacmi ve antibiyotiğin ne kadar tartılması gerektiği aşağıdaki formüle göre hesaplanması önerilmektedir:

- $Ağırlık (mg) = Hacim (mL) \times Konsantrasyon (\mu g/mL) / Potens (\mu g/mg)$
- $Hacim (mL) = Ağırlık (mg) \times Potens (\mu g/mg) / Konsantrasyon (\mu g/mL)$

Antibiyotik tozunu çözebilen en az miktarda çözücünün kullanılması gerekir. Stok konsantrasyonun son sulandırımı su veya uygun bir tamponla yapılmalıdır. Çözeltiler gereksinim varsa eritilip aynı gün kullanılabilir. Kullanılmayan ilaç gün bitiminde atılmalıdır. Antibiyotik stok çözeltileri $-60^{\circ}C$ veya altında, aktivitesini kaybetmeksizin altı ay veya daha fazla saklanabilir (Gür, 2016). Yöntemde 96 (8x12) kuyucuklu ve U-tabanlı steril polistiren mikropate'ler kullanılır. Her bakteri suşu ve buna karşı denenecek kombinasyon için 1 adet mikropate paneli gereklidir. Mikropate kuyucuklarının her biri 0,1 mL hacme sahiptir (Bal, 1999). Mikropate'ler çalışılmadan önce antibiyotik konsantrasyonlarının hazırlanması gerekir. Testin muhtemelen bir MİK bulması için uygun bir antibiyotik

konsantrasyonu aralığı kullanılmalıdır, sınır noktasının nerede olduğunu görmek için klinik sınır değer tablolarına bakılmalıdır (Jenkins, 2019). Kombinasyona giren her antibiyotığın konsantrasyon aralığı, o mikroorganizma için klinik sınır değer tablosundaki sınır değerinin en az üç-dört dilüsyon aşağısından MİK'in en az iki, tercihen sekiz katına kadarki dilüsyonları tercih edilerek kullanılmalıdır (Bal, 1999). MİK kullanılan yöntem ve metot dahilinde bağlı olarak değişebileceğinden, geniş konsantrasyon yelpazesi içermesi önemlidir (Laishram ve ark., 2017). Sonrasında iki katına çıkarma tekniği kullanarak, antibiyotik konsantrasyonları oluşturulmalıdır. Her bir antibiyotik konsantrasyonunun bir stoğu falkon tüplerinde ihtiyaç duyulan en yüksek konsantrasyona sahip bir başlangıç stoğundan oluşturulur. Daha sonra stok antibiyotik, mikroplate'e pipetlenebilir. Kuyucuklara pipetlenecek miktar, toplam kuyucuk sayısına bağlı olacaktır, bu da test edilen bakteri numunelerinin sayısına bağlı olacaktır. Bu yöntem başlamadan önce ne kadar antibiyotik hacmine ihtiyaç olunacağı hesaplanmalıdır (Jenkins, 2019). Kombinasyonu denenecek her kuyucuk sıra veya sütununda istenen son konsantrasyon için, falkon tüpünde bu konsantrasyonun iki katı bulunmalıdır. Çünkü her iki antibiyotik kuyucukta eşit miktarlarda bulunacak ve birbirlerini birer kat dilüe edecektir böylece o kuyucukta istenilen son konsantrasyon elde edilecektir. Her iki antibiyotik solüsyonundan kombinasyon denenecek olan kuyucuğa aktarılacak miktar 50'şer μL 'dir. Böylece bir test kuyucuğundaki son hacim 100 μL olacaktır. Her mikroplate panelinde ilk yatay sıra (A2- A12) ve ilk dikey sütun (B1-H1) kuyucukları tek antibiyotiklerin MİK'lerinin belirlenmesi için kullanılır. Diğer kuyucuklar bu antibiyotiklerin kombinasyonlarını içerecektir. Tüplerde kuyucuklara aktarılacak antibiyotik dilüsyonları (bir üst konsantrasyonda) hazırlanırken solüsyon miktarı, kuyucuk sayısı x her kuyucuk için 50 μL olarak hesaplanmalıdır. Yöntemde suşların kanlı agar gibi non-selektif bir besiyerindeki bir gecelik kültürü kullanılmalıdır. İnokulum için 0,5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanır ve 1:30 oranında dilüe edilip (5×10^6 CFU/mL) buradan sterilite kontrol kuyucuğu (negatif kontrol kuyucuğu) dışındaki her kuyucuğa 10 μL (5×10^4 CFU/mL) inoküle edilir (Bal, 1999). 15 dakika içinde süspansiyonun eklenmesi gerekir. İnokulumun ayarlanmaması ve 15 dakika içinde eklenmemesi organizmaların konsantrasyonunu ve test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir (Coyle, 2005). Böylece, bir kuyucuktaki

100 µL antibiyotik kombinasyonu solüsyonu içindeki bakteri sayısı 5×10^4 CFU/100 µL veya 5×10^5 CFU/mL olur (Bal, 1999). Her mikropate'de bir kuyu pozitif büyüme kontrolü (KAMHB+bakteri inokulumu) ve biri negatif kontrol (yalnızca KAMHB) oluşturulmalıdır (Coyle, 2005). Pozitif büyüme kontrolü üreme kontrolü olarak değerlendirilir. Test okunurken bu kuyucukta yoğun bulanıklık görülmelidir. Negatif kontrol kuyucuğu yalnız besiyeri içerir ve besiyeri sterilite kontrolü olarak kullanılır (Bal, 1999). Pozitif veya negatif kontrol kuyularına antibiyotiklerin hiçbiri pipetlenmez. Pozitif kontrol kuyuları dahil ancak negatif kontrol kuyuları hariç olmak üzere her kuyucuğa bakteri inokulumu eklenir (Jenkins, 2019). Testin kalite kontrolü için, uygun olan referans ATCC suşları, aynı antibiyotik stok solüsyonları ve sulandırımalarla, ayrı bir mikropate'de yöntem yürütülür. İnokulum saflık kontrolü için, kullanılan bakteri süspansiyonu (5×10^6 CFU/mL) 1:100 oranında sulandırılır, kanlı besiyerine inoküle edilir ertesi gün saflık araştırılır. İnokulum yoğunluğunun kontrolü için üreme kontrol kuyucuğundan bir miktar bakteri süspansiyonu alınıp 1:500 oranında sulandırılır ve buradan alınan 100 µL kanlı besiyerine inoküle edilir. Checkerboard mikropate'i tamamlandıktan sonra kapağı kapatılır. Uygun koşullarda etüvde inkübe edilir (Bal, 1999). Sonuçlar okunmadan önce kontaminasyon olup olmadığını incelenmelidir. Eğer kontaminasyon var ise test yorumlanamaz ve tekrarlanmalıdır (Coyle, 2005). Kalite kontrol suşlarının MİK değerleri uygunsa, üreme kontrolünde yeterli büyüme varsa, besiyeri sterilite kontrolü, inokulum saflık kontrolü, inokulum yoğunluk sonuçları geçerliyse mikropate'nin okunmasına geçilir. Her antibiyotiğin tek başına MİK değerleri okunur (Bal, 1999; CLSI, 2016; EUCAST, 2022). Büyüme, bulanıklık veya kuyucuk dibinde birikim olarak görünür. Büyümenin görünümü, mikroorganizmaya ve test edilen antibiyotiğe bağlı olarak farklılık gösterir. Sonuçlar manuel olarak okunur. Trimetoprim, sülfonamidler ve SXT için, pozitif kontrole kıyasla büyümede $>80\%$ 'lik bir azalmanın olduğu konsantrasyon son nokta olarak okunmalıdır (Coyle, 2005; EUCAST Reading Guide For Broth Microdilution, 2022). Bazen bir atlama görülebilir, yani büyüme gösteren kuyular arasında büyüme göstermeyen bir kuyucuk olabilir. Bu durumda izolatları yanlış duyarlı olarak bildirmekten kaçınmak için izolatin yeniden test edilmesi veya en yüksek MİK değerinin okunması gerekir. Birden fazla kuyucuk atlanmış ise sonuç rapor edilmez çalışma tekrarlanmalıdır (EUCAST Reading Guide For Broth

Microdilution, 2022; Gür, 2016). Her antibiyotik için tek başına bir MİK belirlenir. Bu, deneyin yürütüldüğü mikropate'lerde yapılabilir, çünkü her antibiyotik için kuyucuklarda yalnızca antibiyotik içeren bir konsantrasyonlar vardır (Jenkins, 2019). Sonuçların yorumlanabilmesi için, her iki antibiyotik ayrı ayrı, kombinasyonda kullanılan antibiyotiğin aktivitesini tek başına kullanılan antibiyotiğin aktivitesi ile karşılaştıran bir fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) değeri hesaplanır. (Örneğin kombinasyon testine giren A ve B antibiyotikleri olsun)

- $FİK_A = A \text{ antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri} / A \text{ antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}$
- $FİK_B = B \text{ antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri} / B \text{ antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}$

FİK indeksi ($\sum FİK_i$) = $FİK_A + FİK_B$ formülü kullanılarak hesaplanır.

$\sum FİK_i \leq 0,5$ ise sinerjist, $0,5 < FİK_i \leq 4$ ise aditif, > 4 ise antagonist etki şeklinde yorum yapılabilir (Bal, 1999; Doern, 2014; Sadıç ve ark., 2019). Dama tahtası sonuçlarının değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır bu yöntemler şöyledir:

- Yöntem 1: Bu yöntem, kombinasyondaki en düşük FİK_i değeri'nin kullanılmasıdır. Kombinasyon plağındaki üreme olmayan tüm kuyucuklar taranır, tüm kuyucuklar için en düşük FİK_i değeri hesaplanır ve o kuyucuktaki en düşük FİK_i değeri kullanılır.
- Yöntem 2: Ortalama FİK_i'nin esas alındığı yöntemdir. Bu yöntemde, tüm satır ve sütunlardaki üreme olmayan en düşük ilaç konsantrasyonunun olduğu kuyucuklar değerlendirmeye alınır. Bu kuyucukların her biri için A ve B ilacının FİK'leri hesaplanır ve her kuyucuk için ayrı ayrı FİK_i hesaplanarak, elde edilen değerler toplanır ve kuyucuk sayısına bölünerek FİK_i'nin ortalaması alınır.
- Yöntem 3: Bu yöntemde tüm satır ve sütunlar taranarak, tüm satır boyunca ve tüm sütun boyunca üreme olmayan satır ve sütun değerlendirmeye alınır. Buralardaki kuyucukların FİK_i'leri toplanarak ortalamaları hesaplanır.
- Yöntem 4: FİK_i hesaplaması yoktur. Kombinasyon plağındaki iki kuyucuk değerlendirmeye alınır. Kuyucuklardan bir tanesi her iki ilaç için de FİK'in 0,25 olduğu ortak kuyucuk, diğeri her iki ilaç için de FİK'in 2 olduğu ortak

kuyucuktur. FİK 0,25 olan kesişim kuyucuğunda üreme yoksa sinerjistik etkileşim, FİK 2 olan kesişim kuyucuğunda üreme varsa antagonistik etkileşim olarak değerlendirilir. Diğer tüm durumlar tanımlanamayan etkileşim olarak sınıflandırılır (Ozseven, Sesli Çetin, & Ozseven, 2012).

2.4.2.2. Gradient Difüzyon (E-Test) Yöntemi

Antibiyotik kombinasyonlarını belirlemek için gradient difüzyon test şeritleri kullanılmaktadır (Laishram ve ark., 2017). Gradient difüzyon daha çok bilinen diğer adı ile E-test difüzyon yöntemi, tek bir antibiyotik emprenye edilmiş bir şeritten antibiyotiğin farklı konsantrasyon gradyanının katı agar içine difüzyonuna dayanır (Doern, 2014). Bu yöntem rutin laboratuvarında pratiktir, kolaylıkla tekrarlanabilir (Laishram ve ark., 2017; White, Burgess, Manduru, & Bosso, 1996). Gradient difüzyon yönteminin sınırlamaları, ikiden fazla antibiyotik kombinasyonun etkileşimini ve kağıt şeridin üzerindeki antibiyotiğin sınırlı konsantrasyon gradyanından daha fazla veri belirleyememesidir. MİK'in şeritteki en yüksek konsantrasyondan daha fazla olduğu bakteriler için FİKİ hesaplanmasında zorluklarla karşılaşılabilir ve yanlış yorumlara neden olabilir (Laishram ve ark., 2017).

Bu yöntemin sinerjiyi değerlendirmek için geliştirilmiş iki farklı tekniği vardır. İlk yöntemde, çalışılacak olan iki antibiyotik şeridi her bir konsantrasyonu için MİK'de kesişecek şekilde birbirine dik olarak yerleştirilir. İkinci yaklaşım ise, ilk gradient difüzyon test şeridi test edilecek bakteri ile inoküle edilen agar üzerine yerleştirilir. Şeritlerin 60 dakika difüzyonuna izin verilir ve ardından çıkarılır. İkinci bir şerit daha sonra aynı konuma konsantrasyonu birbirlerinin üzerine denk gelecek şekilde yerleştirilir (Doern, 2014; Ferreira ve ark., 2020). İkinci yöntem detaylandırılacak olursa; saf bakteri kolonilerinden elde edilmiş 0,5 McFarland standardına eşdeğer bakteri inokulumu hazırlanır ve MHA'a inoküle edilir. Her antibiyotik için gradient difüzyon test şeritleri hazırlanır (Bal, 1999).

Gradient difüzyon test şeritleri kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmeleri beklenmeli ve kullanıldıktan sonra arta kalan şeritler bekletilmeden tekrar derin

dondurucuya kaldırılmalıdır (Gür, 2016). Derin dondurucudan çıkarılan şeritler oda sıcaklığına geldikten sonra, tek başlarına MİK'lerini saptamak üzere ayrı ayrı birer MHA üzerine yerleştirilir (Bal, 1999). Şeritlerin agar yüzeyinde dokunduğu kısımlarda dikkatli olunmalıdır, tüm şeridin agar ile temas halinde olduğundan emin olunmalıdır. Bazen şeridin altında hava kabarcıkları sıkışabilir. Herhangi bir büyük kabarcık gözlemlenirse, balonu şeridin düşük konsantrasyonlu ucundan yüksek konsantrasyonlu ucuna doğru hafifçe iterek kabarcığı şeridin altından yukarı ve dışarı doğru hareket ettirmeye çalışılabilir. Küçük kabarcıklar, oluşturulan inhibisyon bölgesini etkilememektedir, böylece şeridin altında kalabilirler (Jenkins, 2019). Kombinasyonu yapılacak birinci antibiyotik şeridi, inoküle edilen MHA yüzeyine yerleştirilir ve antibiyotiğin difüzyonuna izin vermek için 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir. 1 saatten sonra gradient difüzyon test şeridinin önceden belirlenmiş MİK'i işaretlenir ve şerit steril bir pens yardımı ile yerinden çıkarılır. Daha sonra ikinci gradient difüzyon test şeridi önceki şeridin bıraktığı iz üzerine konsantrasyonlar üst üste gelecek şekilde yerleştirilir, böylece agar üzerindeki oluşan konsantrasyonlar birbirlerinin tam üzerine karşılık gelir. Diğer MHA plağına ise, ikinci antibiyotik şeridi, inoküle edilen MHA plakasının yüzeyine yerleştirilir ve ajanın difüzyonuna izin vermek için 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir. 1 saatten sonra gradient difüzyon test şeridinin önceden belirlenmiş MİK'i işaretlenir ve şerit steril bir pensle yardımı ile yerinden çıkarılır. Daha sonra ikinci gradient difüzyon test şeridi önceki şeridin bıraktığı iz üzerine yerleştirilir, böylece agar üzerindeki işaret ikinci antibiyotiğin MİK'ine karşılık gelir. Uygun şartlarda bir gecelik inkübasyona bırakılır (Bal, 1999; Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Laishram ve ark., 2017). Uygun olan referans ATCC kullanılarak testin kontrolü sağlanır. Plaklar uygun inkübasyondan sonra; aydınlık bir ortamda koyu renk bir zemin üzerinde, göz ile değerlendirilir, bakteri kullanılan antibiyotik şeritlerinden herhangi birine duyarlıysa, agar üzerinde bir inhibisyon elipsi görülür. MİK değerini okumak için, inhibisyon elipsinin gradient difüzyon test şeridine temas ettiği nokta konsantrasyon belirlenir. MİK o noktada şerit üzerinde yazılı olan antibiyotik konsantrasyonudur (Gür, 2016, Jenkins, 2019). Eğer inhibisyon elipsi şeridin altına kadar iniyorsa, MİK değeri en düşük konsantrasyonun altındadır. Eğer hiç inhibisyon elipsi oluşmamışsa, MİK değeri en yüksek konsantrasyonun üstündedir. İnhibisyon

elipsinin iki değer arasında kalması halinde yüksek olan değer MİK olarak kabul edilir. Eğer inhibisyon elipsinin şeride temas ettiği noktalar iki tarafta farklı ise ve bu fark iki kat dilüsyonun yarısını aşmıyorsa yüksek olan sonuç değerlendirmeye alınmalıdır. Fark iki kat dilüsyonu aşarsa test tekrarlanmalıdır. Sülfonamidler, trimetoprim ya da SXT test edildiğinde oluşan zayıf üremeler göz ardı edilmeli, %80 ve üzerindeki üremeler okunmalıdır (Gür, 2016). Ortaya çıkan inhibisyon elipsi sayesinde, MİK'ler okunur ve yorumlanır. (Örneğin kombinasyon testine giren A ve B antibiyotikleri olsun) İnkübasyon sonunda petride A'nın varlığında B'nin MİK'i, diğer petride B'nin varlığında A'nın MİK'i okunur.

$FİK_A = B'nin\ varlığında\ A'nın\ MİK'i / Tek\ başınayken\ A'nın\ MİK'i$

$FİK_B = A'nın\ varlığında\ B'nin\ MİK'i / Tek\ başınayken\ B'nin\ MİK'i$

FİK indeksi ($\sum FİK_i$) = $FİK_A + FİK_B$ formülü kullanılarak hesaplanır.

$\sum FİK \leq 0,5$ ise sinerjist, $0,5 < FİK_i \leq 4$ ise aditif, > 4 ise antagonist etki şeklinde yorum yapılabilir (Bal, 1999; Doern, 2014; Sadıç ve ark., 2019).

2.4.3. Trimetoprim+Sülfametoksazol

Trimetoprim ve sülfonamidler kombinasyon halinde kullanıldığında sinerjik etkiye sahiptir. Her iki ilaç da bakteriyel folik asit sentezini etkilemektedir. Sülfonamidler, para-aminobenzoik asitten dihidrofolat oluşumunu katalize eden dihidropteroat sentetazı inhibe eder. Onun ardından trimetoprim, dihidrofolat'tan tetrahidrofolat oluşumunu katalize eden dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Böylece bakteriyel folik asit sentezi bozulur. Folik asit sentezi bozulunca pürin sentezi ve dolayısıyla da DNA sentezi inhibe edilmiş olur, böylece trimetoprim ve sülfametoksazol birlikte kullanıldığında bakterilerin DNA sentezi bozulmuş olur (Eliopoulos, & Huovinen, 2001).

Trimetoprim+Sülfametoksazol kombine antibiyotik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ko-trimoksazol (Sadıç ve ark., 2019), TMP-SMZ (Kandemir, 2007), TMP-SMX (Cho, 2014; Gibb, & Wong, 2021; Mohamed, Wani, Kichloo, & Bhanot, 2020), TMP-SXT (Çaycı ve ark., 2013), en güncel haliyle SXT kısaltmaları ile kullanılmaktadır. ÇİD bir bakteri olan *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde hem in vitro olarak yüksek duyarlılık oranları hem de in

vivo yüksek etkinliği nedeniyle tercih edilen ilk tedavi seçeneği olarak SXT önerilmektedir (Biagi ve ark., 2020b; Çaycı ve ark., 2013; Juhász ve ark., 2015). Bu sebeple *S. maltophilia* suşlarının etken olduğu enfeksiyonlarda, ampirik tedaviye başlamak gerektiğinde etkene karşı en etkin antibiyotik olarak SXT'nin kullanılması gerekmektedir (Dülger, & Berktaş, 2007). Trimetoprim+Sülfametoksazol, *S. maltophilia* enfeksiyonlarında “tek seçenek” olarak ele alınabilir (Di Bonaventura ve ark., 2004). Mutlu ve ark., SXT'nin çoğu yetişkinde olduğu gibi yenidoğanlarda da *S. maltophilia* enfeksiyonlarında uygun ve güvenilir bir seçim olduğu saptamıştır (Mutlu ve ark., 2011). Trimetoprim+Sülfametoksazol, CLSI (2016)'a göre *S. maltophilia* enfeksiyonlarında A grubu (ilk tercih edilen antibiyotik grubu) antibiyotik olarak kullanıma sunulmuştur (CLSI, 2016). EUCAST (2022)'e göre, SXT, *S. maltophilia*'ya özgü en iyi belgelenmiş klinik aktiviteye sahip ajandır ve 2022 yılına kadar EUCAST klinik sınır değerlerine dayalı olarak mikrobiyoloji sonuçlarına göre yorumlanabilen tek antibiyotik ajan olarak sunulmuştur (EUCAST, 2020). Ayrıca hem CLSI (2016) hem EUCAST (2022) kılavuzlarına göre trimetoprim:sülfametoksazol 1:19 oranında kombine edilerek test edilebileceği olarak ifade edilmiştir (CLSI, 2016; EUCAST, 2022).

İn vitro veriler, SXT'nin *S. maltophilia*'ya karşı bakteriyostatik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Aydın, & Çaylan, 2002; Köseoğlu, Sener, Gülmez, Altun, & Gür, 2004a; Zelenitsky, Iacovides, Ariano, & Harding, 2005). *S. maltophilia* tedavisi için optimal SXT dozu net bir şekilde bilinmemekle birlikte, genel olarak önerilen doz, bölünmüş dozlar halinde günde 15-20 mg/kg/gün dozdur (Junco, Bowman, & Turner, 2021; Nys ve ark., 2019). Ciddi *S. maltophilia* enfeksiyonlarını tedavi etmek için SXT'nin kullanıldığı çok sayıda klinik deneyim vardır ve birçok çalışmadaki sonuçlar SXT'nin *S. maltophilia*'ya karşı etkinliğin yüksek olduğunu vurgulamaktadır (Cho, 2014; Chung ve ark., Dülger ve ark., 2006; 2013; Gibb, & Wong, 2021; Ismail, 2017; Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Travassos ve ark., 2004).

Yüksek dozlarda SXT'nin kullanılması ile bazı yan etkiler gözlenebilmektedir. Sitopeni, hepatotoksisite (Cho, 2014), nefrotoksisite (Mohamed

ve ark., 2020), hiperkalemi, alerjik reaksiyonlar (Gajdacs, & Urbán, 2019), kemik iliği baskılanması (Abbott ve ark., 2011), böbrek yetmezliği, aşırı duyarlılık reaksiyonları (Ko ve ark., 2019) ve direnç gibi SXT kullanımı sonrası oluşan yan etkiler kullanımını sınırlayabilir (Sader, 2020). Özellikle KF hastaları, kanser hastaları ve YBÜ’de tedavi edilen hastalarda SXT dirençli *S. maltophilia* sıklığı daha yüksektir (Juhász ve ark., 2015). *S. maltophilia*, alerjik reaksiyona neden olan durumlarda, daha yaygın olarak sülfonamidin toleransı nedeniyle kontrendike olmaktadır (Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Orak ve ark., 2021). Bu gibi sık görülen yan etkiler nedeniyle *S. maltophilia* enfeksiyonu için SXT antibiyotiğine güçlü alternatif antibiyotikler gereklidir (Ko ve ark., 2019). Bakterisidal aktivitenin olmamasına, SXT’ye karşı artan direnç oranlarına ve monoterapinin olumsuz sonuçlarına dayanarak, bu bakteriye karşı in vitro sinerji sergileyen antibiyotik kombinasyonlarını belirlemek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur (Gülmez, 2010; Ismail, 2017). Trimetoprim+Sülfametoksazol ile kombinasyon tedavisi umut verici görünmektedir, gerekli olabileceği durumlarda kullanımı önerilmektedir. Fakat *S. maltophilia* için SXT antibiyotiğine tercih edilecek antibiyotik kombinasyonlarının hangisi olacağı, çalışmaların yetersizliğinden dolayı belirsizliğini korumaktadır (Junco, 2021).

2.4.4. Florokinolon

Florokinolonlar, DNA replikasyonunda, rekombinasyonunda ve onarımında görev alan DNA topoizomeraz II-IV enzimlerini inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini engellerler (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2013). Florokinolon grubu antibiyotikler, özellikle *S. maltophilia* gibi ÇİD bakterilere bağlı enfeksiyonlarda 1980’lerden beri SXT’ye potansiyel alternatifler arasında sayılmaktadır (Ko ve ark., 2019; Şen ve ark., 2017). Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda SXT ve florokinolon üzerinde istatistiksel farklılıklar gösterilmemiştir (Bahçeci ve ark., 2021; Ko ve ark., 2019; Wang, Scipione, Dubrovskaya, & Papadopoulos, 2014). Ayrıca yeni nesil kinolonların tedavide daha etkili olduğu yönünde raporlar bildirilmiştir (Bahçeci ve ark., 2021; Çaycı ve ark., 2013; Valdezate, Vindel, Loza, Baquero, & Cantón, 2001). *S. maltophilia*’da florokinolonlara direnç gösteren intrinsek direnç mekanizmaları olmasına karşın klinik analizler, duyarlı izolatların

tedavisinde florokinolon kullanımının SXT'ye kıyasla daha düşük mortalite (Ko ve ark., 2019) veya SXT ile benzer mortalite sağlayabileceğini göstermiştir (Watson ve ark., 2018).

Florokinolonlar içerisinde genellikle levofloksasin SXT'ye tercih edilen alternatifler olarak kabul edilir (Cho, 2014; Wang ve ark., 2014; Watson ve ark., 2018). Çünkü *S. maltophilia*'ya karşı en etkili kinolonun levofloksasin olduğu bildirilmektedir (Fedler, Biedenbach, & Jones, 2006; Hazırolan ve ark., 2018). SXT, *S. maltophilia* enfeksiyonlarında tercih edilen ilk ilaç olmasına rağmen, direnç, alerji, toksisite nedenleriyle SXT ile tedavinin LEV ile tedaviye göre daha zor olacağı belirtilmiştir (Wang ve ark., 2014). Nys ve ark., yaptıkları çalışmada ise, monomikrobiyal *S. maltophilia* enfeksiyonlarında SXT alan hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede daha uzun kalış süresi ve YBÜ düzeyinde bakım ihtiyacı yaşaması dışındaki özellikler LEV ile benzer olarak bulunmuş, fakat antibiyotiklere direnç geliştirme LEV alan hastalarda daha sık meydana gelmiştir. SXT'e kıyasla LEV ile tedavide direncin daha sık meydana gelmesi, eflüks pompaları veya antibiyotiğin hedeflediği bölgenin mutasyonu sebebi ile kinolonlarda direnç bariyerinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir (Nys ve ark., 2019).

Trimetoprim+Sülfametoksazol dirençli *S. maltophilia* izolatlarının artan sıklığı nedeniyle ve in vitro duyarlılık sonuçlarına dayanarak, genel olarak yüksek duyarlı sonuçlar veren florokinolonlar, SXT uygulamasının mümkün olmadığı durumlarda *S. maltophilia* enfeksiyonlu hastaların tedavisinde alternatif bir seçenek olabilir (Wang ve ark., 2014). Ayrıca SXT ve florokinolon antibiyotikleri kullanılarak kombinasyonların sinerjik faydasından yararlanmak, *S. maltophilia*'nın monoterapiye direnç kazanmasındaki kolaylık nedeniyle avantaj sağlar (Adegoke ve ark., 2017). Tedaviye dirençli hastalarda önerilen kombinasyon tedavisinde levofloksasinin iyi bir seçenek olduğunu bildirilmiştir (Şen ve ark., 2017). Monoterapide direnç gelişebileceği bilgisi ile, direnç gelişimini önlemede etkili olup olmadığını belirlemek için kombinasyon tedavisi kullanımının daha fazla değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Wang ve ark., 2014).

2.4.5. Seftazidim

Beta-laktam antibiyotik grubu içinde *S. maltophilia* için en etkin ilaç seftazidim (CAZ)'dir (Sadıç ve ark., 2019). 3. kuşak geniş spektrumlu sefalosporin grubundan olan CAZ, *S. maltophilia* enfeksiyonlarında etkin görünmekle birlikte, ampirik tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (Denton, & Kerr, 1998). *S. maltophilia*, seftazidime özünde dirençli olarak kabul edilmez (Rhoads, 2021) fakat *S. maltophilia* enfeksiyonlarında in vitro olarak duyarlı olsa bile tek başına kullanılması, kromozomal, indüklenebilir beta-laktamazlar nedeniyle direnç gelişmesiyle sonuçlanabilir (Sadıç ve ark., 2019). SXT direnci olan vakalarda *S. maltophilia* enfeksiyonları için CAZ monoterapisi ile klinik başarı oranları %66 olarak bildirilmiştir (Falagas ve ark., 2009). CAZ yüksek doz uygulamaları ile *S. maltophilia* enfeksiyonlarına karşı bakterisidal aktivitenin sağlanabileceğini bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (Lemmen ve ark., 2001, Travassos ve ark., 2004).

2.5. Korunma Yolları

Stenotrophomonas maltophilia çevrede yaygın olarak bulunan bir ÇİD bakterisi olması nedeniyle korunma stratejilerini düzenlemek zordur (Kandemir, 2007). Enfeksiyonu önlemek için çeşitli stratejiler önerilmiştir. *S. maltophilia* suşları hastanede yatmakta olan bir hastadan izole edildiğinde hastanın çevreden izole olması gerekir. Bu uygulama, enfeksiyonun hastane içinde yayılımını önlemek açısından da yararlı olacaktır (Denton, & Kerr, 1998). Klinik örneklerden *S. maltophilia*'nın tanımlanması için, gram negatif bir basilin büyümesi ve tanımlanması genellikle 1-3 gün sürebilir. Bu dönemde, bir hastada gram negatif basil sepsisi olduğundan şüphelenildiğinde, klinisyenler, diğer glikoz fermente etmeyen patojenler de dahil olmak üzere gram negatif basillere karşı geniş spektrumlu aktivite sergilemesinden dolayı ampirik antibiyotik olarak florokinolonları seçebilirler. SXT, hastane kaynaklı patojenlere karşı kapsamının dar olması ve sık görülen yan etkileri nedeniyle nadiren ampirik bir ajan olarak uygulandığından, retrospektif çalışmalarda florokinolon ile tedavi edilen vakaların belirli bir kısmı SXT ile tedavi edilen vakalardan daha erken tedavi edilmiş olacaktır (Ko ve ark., 2019).

Yabancı cihazların uzun süreli implantasyonundan kaçınmak (Denton, & Kerr, 1998), enfekte hastanın bakımında kullanılan her türlü tıbbi alet ve gereçlerin başka hastalarda kullanılmamasına, mutlaka kullanılmak zorunda ise dezenfeksiyonu takiben kullanılmasına özen gösterilmelidir (Denton, & Kerr, 1998; Dülger, & Berktaş, 2007). Hastaların mümkün olduğunca erken taburcu edilmesi enfeksiyonların yayılımını önemli ölçüde azaltacaktır. Hastane enfeksiyonlarını önlemek için el hijyeni en iyi yöntemlerdendir (Mutlu ve ark., 2011). *S. maltophilia* kolonizasyonu ve/veya enfeksiyonunun nozokomiyal salgınları sırasında el hijyenine önem verilmesi ve enfekte veya kolonize hastalar için bariyer önlemleri alınması önerilmektedir (Denton, & Kerr, 1998; Kandemir, 2007).

Bu organizmanın her yerde bulunan doğası göz önüne alındığında, nozokomiyal enfeksiyonlarının eradike edilmesi pek olası değildir. Bununla birlikte, özellikle hastaların ve sağlık çalışanlarının eğitimi ile tedavi ve korunma sağlanabilir (Abbott ve ark., 2011; Kandemir, 2007).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021-6/64 numaralı karar ile 26 Mayıs 2021 tarihinde kabul edilmiş ve Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Süreç Yönetim Sistemi komisyonu kararı ile 29 Eylül 2021 tarihinde, TYL-2021-608 proje numarası ile kabul edilmiştir.

Çalışmaya 2016-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Başkanlığı Bakterioloji Laboratuvarına çeşitli YBÜ ve polikliniklerden gönderilen örnekler ve BACTEC™ Kan Kültür Sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile pozitiflik saptanan kan kültürü ve steril vücut sıvısı örneklerinden elde edilen ve MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik, Almanya) ile *Stenotrophomonas maltophilia* olarak tanımlanan, Phoenix M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle antibiyotik duyarlılığı çalışılan, -20°C’de sıvı boncuklu saklama tüplerinde (Pro-Lab, İngiltere) saklanmış olan suşlar taranmak kaydı ile 20 suş seçilmiştir ve aynı hastaya ait birden fazla kez *S. maltophilia* üremesi olması halinde, sadece ilk izole edilen suş çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilecek *S. maltophilia* suşlarından taze kültür elde edilebilmesi için %5 koyun kanlı agar (KKA)’da (Becton Dickinson, Almanya) canlandırılmıştır. Bu işlem için -20°C ’de sıvı boncuklu saklama tüplerinde daha önceden saklanmış olan 20 *S. maltophilia* suşu %5 KKA besiyerine azaltma ekimi yöntemi ile ekilmiş ve 35±2°C’de aerobik ortamda 20-24 saat etüvde inkübasyona bırakılmıştır. KKA besiyerinde üreyen suşlar *S. maltophilia* olarak MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik, Almanya) ile doğrulanmış; Phoenix M50 (Becton Dickinson, Almanya) otomatize sistemiyle antibiyotik duyarlılıkları tekrar çalışılmıştır. Phoenix M50 (Becton Dickinson, Almanya) otomatize sistemiyle antibiyotik duyarlılığı çalışılan suşların duyarlılık testi sonucu EUCAST’in 2020 *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosuna göre yorumlanmıştır.

Çalışmada suşların;

1. Trimetoprim+Sülfametoksazol (SXT) (Sigma Aldrich, ABD)
2. Levofloksasin (LEV) (Sigma Aldrich, ABD)
3. Seftazidim (CAZ) (Sigma Aldrich, ABD)

antibiyotiklerine olan duyarlılıkları ve bu antibiyotikler arasındaki kombinasyonların in vitro olarak gradient difüzyon ve checkerboard yöntemi sinerji testleri kullanılarak yapılmıştır. Kombinasyonlar şu şekilde oluşturulmuştur:

1. SXT+LEV
2. SXT+CAZ

3.1. Checkerboard Yöntemi

Kombinasyonlarda kullanılan iki antibiyotiğin 96 kuyucuklu, U-tabanlı steril polistiren mikropate'ler üzerinde yatay ve düşey ekseninde farklı konsantrasyonlarda bir araya getirilmesiyle kombinasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu mikropate'lerde aynı anda hem kombinasyon hem antibiyotiğin tek başına MİK değeri hesaplanabilmektedir. Her *S. maltophilia* suşu ve buna karşı denenecek kombinasyon için 1 adet mikropate paneli kullanılmıştır. Bu yöntem için antibiyotik tozları stok antibiyotiklerin her biri mikropate'lerde belirlenen en yüksek konsantrasyonun 20 katı şeklinde hazırlanmıştır. SXT için son konsantrasyon değeri 16/304 µg/mL olduğu için; stok antibiyotik 320/6080 µg/mL, LEV son konsantrasyonu 16 µg/mL olduğu için; stok antibiyotik 320 µg/mL, CAZ son konsantrasyonu 64 µg/mL olduğu için; 1280 µg/mL stok antibiyotik hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin çözücü ve seyreltici oranları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. CLSI (2016)'a göre çözücü ve seyreltici önerileri

Antibiyotik tozu	Çözücü	Seyreltici
Trimetoprim	Son hacmin % 10'u kadar 0,05 mol/L laktik veya hidroklorik asit	Su (ısıya ihtiyaç olabilir)
Sülfametoksazol	½ hacim su, sonra eriyene kadar 2.5 mol/L NaOH damlatılır	Su
Levofloksasin	½ hacim su sonra eriyene kadar 0,1 mol/L NaOH damla damla çözülür	Su
Seftazidim	Sodyum karbonat (Susuz sodyum karbonat, kullanılacak seftazidimin tam olarak %10'u ağırlığında kullanılır. Bu çözelti en kısa sürede kullanılmalıdır, fakat 25°C'yi aşmayan sıcaklıkta 6 saat saklanabilir.)	Su

Stok antibiyotikler şu formüle göre hesaplanmıştır;

- Ağırlık (mg) = Hacim (mL) x Konsantrasyon ($\mu\text{g}/\text{mL}$) / Potens ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
- Hacim (mL) = Ağırlık (mg) x Potens ($\mu\text{g}/\text{mg}$) / Konsantrasyon ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Trimetoprim antibiyotiği için; balon joje içerisine 382,65 ml distile su eklendi. Üzerine 0,05 mol/L 157 μl hidroklorik asit eklendi. 250 mg trimetoprim tozu hassas terazide tartıldı. Balon joje içerisine eklendi. Homojen olana kadar karıştırıldı. Sonucunda 640 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda 382,81 ml trimetoprim elde edildi. Falkonlara eklendi.

Sülfametoksazol antibiyotiği için; 50 ml distile su ölçüldü falkona eklendi. 5 gr NaOH hassas terazide tartıldı ve su dolu falkona eklendi. Homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Balon joje içerisine 20,14 ml distile su eklendi. 500 mg sülfametoksazol tozu hassas terazide tartıldı balon joje içerisine eklendi. Balon joje içerisine çözülünceye kadar 2,5 mol/L NaOH damla damla eklendi. Üzerine nihai hacim olan 40,29 ml tamamlanincaya kadar distile su eklendi. Homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Sonucunda 12160 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda 40,29 ml sülfametoksazol elde edildi. Falkona eklendi.

Trimetoprim+Sülfametoksazol kobinasyonu hazırlanması için 20 ml 640 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda trimetoprim, 20 ml 12160 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda sülfametoksazol falkona eklenerek 40 ml 320/6080 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda SXT kombinasyonu hazırlandı.

Levofloksasin antibiyotiği için; 50 ml distile su ölçüldü falkona eklendi. 200 mg NaOH hassas terazide tartıldı ve su dolu falkona eklendi. Homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Balon joje içerisine 153,125 ml distile su eklendi. 100 mg levofloksasin tozu hassas terazide tartıldı balon joje içerisine eklendi. Balon joje içerisine çözülünceye kadar 0,1 mol/L NaOH damla damla eklendi. Üzerine nihai hacim olan 306,25 ml tamamlanincaya kadar distile su eklendi. Homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Sonucunda 320 $\mu\text{g}/\text{mg}$ konsantrasyonda 306,25 ml levofloksasin elde edildi. Falkonlara eklendi.

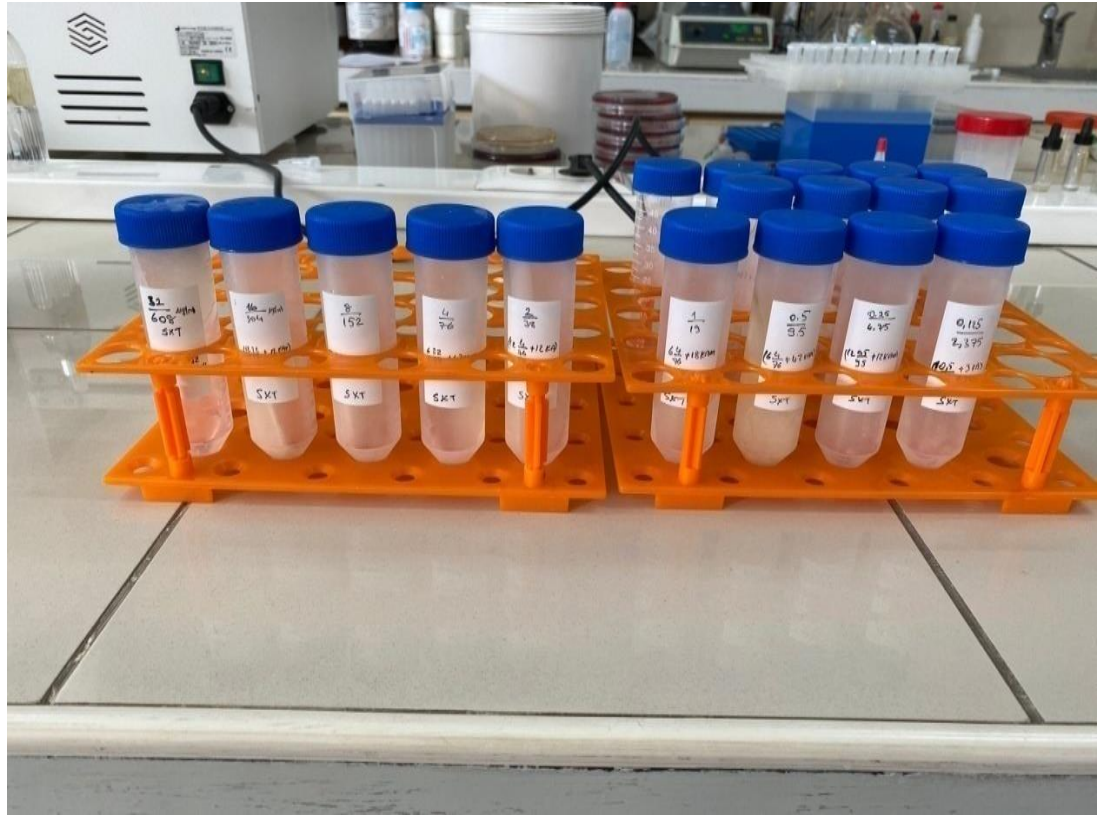
Seftazidim antibiyotiği özldkten sonra en kısa zamanda kullanılması gerektiği için iki kere hazırlandı ve çözüldüğü gün kullanıldı; 11,48 ml distile su falkona eklendi. 1,5 mg sodyum karbonat hassas terazide tartıldı ve falkona eklendi. 15 mg seftazidim tozu hassas terazide tartıldı falkona eklendi. Homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Sonucunda 1280 µg/mg konsantrasyonda 11,48 ml seftazidim elde edildi.

Kasyon ayarlı Mueller-Hinton broth hazırlandı. Bunun için balon joje içerisine 1 litre distile su eklendi. zerine 22 gr KAMHB tozu eklendi. Homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Otoklavda 10 dk 121°de hazırlandı.

Stok antibiyotikler ve KAMHB hazırlandıktan sonra mikroplate'lerde kullanılacak tüm konsantrasyonlara uygun miktarlar KAMHB ile seyreltilerek falkon tüplerine porsiyonlanmıştır.

Tablo 5. SXT porsiyonlama

Kuyucuk	Kaynak konsantrasyon (µg/ml)	Hacim (ml)	Sulandırıcı (KAMHB ml)	Kuyucuğa eklenen konsantrasyon (µg/ml)	Kombinasyon ile kuyucukta oluşan son konsantrasyon (µg/ml)
AŞAMA 1	Stok 320/6080	4,8	43,2	-	32/608
B9-H9	Aşama 1 32/608	24	-	32/608	16/304
A9, B8-H8	Aşama 1 32/608	12	12	16/304	8/152
A8, B7-H7	Aşama 1 32/608	6	18	8/152	4/76
AŞAMA 2	Aşama 1 32/608	6	42	-	4/76
A7, B6-H6	Aşama 2 4/76	24	-	4/76	2/38
A6, B5-H5	Aşama 2 4/76	12	12	2/38	1/19
A5, B4-H4	Aşama 2 4/76	6	18	1/19	0,5/9,5
AŞAMA 3	Aşama 2 4/76	6	42	-	0,5/9,5
A4, B3-H3	Aşama 3 0,5/9,5	24	-	0,5/9,5	0,25/4,75
A3, B2-H2	Aşama 3 0,5/9,5	12	12	0,25/4,75	0,125/2,375
AŞAMA 4	Aşama 3 0,5/9,5	1	3	-	0,125/2,375
A2	Aşama 4 0,125/2,375	4	-	0,125/2,375	-



Fotoğraf 1. Porsiyonlanan SXT antibiyotigi

Tablo 6. LEV porsiyonlama

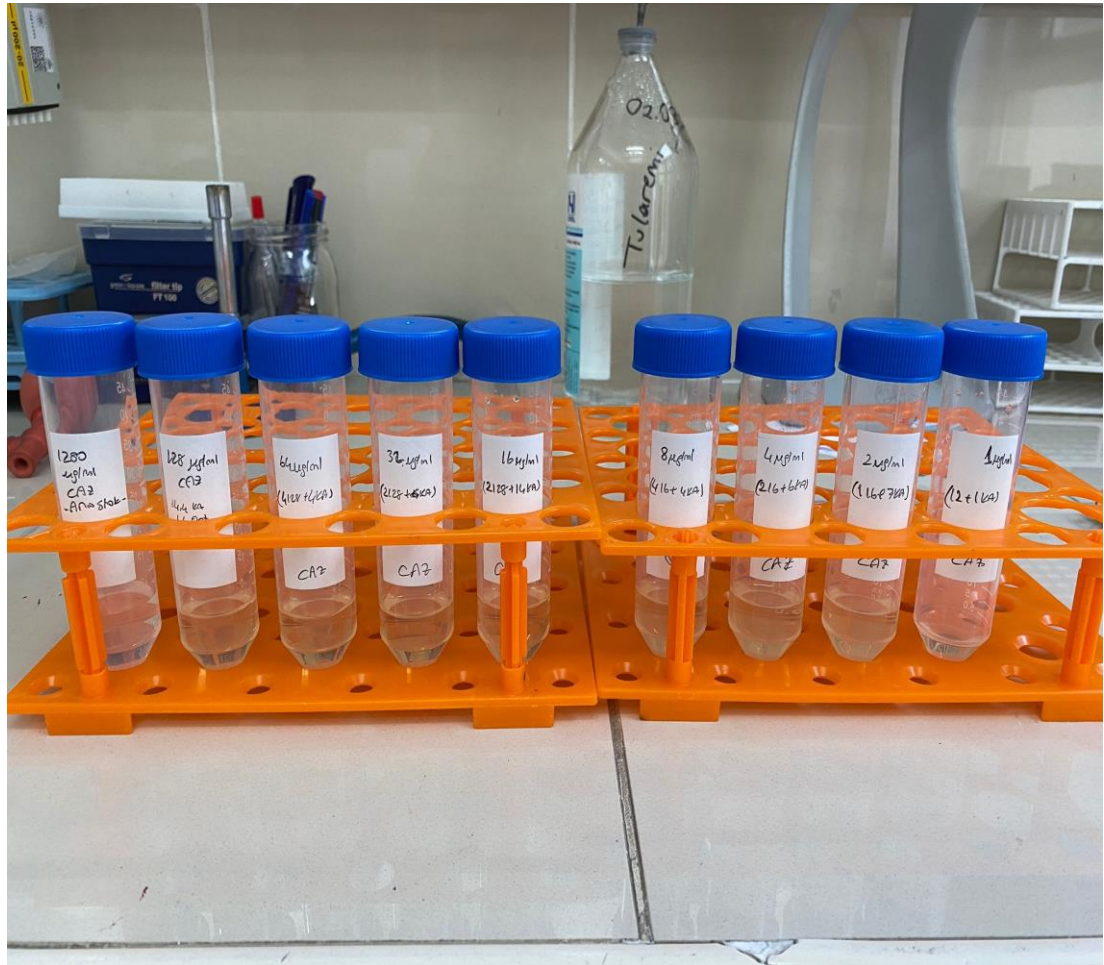
Kuyucuk	Kaynak konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Hacim (ml)	Sulandırıcı (KAMHB ml)	Kuyucuğa eklenen konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Kombinasyon ile kuyucukta oluşan son konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)
AŞAMA 1	Stok 320	3,2	28,8	-	32
H2-H9	Aşama 1 32	16	-	32	16
H1, G2-G9	Aşama 1 32	8	8	16	8
G1, F2-F9	Aşama 1 32	4	12	8	4
AŞAMA 2	Aşama 1 32	4	28	-	4
F1, E2-E9	Aşama 2 4	16	-	4	2
E1, D2-D9	Aşama 2 4	8	8	2	1
D1, C2-C9	Aşama 2 4	4	12	1	0,5
AŞAMA 3	Aşama 2 4	4	28	-	0,5
C1, B2-B9	Aşama 3 0,5	16	-	0,5	0,25
B1	Aşama 3 0,5	2	2	0,25	-



Fotoğraf 2. Porsiyonlanan LEV antibiyotiği

Tablo 7. CAZ porsiyonlama

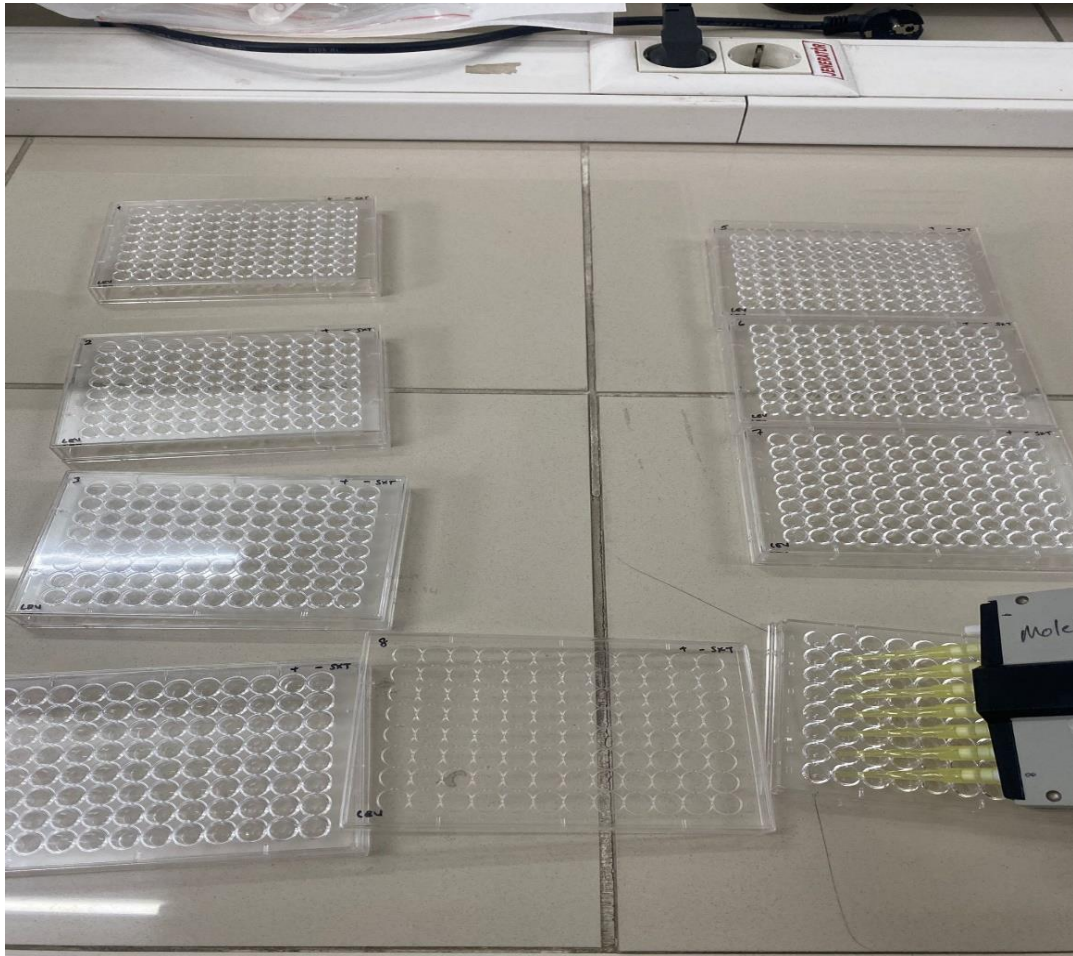
Kuyucuk	Kaynak konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Hacim (ml)	Sulandırıcı (KAMHB ml)	Kuyucuğa eklenen konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Kombinasyon ile kuyucukta oluşan son konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)
AŞAMA 1	Stok 1280	1,6	14,4	-	128
H2-H9	Aşama 1 128	8	-	128	64
H1, G2-G9	Aşama 1 128	4	4	64	32
G1, F2-F9	Aşama 1 128	2	6	32	16
AŞAMA 2	Aşama 1 128	2	14	-	16
F1, E2-E9	Aşama 2 16	16	-	4	2
E1, D2-D9	Aşama 2 16	4	4	8	4
D1, C2-C9	Aşama 2 16	2	6	4	2
AŞAMA 3	Aşama 2 16	1	7	-	2
C1, B2-B9	Aşama 3 2	8	-	2	1
B1	Aşama 3 2	1	1	1	-



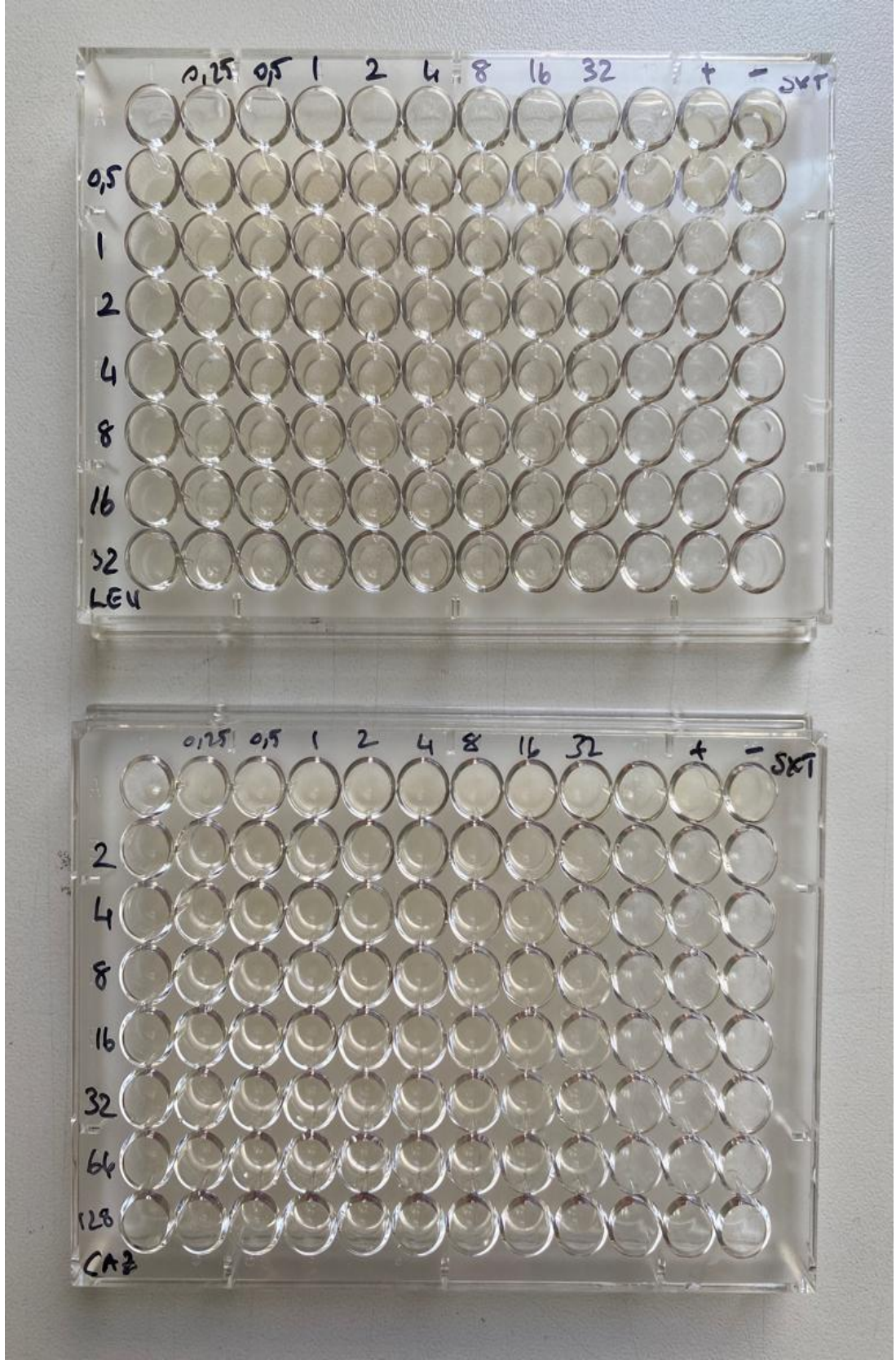
Fotoğraf 3. Porsiyonlanan CAZ antibiyotiği

Kombinasyona giren her antibiyotiğin, o mikroorganizma için CLSI (2016) kılavuzunda belirtilen MİK değerinin 1/16 ve 8 katı, levofloksasin ve seftazidim için CLSI (2016)'da belirtilen MİK değerinin 1/8 ve 8 katı alınmıştır.

Kombinasyonda denenecek her kuyucuk sıra veya sütununda istenen son konsantrasyon için, falkon tüplerinde bu konsantrasyonun iki katı hazırlanmıştır. Çünkü her iki antibiyotik eşit miktarlarda aynı kuyucukta bulunacak ve birbirini bir kat dilüe edecektir. İki antibiyotik solüsyonundan, kombinasyon denenecek bir kuyucuğa aktarılacak miktar 50'şer μL 'dir. Böylece bir test kuyucuğundaki antibiyotiklerin son hacmi 100 μL olmuştur. Tüplerde kuyucuklara aktarılacak antibiyotik dilüsyonları (bir üst konsantrasyonda) falkon tüplerinde hazırlanırken solüsyon miktarı, kuyucuk sayısı x her kuyucuk için 50 μL olarak hesaplanmıştır.



Fotoğraf 4. Mikroplate kuyucuklarına antibiyotiklerin eklenmesi



Fotoğraf 5. SXT+LEV ve SXT+CAZ kombinasyonlarında kuyucuklara eklenen konsantrasyonlar ($\mu\text{g/ml}$)

Tablo 8. SXT+LEV kombinasyonu için mikrolate düzeni (µg/mL)

A1	A2 SXT 0,125/2,375	A3 SXT 0,25/4,75	A4 SXT 0,5/9,5	A5 SXT 1/19	A6 SXT 2/38*	A7 SXT 4/76	A8 SXT 8/152	A9 SXT 16/304	A10	A11 +	A12 -
B1 LEV 0,25	B2 SXT 0,125/2,375 + LEV 0,25	B3 SXT 0,25/4,75 + LEV 0,25	B4 SXT 0,5/9,5 + LEV 0,25	B5 SXT 1/19 + LEV 0,25	B6 SXT 2/38* + LEV 0,25	B7 SXT 4/76 + LEV 0,25	B8 SXT 8/152 + LEV 0,25	B9 SXT 16/304 + LEV 0,25	B10	B11	B12
C1 LEV 0,5	C2 SXT 0,125/2,375 + LEV 0,5	C3 SXT 0,25/4,75 + LEV 0,5	C4 SXT 0,5/9,5 + LEV 0,5	C5 SXT 1/19 + LEV 0,5	C6 SXT 2/38* + LEV 0,5	C7 SXT 4/76 + LEV 0,5	C8 SXT 8/152 + LEV 0,5	C9 SXT 16/304 + LEV 0,5	C10	C11	C12
D1 LEV 1	D2 SXT 0,125/2,375 + LEV 1	D3 SXT 0,25/4,75 + LEV 1	D4 SXT 0,5/9,5 + LEV 1	D5 SXT 1/19 + LEV 1	D6 SXT 2/38* + LEV 1	D7 SXT 4/76 + LEV 1	D8 SXT 8/152 + LEV 1	D9 SXT 16/304 + LEV 1	D10	D11	D12
E1 LEV 2*	E2 SXT 0,125/2,375 + LEV 2*	E3 SXT 0,25/4,75 + LEV 2*	E4 SXT 0,5/9,5 + LEV 2*	E5 SXT 1/19 + LEV 2*	E6 SXT 2/38* + LEV 2*	E7 SXT 4/76 + LEV 2*	E8 SXT 8/152 + LEV 2*	E9 SXT 16/304 + LEV 2*	E10	E11	E12
F1 LEV 4	F2 SXT 0,125/2,375 + LEV 4	F3 SXT 0,25/4,75 + LEV 4	F4 SXT 0,5/9,5 + LEV 4	F5 SXT 1/19 + LEV 4	F6 SXT 2/38* + LEV 4	F7 SXT 4/76 + LEV 4	F8 SXT 8/152 + LEV 4	F9 SXT 16/304 + LEV 4	F10	F11	F12
G1 LEV 8	G2 SXT 0,125/2,375 + LEV 8	G3 SXT 0,25/4,75 + LEV 8	G4 SXT 0,5/9,5 + LEV 8	G5 SXT 1/19 + LEV 8	G6 SXT 2/38* + LEV 8	G7 SXT 4/76 + LEV 8	G8 SXT 8/152 + LEV 8	G9 SXT 16/304 + LEV 8	G10	G11	G12
H1 LEV 16	H2 SXT 0,125/2,375 + LEV 16	H3 SXT 0,25/4,75 + LEV 16	H4 SXT 0,5/9,5 + LEV 16	H5 SXT 1/19 + LEV 16	H6 SXT 2/38* + LEV 16	H7 SXT 4/76 + LEV 16	H8 SXT 8/152 + LEV 16	H9 SXT 16/304 + LEV 16	H10	H11	H12

* MİK değeri

Tablo 9. SXT+CAZ kombinasyonu için mikroplate düzeni (µg/mL)

A1	A2 SXT 0,125/2,375	A3 SXT 0,25/4,75	A4 SXT 0,5/9,5	A5 SXT 1/19	A6 SXT 2/38*	A7 SXT 4/76	A8 SXT 8/152	A9 SXT 16/304	A10	A11 +	A12 -
B1 CAZ 1	B2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 1	B3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 1	B4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 1	B5 SXT 1/19 + CAZ 1	B6 SXT 2/38* + CAZ 1	B7 SXT 4/76 + CAZ 1	B8 SXT 8/152 + CAZ 1	B9 SXT 16/304 + CAZ 1	B10	B11	B12
C1 CAZ 2	C2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 2	C3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 2	C4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 2	C5 SXT 1/19 + CAZ 2	C6 SXT 2/38* + CAZ 2	C7 SXT 4/76 + CAZ 2	C8 SXT 8/152 + CAZ 2	C9 SXT 16/304 + CAZ 2	C10	C11	C12
D1 CAZ 4	D2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 4	D3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 4	D4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 4	D5 SXT 1/19 + CAZ 4	D6 SXT 2/38* + CAZ 4	D7 SXT 4/76 + CAZ 4	D8 SXT 8/152 + CAZ 4	D9 SXT 16/304 + CAZ 4	D10	D11	D12
E1 CAZ 8*	E2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 8*	E3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 8*	E4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 8*	E5 SXT 1/19 + CAZ 8*	E6 SXT 2/38* + CAZ 8*	E7 SXT 4/76 + CAZ 8*	E8 SXT 8/152 + CAZ 8*	E9 SXT 16/304 + CAZ 8*	E10	E11	E12
F1 CAZ 16	F2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 16	F3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 16	F4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 16	F5 SXT 1/19 + CAZ 16	F6 SXT 2/38* + CAZ 16	F7 SXT 4/76 + CAZ 16	F8 SXT 8/152 + CAZ 16	F9 SXT 16/304 + CAZ 16	F10	F11	F12
G1 CAZ 32	G2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 32	G3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 32	G4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 32	G5 SXT 1/19 + CAZ 32	G6 SXT 2/38* + CAZ 32	G7 SXT 4/76 + CAZ 32	G8 SXT 8/152 + CAZ 32	G9 SXT 16/304 + CAZ 32	G10	G11	G12
H1 CAZ 64	H2 SXT 0,125/2,375 + CAZ 64	H3 SXT 0,25/4,75 + CAZ 64	H4 SXT 0,5/9,5 + CAZ 64	H5 SXT 1/19 + CAZ 64	H6 SXT 2/38* + CAZ 64	H7 SXT 4/76 + CAZ 64	H8 SXT 8/152 + CAZ 64	H9 SXT 16/304 + CAZ 64	H10	H11	H12

* MİK değeri

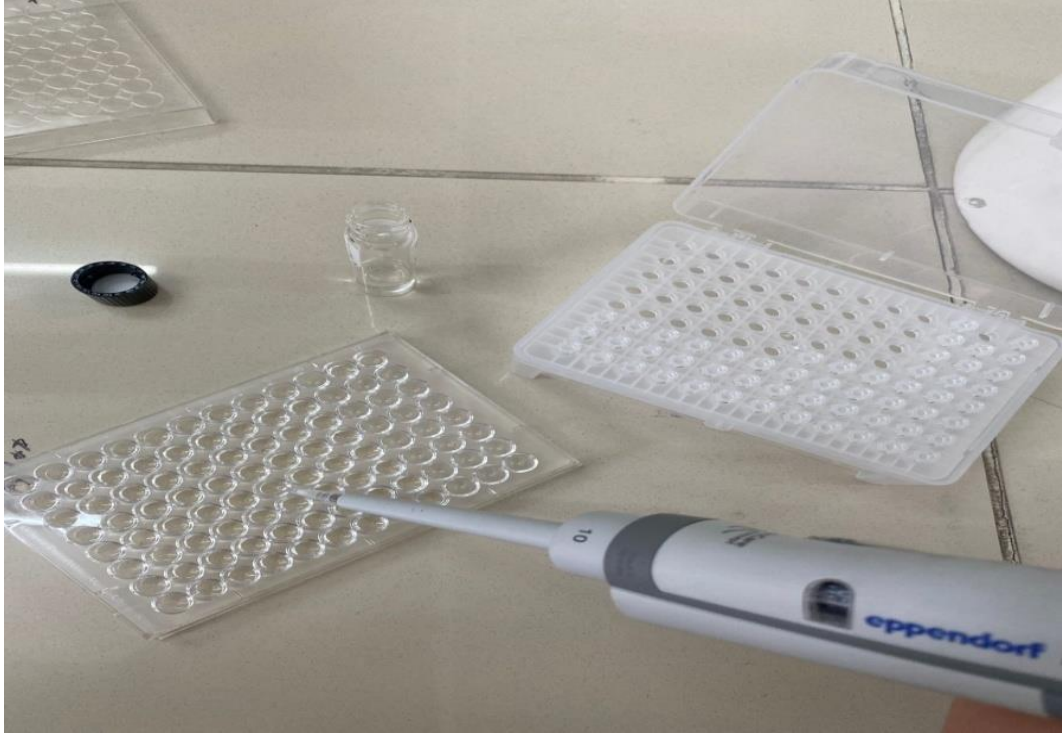
Her mikroplate üzerinde ilk yatay sıra (A2- A9) ‘‘sadece’’ SXT antibiyotiği ve ilk dikey sütün (B1-H1) ‘‘sadece’’ kombine olacak (LEV, CAZ) antibiyotik olarak belirlenmiştir. Diğer kuyucuklarda sıra ve stna hangi konsantrasyon denk geliyorsa iki katı eklenerek tablodaki gibi çalışılmış ve MİK değerleri belirlenmiştir. Örneğin; F9 kuyucuğuna 32/608 µg/mL SXT, 8 µg/mL levofloksasin 50’şer µl eklendiğinde birbirlerini birer kat dilüe edecek ve istediğimiz konsantrasyon olan 16/304 µg/mL SXT, 4 µg/mL levofloksasin elde edilecektir. Solüsyonlar kullanılacağı zaman oda ısısına getirilip, bekletilmeden kullanılıp kalanı gün bitiminde atılmıştır.

Bakteri inokülümü için suşların %5 KKA besiyerindeki bir gecelik kültürü kullanılmıştır.



Fotoğraf 6. *S. maltophilia*'nın %5 KKA besiyerindeki bir gecelik kültürü

Direkt koloni süspansiyon yöntemi ile CLSI kılavuzlarına göre bulanıklık 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmıştır. Yoğunluk ölçümü fotometrik aletle yapılmış inokulum için 0,5 McFarland bulanıklığında ($1,5 \times 10^8$ CFU/mL) bakteri süspansiyonu hazırlanıp ve 1:30 oranında (2900 μ l serum fizyolojik+100 μ l 0,5 McFarland bakteri süspansiyonu) serum fizyolojik ile dilüe edilip (5×10^6 CFU/mL) buradan sterilite kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 10 μ L (5×10^4 CFU/mL) inoküle edilmiştir. Böylece, bir kuyucuktaki 100 μ L antibiyotik kombinasyonu solüsyonu içindeki bakteri sayısı 5×10^5 CFU/mL olmuştur. İnokulum süspansiyonu hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde inoküle edilmiştir.



Fotoğraf 7. Mikroplate kuyucuklarına bakteri süspansiyonunun eklenmesi

Her mikroplate için bir kuyucuk antibiyotiksiz bırakılıp üreme kontrolü olarak değerlendirilmiştir. Test okunurken bu kuyucukta yoğun bulanıklık görülmüştür (pozitif kontrol kuyucuğu: KAMHB+mikroorganizma). İnokulum saflık kontrolü için, kullanılan bakteri süspansiyonu (5×10^6 CFU/mL) 1:100 oranında serum fizyolojik ile sulandırılıp 1 μ L'lik öze ile %5 KKA besiyerine yayılarak etüvde bekletilmiş, ertesi gün saflık araştırılmıştır. Kuyucuklara 5×10^5 CFU/mL inoküle edilmiştir, inokülasyondan hemen sonra üreme kontrol kuyucuğundan 10 μ L alınarak 10 ml serum fizyolojik içinde seyreltilerek %5 KKA plağına 100 μ L yayılarak inkübasyondan sonra koloni sayımları gerçekleştirilmiştir. Koloni sayısı yaklaşık 20-80 arasında olmuştur. Sonuçlar manuel olarak okunmuştur. Her mikroplate için bir kuyucuk yalnız besiyeri içererek besiyeri sterilite kontrolü olarak kullanılmıştır (negatif kontrol kuyucuğu: KAMHB).

Testin kalite kontrolü için, CLSI (2016) kılavuzuna uygun kalite kontrol suşu olan *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosunda *Escherichia coli* ATCC 25922, kalite kontrol suşunun aynı antibiyotik stok solüsyonları ve sulandırımaları, fakat ayrı bir mikroplate'de checkerboard yöntemi ile MİK deneyi yürütülmüştür.

Kalite kontrol suşu için MİK değeri;

SXT için; $\leq 0,5/9,5$

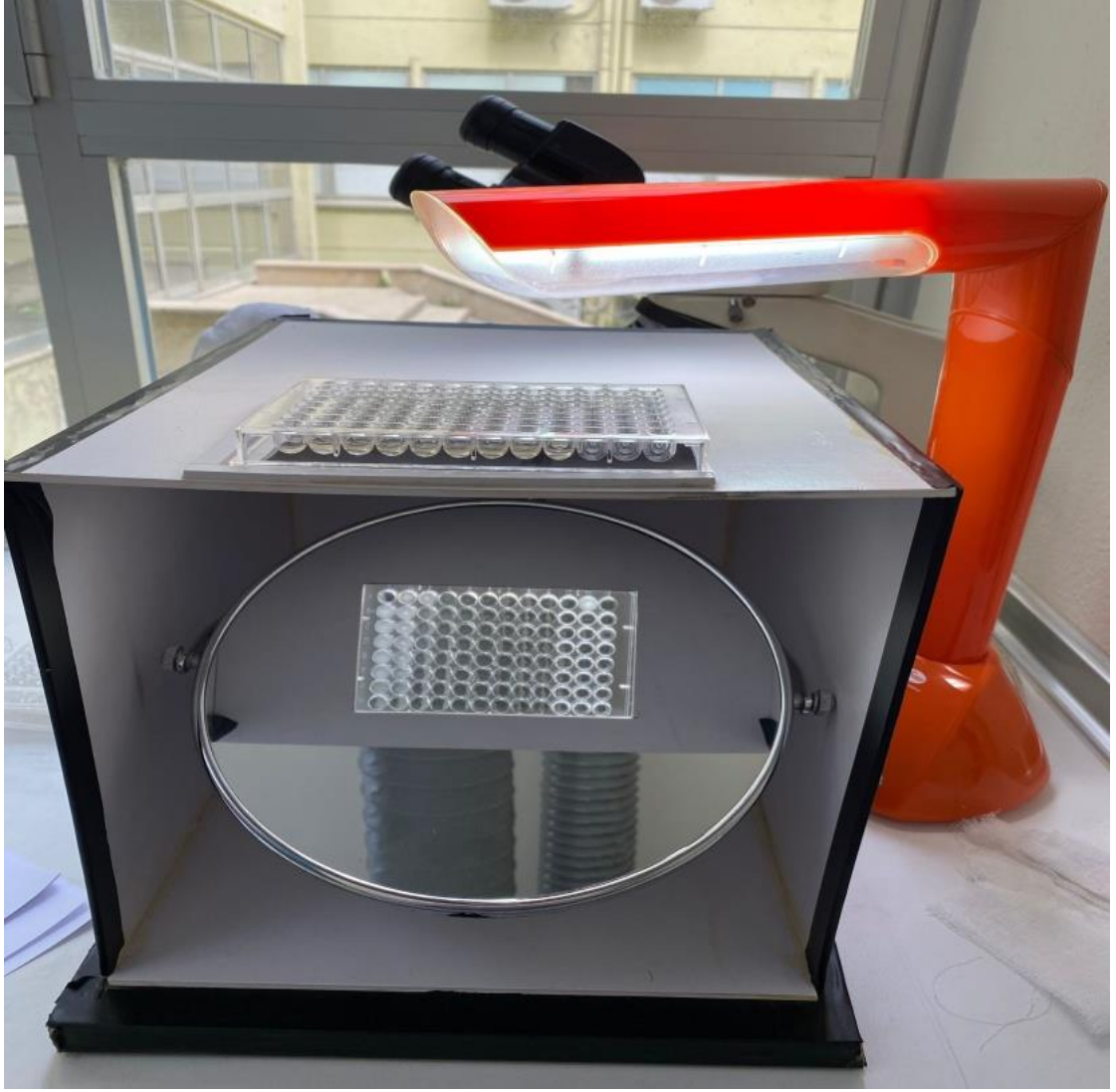
LEV için; 0,008–0,06

CAZ için; 0,06–0,5 $\mu\text{g/mL}$ (CLSI, 2016)

Mikroplate'ler tamamlandıktan sonra kapağı kapatılıp $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de sıcaklıkta aerobik ortamda 20-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kalite kontrol suşlarının MİK değerleri uygun ve üreme kontrolünde yeterli büyüme, besiyeri sterilite kontrolü, inokulum saflık kontrolü, inokulum yoğunluk sonuçları geçerli olduğu için mikroplate okunmasına geçilmiştir. SXT, LEV, CAZ için duyarlılık testi sonuçları CLSI (2016) klinik sınır değerler kılavuzunda yer alan *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosunda ki kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Önce A2- A9 sırasındaki SXT antibiyotiğinin, sonra da B1-H1 sütunundaki kombine antibiyotiğin (LEV, CAZ) tek başına MİK değerleri okunarak ve kayıt edilmiştir. SXT antibiyotiğinde büyüme kontrolüne kıyasla büyümenin $\geq 80\%$ 'ini inhibe eden en düşük konsantrasyonda MİK değeri okunmuştur.

Kombinasyon kuyucuklarının okunmasına geçilip her sıra ve sütunda üreme olan kuyucuklar pozitif kabul edilerek işaretlenmiştir. Üreme olmayan tüm kuyucuklar taranarak, en düşük FİKİ değeri olan kuyucuk (Yöntem 1) değerlendirmeye alınmıştır (Ozseven ve ark., 2012).



Fotoğraf 8. Kuyucuklarının okunması

Sonuçların yorumu için FİK ve FİKİ değerleri hesaplanmıştır.

$FİK_{SXT}$: SXT'nin kombinasyondaki MİK değeri / SXT'nin tek başına MİK değeri

$FİK_{LEV}$: LEV'nin kombinasyondaki MİK değeri / LEV'nin tek başına MİK değeri

$FİK_{CAZ}$: CAZ'nin kombinasyondaki MİK değeri / CAZ'nin tek başına MİK değeri

FİK indeksi ($\sum FİKİ$) = $FİK_{SXT} + FİK_{LEV}$

FİK indeksi ($\sum FİKİ$) = $FİK_{SXT} + FİK_{CAZ}$

$\sum FİKİ \leq 0,5$ ise sinerjistik, $0,5 < FİKİ \leq 4$ ise aditif, > 4 ise antagonist etki şeklinde yorum yapılmıştır.

3.2. Gradient Difüzyon Yöntemi

Stenotrophomonas maltophilia suşları %5 KKA besiyerine azaltma ekimi yöntemi ile ekilmiştir. Hazırlanan besiyerleri $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de sıcaklıkta aerobik ortamda 20-24 saat etüvde bekletilmiştir saf koloniler elde edilmiştir. Saf bakteri kolonilerinden elde edilmiş 0,5 McFarland standardına ($1,5 \times 10^8$) eşdeğer bulanıklıkta *S. maltophilia* süspansiyonu hazırlanmıştır. Bakteri süspansiyonu rotator yardımı ile MHA besiyeri üzerine homojen bir şekilde inokule edilmiştir.

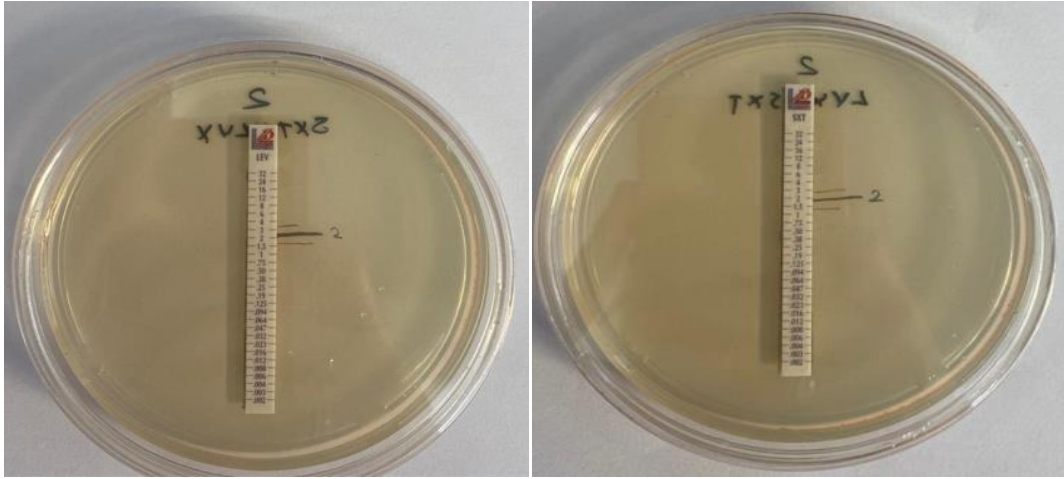


Fotoğraf 9, 10, 11. 0,5 McFarland bakteri süspansiyonu ve rotator yardımı ile MHA besiyeri üzerine inokule edilmesi

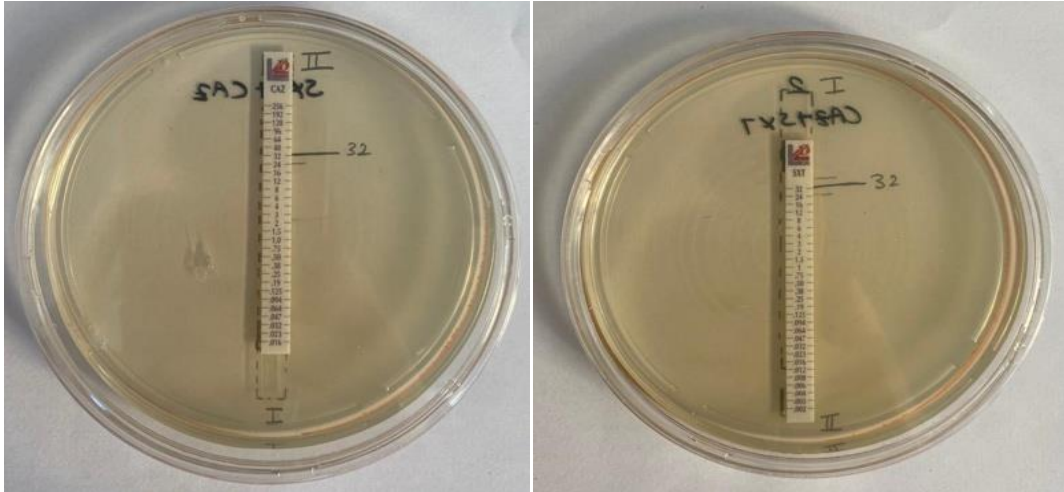
Her bir suş için 3 adet antibiyotik gradient difüzyon test şeritleri (SXT, LEV, CAZ) tek başlarına MİK'lerini saptamak üzere ayrı ayrı MHA besiyerine yerleştirilmiştir.

Kombinasyonu denenecek SXT ve kombine antibiyotiklerin (LEV, CAZ) MİK değerleri için bakteri süspansiyonu yapılmış olan MHA besiyeri üzerine önce SXT gradient difüzyon test şeridi (Liofilchem, Italy) konulmuş oda sıcaklığında 1 saat bırakılmıştır. SXT gradient difüzyon test şeridi steril bir pensle yerinden kaldırılıp, konsantrasyonları birbiri üzerine denk gelecek şekilde kombine antibiyotik (LEV, CAZ) gradient difüzyon test şeridi (Liofilchem, Italy) konulmuştur. Eş zamanda bir diğer bakteri süspansiyonu yapılmış olan MHA besiyeri üzerine önce

kombine olacak olan antibiyotik (LEV, CAZ) gradient difüzyon test şeridi konup oda sıcaklığında 1 saat bekletilmiştir. Kombine antibiyotik (LEV, CAZ) gradient difüzyon test şeridi kaldırılıp, SXT gradient difüzyon test şeridi yine kombine antibiyotik ile konsantrasyonları birbiri üzerine denk gelecek şekilde konulmuştur. Suş başına 2 kombinasyon için 4 MHA ve tek başlarına MİK okunması için 3 MHA toplamda 7 MHA kullanılmıştır.



Fotoğraf 12, 13. SXT varlığında LEV ve LEV varlığında SXT



Fotoğraf 14, 15. SXT varlığında CAZ ve CAZ varlığında SXT

Besiyerleri $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında kombine antibiyotiğin (LEV, CAZ) varlığında SXT'nin MİK değeri diğer petride SXT'nin varlığında kombine antibiyotiğin (LEV, CAZ) MİK değeri okunmuştur. MİK'ler aydınlık bir ortamda koyu renk bir zemin üzerinde, göz ile

değerlendirilmiştir ve tam inhibisyon elipsinin gradient difüzyon test şeridine temas ettiği konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir. SXT antibiyotiği için MHA besiyerinde bulunabilen antagonistler zayıf üremeye neden olabilirler bu sebep ile %80 veya daha fazla bir azalmanın olduğu en düşük konsantrasyonda MİK değeri okunmuştur.

Trimetoprim+Sülfametoksazol, levofloksasin, seftazidim için duyarlılık testi sonuçları CLSI (2016) klinik sınır değerler kılavuzunda yer alan *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosunda ki kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Antibiyotiklerin kombinasyon durumundaki MİK değeri ile tek başına oluşturduğu MİK değerleri oranlanarak FİK değeri hesaplanmış ve her iki ilacın FİK değeri toplanarak FİKİ değeri aşağıda belirtilen formüllere göre hesaplanmıştır.

$$FİK_{LEV}: MİK_{SXT-LEV} / MİK_{LEV} \text{ (SXT varlığında LEV / tek başına LEV MİK)}$$

$$FİK_{SXT}: MİK_{LEV-SXT} / MİK_{SXT} \text{ (LEV varlığında SXT / tek başına SXT MİK)}$$

$$FİK_{CAZ}: MİK_{SXT-CAZ} / MİK_{CAZ} \text{ (SXT varlığında CAZ / tek başına CAZ MİK)}$$

$$FİK_{SXT}: MİK_{CAZ-SXT} / MİK_{SXT} \text{ (CAZ varlığında SXT / tek başına SXT MİK)}$$

$$FİK \text{ indeksi } (\sum FİKİ) = FİK_{SXT} + FİK_{LEV}$$

$$FİK \text{ indeksi } (\sum FİKİ) = FİK_{SXT} + FİK_{CAZ}$$

$FİKİ \leq 0,5$ ise sinerjistik etki, $0,5 < FİKİ \leq 4$ ise aditif etki, $FİKİ > 4$ antagonist etki şeklinde hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin duyarlılıkları, kombinasyonların sonuçları ve iki yöntem arasındaki farklar tanımlayıcı istatistikler nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Suşların seçilmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Başkanlığı Bakteriyoloji Laboratuvarına 2016-2021 yılları arasında çeşitli YBÜ ve polikliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 20 *S. maltophilia* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Laboratuvarımızda Phoenix M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle antibiyotik duyarlılığı çalışılan suşların duyarlılık testi sonucu EUCAST'in 2020 *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosuna göre yorumlanmıştır ve bunun sonucunda, SXT antibiyotiğine dirençli olan 6 *S. maltophilia* suşları çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmada 20 *S. maltophilia* kullanılması hedeflendiği için ek olarak 20 suş tamamlanıncaya kadar SXT antibiyotiğine 12 duyarlı, 2 orta duyarlı *S. maltophilia* suşlar eklenmiştir. Çalışmaya dahil edilen suşların bilgileri, Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen suşların bilgileri

Suş no.	Bölüm	Materyal	**SXT Duyarlılık	Yıl
1	Nefroloji Kliniği	Periton sıvısı	I ^b	7/09/2016
2	Onkoloji Kliniği	Kan	S ^a	29/10/2016
3	Kalp Damar Cerrahi Kliniği	Kan	S	10/11/2016
4	Onkoloji Kliniği	Kan	S	13/03/2017
5	Çocuk Gastroenteroloji Kliniği	Kan	R ^c	18/08/2017
6	Çocuk Hematoloji Kliniği	Kan	I	7/10/2017
7	Genel Cerrahi Kliniği	Kan	S	27/02/2018
8	Plastik Cerrahi Kliniği	Kan	R	30/04/2018
9	Hematoloji Kliniği	Kan	S	24/09/2018
10	Onkoloji Kliniği	Kan	S	8/10/2018
11	Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	Kan	S	18/02/2019
12	Onkoloji Polikliniği	Periton sıvısı	S	28/02/2019
13	Göğüs Hastalıkları Polikliniği	Plevra sıvısı	S	25/03/2019
14	Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği	Plevra sıvısı	R	3/02/2020
15	Onkoloji Polikliniği	Plevra sıvısı	S	11/02/2020
16	Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi	Kan	S	4/06/2020
17	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği	Plevra sıvısı	S	16/08/2020
18	Göğüs Hastalıkları Polikliniği	*BAL	R	17/09/2020
19	Üroloji Polikliniği	İdrar	R	18/09/2020
20	Hematoloji Polikliniği	Balgam	R	19/01/2021

*BAL: Bronkoalveoler lavaj

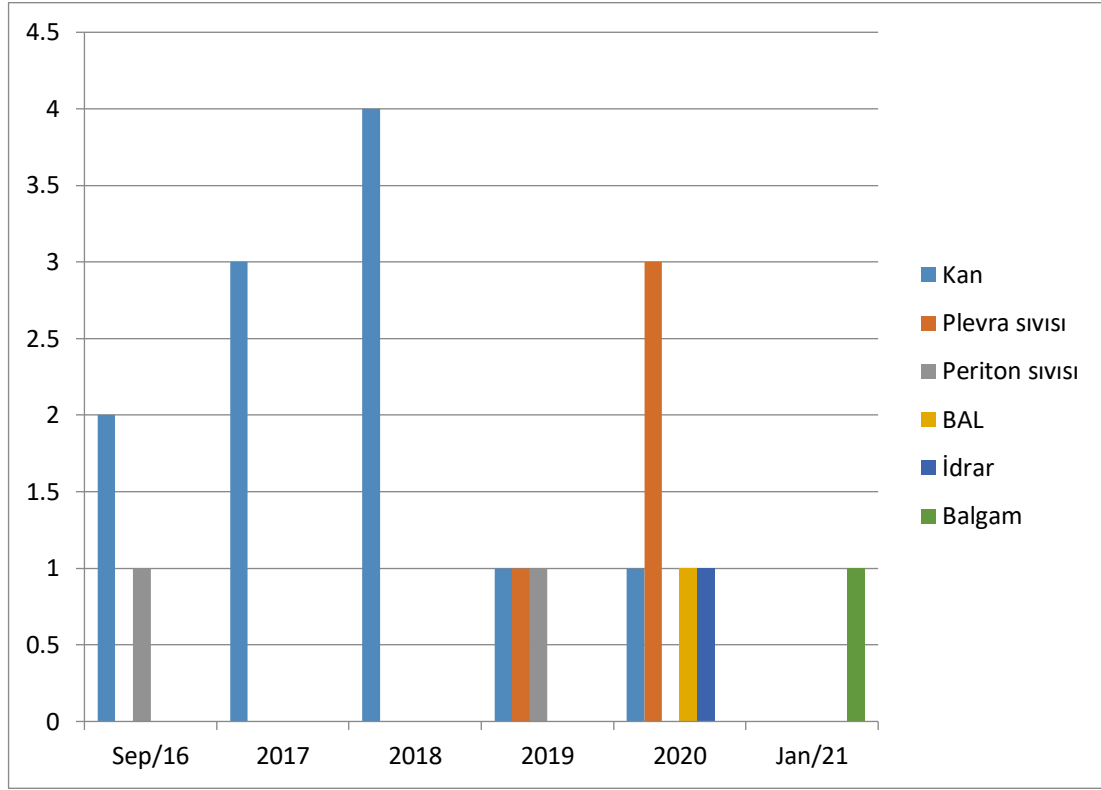
**SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

a. S: Duyarlı

b. I: Orta derecede duyarlı

c. R: Dirençli

Çalışmaya dahil edilen suşların yıllara ve örneklerle göre dağılımı Şekil 1’de sunulmuştur.



*BAL: Bronkoalveoler lavaj

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen 20 *S. maltophilia* suşlarının yıllara ve örneklerle göre dağılımı

4.2. Checkerboard Yöntemi

Trimetoprim+Sülfametoksazol ve kombine antibiyotiğin (LEV, CAZ) tek başına MİK değerleri okunarak ve kayıt edilmiştir. SXT antibiyotiğinde büyüme kontrolüne kıyasla büyümenin $\geq 80\%$ 'ini inhibe eden en düşük konsantrasyonda MİK değeri okunmuştur. Daha sonra kombinasyon kuyucuklarının okunmasına geçilip en düşük MİK değeri olan kuyucuk değerlendirmeye alınmıştır. Checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları Tablo 10’da, duyarlılık sonuçları CLSI (2016) klinik sınır değerler kılavuzunda yer alan *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosunda ki kriterlerine göre Tablo 11’de, FİK ve FİKİ sonuçları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 10. *S. maltophilia* suşlarının checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları (µg/mL)

Suş no.	SXT ^a	LEV ^b	SXT ^a	CAZ ^c	SXT+LEV ^d	LEV+SXT ^e	SXT+CAZ ^f	CAZ+SXT ^g
1	≥16/304	0,5	≥16/304	64	0,5	0,5/9,5	8	0,5/9,5
2	0,5/9,5	4	0,5/9,5	32	0,25	0,5/9,5	1	0,25/4,75
3	0,5/9,5	2	0,5/9,5	32	0,25	0,25/4,75	1	0,5/9,5
4	0,5/9,5	1	0,5/9,5	≥64	0,5	0,125/2,375	1	0,25/4,75
5	≥16/304	2	≥16/304	32	1	0,125/2,375	4	1/19
6	2/38	16	2/38	≥64	4	1/19	4	1/19
7	0,5/9,5	0,5	0,5/9,5	≥64	0,5	0,25/4,75	4	0,125/2,375
8	16/304	2	16/304	32	1	0,125/2,375	2	0,25/4,75
9	2/38	8	2/38	≥64	0,5	1/19	2	2/38
10	0,5/9,5	2	0,5/9,5	≥64	0,25	0,25/4,75	8	0,125/2,375
11	0,5/9,5	0,5	0,5/9,5	16	0,25	0,125/2,375	1	0,125/2,375
12	0,5/9,5	2	0,5/9,5	≥64	1	0,25/4,75	2	0,125/2,375
13	0,25/4,75	2	0,25/4,75	8	0,25	0,25/4,75	1	0,25/4,75
14	2/38	≥16	2/38	64	0,25	4/76	16	1/19
15	0,5/9,5	16	0,5/9,5	32	0,5	0,5/9,5	1	0,25/4,75
16	0,5/9,5	8	0,5/9,5	8	0,5	0,125/2,375	1	0,25/4,75
17	0,5/9,5	4	0,5/9,5	64	2	0,5/9,5	2	0,25/4,75
18	≥16/304	≥16	≥16/304	≥64	16	16/304	64	0,125/2,375
19	≥16/304	≥16	≥16/304	≥64	16	16/304	16	2/38
20	0,5/9,5	0,5	0,5/9,5	1	0,5	0,125/2,375	1	0,125/2,375

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

c. CAZ: Seftazidim

d. SXT+LEV: SXT varlığında LEV MİK değeri

e. LEV+SXT: LEV varlığında SXT MİK değeri

f. SXT+CAZ: SXT varlığında CAZ MİK değeri

g. CAZ+SXT: CAZ varlığında SXT MİK değeri

Tablo 10'daki checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları incelendiğinde örneğin 5. suş ele alınacak olursa SXT tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat LEV ve CAZ ile kombinasyonlarında SXT'nin MİK değerlerinin oldukça azaldığı bulunmuştur. LEV tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat SXT ile kombinasyonu incelendiğinde LEV'in MİK değerlerinin azaldığı bulunmuştur. CAZ tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat SXT ile kombinasyonu incelendiğinde CAZ'ın MİK değerlerinin azaldığı bulunmuştur.

Tablo 11. *S. maltophilia* suşlarının checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	CLSI klinik sınır değeri	S ^d		I ^e		R ^f	
		n*	%	n	%	n	%
SXT ^a	S ≤2/38 I - R ≥4/76	14	70	-	-	6	30
LEV ^b	S ≤2 I 4 R ≥8	11	55	1	5	8	40
CAZ ^c	S ≤8 I 16 R ≥32	3	15	1	5	16	80

*n: *S. maltophilia* suş sayısı

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

c. CAZ: Seftazidim

d. S: Duyarlı

e. I: Orta derecede duyarlı

f. R: Dirençli

Tablo 11'deki *S. maltophilia* suşlarının checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin CLSI kılavuzuna göre duyarlılıkları incelendiğinde; SXT direnç oranı %30, LEV direnç oranı %40, CAZ direnç oranı %80 olarak bulunmuştur.

Tablo 12. *S. maltophilia* suşlarının checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin FİK VE FİKİ sonuçları

Suş no.	FİK ^d SXT ^a	FİK ^d LEV ^b	FİKİ ^e SXT+LEV		FİK ^d SXT ^a	FİK ^d CAZ ^c	FİKİ ^e SXT+CAZ	
1	0,03125	1	1,03125	Aditif	0,03125	0,125	0,15625	Sinerji
2	1	0,0625	1,0625	Aditif	0,5	0,03125	0,53125	Aditif
3	0,5	0,125	0,625	Aditif	1	0,03125	1,03125	Aditif
4	0,25	0,5	0,75	Aditif	0,5	0,015625	0,515625	Aditif
5	0,0078125	0,5	0,5078125	Aditif	0,0625	0,125	0,1875	Sinerji
6	0,5	0,25	0,75	Aditif	0,5	0,0625	0,5625	Aditif
7	0,5	1	1,5	Aditif	0,25	0,0625	0,3125	Sinerji
8	0,0078125	0,5	0,5078125	Aditif	0,015625	0,0625	0,078125	Sinerji
9	0,5	0,0625	0,5625	Aditif	1	0,03125	1,03125	Aditif
10	0,5	0,125	0,625	Aditif	0,25	0,125	0,375	Sinerji
11	0,25	0,5	0,75	Aditif	0,25	0,0625	0,3125	Sinerji
12	0,5	0,5	1	Aditif	0,25	0,03125	0,28125	Sinerji
13	1	0,125	1,125	Aditif	1	0,125	1,125	Aditif
14	2	0,015625	2,015625	Aditif	0,5	0,25	0,75	Aditif
15	1	0,03125	1,03125	Aditif	0,5	0,03125	0,53125	Aditif
16	0,25	0,0625	0,3125	Sinerji	0,5	0,125	0,625	Aditif
17	1	0,5	1,5	Aditif	0,5	0,03125	0,53125	Aditif
18	1	1	2	Aditif	0,0078125	1	1,0078125	Aditif
19	1	1	2	Aditif	0,125	0,25	0,375	Sinerji
20	0,25	1	1,25	Aditif	0,25	1	1,25	Aditif

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

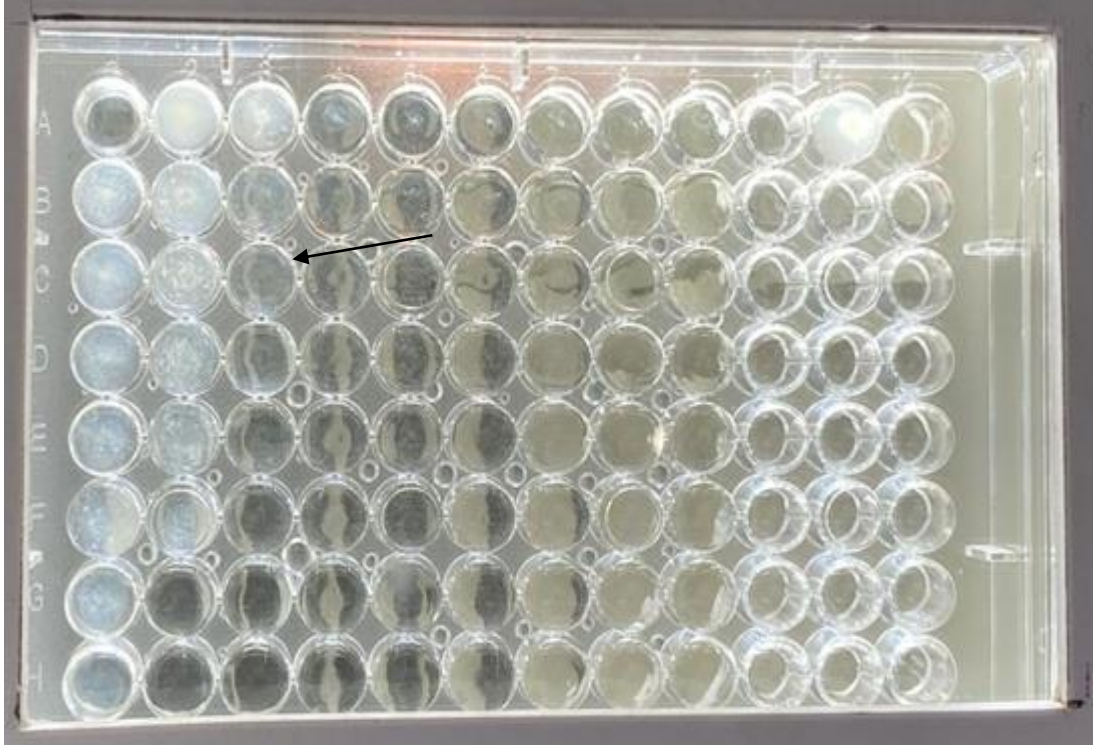
c. CAZ: Seftazidim

d. FİK: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu

e. FİKİ: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi

Tablo 12'de verilen checkerboard yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin FİK ve FİKİ sonuçları incelendiğinde; SXT+LEV kombinasyonu ile 1 suşta sinerji (16. suş), 19 suşta aditif sonuç bulunmuştur. SXT+CAZ kombinasyonu ile 8 suşta (1., 5., 7., 8., 10., 11., 12., 19.) sinerji, 12 suşta aditif sonuç bulunmuştur.

Örnek olarak 17. suş SXT+CAZ kombinasyonu ele alınırsa;



Fotoğraf 16. 17. suş'a ait SXT+CAZ mikroplate okuması

Fotoğraf 16'da görüldüğü üzere SXT'nin tek başına bulunduğu MİK değeri A4 kuyucuğu 0,5/9,5 $\mu\text{g/mL}$ 'dir, CAZ'in tek başına bulunduğu MİK değeri H1 kuyucuğu 64 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Kombinasyon kuyucuklarından üreme gözlenmeyen en düşük MİK değeri seçilmiştir, bu kuyucuklar B4, C3, D3, E3, F3, G2, H2'dir.

B4 kuyucuğu $\text{MİK}_{\text{CAZ+SXT}}$ değeri 0,5/9,5 $\mu\text{g/mL}$, $\text{MİK}_{\text{SXT+CAZ}}$ değeri 1 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. FİK değerleri hesaplandığında FİK_{SXT} : 1, FİK_{CAZ} : 0,0156 FİKİ değeri: 1,0156 bulunmuştur.

C3 kuyucuğu $\text{MİK}_{\text{CAZ+SXT}}$ değeri 0,25/4,75 $\mu\text{g/mL}$, $\text{MİK}_{\text{SXT+CAZ}}$ değeri 2 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. FİK değerleri hesaplandığında FİK_{SXT} : 0,5, FİK_{CAZ} : 0,031 FİKİ değeri: 0,531 bulunmuştur.

G2 kuyucuğu $\text{MİK}_{\text{CAZ+SXT}}$ değeri 0,125/2,375 $\mu\text{g/mL}$, $\text{MİK}_{\text{SXT+CAZ}}$ değeri 32 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. FİK değerleri hesaplandığında FİK_{SXT} : 0,25, FİK_{CAZ} : 0,5 FİKİ değeri: 0,75 bulunmuştur.

Hesaplamalar sonucunda en düşük FİKİ değerine sahip olan kombinasyon kuyucuğu C3 olarak hesaplanmıştır. 0,531 FİKİ değeri ile aditif olarak yorumlanmıştır.

4.3. Gradient Difüzyon Yöntemi

Trimetoprim+Sülfametoksazol, kombine antibiyotiklerin (LEV, CAZ) tek başına ve kombinasyonlarının MİK değerleri okunarak kayıt edilmiştir. SXT antibiyotiğinde $\geq 80\%$ 'ini inhibe eden en düşük konsantrasyonda MİK değeri okunmuştur. Kombine antibiyotiklerin (LEV, CAZ) tam inhibisyon elipsinin gradient difüzyon test şeridinde temas ettiği konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir. Gradient yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları Tablo 13'te, gradient yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin duyarlılık testi sonuçları CLSI (2016) klinik sınır değerler kılavuzunda yer alan *S. maltophilia* için klinik sınır değer tablosunda ki kriterlerine göre Tablo 14'te, FİK ve FİKİ sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 13. *S. maltophilia* suşlarının gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları ($\mu\text{g/mL}$)

Suş no.	SXT ^a	LEV ^b	CAZ ^c	SXT+LEV ^d	LEV+SXT ^e	SXT+CAZ ^f	CAZ+SXT ^g
1	≥ 32	0,19	24	0,19	0,19	≥ 256	≥ 256
2	0,50	4	8	0,50	0,50	0,50	0,50
3	0,50	0,75	32	0,25	0,38	0,50	0,38
4	0,38	0,38	≥ 256	0,19	0,19	0,38	0,25
5	≥ 32	0,75	96	0,25	0,25	4	0,75
6	3	24	≥ 256	3	6	3	2
7	0,38	0,50	≥ 256	0,25	0,25	0,38	0,38
8	≥ 32	0,50	12	0,25	0,50	1	0,50
9	2	6	≥ 256	2	2	1,5	0,75
10	0,38	0,50	96	0,19	0,25	0,38	0,125
11	0,38	0,25	24	0,25	0,25	0,50	0,50
12	0,75	1	≥ 256	1	0,75	1,5	0,75
13	0,125	0,38	6	0,19	0,19	0,19	0,19
14	4	≥ 32	48	6	6	2	2
15	0,75	8	≥ 256	1	0,50	0,50	0,50
16	0,25	0,38	6	0,19	0,19	0,125	0,125
17	0,50	1,5	48	0,38	0,50	0,75	0,38
18	≥ 32	≥ 32	128	≥ 32	≥ 32	6	8
19	≥ 32	≥ 32	128	≥ 32	≥ 32	96	24
20	0,38	1	1	0,50	0,38	0,50	0,50

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

c. CAZ: Seftazidim

d. SXT+LEV: SXT varlığında LEV MİK değeri

e. LEV+SXT: LEV varlığında SXT MİK değeri

f. SXT+CAZ: SXT varlığında CAZ MİK değeri

g. CAZ+SXT: CAZ varlığında SXT MİK değeri

Tablo 13'teki gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin MİK sonuçları incelendiğinde örneğin 5. suş ele alınacak olursa SXT tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat LEV ve CAZ ile kombinasyonlarında SXT'nin MİK değerlerinin oldukça azaldığı bulunmuştur. LEV tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat SXT ile kombinasyonu incelendiğinde LEV'in MİK değerlerinin azaldığı bulunmuştur. CAZ tek başına kullanıldığında dirençli olarak bulunmuştur. Fakat SXT ile kombinasyonu incelendiğinde CAZ'ın MİK değerlerinin azaldığı bulunmuştur.

Tablo 14. *S. maltophilia* suşlarının gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	CLSI klinik sınır değeri	S ^d		I ^e		R ^f	
		n*	%	n	%	n	%
SXT ^a	S ≤2/38 I - R ≥4/76	13	65	1	5	6	30
LEV ^b	S ≤2 I 4 R ≥8	13	65	2	10	5	25
CAZ ^c	S ≤8 I 16 R ≥32	4	20	3	15	13	65

*n: *S. maltophilia* suş sayısı

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

c. CAZ: Seftazidim

d. S: Duyarlı

e. I: Orta derecede duyarlı

f. R: Dirençli

Tablo 14'teki *S. maltophilia* suşlarının gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin CLSI kılavuzuna göre duyarlılıkları incelendiğinde; SXT direnç oranı %30, LEV direnç oranı %25, CAZ direnç oranı %65 olarak bulunmuştur.

Tablo 15. *S. maltophilia* suşlarının gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin FİK ve FİKİ sonuçları

Suş no.	FİK ^d SXT ^a	FİK ^d LEV ^b	FİKİ ^e SXT+LEV		FİK ^d SXT ^a	FİK ^d CAZ ^c	FİKİ ^e SXT+CAZ	
1	0,0059	1	1,0059	Aditif	8	10,66	18,66	Antagonist
2	1	0,125	1,125	Aditif	1	0,06	1,06	Aditif
3	0,76	0,33	1,09	Aditif	0,76	0,01	0,77	Aditif
4	0,5	0,5	1	Aditif	0,657	0,001	0,658	Aditif
5	0,007	0,33	0,34	Sinerji	0,02	0,04	0,06	Sinerji
6	2	0,125	2,125	Aditif	0,66	0,011	0,67	Aditif
7	0,65	0,5	1,15	Aditif	1	0,0014	1,0014	Aditif
8	0,015	0,5	0,515	Aditif	0,015	0,08	0,09	Sinerji
9	1	0,33	1,33	Aditif	0,375	0,005	0,380	Sinerji
10	0,65	0,38	1,03	Aditif	0,32	0,003	0,323	Sinerji
11	0,65	1	1,65	Aditif	1,31	0,02	1,33	Aditif
12	1	1	2	Aditif	1	0,005	1,005	Aditif
13	1,52	0,5	2,02	Aditif	1,52	0,03	1,55	Aditif
14	1,5	0,18	1,68	Aditif	0,5	0,04	0,54	Aditif
15	0,66	0,125	0,785	Aditif	0,66	0,001	0,661	Aditif
16	0,76	0,5	1,26	Aditif	0,5	0,02	0,52	Aditif
17	1	0,25	1,25	Aditif	0,76	0,01	0,77	Aditif
18	1	1	2	Aditif	0,25	0,04	0,29	Sinerji
19	1	1	2	Aditif	0,75	0,75	1,5	Aditif
20	1	0,5	1,5	Aditif	1,31	0,5	1,81	Aditif

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

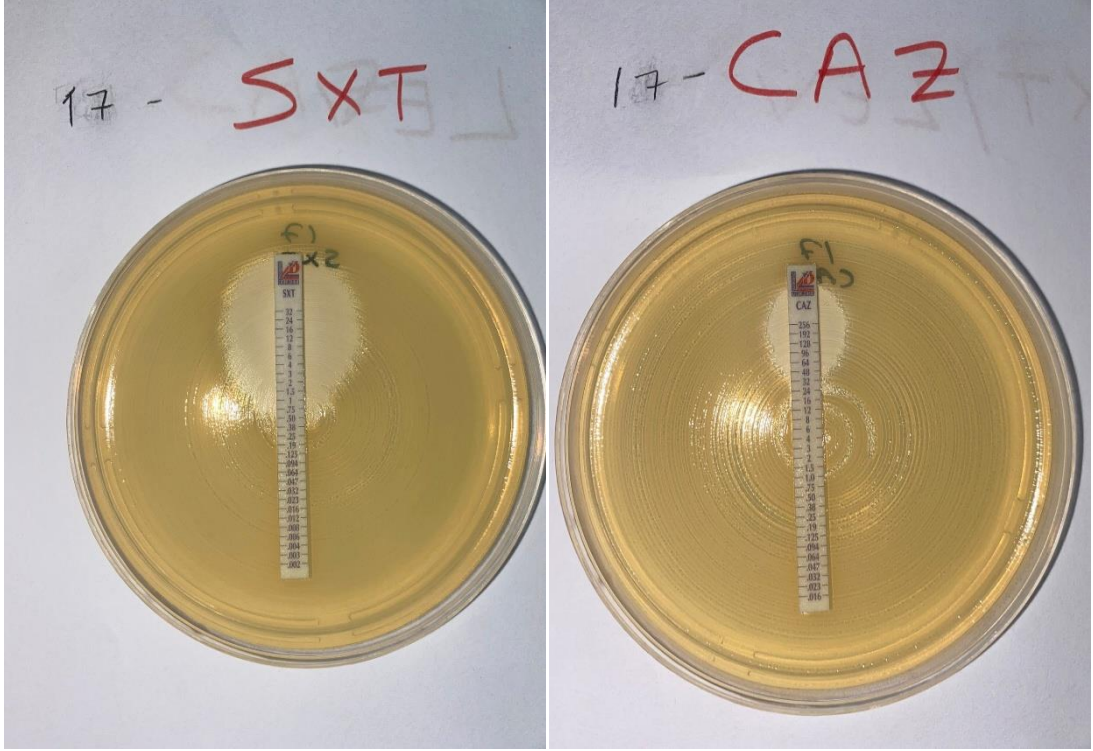
c. CAZ: Seftazidim

d. FİK: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu

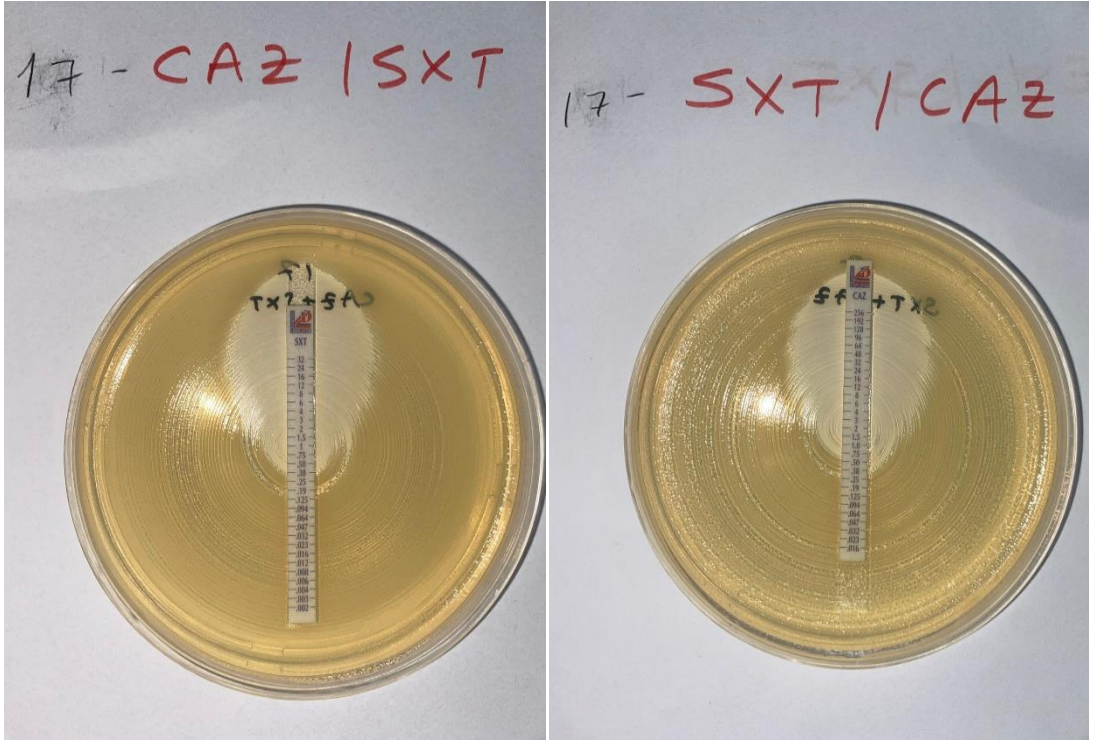
e. FİKİ: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi

Tablo 15’te verilen gradient difüzyon yöntemi ile test edilen antibiyotiklerin FİK ve FİKİ sonuçları incelendiğinde; SXT+LEV kombinasyonu ile 1 suşta sinerji (5. suş), 19 suşta aditif sonuç bulunmuştur. SXT+CAZ kombinasyonu ile 5 suşta (5., 8., 9., 10., 18.) sinerji, 14 suşta aditif, 1 suşta (1. suş) antagonist sonuç bulunmuştur.

Örnek olarak 17. suş SXT+CAZ kombinasyonu ele alınırsa;



Fotoğraf 17, 18. 17. suş'a ait tek başına SXT, CAZ gradient difüzyon test şeritlerinin değerlendirilmesi



Fotoğraf 19, 20. 17. suş'a ait kombinasyon CAZ varlığında SXT, SXT varlığında CAZ gradient difüzyon test şeritlerinin değerlendirilmesi

Fotoğraf 17’de görüldüğü üzere SXT’nin tek başına bulunduğu MİK değeri 0,50 µg/mL’dir, fotoğraf 18’de CAZ’in tek başına bulunduğu MİK değeri 48 µg/mL’dir. Fotoğraf 19’da kombinasyon MİK_{CAZ+SXT} değeri 0,38 µg/mL, fotoğraf 20’de MİK_{SXT+CAZ} değeri 0,75 µg/mL’dir. FİK değerleri hesaplandığında FİK_{SXT}: 0,76, FİK_{CAZ}: 0,01 FİKİ değeri: 0,77 bulunmuştur. Aditif olarak yorumlanmıştır.

4.4. Yöntemlerin Kombinasyon Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 16. Checkerboard ve gradient difüzyon yöntemleri ile çalışılan *S. maltophilia* suşlarının kombinasyonlarının değerlendirilmesi

Çalışılan Kombinasyonlar	Checkerboard yöntemi						Gradient difüzyon yöntemi					
	Sinerji		Aditif		Antagonizma		Sinerji		Aditif		Antagonizma	
	n*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SXT ^a +LEV ^b	1	5	19	95	0	0	1	5	19	95	0	0
SXT+CAZ ^c	8	40	12	60	0	0	5	25	14	70	1	5

*n: *S. maltophilia* suş sayısı

a. SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol

b. LEV: Levofloksasin

c. CAZ: Seftazidim

Tablo 16 incelendiğinde; checkerboard yöntemi ile SXT+LEV kombinasyonu %5 sinerji, %95 aditif olarak bulunmuştur. Gradient difüzyon yöntemi ile SXT+LEV kombinasyonu %5 sinerji, %95 aditif olarak bulunmuştur.

Checkerboard yöntemi ile SXT+CAZ kombinasyonu %40 sinerji, %60 aditif olarak bulunmuştur. Gradient difüzyon yöntemi ile SXT+CAZ kombinasyonu %25 sinerji, %70 aditif, %5 antagonizma olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Stenotrophomonas maltophilia son yıllarda küresel olarak giderek artan sıklıkta nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan, fırsatçı, gram negatif bir bakteridir (Denton, & Kerr, 1998; Dülger, & Berктаş, 2007; Travassos ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda *S. maltophilia* suşlarının yıllara göre artış oranları değerlendirildiğinde, suş sayısının her geçen yıl artmakta olduğu görülmüştür (Hazırolan, Araz, Kocagül Çelikbaş, & Aksu, 2018; Şen ve ark., 2017).

Hastane ortamında en sık YBÜ’de izole edilmektedir çünkü YBÜ’de yatan bağışıklığı baskılanmış hastaların birçoğunda vücut direncini düşüren faktörler bulunmaktadır (Bahçeci ve ark., 2021; Dülger ve ark., 2006). Avrupa’da SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında, katılımcı 24 üniversite hastanesinden toplanan 154 *S. maltophilia* izolatının değerlendirildiği bir çalışmada, izolatların 64’ünün yoğun bakım hastalarına ait olduğu (Schmitz, Sadurski, Verhoef, Milatovic, & Fluit, 2000), ülkemizde ise Çaylan ve ark., 2000-2004 yılları arasında nozokomiyal *S. maltophilia* enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında, *S. maltophilia* izolasyonu yapılan 153 hastadan %42,5’inin YBÜ’de yatan hastalar olduğunu (Çaylan ve ark., 2005), Hazırolan ve ark., üremelerin %37’sinin YBÜ’den gönderilen örneklerde saptandığı belirtilmiştir (Hazırolan ve ark., 2018). Mendes ve ark., çalışmadaki hastaların %63,2’sinin bağışıklığı baskılanmış ve %60,8’i YBÜ hastası olduğu belirtmiştir (Mendes ve ark., 2020). Nys ve ark., çalışmadaki hastaların yaklaşık %50’sinin YBÜ’de bulunduğu bildirmiştir (Nys ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda incelediğimiz 20 *S. maltophilia* suşun, %65 YBÜ ve çeşitli kliniklerden, %35 çeşitli poliklinik’ten gönderilen örneklerden izole edilmiştir.

Stenotrophomonas maltophilia steril olmayan bölgelerde kolonizasyonu veya enfeksiyonu temsil edebilirken kanda veya diğer steril bölgelerde saptanması önemli kabul edilmelidir (Teo ve ark., 2006). *S. maltophilia*’da en sık karşılaşılan enfeksiyonlar; alt solunum yolları enfeksiyonları (özellikle mekanik ventilasyonla ilişkili trakeobronşit/pnömoni) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (Gajdács, & Urbán, 2019; Looney ve ark. 2009). *S. maltophilia* biyofilm oluşturma yeteneği ile en sık solunum yollarını tercih eder (Kandemir, 2007). Farklı çalışmalarda *S. maltophilia* en

sık solunum yolu örneklerinden izole edildiği görülmüştür (Avcı ve ark., 2010; Bahçeci ve ark., 2021; Gülmez, 2010; Hazırolan ve ark., 2018; Nys ve ark., 2019). *S. maltophilia* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları yaygın görülmele birlikte sıklığı son yıllarda sürekli olarak artmaktadır (Denton, & Kerr, 1998; Sader, 2020). Dünya çapında 119 tıp merkezinin katılımı ile toplam 1586 klinik *S. maltophilia* suşu ile yapılan 5 yıllık bir çalışmada; en sık kan dolaşımı enfeksiyonları (%51) ve onu takip eden solunum yolu enfeksiyonları (%37) bildirilmiştir (Farrell, Sader, & Jones, 2010). Kandemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada *S. maltophilia* en sık %40 ile kan örneklerinden izole edilmiştir (Kandemir, Özcan, Alanbayı, Bozdağ, & Akpolat, 2016). Kendi hasta profillerimiz göz önünde bulundurularak *S. maltophilia* izolatlarının %55'i kan dolaşımı enfeksiyonları, %30'u ise solunum yolu enfeksiyonları örneklerinden seçilmiştir.

Stenotrophomonas maltophilia enfeksiyonları'nın tedavisi oldukça güçtür ve yüksek mortalite ile ilişkili enfeksiyonlardır (Baumrin ve ark., 2017; Hazırolan ve ark., 2018). Falagas ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada %37,5'e varan yüksek bir mortalite oranı belirtilmiştir, bu oranın %30'u *S. maltophilia* kaynaklı vakalardır (Falagas ve ark., 2009).

Erişkin yaş gruplarında daha sık görülmele birlikte yenidoğan ve çocuk yaş gruplarında da *S. maltophilia* enfeksiyonları görülmektedir. SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı tarafından 2004 yılında yapılan araştırmada, çocuk yaş grubundan etken patojen olarak izole edilen *S. maltophilia* Latin Amerika'da 10., Kuzey Amerika'da 13. sırayı almıştır (Fedler ve ark., 2006). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; %38'i çocuk yaş grubu olarak bulunmuştur (Kandemir ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda incelenen 20 suş değerlendirildiğinde; çocuk hasta grubundan izole edilen *S. maltophilia* suşları %10 iken yetişkin yaş grubundan izole edilen *S. maltophilia* suşları %90'dır. *S. maltophilia* izole edilen en küçük hastanın yaşı 4, en büyük hastanın yaşı 91'dir. Çalışmamızın sonucunda hem SXT'ye dirençli hem de duyarlı *S. maltophilia* suşlarının her yaş grubunda enfeksiyonlara sebep olabileceği görülmüştür.

Stenotrophomonas maltophilia geniş spektrumlu birçok antibiyotiğe karşı intrensek dirençli olması nedeniyle tedavi seçeneklerinde uygun antibiyotik rejimini belirlemek zor olmaktadır (Kandemir, 2007; Pinot ve ark., 2011; Travassos ve ark., 2004). *S. maltophilia* enfeksiyonlarında kullanılacak en iyi antibiyotiği seçmek için, antibiyotiklere duyarlılığını belirlemek gerekmektedir. Antibiyotiklerin duyarlılığını ölçmek için çok çeşitli yöntemler mevcuttur ve dilüsyon yöntemleri antibiyotik duyarlılık testleri içerisindeki referans test olarak kabul edilmektedir ancak testlerin standardizasyon sorunu devam etmektedir (Abbott ve ark., 2011; Jenkins, 2019; Ko ve ark., 2019). Duyarlılık testleri için CLSI ve EUCAST tarafından yapılan öneriler mevcuttur. EUCAST *S. maltophilia* enfeksiyonların'da SXT önerip, hiç bir beta-laktam antibiyotiğin çalışılmasını önermezken; CLSI, ilk seçenek olarak SXT, ikinci seçenek olarak LEV ve CAZ çalışılmasını önermektedir. Ayrıca her iki kurumda referans olarak mikrobrot yöntemi ile duyarlılığın çalışılmasını önermektedir (CLSI, 2016; EUCAST, 2022).

Yurt dışında yapılan değişik çalışmalarda *S. maltophilia* suşlarında, SXT direnç oranları %1-48,2 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir (Al-Jasser, 2006; Chang, Lin, Chang, & Lu, 2007; Farrell ve ark., 2010; Hu ve ark., 2011; Hu ve ark., 2014; Juhász ve ark., 2015; Mendes ve ark., 2020; Micozzi ve ark., 2000; Muder ve ark., 1996; Samonis ve ark., 2012; Strateva, Trifonova, Savov, Dimov, & Mitov, 2019; Vartivarian, Anaissie, Bodey, Sprigg, & Rolston, 1994). Bugüne kadar Türkiye'nin çeşitli illerinde *S. maltophilia* suşlarında yapılan duyarlılık çalışmalarında, SXT için birbirinden çok farklı direnç oranları ile karşılaşılmış; %0-56 gibi çalışılan bölgelere bağlı olarak çok farklı sonuçlar elde edilmiştir (Bahçeci ve ark., 2021; Çaycı ve ark., 2013; Çıkman, Parlak, Bayram, Güdücüoğlu, & Berktaş, 2016; Dülger ve ark., 2006; Hazirolan ve ark., 2018; Kandemir ve ark., 2016; Karamanlioğlu, & Dizbay, 2019; Mutlu ve ark., 2011; Ozkaya ve ark., 2014; Sadıç ve ark., 2019; Şen ve ark., 2017; Taşçılar ve ark., 2020; Zer, Karaoğlan, Çevik, & Erdem, 2009). Bizim yaptığımız çalışmada checkerboard yöntemi ve gradient difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde seçilen 20 suşta SXT direnci %30 olarak bulunmuştur. Direncin yüksek çıkmasının sebebi kombinasyon yönteminde

dirençli suşlar üzerindeki etkisini gözlemlemek adına SXT dirençli suşların özellikle tercih edilmesidir.

Yurt dışındaki farklı merkezler tarafından yapılan çalışmalarda *S. maltophilia* suşlarında duyarlılık oranları, LEV için %3.8-43.4 gibi farklı oranlarda bulunmuştur (Farrell ve ark., 2010; Hu ve ark., 2011; Hu ve ark., 2014; Juhász ve ark., 2015; Mendes ve ark., 2020; Strateva ve ark., 2019;). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise LEV için bu oranlar %6-24 olarak bildirilmiştir (Azap ve ark., 2004; Bahçeci ve ark., 2021; Çaycı ve ark., 2013; Çıkman ve ark., 2016; Hazırolan ve ark., 2018; Kandemir ve ark., 2016; Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Mutlu ve ark., 2011; Şen ve ark., 2017; Taşçılar ve ark., 2020). Bizim yaptığımız çalışmada checkerboard yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde LEV direnci %40 ve gradient difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde LEV direnci %25 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki LEV direnç oranı beklenmedik bir orandır. SXT dirençli *S. maltophilia* suşlarının daha yüksek LEV direnci oluşturduğu (Wang ve ark., 2017) bilinmekle beraber, çalışmamıza SXT dirençli bakterilerin özellikle tercih edilmesinden dolayı seçilen 20 suшта LEV direncinin yüksek olarak bulunduğunu düşünmekteyiz.

Yurt dışında *S. maltophilia* suşlarında yapılan duyarlılık çalışmalarında, CAZ için direnç oranları %34.9-85 şeklinde bildirilmiştir (Farrell ve ark., 2010; Hsueh ve ark., 2019; Hu ve ark., 2011; Hu ve ark., 2014; Mendes ve ark., 2020; Micozzi ve ark., 2000; Muder ve ark., 1996; Samonis ve ark., 2012; Strateva ve ark., 2019; Vartivarian ve ark., 1994). CAZ direnç oranları ülkeler arasında farklılık gösterdiği gibi, aynı ülke içinde farklı merkezlerde de farklı oranlar görülebilmektedir. Ülkemizdeki oranlara baktığımızda; %30'dan %88,8'e kadar değişen direnç oranları saptanmıştır (Bahçeci ve ark., 2021; Çaycı ve ark., 2013; Çıkman ve ark., 2016; Dülger ve ark., 2006; Kandemir ve ark., 2016; Karamanlıoğlu, & Dizbay, 2019; Sadıç ve ark., 2019; Şen ve ark., 2017; Taşçılar ve ark., 2020; Zer ve ark., 2009). Bizim yaptığımız çalışmada seçilen 20 suшта checkerboard yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde CAZ direnci %80 ve gradient difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde CAZ direnci %65 olarak bulunmuştur. Gerek ülkemizde gerekse yurt dışında yapılan çalışmalar bizim çalışmamızdaki gibi (her ne kadar seçilmiş 20

suşta çalışmış olsakta) yüksek CAZ direnci bildirmektedir ve bu antibiyotığın *S. maltophilia* enfeksiyonlarında tek başına kullanılmasının uygun bir tercih olamayacağı ortadadır.

Stenotrophomonas maltophilia, enfeksiyonlarında antibiyotik duyarlılık test sonuçları çıkana kadar ki bekleme sürecinde ampirik antibiyotik seçiminde bu veriler mutlaka akılda tutulmalıdır. Son zamanlarda, antibakteriyel etkinliğin uzatılması gerekliliği, dozaj, toksisite ve antibiyotik direncinin azaltılması, ÇİD bakterilerin ortaya çıkması, daha yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gibi sebepler ile çeşitli antibiyotiklerin kombinasyonları arasında yapılan sinerji testlerine ihtiyaç oluşmuştur (Aaron, 2007; Laishram ve ark., 2017). *S. maltophilia* suşlarında yapılan kombinasyonların olumlu/olumsuz sonuçları bildiren çalışmalar mevcuttur. Liaw ve ark., yaptıkları çalışmada *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyonun monoterapiden daha üstün olduğu ve mortalite oranının kombinasyon tedavisi ile önemli ölçüde düştüğü bildirmiştir (Liaw, Teng, Hsueh, Ho, & Luh, 2002). Wu ve ark., yaptıkları çalışmada *S. maltophilia* biyofilm yapan izolatlarında bile kombine antibiyotik tedavisi ile in vitro etkili sonuçlar bildirmiştir (Wu, Yau, Matukas, & Waters, 2013). Muder ve ark., SXT monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi alan hastalarda önemli ölçüde daha düşük mortalite bildirmiştir (Muder ve ark., 1996). Kombinasyon tedavilerinin başarılı olması için doğru ve etkili antibiyotiklerin tercih edilmesi gerekir. Liaw ve ark., yaptıkları çalışmadaki sonuçlara göre, florokinolon ile CAZ kombinasyonunun *S. maltophilia* enfeksiyonları için etkili bir terapötik seçenek olduğunu bildirilmiştir (Liaw ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda suşların izole edildiği hastalara uygulanan tedavi protokolleri konusunda veri toplamamış olmamız nedeniyle tedavide kullanılan antibiyotiklerin tedavi başarısı ve elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırabilme şansımız olmamıştır.

Visalli ve ark., birkaç florokinolon ile üçüncü kuşak sefalosporinlerin 20 *S. maltophilia* suşuna karşı kombinasyonunu time-kill ve dama tahtası yöntemleriyle incelemiştir, levofloksasin ile siprofloksasin izolatların %80'i için sefoperazon ile seftazidim %90'ı için sinerji gösterdiği belirtilmiştir (Visalli, Jacobs, & Appelbaum,

1998). Gülmez ve ark., yaptığı çalışmada, gradient difüzyon yöntemi ile izolatların %72'sinde SXT+CAZ kombinasyonu sinerji ortaya koyarken, dama tahtası yönteminde bu oran %56 olarak bildirilmiştir (Gülmez, 2010). Yapılan bu çalışmada SXT+CAZ kombinasyonu en yüksek sinerjizm oranını sergilediği belirtilmiştir (Ismail, 2017). Araoka ve ark., 89 *S. maltophilia* suşunda dama tahtası yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada; SXT+LEV kombinasyonuna 21 suş sinerji, 61 suş aditif ve 7 suş antagonizma göstermiştir (Araoka ve ark., 2017).

Antibiyotik duyarlılık testlerinde CLSI (2016) önerileri doğrultusunda, mikrodilüsyon testlerinin referans yöntem olması ve literatürdeki sinerji çalışmalarının çoğunluğunun checkerboard yöntemi ile çalışılması sebebiyle bizde çalışmamızda checkerboard dilüsyon yöntemini kullandık. Ülkemiz'den bildirilen sinerji çalışmaları incelendiğinde, checkerboard yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda, araştırmacılar sinerji tanımlaması için kullandıkları sınır değerlerini bildirirler de, FİK değerleri belirlenirken seçilen kuyucuk ve FİKİ hesaplandıktan sonra etkileşim türünü belirlemek için kullanılan sınır değerler bildirilmemiştir. Kuyucuk seçiminde kullanılan dört farklı yorumlama yöntemiyle çalışmalar arasında farklılık oluşabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle testin yorumlama yönteminin standardize edilmesi gerekmektedir. Biz çalışmamız'da yöntem 1 ile kuyucuk seçimi yaptık ve ona göre yorumladık. Bu yöntemi seçmemizin sebebi, Ozseven ve ark. yaptıkları çalışmada bildirilen sinerjiyi en yüksek oranda tespit eden yöntemin 1 olmasıdır. Bunu sırasıyla yöntem 4 ve yöntem 2 izlemiştir. Sinerjiyi en düşük oranda tespit eden ise yöntem 3'tür (Ozseven ve ark., 2012). Mikrobroth dilüsyon yöntemi ile küçük miktarlarda büyümenin varlığının tespit edilemeyeceği ve gradient difüzyon yöntemi ile hafif büyüme bulanıklıklarının ve dirençli alt popülasyonlarının saptanabilmesi açısından (Pankey, & Ashcraft, 2010), uygulamasının kolaylığı, tekrar edilebilir olması (Laishram ve ark., 2017; White ve ark., 1996) ve eğer sonuçlar uyumlu gelirse hastane rutin laboratuvarlarına entegre edilebilmesi adına bizim çalışmamızda antibiyotik kombinasyon testlerinin karşılaştırılmasının yapılması için gradient difüzyon yöntemi tercih edilmiştir. Mevcut çalışmaların birçoğunda gradient difüzyon yönteminde test şeritlerinin yerleştirilmesinde hangi yöntemin kullanıldığı belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ikinci yaklaşım olan

antibiyotik gradient difüzyon test şeritlerinin 1 saatlik inkübasyonu sonrasında kaldırılıp, kombine antibiyotığın kombinasyonlarının aynı iz üzerine yerleştirilmesi ile gerçekleşmiştir.

Checkerboard yöntemini kullanmanın tekrar edilebilirliğinin zor olması, tanı laboratuvarında rutin kullanım için çok emek yoğun olmasına rağmen, antibiyotik etkileşimlerini değerlendirmede ve tedaviye rehberlik etmede mevcut en iyi yöntemin olduğu belirtilmekte; sonuçların çok dikkatli yorumlanması gerektiğini özellikle vurgulanmaktadır (Mackay ve ark., 2000). White ve ark., yaptıkları çalışmada gradient difüzyon yöntemi, dama tahtası ve time-kill sinerji testleri karşılaştırılmış olup, gradient difüzyon yönteminin sonuçlarının, dama tahtası ve time-kill yöntemlerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu; gradient difüzyon sinerji testi yönteminin diğer in vitro yöntemlere olası bir alternatif olacağı ifade edilmiştir (White ve ark., 1996). Yao ve ark., 176 klinik *S. maltophilia* izolatını kullanarak gradient difüzyon yöntemi ile checkerboard yöntemini karşılaştırdığı çalışmalarında yöntemler arasında %94 uyum bildirmişlerdir (Yao, Louie, Louie, Goodfellow, & Simor, 1995). Balke ve ark., yaptıkları çalışmada gradient difüzyon ile dama tahtası testi arasında >%90 korelasyon saptamışlardır (Balke ve ark., 2006). Yapılan değişik çalışmalarda gradient difüzyon yönteminin, mikrobrot dilüsyon yöntemine güvenilir bir alternatif olacağı bildirilmiştir (Gülmez, 2010; Juhász ve ark., 2015).

Bizim çalışmamızda SXT+LEV ve SXT+CAZ kombinasyonları checkerboard ve gradient difüzyon yöntemleri ile test edilmiştir. Tablo 16'da görüldüğü gibi checkerboard yöntemi ile SXT+LEV kombinasyonu için %5, SXT+CAZ kombinasyonu için %40 sinerji oranı bulunmuştur. Gradient difüzyon ile SXT+LEV kombinasyonu %5, SXT+CAZ kombinasyonu ile %25 sinerji oranı bulunmuştur. SXT+CAZ kombinasyonu her iki yöntemde farklı sonuçlar elde edilmesi MİK değerlerinin ± 1 sulandırım farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Her iki yöntemde en çok sinerji tespit edilen kombinasyon Tablo 16'da görüldüğü gibi SXT+CAZ kombinasyonudur.

Çalışmamızda Tablo 16'da belirtildiği gibi, sadece 1 suşta SXT+CAZ kombinasyonunda antagonizma saptanmıştır. SXT+LEV ve SXT+CAZ kombinasyonları her iki yöntem içinde daha çok aditif sonuçlar vermiştir. Hatta SXT direnci olan suşların birçoğu aditif olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki yöntemde'de SXT direnci bulunan suşta (5. suş) SXT+LEV, SXT+CAZ kombinasyonları ile sinerji sağlamıştır. SXT dirençli suşlarda (8., 18., 19. suş) SXT+CAZ kombinasyonu sinerji etki sağlamıştır. Çalışmamızın sonucunda, LEV'nin MİK değerleri birçok suşta duyarlı veya orta derecede duyarlı olduğundan; ampirik tedavilerde tercih edilebileceği fakat daha kesin bir değerlendirme için in vitro ve in vivo olarak daha fazla çalışmaya ihtiyacı olduğu; CAZ'in MİK değerleri birçok suşta orta derecede dirençli veya dirençli olduğundan ampirik tedavilerde tercih edilmemesi gerektiğini bildirmektediriz. Ayrıca kombinasyon sonuçları incelendiğinde sinerji ve aditif etkili sonuçlar aldığımız için SXT direnci olduğu zamanlarda veya SXT'nin kullanılmadığı durumlarda LEV veya CAZ ile kombinasyonlarının kullanılabilirliği düşünülmektedir çünkü her iki kombinasyonda antibiyotiklerin tek başına kullanıldığında da elde edilen MİK değerlerine göre daha üstün sonuçlar görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda seçilen 20 suş incelendiğinde; SXT+LEV kombinasyonunda gradient difüzyon yöntemi ve checkerboard yöntemi için; 18 suş (%90) aynı sonuçları vermektedir. SXT+CAZ kombinasyonunda gradient difüzyon yöntemi ve checkerboard yöntemi için; 13 suş (%65) aynı sonuçlarda bulunmuştur.

Çalışmamızdaki antibiyotiklerin duyarlılık sonuçlarının istatistiksel analizi yüzdesel olarak yapıldığında (Tablo 11 ve 14'te belirtilmiştir); SXT, LEV, CAZ için mikrodilüsyon yöntemi ile gradient difüzyon yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçlar birbirlerine benzerdir. Bu antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesinde iki yöntemde tercih edilebilir.

Çalışmamızdaki antibiyotik kombinasyon sonuçlarının istatistiksel analizi yüzdesel olarak yapıldığında (Tablo 16'da belirtilmiştir); SXT+LEV ve SXT+CAZ kombinasyonları için sinerji ve aditif oranları, iki yöntem açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sinerji ve aditif oranları iki yöntem açısından benzer bulunmuştur. Gradient difüzyon

yöntemi ile çalışılan SXT+CAZ kombinasyonunda elde edilen antagonizma sonucu (%5) checkerboard yöntemi ile tespit edilemediğinden değerlendirilememiştir. Hastane rutin laboratuvarlarında mikroorganizmaların sinerji durumlarının tespit edilmesi gerektiği zaman, kantitatif bir sonuç gerektiği zaman veya rutin testler ile test edilemeyeceği zamanlarda gradient difüzyon ve checkerboard yöntemi tercih edilebilir. Özellikle gradient difüzyon ile sinerji tespiti rutin uygulamada zamandan tasarruf ve kullanım kolaylığı sunacaktır.

Çalışmamızın sınırlamaları; antibiyotik kombinasyon testlerinin belirli bir standardizasyona sahip olmaması, sonuçlarımızın göz ile değerlendirilmesi, suş sayısının ve kombinasyonlarda test edilen antibiyotik çeşidinin az olması olmakla beraber; elde edilen sonuçların hastaların tedavisini yönlendirmede bize ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Coğrafi bölgelere göre değişen direnç oranları sebebiyle en uygun tedavinin oluşturulması için her kurumun kendi antimikrobiyal direnç oranlarını takip etmesi, ampirik tedavi politikalarını her hastanenin kendi direnç durumuna göre belirlemesi gerekmektedir. Kombinasyon testlerinde yaşanan standardizasyon sorunlarında göz önünde bulundurularak bu konuda yapılacak daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Aaron, S. D. (2007). Antibiotic synergy testing should not be routine for patients with cystic fibrosis who are infected with multiresistant bacterial organisms. *Paediatric respiratory reviews*, 8(3), 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.prrv>.
- Abbott, I. J., Slavin, M. A., Turnidge, J. D., Thursky, K. A., & 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>
- Adegoke, A. A., Stenström, T. A., & Okoh, A. I. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia* as an Emerging Ubiquitous Pathogen: Looking Beyond Contemporary Antibiotic Therapy. *Frontiers in microbiology*, 8, 2276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02276>
- Al-Jasser A. M. (2006). *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim sulfamethoxazole: an increasing problem. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 5, 23. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-23>
- Alonso, A., & 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-A>
- Alonso, A., Sanchez, P., & Martínez, J. L. (2000). *Stenotrophomonas maltophilia* D457R contains a cluster of genes from gram-positive bacteria involved in antibiotic and heavy metal resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(7), 1778–1782. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1778-1782.2000-B>
- Alsuhaibani, M., Aljarbou, A., Althawadi, S., Alswed, A., & Al-Hajjar, S. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children: risk factors and mortality rate. *Antimicrobial resistance and infection control*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00888-w>
- Anđelković, M. V., Janković, S. M., Kostić, M. J., Živković Zarić, R. S., Opančina, V. D., Živić, M. Ž., ... & 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>
- Araoka, H., Baba, M., Okada, C., Abe, M., Kimura, M., & Yoneyama, A. (2017). Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: in vitro effects and clinical efficacy in cancer patients. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 58, 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.02.020>
- Avcı, M., Özgenç, O., Coşkun, S. A., Bozca, B., Mermut, G., Öktem, E., ... & Güloğlu, G. (2010). Hastane Kökenli *Stenotrophomonas maltophilia* İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *FLORA Dergisi*. 15(4), 153-159.
- Ayaz, C. (2001). Antibiyotik Kombinasyonları. *Klimik Dergisi*, 14(3), 140-143.
- Aydın, K., & Çaylan, R. (2002). *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. *Flora Dergisi*. 7(1), 15-20.

- Aynioğlu, A., Altunok, E. S., Ulukaya, E. & Gündeş, S. (2015). Three cases of necrotising fasciitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*: the importance of immunosuppression. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 5(01), 25-28. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2015.01.0170>
- Aysev, D., & Güriz, H. (2000). *Stenotrophomonas maltophilia* Tanısında Aztreonam-Amoksisilin Klavulanik Asit Sinerjisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 30(3-4), 105-106. Erişim adresi: <https://tmc.dergisi.org/text.php3?id=183>
- Azap, Ö. K., Timurkaynak, F., Arslan, H. & Karaman, S. Ö. (2004). Hastane İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Non-Fermentatif Gram Negatif Bakterilerde Siprofloksasin, Ofloksasin ve Levofloksasinin İn-Vitro Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57(4), https://doi.org/10.1501/Tipfak_00000000119
- Bacteriology Methods for the Study of Infectious Diseases. (2019). CHAPTER FOUR Antimicrobial testing. pp: 73-97 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815222-5.00004-3>
- Bahçeci, İ., Kostakoğlu, U., Duran, Ö. F., Yıldız, İ. E., & Dilek, A. R. (2021). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole 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>
- Bal, Ç., (1999). Antibiyotik Kombinasyonlarının İn vitro Etkinliğinin Saptanması. *Flora Dergisi*. 4(4), 219-229.
- Balke, B., Hogardt, M., Schmoldt, S., Hoy, L., Weissbrodt, H., & Häussler, S. (2006). Evaluation of the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 25(1), 25–30. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0076-9>
- Barbolla, R., Catalano, M., Orman, B. E., Famiglietti, A., Vay, C., Smayevsky, J., ... & Piñeiro, S. A. (2004). Class 1 integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(2), 666–669. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.666-669.2004>
- Barchitta, M., Cipresso, R., Giaquinta, L., Romeo, M. A., Denaro, C., Pennisi, C., & Agodi, A. (2009). Acquisition and spread of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care patients. *International journal of hygiene and environmental health*, 212(3), 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.07.001>
- Başustaoğlu, A. C., Yıldırım, R. V., & İnce, G. (2020). Geçmişten Günümüze Antibiyotik Duyarlılık Testleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*.50(1), 1-9. doi:10.5222/TMCD.2020.001
- Baumrin, E., Piette, E. W., & Micheletti, R. G. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen in the immunocompromised host. *BMJ case reports*, bcr2017221053. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221053>

- Biagi, M., Lamm, D., Meyer, K., Vialichka, A., Jurkovic, M., Patel, S., ... & Wenzler, E. (2020). Activity of Aztreonam in Combination with Avibactam, Clavulanate, Relebactam, and Vaborbactam against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *64*(12), e00297-20. [https://doi.org/10.1128/AAC.00297-20 -A](https://doi.org/10.1128/AAC.00297-20-A)
- Biagi, M., Tan, X., Wu, T., Jurkovic, M., Vialichka, A., Meyer, K., ... & Wenzler, E. (2020). Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Journal of clinical microbiology*, *58*(2), e01603-19. [https://doi.org/10.1128/JCM.01603-19 -B](https://doi.org/10.1128/JCM.01603-19-B)
- Biagi, M., Vialichka, A., Jurkovic, M., Wu, T., Shajee, A., Lee, M., ... & Wenzler, E. (2020). Activity of Cefiderocol Alone and in Combination with Levofloxacin, Minocycline, Polymyxin B, or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *64*(9), e00559-20. [https://doi.org/10.1128/AAC.00559-20 -C](https://doi.org/10.1128/AAC.00559-20-C)
- Bostanghadiri, N., Ardebili, A., Ghalavand, Z., Teymouri, S., Mirzarazi, M., Goudarzi, M., ... & 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](https://doi.org/10.1186/s13104-021-05567-y)
- Brennan-Krohn, T., & Kirby, J. E. (2019). When One Drug Is Not Enough: Context, Methodology, and Future Prospects in Antibacterial Synergy Testing. *Clinics in laboratory medicine*, *39*(3), 345–358. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.04.002>
- 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. (2014). New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert review of anti-infective therapy*, *12*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.864553>
- Brooke, J. S., Di Bonaventura, G., Berg, G., & Martinez, J. L. (2017). Editorial: A Multidisciplinary Look at *Stenotrophomonas maltophilia*: An Emerging Multi-Drug- Resistant Global Opportunistic Pathogen. *Frontiers in microbiology*, *8*, 15-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01511>
- Carmody, L. A., Spilker, T., & 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, L. L., Lin, H. H., Chang, C. Y., & Lu, P. L. (2007). Increased incidence of class 1 integrons in trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *59*(5), 1038–1039. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm034>
- Chawla, K., Vishwanath, S., & 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>

- Cho, S. Y., Kang, C. I., Kim, J., Ha, Y. E., Chung, D. R., Lee, N. Y., ... & Song, J. H. (2014). Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim- sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia?. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(1), 581–583. <https://doi.org/10.1128/AAC.01682-13>
- Cho, S. Y., Lee, D. G., Choi, S. M., Park, C., Chun, H. S., Park, Y. J., ... & Yoo, J. H. (2015). *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities of antimicrobial combinations. *BMC infectious diseases*, 15, 69. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0801-7>
- Chung, H. S., Hong, S. G., Kim, Y. R., Shin, K. S., Whang, D. H., Ahn, J. Y., ... & Chong, Y. (2013). Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates. *Journal of Korean medical science*, 28(1), 62–66. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.1.62>
- Church, D., Lloyd, T., Peirano, G., & 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>
- Coyle, M. B. (2005). *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*. American Society for Microbiology. pp: 172-175.
- Çaycı, Y. T., Karadağ, A., Yılmaz, H., Yanık, K., & Günaydın, M. (2013). *Stenotrophomonas maltophilia* Klinik Suşlarında Antimikrobiyal Direnç. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 43(1), 22-25. doi:10.5222/TMCD.2013.022
- Çaylan, R., Yılmaz, G., Sucu, N., Bayraktar, Ö., Aydın, K., Kaklıkkaya, N., ... & Köksal, İ. (2005). Bir Üniversite Hastanesinde Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonları. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 39, 25-33.
- Çelebi, S., Kavurt, S., & Hacımustafaoğlu M. (2008). Çocuklarda Hastaneden Edinilmiş *Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonları: Beş Yıllık Çalışma Sonuçları. *Journal of Pediatric Infection*; 3: 100-104.
- Çıkman, A., Parlak, M., Bayram, Y., Güdücüoğlu, H., & Berktaş, M. (2016). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *Afrika sağlık bilimleri*, 16(1), 149-152. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>
- Denton, M., & 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>
- Denton, M., Rajgopal, A., Mooney, L., Qureshi, A., Kerr, K. G., Keer, V., ... & Conway, S. P. (2003). *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *The Journal of hospital infection*, 55(3), 180–183. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(03\)00299-8](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(03)00299-8)
- Di Bonaventura, G., Spedicato, I., D'Antonio, D., Robuffo, I., & Piccolomini, R. (2004). Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime.

- Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(1), 151–160.
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.151-160.2004>
- Diren, Ş. (2002). Antibiyogram Yorumu. *Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi* (33), 19-24. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/21504357-Antibiyogram-yorumu-mik-uz-drfiukufediren.html>
- Doern C. D. (2014). When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *Journal of clinical microbiology*, 52(12), 4124–4128.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01121-14>
- Dülger, D., & Berktaş, M. (2007). *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Klinik Önemi. *Van Tıp Dergisi*. 14(3), 90-95.
- Dülger, D., Berktaş, M., Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., & Mısırlıgil, A. (2006). Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının İzolasyonu ve Antibiyotiklere Duyarlılığı. *Van Tıp Dergisi*. 13(2), 49-52. Erişim adresi: <https://vantipderg.org/jvi.aspx?un=VTD-69926&volume=13&issue=2>
- Eliopoulos, G. M., & Huovinen, P. (2001). Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Infectious Diseases*. 32(11), 1608–1614.
<https://doi.org/10.1086/320532>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Reading Guide For Broth Microdilution. Version 4.0. January 2022. Erişim adresi: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2022_manuals/Reading_guide_BMD_v_4.0_2022.pdf
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST disk difüzyon testi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK değerlerinin belirlenmesi için besiyeri hazırlanması. Sürüm 4.0. Haziran 2014 Erişim adresi: https://www.tmc.online.org/userfiles/file/EUCAST_Antimikrobik_Duyarlilik_Testi_icin_Besiyeri_Hazirlanmasi_surum_4_0_Haziran_2014.pdf
- Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Vouloumanou, E. K., Rafailidis, P. I., Kapaskelis, A. M., & Dimopoulos, G. (2009). Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future microbiology*, 4(9), 1103–1109.
<https://doi.org/10.2217/fmb.09.84>
- Farrell, D. J., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2010). Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(6), 2735–2737.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01774-09>
- Fedler, K. A., Biedenbach, D. J., & Jones, R. N. (2006). Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 56(4), 427–436. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.003>
- Ferreira, M. A., Pereira, M. L., & Dos Santos, K. V. (2020). Drug-induced tolerance: the effects of antibiotic pre-exposure in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Future microbiology*, 15, 497–508.
<https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0253>

- Gajdács, M., & Urbán, E. (2019). Prevalence and Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Health services research and managerial epidemiology*, 6, 2333392819870774. <https://doi.org/10.1177/2333392819870774>
- Gibb, J., & Wong, D. W. (2021). Antimicrobial Treatment Strategies for *Stenotrophomonas maltophilia*: A Focus on Novel Therapies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(10), 1226. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101226>
- Guerci, P., Bellut, H., Mokhtari, M., Gaudefroy, J., Mongardon, N., Charpentier, C., ... & Azurea (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>
- Gülay, Z., (2002). Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Yorumu. *Toraks Dergisi*. 3(1). 75-88.
- Gülmez, D., Çakar, A., Şener, B., Karakaya, J., & Hasçelik, G. (2010). Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 16(5), 322–328. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0068-2>
- Gür, D. (2016). Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi Journal of Turkish Society of Microbiology*. 46, Supplement 2016 Erişim adresi: http://tmc.dergisi.org/pdf/tmc_supplement_2016.pdf
- Hanes, S. D., Demirkan, K., Tolley, E., Boucher, B. A., Croce, M. A., Wood, G. C., & Fabian, T. C. (2002). Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(3), 228–235. <https://doi.org/10.1086/341022>
- Hazırolan, G., Araz, H., Kocagül Çelikbaş, A., & Aksu, N. (2018). *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 48(2), 134-140. doi:10.5222/TMCD.2018.134
- Hejnar, P., Kolár, M., & Sauer, P. (2010). Antibiotic resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from captive snakes. *Folia microbiologica*, 55(1), 83–87. <https://doi.org/10.1007/s12223-010-0014-9>
- Hsueh, S. C., Lee, Y. J., Huang, Y. T., Liao, C. H., Tsuji, M., & Hsueh, P. R. (2019). In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(2), 380–386. <https://doi.org/10.1093/jac/dky425>
- Hu, L. F., Chang, X., Ye, Y., Wang, Z. X., Shao, Y. B., Shi, W., ... & Li, J. B. (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(3), 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.025>
- Hu, L. F., Gao, L. P., Ye, Y., Chen, X., Zhou, X. T., Yang, H. F., ... & Li, J. B. (2014). Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 26(5), 282–286. <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000168>
- Hutchinson, G. R., Parker, S., Pryor, J. A., Duncan-Skingle, F., Hoffman, P. N., Hodson, M. E., ... & Pitt, T. L. (1996). Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *Journal of clinical microbiology*, 34(3), 584–587. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.3.584-587.1996>
- Isenberg, H. D. (2007). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. pp: 877-899.
- Ismail, N., Zam, Z., Hassan, S. A., & Rahman, Z. A. (2017). A Combination of Trimethoprim- sulfamethoxazole and Ceftazidime Showed Good In Vitro Activity against *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 24(2), 21–27. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.2.3>
- Juhász, E., Pongrácz, J., Iván, M., & Kristóf, K. (2015). Antibiotic susceptibility of sulfamethoxazole-trimethoprim resistant *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 62(3), 295–305. <https://doi.org/10.1556/030.62.2015.3.7>
- Junco, S. J., Bowman, M. C., & Turner, R. B. (2021). Clinical outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* infection treated with trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, or fluoroquinolone monotherapy. *International journal of antimicrobial agents*, 58(2), 106367. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106367>
- Kandemir, İ., Özcan, N., Alanbayı, Ü., Bozdağ, H., & Akpolat, K. G. (2016). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Dicle Tıp Dergisi*. 43(2), 237-240.
- Kandemir, Ö. (2007). Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımı: *Stenotrophomonas maltophilia*. *Yoğun Bakım Dergisi*. 7(1), 151-157.
- Kanderi, T., Shrimanker, I., Mansoor, Q., Shah, K., Yumen, A., & Komanduri, S. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia*: An Emerging Pathogen of the Respiratory Tract. *The American journal of case reports*, 21, e921466. <https://doi.org/10.12659/AJCR.921466>
- Karamanlioğlu, D., & Dizbay, M. (2019). In vitro combination of tigecycline with other antibiotics in *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Turkish journal of medical sciences*, 49(2), 683–686. <https://doi.org/10.3906/sag-1808-55>
- Kardan-Yamchi, J., Hajihassani, A., Talebi, M., Khodaparast, S., Azimi, A., Rahbar, M., ... & Douraghi, M. (2021). Intra-hospital dissemination of clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Tehran. *Letters in applied microbiology*, 72(3), 325–331. <https://doi.org/10.1111/lam.13416>

- Kayabaşı, E., Öksüz, Ş., Memiş, N., Kaya, S., & Aslan, V. (2021). Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 7(2), 149-153. doi:10.30934/kusbed. 875186
- King, B. A., Shannon, K. P., & Phillips, I. (1978). Aminoglycoside 6'-N acetyltransferase production by an isolate of *Pseudomonas maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 4(5), 467-468. <https://doi.org/10.1093/jac/4.5.467-a>
- Ko, J. H., Kang, C. I., Cornejo-Juárez, P., Yeh, K. M., Wang, C. H., Cho, S. Y., ... & Peck, K. R. (2019). Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(5), 546-554. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.008>
- Köksal, İ. (2010). Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Laboratuvaradan Kliniğe (In-Vitro Parametrelerin Kliniğe Yansımaları). *ANKEM Dergisi*. 24(Ek 2), 159-161.
- Köseoğlu, O., Sener, B., Gülmez, D., Altun, B., & Gür, D. (2004). *Stenotrophomonas maltophilia* as a nosocomial pathogen. *The new microbiologica*, 27(3), 273-279. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15460530/> -A
- Köseoğlu, Ö., Şener, B., & Gür, D. (2004), Çocuk Hastalardan İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojisi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 38, 9-19 -B
- Laishram, S., Pragasam, A. K., Bakhavatchalam, Y. D., & Veeraraghavan, B. (2017). An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian journal of medical microbiology*, 35(4), 445-468. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_17_189
- Lemmen, S. W., Häfner, H., Reinert, R. R., Zolldann, D., Kümmerer, K., & Lütticken, R. (2001). Comparison of serum bactericidal activity of ceftazidime, ciprofloxacin and meropenem against *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 47(1), 118-120. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.118>
- Liaw, S. J., Teng, L. J., Hsueh, P. R., Ho, S. W., & Luh, K. T. (2002). In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of the Formosan Medical Association=Taiwan yi zhi*, 101(7), 495-501.
- Looney, W. J., Narita, M., & 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)
- Mackay, M. L., Milne, K., & Gould, I. M. (2000). Comparison of methods for assessing synergic antibiotic interactions. *International journal of antimicrobial agents*, 15(2), 125-129. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00149-7](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00149-7)

- Mahdi, O., Eklund, B., & Fisher, N. (2014). Laboratory culture and maintenance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Current protocols in microbiology*, 32. Unit-6F.1. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc06f01s32>
- Mendes, E. T., Paez, J., Ferraz, J. R., Marchi, A. P., Silva, I., Batista, M. V., ... & 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/S1678-9946202062096>
- Micozzi, A., Venditti, M., Monaco, M., Friedrich, A., Taglietti, F., Santilli, S., & Martino, P. (2000). Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31(3), 705–711. <https://doi.org/10.1086/314043>
- Moffet, H. L., Allan, D., & Williams, T. (1967). Survival and dissemination of bacteria in nebulizers and incubators. *American journal of diseases of children* (1960), 114(1), 13–20. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1967.02090220019003>
- Mohamed, M. A., Kaur, J., Wani, F., Kichloo, A., & Bhanot, R. (2020). Renal Transplant Recipient with Concurrent COVID-19 and *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia Treated with Trimethoprim/Sulfamethoxazole Leading to Acute Kidney Injury: A Therapeutic Dilemma. *The American journal of case reports*, 21, e926464. <https://doi.org/10.12659/AJCR.926464>
- Moriceau, C., Eveillard, M., Lemarié, C., Chenouard, R., Pailhoriès, H., & Kempf, M. (2020). *Stenotrophomonas maltophilia* susceptibility to ceftazidime-avibactam combination versus ceftazidime alone. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(3), 305–307. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.01.003>
- Muder, R. R., Harris, A. P., Muller, S., Edmond, M., Chow, J. W., Papadakis, K., ... & Steckelberg, J. M. (1996). Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 22(3), 508–512. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.3.508>
- Murray, R. M. (2009). *Manual of Clinical Microbiology: Duyarlılık Test Yöntemleri: Genel Konular* (A. Başustaoğlu, Çev.). Ankara: Atlas Kitapçılık TİC. LTD. ŞTİ. pp. 1146-1151
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Tenover, M. C. (2013). *Antibacterial agents*. In: *Medical Microbiology* (7th ed.) Elsevier, Philadelphia. pp. 165-173.
- Mutlu, M., Yılmaz, G., Aslan, Y., & Bayramoğlu, G. (2011). Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neonates. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 44(6), 467–472. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.04.014>
- Nicodemo, A. C., & 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>
- Nicodemo, A. C., Araujo, M. R., Ruiz, A. S., & Gales, A. C. (2004). In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53(4), 604–608.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkh128>
- Nys, C., Cherabuddi, K., Venugopalan, V., & Klinker, K. P. (2019). Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(11), e00788-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00788-19>
- Orak, F., Çilburunoğlu, M. & Güven, H. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia* İzolatlarının Trimetoprim-sülfometaksazol Direnci. *Genel Tıp Dergisi*, 31(2), 175-177. <https://doi.org/10.15321/GenelTipDer.2021.308>
- Ozkaya, E., Aydın, F., Bayramoğlu, G., Buruk, C. K., & Sandalli, C. (2014). Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması [Investigation of integrons, sul1-2 and dfr genes in trimethoprim- sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from clinical samples]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 48(2), 201–212. <https://doi.org/10.5578/mb.7262>
- Ozseven, A. G., Sesli Çetin, E., & Ozseven, L. (2012). Dama Tahtası Sinerji Testi Sonuçlarının Farklı Yöntemlerle Yorumlanması Sonuçlarımızı Etkiliyor mu? [Do different interpretative methods used for evaluation of checkerboard synergy test affect the results?]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 46(3), 410–420.
- Özmen, P. (2019). Klinik Mikrobiyoloji Uygulama Kitabı. Nevşehir: Kapadokya Üniversitesi Yayınları. s:79
- Palleroni, N. J., & Bradbury, J. F. (1993). *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *International journal of systematic bacteriology*, 43(3), 606–609.
<https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-606>
- Pankey, G. A., & Ashcraft, D. S. (2010). In vitro synergistic/additive activity of levofloxacin with meropenem against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 67(3), 297–300.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.015>
- Pinot, C., Deredjian, A., Nazaret, S., Brothier, E., Cournoyer, B., Segonds, C., & Favre-Bonté, S. (2011). Identification of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from environmental and clinical samples: a rapid and efficient procedure. *Journal of applied microbiology*, 111(5), 1185–1193.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.05120.x>
- Pompilio, A., Crocetta, V., De Nicola, S., Verginelli, F., Fiscarelli, E., & Di Bonaventura, G. (2015). Cooperative pathogenicity in cystic fibrosis: *Stenotrophomonas maltophilia* modulates *Pseudomonas aeruginosa* virulence in mixed biofilm. *Frontiers in microbiology*, 6, 951.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00951>
- Pompilio, A., Savini, V., Fiscarelli, E., Gherardi, G., & Di Bonaventura, G. (2020). Clonal Diversity, Biofilm Formation, and Antimicrobial Resistance among

- Stenotrophomonas maltophilia* Strains from Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Patients. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(1), 15. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010015>
- Poulos, C. D., Matsumura, S. O., Willey, B. M., Low, D. E., & McGeer, A. (1995). In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39(10), 2220–2223. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.10.2220>
- Rahmati-Bahram, A., Magee, J. T., & Jackson, S. K. (1997). Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 39(1), 19–24. <https://doi.org/10.1093/jac/39.1.19>
- Rhoads, D. D. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia* Susceptibility Testing Challenges and Strategies. *Journal of clinical microbiology*, 59(9), e0109421. <https://doi.org/10.1128/JCM.01094-21>
- Rosenthal S. L. (1974). Sources of pseudomonas and acinetobacter species found in human culture materials. *American journal of clinical pathology*, 62(6), 807–811. <https://doi.org/10.1093/ajcp/62.6.807>
- Ryan, R. P., Monchy, S., Cardinale, M., Taghavi, S., Crossman, L., Avison, M. B., ... & 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., Duncan, L. R., Arends, S., Carvalhaes, C. G., & Castanheira, M. (2020). Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(11), e01433-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01433-20>
- Sadiç, B., Başaran, S., Şimşek-Yavuz, S., Çağatay, A., Özsüt, H., & Eraksoy, H. (2019). *Stenotrophomonas maltophilia*: Results of antimicrobial susceptibility testing and in vitro activity of the combination of ceftazidime and moxifloxacin. *Klimik Dergisi*. 32(1), 29-34. DOI: 10.5152/kd.2019.08
- Samonis, G., Karageorgopoulos, D. E., Maraki, S., Levis, P., Dimopoulou, D., Spervasilis, N. A., ... & Falagas, M. E. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PloS one*, 7(5), e37375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037375>
- Schmitz, F. J., Sadurski, R., Verhoef, J., Milatovic, D., & 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>
- Strateva, T., Trifonova, A., Savov, E., Dimov, S., & Mitov, I. (2019). An update on the antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in Bulgaria: a 5-year study (2011-2016). *Infectious diseases (London, England)*, 51(5), 387–391. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1571221>
- Sun, E., Liang, G., Wang, L., Wei, W., Lei, M., Song, S., ... & Qi, W. (2016). Antimicrobial susceptibility of hospital acquired *Stenotrophomonas*

- maltophilia* isolate biofilms. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 20(4), 365–373. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.04.002>
- Şen, P., Yula, E., Er, H., Güngör, S., Özdemir, R., Baran, N., ... & 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>
- Taşçılar, O. M., Habip, Z., Özekinci T., & Koçoğlu M. E. (2020). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antimikrobiyal Direnci Açısından İncelenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 50(1), 44-48. doi:10.5222/TMCD.2020.044
- Teo, W. Y., Chan, M. Y., Lam, C. M., & Chong, C. Y. (2006). Skin manifestation of *Stenotrophomonas maltophilia* infection-a case report and review article. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 35(12), 897–900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17219003/>
- The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI Supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2016.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0. 2020. Erişim adresi: <http://www.eucast.org>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0. 2018. Erişim adresi: <http://www.eucast.org>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Erişim adresi: <http://www.eucast.org>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Stenotrophomonas maltophilia*. (2012). Erişim adresi: <http://www.eucast.org>
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Bennett, D. M., Jones, R. N., & 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>
- Travassos, L. H., Pinheiro, M. N., Coelho, F. S., Sampaio, J. L., Merquior, V. L., & Marques, E. A. (2004). Phenotypic properties, drug susceptibility and genetic relatedness of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains from seven hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of applied microbiology*, 96(5), 1143–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02248.x>
- Türken, M., Yaztürk, Ş., Yılmaz, M. & Yılmaz Bozoğlan, M. (2020). Pan Antibiyotik Dirençli *Pseudomonas (P. aeruginosa)* ve *Stenotrophomonas*'lara (*S. maltophilia*) Karşı Son Seçenek Ajanlardan Biri Olan Kolistin (Colistin)'ın In Vitro Etkinliğinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 7-13. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.536070>
- Usta, E., Eroğlu, C., Yanık, K., Karadağ, A., Koray, G., & Günaydın, M. (2015). Klinik *Stenotrophomonas maltophilia* İzolatlarında Sınıf 1, 2, 3 İntegron

- Varlığının ve Antibiyotik Direnci ile İlişkilerinin Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 49(1), 35-46.
- Valdezate, S., Vindel, A., Loza, E., Baquero, F., & Cantón, R. (2001). Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1581–1584. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.5.1581-1584.2001>
- Vanhoof, R., Sonck, P., & Hannecart-Pokorni, E. (1995). The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 35(1), 167–171. <https://doi.org/10.1093/jac/35.1.167>
- Vartivarian, S., Anaissie, E., Bodey, G., Sprigg, H., & Rolston, K. (1994). A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(3), 624–627. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.3.624>
- Visalli, M. A., Jacobs, M. R., & Appelbaum, P. C. (1998). Activities of three quinolones, alone and in combination with extended-spectrum cephalosporins or gentamicin, against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(8), 2002–2005. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.8.2002>
- Wang, A., Wang, Q., Kudinha, T., Xiao, S., & Zhuo, C. (2016). Effects of Fluoroquinolones and Azithromycin on Biofilm Formation of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Scientific reports*, 6, 29701. <https://doi.org/10.1038/srep29701>
- Wang, C. H., Lin, J. C., Chang, F. Y., Yu, C. M., Lin, W. S., & Yeh, K. M. (2017). Risk factors for hospital acquisition of trimethoprim-sulfamethoxazole resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in adults: A matched case-control study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 50(5), 646–652. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.007>
- Wang, C. H., Yu, C. M., Hsu, S. T., & Wu, R. X. (2020). Levofloxacin-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns in hospitalized patients. *The Journal of hospital infection*, 104(1), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.001>
- Wang, Y. L., Scipione, M. R., Dubrovskaya, Y., & Papadopoulos, J. (2014). Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(1), 176–182. <https://doi.org/10.1128/AAC.01324-13>
- Wang, Y., He, T., Shen, Z., & Wu, C. (2018). Antimicrobial Resistance in *Stenotrophomonas* spp. *Microbiology spectrum*, 6(1), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0005-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0005-2017>
- Watson, L., Esterly, J., Jensen, A. O., Postelnick, M., Aguirre, A., & McLaughlin, M. (2018). Sulfamethoxazole/trimethoprim versus fluoroquinolones for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infections. *Journal of global antimicrobial resistance*, 12, 104–106. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.09.015>
- Wei, C., Ni, W., Cai, X., Zhao, J., & Cui, J. (2016). Evaluation of Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT), Minocycline, Tigecycline,

- Moxifloxacin, and Ceftazidime Alone and in Combinations for SXT-Susceptible and SXT-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by In Vitro Time-Kill Experiments. *PloS one*, 11(3), e0152132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152132>
- White, R. L., Burgess, D. S., Manduru, M., & Bosso, J. A. (1996). Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40(8), 1914–1918. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.8.1914>
- Wu, K., Yau, Y. C., Matukas, L., & Waters, V. (2013). Biofilm compared to conventional antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(3), 1546–1548. <https://doi.org/10.1128/AAC.02215-12>
- Wu, R. X., Yu, C. M., Hsu, S. T., & Wang, C. H. (2022). Emergence of concurrent levofloxacin- and trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*: Risk factors and antimicrobial sensitivity pattern analysis from a single medical center in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection=Wei mian yu gan ranzazhi*, 55(1), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.012>
- Yao, J. D., Louie, M., Louie, L., Goodfellow, J., & Simor, A. E. (1995). Comparison of E test and agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Journal of clinical microbiology*, 33(5), 1428–1430. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.5.1428-1430.1995>
- Yıldırım, F., Kart Yaşar, K., Şengöz, G., Yamanlar, R., Nayman, F., & İdin, K. (2009). Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde *Stenotrophomonas maltophilia* Enfeksiyonu ve Kontrolü. *ANKEM Dergisi*. 23(4), 166-171.
- Zelenitsky, S. A., Iacovides, H., Ariano, R. E., & Harding, G. K. (2005). Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 51(1), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.09.002>
- Zer, Y., Karaoğlan, İ., Çevik, S., & Erdem, M. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Dergisi*. 22(1), 21-5. Erişim adresi: <https://www.klinikdergisi.org/wp-content/uploads/2021/01/stenotrophomonas-maltophilia-suslarinin-antibiyotik-duyarliliklarinin-irdelenmesi.pdf>

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ATCC:** Amerikan Tür Kültürü Koleksiyonu
BAL: Bronkoalveoler lavaj
BGD-2: Biyogüvenlik Düzeyi-2
Ca²⁺: Kalsiyum
CAZ: Seftazidim
CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CFU: Koloni oluşturan birim(ler)
ÇİD: Çoklu ilaç direnci
Dfr: Dihidrofolat redüktaz
DNA: Deoksiribo nükleik asit
EUCAST: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
E-Test: Epsilomer Test
FİK: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu
FİKİ: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi
I: Orta derecede duyarlı-intermediate
İSO: International Organization for Standardization
KAMHB: Katyon ayarlı Mueller-Hinton broth
KF: Kistik fibroz
KKA: Koyun Kanlı Agar
LEV: Levofloksasin
LPS: Lipopolisakkarit
MALDI-TOF MS: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight, Mass Spectrometry
MBL: Metallo-beta-laktamaz
Mg²⁺: Magnezyum
MHA: Mueller-Hinton agar
MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon
MR: Metil kırmızısı
NaOH: Sodyum hidroksit
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PK-PD: Farmakokinetik-Farmakodinamik
R: Dirençli- resistance
S: Duyarlı-susceptible
Sme: *Stenotrophomonas* çoklu akış
SXT: Trimetoprim+Sülfametoksazol
VP: Voges-Proskauer
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında çok büyük desteğini gördüğüm değerli danışmanım Doç. Dr. Ayşe Melda PAYASLIOĞLU'na, yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimde emeği geçen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Beyza ENER, Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN, Prof. Dr. Harun AĞCA, Doç. Dr. Oktay ALVER, Doç. Dr. Sevim AKÇAĞLAR, Doç. Dr. İmran SAĞLIK Uzm. Dr. Nazmiye Ülkü TÜZEMEN ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Emin Halis AKALIN, Doç. Dr. Esra KAZAK'a; çözücülerin temin edilmesine destek veren Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet CANSEV'e ve asistan öğrencilerine; kıymetli zamanını bana ayırarak tez çalışmamın istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Güven ÖZKAYA'ya; Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında çalışan tüm teknikerlere, çalışmaya desteğini esirgemeyen Biyolog Bekir AKÇA'ya ve tüm yüksek lisans arkadaşlarıma, ayrıca Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne TYL-2021-608 no'lu projeye verdikleri tüm desteklerden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süreçte her daim yanımda olan, tüm sıkıntıyı, stresi ve mutluluğu benimle birlikte göğüsleyen, üzerimde sonsuz emeği olan babam Erdoğan BAŞKILIÇ, annem Aybe BAŞKILIÇ, kardeşim Sahra BAŞKILIÇ ve canım eşim İbrahim Furkan AYDIN'a sonsuz teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

2015 yılında Bartın Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümüne lisans kaydımı yaptırdım, 2019 yılında Moleküler Biyoloji ve Genetik lisansımı ve Bartın Üniversitesinde eğitim aldığım Biyoloji formasyonu'nu tamamlayarak mezun oldum. Aynı yıl Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na yüksek lisans kaydımı yaptırdım, ikinci dönemimde COVID-19 salgını sebebiyle kaydımı bir(1) dönem kadar dondurdum, kayıt yeniledikten sonra "Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Çalışanlarında COVID-19 serolojisinin araştırılması" başlıklı projede 5 ay bursiyerlik yaptım, "*Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Gradient Difüzyon ve Checkerboard Yöntemi İle Antimikrobiyal Kombinasyonlarının İn Vitro Etkinliği" başlıklı projede 12 aydır araştırmacı olarak görev yapmaktayım ve halen Tıp-Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine devam etmekteyim.