



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MİK-YL-2012-001

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN

*STENOTROPHOMONAS MALTOPHİLİA*

İZOLASYONU VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİNİN BELİRLENMESİ

**Dr.Eyüp Salih DOYURAN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Serap SAVAŞAN**

**AYDIN-2012**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
MİK-YL-2012-001

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN  
*STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*  
İZOLASYONU VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİNİN BELİRLENMESİ

**Dr.Eyüp Salih DOYURAN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Serap SAVAŞAN**

AYDIN-2012

## ÖNSÖZ

Hastane infeksiyonları, özellikle de antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı yoğun bakım üniteleri infeksiyonları hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Hastane infeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite ve tedavinin artan maliyeti, infeksiyon kontrol stratejilerinin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her bölümdeki hastane infeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi, doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar.

*Stenotrophomonas maltophilia* doğada ve hastane ortamlarında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Özellikle, hastanede ve en çok da yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda giderek artan sıklıkta nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak gözlenmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* oppurtunistik bir patojen olarak sepsisemi, endokarditis, meningitis, yumuşak doku, üriner sistem, solunum yolu ve gastrointestinal infeksiyonlar yanında konjunktivitis ve deri lezyonları gibi hastalıklara neden olmaktadır. Nozokomiyal infeksiyonlardaki antibiyotik dirençliliği gitgide büyüyen bir sıkıntı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda bölgemizde *Stenotrophomonas maltophilia*'nın varlığının saptanması ve hangi antibiyotiklere dirençli olduğunun belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda tedavide daha hızlı ve etkin olunması mümkün olacak ve bakterinin antibiyotiklere dirençlilik gelişimide takip edilebilecektir.

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	i
<b>ÖNSÖZ</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>1.1.Hastane infeksiyonları</b>	1
<b>1.1.1.Cerrahi alan infeksiyonu</b>	4
<b>1.1.2.Primer kan dolaşımı infeksiyonu</b>	5
<b>1.1.3.Pnömoni</b>	6
<b>1.1.4.Üriner sistem infeksiyonu</b>	7
<b>1.1.5.Deri infeksiyonu</b>	7
<b>1.1.6.Diğer infeksiyonlar</b>	8
<b>1.2.<i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	8
<b>1.2.1.Veteriner hekimlikte <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> önemi</b>	11
<b>1.2.2.<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>'nın nozokomiyal kaynakları</b>	11
<b>1.2.3.Patojenite</b>	11
<b>1.2.4.Virulens</b>	12
<b>1.2.5.<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>'nın İzolasyonu</b>	14
<b>1.2.6. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Suşlarının Etken Olduğu İnfeksiyonlarda Tedavi</b>	16
<b>1.2.7.Kombinasyon tedavileri</b>	19
<b>1.2.8.Antimikrobiyal direnç mekanizmaları</b>	20
<b>1.2.8.1.Beta laktamaz üretiminin yol açtığı direnç</b>	24

<b>1.2.8.2.Effluks sisteminin yol açtığı direnç</b>	24
<b>1.2.8.3.Aminoglikozid direnci</b>	25
<b>1.2.8.4.Trimetoprim sülfametoksazol direnci</b>	25
<b>1.2.9.Duyarlılık testleri</b>	25
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	28
<b>3.BULGULAR</b>	30
<b>4.TARTIŞMA</b>	34
<b>5.SONUÇ</b>	41
<b>ÖZET</b>	42
<b>SUMMARY</b>	43
<b>KAYNAKLAR</b>	44
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	54
<b>TEŞEKKÜR</b>	55

# 1.GİRİŞ

İnsanlarda hastalık yapan mikroorganizmalar; bakteri, mantar, protozoon, helmint ve virüs olmak üzere 5 grupta ele alınabilir. Bakteriler prokaryot âleminde, funguslar ve protozoonlar protistalar içerisinde, helmintler ise hayvanlar âleminde incelenmektedirler.Virusların canlı hücreden bağımsız üreme yetenekleri yoktur,ancak başka hücrelerin içinde replikasyona uğrarlar.

Bu mikroorganizmalarla ortaya çıkan enfeksiyon hastalıkları genel olarak; hastane dışında gelişen (toplum kökenli) enfeksiyonlar ve hastane (nozokomiyal) enfeksiyonları olmak üzere iki başlık altında ele alınmaktadır.

Hastane dışında gelişen toplumsal enfeksiyonların birçoğunda antibiyotik tedavisi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir.Nozokomiyal enfeksiyonlar söz konusu olunca antibiyotik tedavisinin sonuçları o kadar yüz güldürücü olmamaktadır.Diğer yandan tedaviye direnç gelişmesi riski yüksek olup, bu risk en yüksek oranda nozokomiyal enfeksiyonlarda gözlenmektedir ( Dülger ve Berktaş 2007).

## 1.1.Hastane enfeksiyonları

Modern tıptaki hızlı gelişmeler, hasta bakımında daha fazla invaziv girişimi kaçınılmaz hale getirmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde daha sık yapılan invaziv girişimler, hastane enfeksiyonu açısından yüksek bir risk oluşturmakta ve hastaların yaşamını tehdit etmektedir(Üstün ve ark 2008).Günümüzde, alınan bütün kontrol tedbirlerine karşın önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak hastane enfeksiyonları ciddi bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Bu nedenle özellikle yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde, rutin sürveyans programı uygulanması ve etken mikroorganizmalar ile duyarlılıklarının bilinmesi kritik öneme sahiptir.

Hastanede kazanılan enfeksiyonlar sıklık, ağırlık ve maliyet nedeni ile önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatan hastaların yaklaşık %5'i yeni bir enfeksiyon geçirmektedir.Bu enfeksiyonların %39'u üriner sistem enfeksiyonu, %17'si cerrahi yara enfeksiyonu, %18'i pnömoni ve %7'si bakteriyemidir ( Dülger ve Berktaş 2007,Bayraktar ve ark 1994).Bu arada antibiyotik tedavisinin maliyetleri açısından değerlendirildiğinde, hastane dışında gelişen enfeksiyonların tedavi maliyetinin daha ucuz olduğu, buna karşın

nozokomiyal infeksiyonların çoğu kez *Stenotrophomonas maltophilia* gibi çoğul dirençli bakterilerle gelişmesi nedeniyle daha yüksek maliyetli oldukları da hatırlanmalıdır. Önemli bir diğer husus da bu tür infeksiyonların, altta yatan sorunları nedeniyle hastanede yatmakta olan, bu sorunların tedavisi amacıyla invaziv girişimlere maruz kalan, hastanede kalış süreleri uzamış hastalarda meydana gelmiş olmasıdır( Dülger ve Berktaş 2007).

Yoğun bakım üniteleri fizyolojik bakımdan stabil olmayan hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesine ve altta yatan hastalığın tedavisine yönelik, zamana karşı yarışarak, seri ve bilimsel tıbbi ekip hizmeti veren tedavi birimleridir. Hastane yatak kapasitesinin çok az bir kısmını oluşturmalarına karşın, nozokomiyal infeksiyonların neredeyse %25'i yoğun bakım ünitelerinde saptanır. Hastanelerdeki diğer birimlerle kıyaslandığında yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal infeksiyon sıklığı beş-on kat daha fazla gözlemlenmektedir. Ayrıca, yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal infeksiyonlarda mortalite oranı diğer birimlere göre 2-2.5 kat daha fazladır; bu infeksiyonlardan dolayı hastanede yatış süresi ortalama 6.4 gün uzamaktadır(Pruvost ve ark 2002, Sümerkan 2003).

Hastane infeksiyonları, özellikle de antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı yoğun bakım üniteleri infeksiyonları hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir.

Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde infeksiyon oranları, infeksiyon kaynağı, infeksiyon odağı, risk faktörleri ile etken mikroorganizmaların dağılımı ve direnç durumunun bilinmesi kritik öneme sahiptir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerine rutin sürveyans programı uygulanması ve bu verilerin bilinmesi bu infeksiyonların kontrolünde esastır.

Hastane infeksiyonları; modern bilim ve teknolojinin imkânlarını kullanarak sağlık hizmeti üreten, çok yataklı tedavi ünitelerinde hizmet kalitesini düşüren en önemli problem haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 90.000'den fazla hastanın kaybedildiği hastane infeksiyonlarının, İngiltere'de yıllık olgu sayısının 100.000 kadar olduğu ve bu olguların en az 5000'inin kaybedildiği bildirilmektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri, cerrahi ve onkoloji kliniklerinde sık görülen hastane infeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesi, multidisipliner katılımlı bir ekip işidir.

Hastane infeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite ve tedavinin artan maliyeti, infeksiyon kontrol stratejilerinin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Her merkezin kendi

hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her bölümdeki hastane infeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar. Bu da ancak sürveyansla mümkündür. Sürveyansın temel elemanlarından biri de infeksiyon kategorilerinin tanımıdır. Zaman içinde toplanan verilerin güvenilirliği ve bunların eski verilerle ya da diğer merkezlerle karşılaştırılması, tanımlar konusunda fikir birliği olmasını gerektirir.

Hasta, hastaneye yattığında inkübasyon döneminde değilse veya o infeksiyonun belirti ve bulguları yoksa hastanede ortaya çıkan infeksiyonlar “nozokomiyal” olarak değerlendirilir. Nozokomiyal infeksiyon teriminden genellikle, insanların hastaneye yattıktan 48-72 saat sonrası ile taburcu edildikleri günden itibaren 10 gün sonrasına kadar geçen aralıkta meydana gelen infeksiyonlar anlaşılmaktadır (Dülger ve Berktaş 2007).

Yenidoğanda hastane infeksiyonu kriterleri karmaşıktır. Annede yatış sırasında infeksiyon yoksa ve 48-72 saat sonra yenidoğan bebek enfekte ise, bu durum hastane infeksiyonu olarak kabul edilir. Plasenta yoluyla geçen infeksiyonlar bu gruba girmezler (Teksöz 2005).

Çocuk hastalarda hastane infeksiyonu gelişmesi riski yaşla ters orantılıdır ve 2 yaşa kadar olan grupta risk en fazladır (Gürler N 2006). Çocuk hastalarda gelişen hastane infeksiyonları erişkinlerden farklı değildir, ancak çocukların beslenme ve bakımlarının erişkinlerden farklı olması hastane infeksiyonları yönündende bazı farklılıklar doğurur (Gürler 2006).

Erişkin hastalar için çok önemli birer risk faktörü olan obezite, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, ilaç bağımlılığı gibi durumlar, çocuk hastalarda önemli bir etkiye sahip değildir (Mühlemann 1999).

Antibiyotiğe dirençli bakterilerin, yoğun bakım ünitelerinde yayılmasında en önemli yol, çalışanların elleri olarak belirlenmiştir (Dikmen 2002). Hastanede endemik olarak bulunan dirençli patojen mikroorganizmalar hastalara uygulanan invaziv aletlerin yüzeyine tutunarak biyofilm tabakası oluştururlar. Biyofilm tabakasıyla konak savunma mekanizmalarına karşı direnç geliştirirler (Üstün ve ark 2008).

Yoğun bakım ünitelerinde en çok izole edilen patojen gram-negatif bakteriler; *Pseudomonas aeruginosa*, *indol pozitif Proteus*'lar, *Klebsiella spp.*,



*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii* olarak belirtilmiştir (Sümerkan 2003, Pruvost 2002).

Nozokomiyal enfeksiyonlar çoğunlukla; cerrahi yara enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis, akciğer enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır (Bayraktar 1994). Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Nosocomial Infection Survey (NNIS)"e katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından bir dizi tanım geliştirilmiş ve Ocak 1988 yılında uygulamaya başlamıştır (Dülger ve Berktaş 2007). Bu tanımlar daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane enfeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır.

CDC'ye göre enfeksiyonların tanımlanmasında aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır:

### **1.1.1.Cerrahi alan enfeksiyonu**

Cerrahi alan enfeksiyonları bütün enfeksiyonlar içinde ikinci sırada (% 15-18) yer alırken, cerrahi hastalarda ise en sık rastlanan (% 38) nozokomiyal enfeksiyondur (Ok 2005).

Hastane enfeksiyonları cerrahi kliniklerinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Cerrahi servislerde en sık cerrahi alan enfeksiyonları görülürken, cerrahi yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal pnömoniler ilk sırada izlenmektedir (Doğanay 2005).

Yüzeysel insizyonel, derin insizyonel ve organ/boşluk olmak üzere üç alt gruba ayrılır:

a-Yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Ameliyattan sonraki 30 gün içinde gelişen, sadece insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusunu ilgilendiren enfeksiyondur.

b- Derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant yoksa ameliyattan sonraki 30 gün, implant varlığında 1 yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı görünen, insizyon bölgesinde derin yumuşak dokuları ilgilendiren enfeksiyondur.

c- Organ/boşluk cerrahi alan enfeksiyonu: Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant yoksa ameliyattan sonraki 30 gün, implant varlığında 1 yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı

görünen, insizyon dışında ameliyatta açılan veya manipule edilen herhangi bir anatomik organ veya boşluğu ilgilendiren enfeksiyondur.

### **1.1.2.Primer kan dolaşımı enfeksiyonu**

Laboratuvarda teşhis edilmiş enfeksiyon ve klinik sepsisi içerir. Tanı için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır.

Laboratuvarda teşhis edilmiş enfeksiyon:

- a- Kan kültüründe en az bir kez herhangi bir mikroorganizma türünün izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması,
- b- Ateş, titreme veya hipotansiyondan birinin olması ve kan kültüründe en az bir kez mikroorganizmanın izole edilmesi.

Başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu “sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu” olarak, intravasküler katetere bağlı kandidemi veya bakteriyemi ise “primer kan dolaşımı enfeksiyonu” olarak kabul edilmiştir.

Nozokomiyal bakteremi çocuklarda en sık yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinde görülmekte olup septik şok (mortalitesi%80’e kadar varabilir) ile sonuçlanabilir (Karagüzel 2006).

Klinik sepsis:

Başka bir nedene bağlanamayan ateş, hipotansiyon veya oligüriden birinin yanında kan kültürü alınmamış olması ya da kültürde üreme olmaması, başka bir bölgede enfeksiyon olmaması ve doktorun sepsis için uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması olarak tanımlanır.

Nozokomiyal enfeksiyonlar arasında kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. İnvazif girişimlerin fazla yapıldığı, büyük cerrahi girişimlerin yaygın uygulandığı ve geniş yoğun bakım ünitelerinin olduğu referans hastanelerinde, hastane enfeksiyonları ve buna paralel olarak kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığı da artmaktadır.

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı hala çok yüksektir. Bu konuda yapılan çalışmalara göre kaba ölüm oranı %12- 80 arasında değişmekte, ortalama olarak %35

verilmektedir (Suilen ve Pittet 1999). İnfeksiyona atfedilen ölüm oranı ise %27 olarak bildirilmektedir. Nozokomiyal bakteriyemi, hastalarda ölüm riski ile beraber, hastanede yatış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetini de arttırmaktadır. Hastaların birçoğunda infeksiyon kaynağı kendi florasıdır. Uzun süre hastanede yatma, antimikrobiyal tedavi hastanın mikroflorasını değiştirir. Dirençli bakteri kolonizasyonu daha sonra da infeksiyona yol açar (Denton 2003).

Kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık infeksiyon kaynağını damar içi kateterler, daha az sıklıkla da deri ve yumuşak doku, karın içi infeksiyonlar, pnömoni, genito-üriner sistem, kemik ve eklemler, daha az oranda da diğer odaklar oluşturmaktadırlar (Oncul ve ark 2002). Tanı koydurucu spesifik bulgusu yoktur. Üşüme ve titreme, ateş ya da hipotermi, hiperventilasyon, taşikardi, ajitasyon ve ani şuur değişikliği gibi bulgular, sepsisi akla getirmesi gereken en önemli bulgulardır. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve solunumsal alkaloz sepsisin en erken belirtisi olabilir.

Altta yatan hastalığı olan hastalarda gelişen hemodinamik değişiklikler septik şoku akla getirmelidir. Sepsiste gelişen hemodinamik değişiklikler septik şok, multiorgan yetmezliği ve ölüme kadar gider (Vijaya 2000).

Nozokomiyal bakteriyemiler için genel risk faktörleri olarak konağa ait faktörler, İleri yaş, daha önceki mevcut hastalıklar, altta yatan hastalıklar, hastalığın şiddeti, beslenme bozukluğu, mikrobiyal faktörler, mikroorganizmanın tipi ve virulansı, bakteriyel inokulum, konak kolonizasyonu, antimikrobiyal dirençlilik, tedaviye ait faktörler , hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, invazif işlemler, yabancı cisim konulması, primer infeksiyon için uygun olmayan tedavi, çevresel faktörler, ekzojen faktörler, yoğun bakım ünitesinde yatış, hemşire/hasta oranı sayılabilir.

### **1.1.3.Pnömoni**

Kriterleri klinik, laboratuvar ve radyografik bulguların değişen kombinasyonlarıdır. Genel olarak balgam kültürleri pnömoni tanısında yararlı değildir. Pnömoni için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması anlamlı kabul edilmiştir. a- Fizik incelemede raller veya perküsyonda matite bulunması ya da akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon saptanması ve aşağıdakilerden birinin bulunması gerekir.

-Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,

-Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi.

-Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama ve biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi.

b- Akciğer grafisinde yeni ve progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon ve plevral efüzyon saptanması.

#### **1.1.4.Üriner sistem infeksiyonu**

Tanı kriteri olarak aşağıdakilerden birinin varlığı kabul edilmiştir:

Semptomatik üriner sistem infeksiyonu:

a- Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulguları olan hastada, idrar kültüründe  $\geq 10^5$  cfu/ml üreme olması ve en çok iki bakteri üremesi

b- Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması beklenir.

-Piyüri,

-“Dipstick” testinin lökosit esteraz ve /veya nitrat için pozitif olması,

-Santrifüj edilmemiş idrarın gram yaymasında bakteri görülmesi,

-Doktorun üriner infeksiyon tanısı koyması,

-Doktorun uygun antibiyotik tedavisini başlaması sayılabilir.

#### **1.1.5.Deri infeksiyonu**

İnsizyonel yara infeksiyonu dışında kalan deri infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonu, dekübitüs ülseri infeksiyonu, yanık infeksiyonu, meme apsesi veya mastiti kapsar. Tanı kriteri olarak aşağıdakilerden birinin varlığı kabul edilmiştir.

a- Pürülan drenaj, püstüller, veziküller,

b-İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

-İlgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe mikroorganizma izole edilmesi (saf olarak),

-Kan kültüründe üreme olması.

Özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde derinin bariyer işlevinin olgunlaşmamış olması nozokomiyal sepsis için ilave bir risk faktörü olabilir (Karagüzel 2006).

### 1.1.6.Diğer infeksiyonlar

Bunlar dışında kemik ve eklem infeksiyonları, santral sinir sistemi infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları, pnömoni dışında kalan alt solunum yolları infeksiyonları, göz, kulak, burun, boğaz ve ağız infeksiyonları da nozokomiyal infeksiyonlar içinde tanımlanmıştır.

Hastaların birçoğunda infeksiyon kaynağı kendi florasıdır. Uzun süre hastanede yatma, antimikrobiyal tedavi hastanın mikroflorasını değiştirir. Dirençli bakteri kolonizasyonu daha sonra da infeksiyona yol açar (Denton 2003).

### 1.2.*Stenotrophomonas maltophilia*

Çevre mikroorganizmasıdır; ev ve hastanelerde sulara bulunmaktadır.Bir çevre mikroorganizması olarak rizosferde yer alır (Bollet 1995). Günümüzde nozokomiyal etkenler arasında yer almakta olup, yoğun bakımlar ve hematoloji-onkoloji birimlerinde endemik ve epidemik infeksiyonlara neden olur. Hastane infeksiyonlarının kaynağı genellikle tıbbi ekipman ve kontamine su sistemidir (Öztürk 2088).

*Stenotrophomonas* cinsinin tek üyesi olan *Stenotrophomonas maltophilia*, çevrede, sulara, toprakta, bitkilerde ve hayvanlarda bulunabildiği gibi insanlarda da floranın bir üyesi olarak ortaya çıkabilir. Sağlıklı insanlarda hayvanlardakine benzer sıklıkla gaitada, ellerde veya farinkste yeralabilir. *Stenotrophomonas maltophilia* aslında her ortamda, toprakta ,bitkilerde,yüzey sularında, kullanılmış sulara, inek ve koyun sütünde, pastörize sütte, dondurulmuş gıdalarda bulunabilir. *Stenotrophomonas maltophilia* ayrıca balıklarda, tavşanların, kertenkelelerin ve kurbağaların gaitasında, yılanların barsaklarında, laboratuvar deney hayvanlarının barsaklarında da izole edilmiştir.

Bu fırsatçı patojen, antibiyotikleri hidrolize eden kromozomal enzimleri kadar, altta yatan hastalığı olan olgularda kolonizasyon ve sık infeksiyon riski ile yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (Yıldırım ark 2009, Bollet ve Davın-Reglı 1995). Geçen yüzyılda özellikle immünsüpressif hastalarda önemli bir nozokomiyal patojen olarak değerlendirilmiştir (Meyer ve ark 2006). İnvazif girişimler,invazif tedavi

yöntemleri, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan aygıtlar ve antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımını bu artışta önemli role sahiptir (Öngüt ve ark 2005).

*Stenotrophomonas maltophilia* ; Stenus, dar,yetersiz,sınırlı; trophus, kendi kendini besleyici; monas, tek başına; Stenotrophomonas, az miktarda gıda ile beslenebilen bir ünite anlamına gelmektedir.

*Stenotrophomonas maltophilia* ,Hugh ve ark tarafından 1958’de tanımlanmıştır. Hugh ve Ryschenkow tarafından (1960-1961) yıllarında *Pseudomonas maltophilia* olarak, sonra *Xanthomonas maltophilia* (1983) ve en son olarak ise *Stenotrophomonas maltophilia* (1993)olarak isimlendirilmiştir (Suilen ve Pittet 1999).

Gerek nozokomiyal, gerekse toplumsal kaynaklı infeksiyonlarda Pseudomonadeceae ailesindeki Pseudomonas cinsi bakteriler önemli bir yer tutmaktadır. Pseudomonas cinsi bakteriler; Gram negatif, fermantasyon yapmayan, sporsuz ve aerofilik basillerdir.

Pseudomonas grubunda yer alan bakteriler incelenirken en çok kullanılan sınıflandırmalarda, başta *Pseudomonas aeruginosa* türü olmak üzere *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *P. mallei* ve *P. Pseudomallei* türlerinin adı geçmektedir. Pseudomonas cinsinde bulunan bakteriler, rRNA homolojilerine göre önceleri 5 gruba ayrılmışlardır. *Pseudomonas maltophilia*, rRNA homolojisine göre yapılan bu sınıflandırmada önceleri 5. grupta yer almakta iken, özellikle genetik alandaki moleküler biyolojik gelişmeler yardımı ile başka cins içerisinde yer alması gerektiği düşünülmüş ve buna uygun olarak önce *Xanthomonas* cinsine, daha sonra da *Stenotrophomonas* cinsine alınmıştır. Günümüzde *Stenotrophomonas maltophilia* olarak adlandırılan bakteri *Stenotrophomonas* cinsinde yer alan tek türdür (Dülger ve Berktaş 2007).

*Stenotrophomonas africana*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile biyokimyasal olarak benzer özelliklere sahip olsa da aradaki fark; *Stenotrophomonas africana*’nın cis-aconitatu asimile edememesidir (Suilen ve Pittet 1999).

Nozokomiyal infeksiyon etkenlerinden, son yüzyılda artan sıklıkta ortaya çıkmış, bir çok antibiyotiğe dirençli , oportunistik bir patojendir. Tedavisi zordur (Kandemir 2007). *Stenotrophomonas maltophilia* , genellikle hastanede uzun süre yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilen hastalarda nozokomial bir enfeksiyon etkeni olarak

karşımıza çıkmaktadır. Ancak birçok antimikrobiyal ajana dirençli olması ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi nedeniyle *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu hem hastalar hem de hekimler için ciddi bir sorun oluşturmaktadır (Aydingöz ve ark 2006). *Stenotrophomonas maltophilia* birincil veya ikincil etken olmasına bakılmaksızın ciddi bir enfeksiyondur; bakteriyemi, sepsis, endokardit, pnömoni ve menenjite yol açarak yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Kontrolsüz olarak yapılmış çalışmalarda *Stenotrophomonas maltophilia*'ya atfedilen mortalite oranı %12.5-%41 arasında bulunmuştur (Bayraktar ve ark 1994,Aydingöz ve ark 2006).

*Stenotrophomonas maltophilia*, non-fermentatif, gram negatif, aerofilik bir basildir. Hareketli, serbest yaşayan, glukoz non-fermentatif, maltoz, dekstroz ve ksilozu kullanan, eskülünü hidrolize edebilen ve katalaz üretebilen, genellikle oksidaz negatiftir. Üremek için birçok suşu metiyonine ihtiyaç duyar. İdentifikasyonda amonyak benzeri koku yayması önemlidir (Kandemir 2007). 0.5-1.5 µm uzunluğunda bir çomak olan bu bakterinin çok sayıda hareketli poler flagelleri mevcuttur.Üreme sıcaklığı yaklaşık 35 C civarındadır (Suilen ve Pittet 1999). Normal şartlarda ve rutin besi yerlerinde pigment üretmez. Bazı suşlar, bazı özel agarlarda (deoxycholate) gri bir renk oluştururlar. Kanlı agarda hemolize neden olmazlar. Suşların çoğu trypticase soy agar veya kanlı agarda 37°C'de 24 saat içinde belirgin koloni oluştururlar. Laktoz, glikoz, ksiloz ve maltoza oksidatif yoldan etkili olan bakteri, katalaz, lipaz, esteraz, musinaz ve hyalurinidaz gibi enzimlere sahiptir (Dülger ve Berktaş 2007).

*Stenotrophomonas maltophilia* ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmı erişkin popülasyonda yoğunlaşmıştır. Çocuklarda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır (Çelebi 2008).

*Stenotrophomonas maltophilia* yinelenen antibiyotik tedavileri (özellikle karbapenem) alan hastaların solunum yollarında kolonize olabilir. *Stenotrophomonas maltophilia* hastane lavaboları, buhar aletleri gibi nemli çevrelerden izole edilebilir (Sümerkan 2003).

*Stenotrophomonas maltophilia* kistik fibrosis olgularında *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *H.influenzae* ve *B.cepacia*'dan sonra beşinci sıklıkta rastlanan mikroorganizmadır(Fiener 2004). Kistik fibrosisli olgularda ilk kez 1979'da tanımlanmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kistik fibrosisde pulmoner hastalığın ilerlemesindeki patogenetik rolü

henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kistik fibrosis olgularına bulaş yolları olarak ventilatörler, lavabolar ve su ile kontamine olabilecek aletler öne sürülmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* ile kolonizasyon özellikle 16-20 yaş grubu olgularda daha sıktır. *P.aeruginosa* ile olduğu gibi *Stenotrophomonas maltophilia* ile de kronik kolonizasyon saptanmaktadır (Fiener 2004, Dentona 2003).

### **1.2.1.Veteriner hekimlikte *Stenotrophomonas maltophilia*'nın önemi**

Hayvanlarda çok sık görülmez ve tanı da konulmaz. Koyunlarda *Pseudomonas aeruginosa* ile birlikte görüldüğü pyodermitelere rastlanmaktadır. Ancak veteriner hekimlikte iki ayrı önemi vardır; suni dölleme merkezlerinde spermleri kontamine etmeleri ve hububat kökenli yemlerde ürettiği biojen aminlerdir. Hayvanların büyüme gelişme esnasında *Stenotrophomonas maltophilia* oportünistik bir patojen olarak davranır (Meyer 2006).

### **1.2.2.*Stenotrophomonas maltophilia*'nın nozokomiyal kaynakları**

Kontamine dezeneksiyon solüsyonları, kontamine intravenöz sıvılar, hastane suları, nebulizatörler, dializ makineleri, kataterler, kan gazı analiz cihazları, ventilatörler, termometreler, intra-aortik balon pompaları, sentral venöz/arterial basınç monitörleri, hastane çalışanlarının elleri sayılabilir (Senol 2004).

### **1.2.3.Patojenite**

*Stenotrophomonas maltophilia* oportünistik bir bakteridir. Doğada su,toprak,hayvan ve bitkilerde, insan kommensal florasında,kontamine olmuş gıdalar, parça buz üreten makineler, hastane malzemeleri, buhar banyoları, hemodializ sıvıları, parenteral beslenme sıvıları, nebulizatör sıvıları, klorheksidin veya kuartener amonyum içeren antiseptik solüsyonlarda bulunur. Bu kaynaklardan bir kere bulaş söz konusu olduğunda deride, mukozalarda(trakeo-bronşial),biyolojik sıvılarda (kan) kolonizasyon oluşturur. Bazı hastalar özellikle hematolojik neoplazisi olanlar *Stenotrophomonas maltophilia* taşıyıcısı olarak etrafa etkeni yayarlar (Suilen ve Pittet 1999). *Stenotrophomonas maltophilia* yüzeysel cilt infeksiyonlarına, piyodermiye yol açabilir (Pruvost 2002).Patojenitesi çok iyi bilinmemekte ve spesifik virulens faktörleri yoktur.

-Alkalin serin proteaz (StmPr1 proteaz); insan serum ve proteinlerini degrade eder, pan- proteaz inhibitörlerine (alfa 1 antitripsin ve alfa 2 makroglobulin gibi) dirençlidir.



-Sentetik materyale yapışabilme yeteneği;biofilm oluşturur, konak immun defansı ve farklı antimikrobiyal ajanlara karşı doğal olarak korunur.

*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları için en önemli risk faktörleri: uzamış mekanik ventilasyon, trakeostomi, nebulizör kullanımı, şiddetli mukozid, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri yaş ve APACHE II skoru verilebilir.

*Stenotrophomonas maltophilia* pnömoni dışında farklı klinik tablolar da gösterir. Bunlar; kan akımı infeksiyonları,bakteriemi, cilt ve cerrahi alan infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, epididimit, endokardit,perikardit, menenjit, intraabdominal infeksiyonlar, endoftalmit,konjonktivit, bursit, mastit, sindirim sistemi infeksiyonları, osteomyelit olarak belirtilmiştir (Suilen ve Pittet 1999).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın sebep olduğu yumuşak doku infeksiyonları farklı klinik tablolar oluşturabilir. Şimdiye kadar gangrenöz selulit, eritematoz ülserleşmeyen nodüller, dissemine fungal infeksiyonları andıran metastatik nodüller ve enfekte mukokütanöz ülserler, miyozit, lösemik infiltrasyonu andıran derin subkutan infiltratif lezyonlar ve nadiren septik embolilere bağlı metastatik selulit ile ektima gangrenozum benzeri lezyonlar bildirilmiştir (Dülger ve Berktaş 2007, Aydınöz ve ark 2006, Tsao ve ark 1996). *Stenotrophomonas maltophilia* peritoniti sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında kötü prognoza ve kateter kayıplarına neden olabilir. *Stenotrophomonas maltophilia*, nadir bildirilen peritonit etkenlerinden biridir (Atalay ve ark 2008)

Bakteriyeminin en sık kaynağı ise solunum yolu, santral venöz kateterler veya üriner kateterlerdir (Yıldırım ve ark 2009).

Kontakt lens kullanımına bağlı gelişen kornea absesinde ,kontakt lensinden yapılan kültürde *Stenotrophomonas maltophilia* üretilmiştir (Toker ve ark 2010).

#### **1.2.4.Virulens**

*Stenotrophomonas maltophilia* tarafından sentezlenen DNaz, RNaz, fibrinolisin, lipaz, hyaluronidaz, proteaz ve elastaz gibi ekstrasellüler enzimler patojenitede önemli rol oynar.Ayrıca plastik maddelere,cama,teflona yapışma kapasitesi,invazif girişimlerde kullanılan hastane ekipmanlarının üzerinden sıklıkla izole edilmesinin nedenidir (Suilen ve Pittet 1999). Sentetik materyale yapışabilme yeteneği vardır.

*Stenotrophomonas maltophilia* ile infekte olmuş cerrahi yaraları olan hastalar yoğun bakım ünitelerinde salgınlara rezervuar olarak rol oynayabilirler (Pruvost ve ark 2002).

Biyofilmler, bakteri hücre topluluklarının, kendilerince oluşturulan ekzopolisakkarid bir matriksle çevrenmesi ve yüzeye yapışmasıdır. Biyofilmler; kateterler, eklem ve kalp protezleri gibi kalıcı ya da kalıcı olmayan tıbbi araçları veya kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda solunum yollarını kolonize eden bakterilerin oluşturduğu bir mikroorganizma topluluğudur. Koagülaz-negatif Stafilocoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida* türleri tıbbi araçlarla ilişkili infeksiyonlarda en sık görülen ajanlardır. Kalıcı tıbbi araçlar veya hasarlı dokuya yapışan bakteriler, polisakkarid ve proteinden oluşan sulu bir matriks içinde çoğalır ve biyofilm olarak adlandırılan kaygan bir tabaka oluşturur. Biyofilm içindeki bakteriler ayrıca biyofilme özgü bir fenotip oluşturacak şekilde fizyolojik, metabolik ve fenotipik değişikliklere uğrar. Biyofilm içine antibiyotığın düşük orandaki penetrasyonu, burada besin maddelerinin sınırlı olması, yavaş üreme ve adaptif stres yanıtının oluşu, bakterinin çok aşamalı savunmasını oluşturmaktadır. Biyofilmin oluşturduğu direnç, biyofilm popülasyonu içindeki fenotipik varyantların ortaya çıkması, genel stres cevabının uyarılması, atım pompalarının ve “Qu-orum-sensing” sistemlerinin etkin hale gelmesini kapsamaktadır(Bonaventura ve ark 2004). Biyofilm oluşumu direkt olarak bir direnç mekanizması değildir.

Biyofilm oluşumu,antimikrobiyal ajanlara direnci artırır.Mikroorganizma cansız yüzeylere yapışabilir ve prostetik materyallerde biyofilm oluşturabilir.Bakterinin hücre yüzeyinin pozitif yükü, onun negatif yüklü yüzeylere adezyonunu mümkün kılar. *Stenotrophomonas maltophilia* biyofilm formasyonunun kinetikleri belirlenmiştir. Çalışmalarda inokülasyondan 2 saat sonra bakteriye yapışmış ve biyofilm oluşumu zamanla artmıştır. Maksimum yoğunluğa kültürün 24. saatinde ulaşılmıştır. Ekstrasellüler glikokaliks üretimi konak defansından, antibakteriyel ajanlardan korunmada önemlidir. Böyle infeksiyonları tedavi etmek zordur ve genellikle prostetik araçların çıkarılması gereklidir.

Herhangi bir şekilde antimikrobiyal ajanlara dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluşturunca dirençli hale, biyofilmden ayrıldığında ise tekrar duyarlı hale dönüşebilmektedir(Bonaventura ve ark 2004).

*Stenotrophomonas maltophilia* biofilmleriyle yapılan bir çalışmada ,seftazidimin hem biofilm içine düşük difüzyonu hem de yavaş üremekte olan hücrelere karşı düşük etkinliği nedeniyle *Stenotrophomonas maltophilia* biofilmlerini ortadan kaldıramadığı belirtilmiştir (Bonaventura ve ark 2004).

### **1.2.5. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın İzolasyonu**

*Stenotrophomonas maltophilia*, sıklıkla erişkinlerin orofarinkslerinden ve balgamlarından izole edilebildiği gibi içinde yaşadığımız birçok ortamdan da izole edilebilir. Bu bakterinin neden olduğu klinik tablolar içerisinde en sık üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonları dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle menenjitli hastaların serebrospinal sıvılarından, bacak ülserleri ve yanak mukozası lezyonlarından da izole edilmiştir.

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın kistik fibrozisli hastalardan da sıklıkla izole edilebildiği bilinmektedir (Goss ve ark 2002, Woodhouse ve ark 2008, Denton ve ark 2000). Aynı şekilde, immün yetmezlikli bir hastada gelişen üveit olgusunda funguslarla birlikte ko-infektan olarak izole edilmiştir (Cho ve ark 2002). *Stenotrophomonas maltophilia*, periton dializi almakta olan hastalarda meydana gelen peritonitlerde de etken olarak izole edilebilmektedir. Sadece insanlarda değil hayvanlarda da hayatı tehdit eden infeksiyonlar oluşturmaktadır. Örnek olarak, dövüş sonrası aldığı yaralarla septisemiye giren ve ölen bir timsahın böbrek, akciğer ve karaciğer kültürlerinde *Stenotrophomonas maltophilia* ürediği belirtilmektedir (Harris ve Rogers 2001). *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlardan bakteriyemilerde mortalite oranı %26,7 olarak verilmekte olup, bu oran diğer fırsatçı mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen bakteriyemilerde gözlenen mortalite oranlarına yakındır. Nozokomiyal infeksiyonlarda *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma da, Marmara depremi sonrası İstanbul'da yapılmış ve % 4,2 oranında izole edilmiştir (Oncul ve ark 2002).

Guillian-Barre Sendromlu bir olgunun hastanedeki izleminin onuncu gününde ateşinin 39°C olması üzerine çekilen akciğer grafisinde sağ üst lobda atelektazi belirlenmiş ve derin trakeal aspirasyon kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* üremiştir. Toplum kökenli pnömonili hastaların kan kültürlerinden de üretilmiştir ( Devrim ve ark 2008).

Son zamanlarda *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının endokardit etkeni olarak da izole edildiği gözlenmektedir. Bu konuda yapılan iki ayrı çalışmada, kalp

kapağı replasmanı yapılan hastalarda gelişen endokardit nedeniyle yapılan kan kültürlerinde her iki hastada da *Stenotrophomonas maltophilia* ürediği ve hastaların tikarsilin-klavulanat /trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu ile başarıyla tedavi edildikleri bildirilmiştir (Aydın ve ark 2000, Mehta ve ark 200). Nonfermentatif, gram negatif basillerin çeşitli klinik örneklerden izolasyon oranlarının araştırıldığı bir çalışmada 625 klinik örnek incelenmiş ve bu örneklerin kültürleri sonucunda 133 nonfermentatif gram negatif basil izole edilmiştir. Bunların arasında % 3.75 oranında *Stenotrophomonas maltophilia* saptanmış ve suşların büyük oranda antibiyotiklere direnç gösterdiği bildirilmiştir (Vijaya ve ark 2000). *Stenotrophomonas maltophilia* suşları üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre bu etkenle gelişen infeksiyonların bölgesel farklılıklar göstermeden en sık akciğer infeksiyonları olarak ortaya çıktığı, antibiyotiklere direnç açısından ise bölgesel farklılıkların gözlemlendiği bildirilmektedir. Aerosol ve nebül cihazı kullanan mukovizidozlu olgularda *Stenotrophomonas maltophilia* tespit edilmiştir (Denton 2003).

Özellikle karbapenemlerin fazla kullanıldığı yoğun bakım unitelerinde lavabo, nebulizatorler, respirometre, çevresel kaynaklardan ve özellikle ventilatör ilişkili pnömonili hastalardan *Stenotrophomonas maltophilia* bazı merkezlerde artan sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır. Dezenfektan solusyonları, hastane suları, nebulizerler, su banyoları ve çeşitli tıbbi cihazlardan *Stenotrophomonas maltophilia* izole edilebilmektedir (Gürler 2009). Hasta bina sendromu; içerisinde bu tür organizmaların yaşadığı su üzerinden geçen havanın, bu şartlarda rahatlıkla üreyebilen organizmaları iç mekanlara taşıyarak hava kalitesini düşürmesidir. Zaman içerisinde, yoğunlaşma tavası içerisindeki suda gelişen organizmaların, evaporatör, klima santrali veya fancoil fanı vasıtası ile iç mekan havasına ulaşması sonucunda, insanlar üzerinde alerjik reaksiyonlara ve infeksiyonlara yol açması kaçınılmazdır. Bu konuda en başı çeken *L. pneumophila* dışında benzeri ortamlarda üreyebilecek ve literatür bilgileri ile tespit edilen diğer patojenler ise, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri (*Acinetobacter baumannii*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* türleri (nozokomiyal invaziv aspergillozis), *Pneumocystis carinii*, Mikozyar (*Absidia corymbifera*)'dır (Teksöz 2005).

Yapılan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi sonrasında *Stenotrophomonas maltophilia* bakteriyemisi gelişmiştir (Ducki ve ark 2008). *Stenotrophomonas maltophilia* nadirde olsa gastrointestinal sistem infeksiyonlarına yol açar. Cerrahi operasyonlardan ve tıkanma sarılığına bağlı kolanjit vakalarından, intra-abdominal abselerden, asit sıvılarından *Stenotrophomonas maltophilia* izole edilmiştir (Senol 2004).

Klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konulan hastalarda, endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerle, bronkoskopik yöntemler olan bronkoalveoler lavaj ve korumalı fırça tekniği ile alınan örneklerin kantitatif kültürlerinin tanısal etkinliklerini karşılaştırıldığı bir çalışmada izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'dır (Çelik ve ark 2006).

Mukovizidoslu vakalarda aerosol ve nebulizasyon malzemeleri *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kaynağı olabilirler. Bir çalışmada hastanede yatan hastaların kullandığı 89 nebulizatör incelenmiş, bunlardan 9(%10) tanesinin bu bakteriyi içerdiği tespit edilmiştir (Denton 2003).

Uzun süreli olarak yerleştirilen santral venöz kateterler kanser hastalarının destek tedavisinde güvenilir bir venöz yol için sıkça kullanılmaktadır. Yoğun tedavi gereksinimi olan hastalarda sıvı replasmanı, uzun süreli total parenteral beslenme, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, ilaç uygulamaları, venöz sklerozan madde verilmesi gerçekleştirilebilir. Venöz giriş yetersizliği olanlarda ve hemodinami izlemlerine olanak vermeleri ile acil durumlarda da yoğun bakım ünitelerinde yaygın kullanılmaktadırlar. Kateterin kalış süresi arttıkça 72 saati geçen uygulamalarda infeksiyon riski de artmaktadır. Kateterin infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan (tromboz, mekanik diğer problemler gibi) komplikasyonları mevcuttur. Kateterle ilişkili infeksiyonlar 1000 kateter gününe düşen sayı olarak ifade edilmektedir. Kateter infeksiyon riski 1-2/1000 kateter günü, kateter sepsis oranları %0.02-27 arasında bildirilmiştir. Gelişen infeksiyonlarda *Stenotrophomonas maltophilia*'nın tesbiti, kateterin çıkartılma endikasyonunu koymaktadır (Özkocaman 2002).

#### **1.2.6. *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Etken Olduğu İnfeksiyonlarda Tedavi**

Antibiyotik direnci, gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmakta ve giderek büyüyen bir problem haline gelmektedir. Direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarının en aza indirgenmesi, infeksiyon kaynağından izole edilen bakterilerin tanımlanması (identifikasyonu), duyarlılık testlerinin standart bir yöntem ile doğru saptanması ve doğru yorumlanması ile gerçekleştirilebilir. Doğru sonuç için testlerin standardizasyon kurallarına uygun yürütülmesi gerekmektedir (Diren 2002)

Türlerin üyeleri arasında genotipik ve fenotipik değişikliklerin olması, bir çok antibiyotiğe intrensek direnç mekanizmalarının ekspresyonu, tedavi sırasında direnç geliştirebilme yeteneği, duyarlılık belirlenmesinde standardizasyonun kötü olması, testlerin yoruma açık olması, invitro bulguların klinik pratiğe taşınmasındaki zorluk, antimikrobiyal ajanların etkinliğini karşılaştıran klinik çalışmaların az olması nedeniyle *Stenotrophomonas maltophilia*'nın neden olduğu infeksiyonların tedavisi tartışmalıdır (Kandemir 2007).

*Stenotrophomonas maltophilia* suşları hastanede yatmakta olan bir hastadan izole edildiğinde hastanın çevresi ile temasının olabildiğince önlenmesi gerekir. Bu uygulama, infeksiyonun hastane içinde yayılımını önlemek açısından da yararlı olacaktır. Böyle bir durumda, ilgili hastanın bakımında kullanılan her türlü tıbbi alet ve gereçlerin başka hastalarda kullanılmamasına, mutlaka kullanılmak zorunda ise dezenfeksiyonu takiben kullanılmasına özen gösterilmelidir. Buna rağmen bir çalışmada bakterinin infekte dezenfektanlar aracılığıyla hastanede yatan 63 ayrı hastada kolonize olduğu bildirilmiş, kolonizasyon saptanan bu 63 hastadan 7 tanesinin erişkin yaş grubunda olduğu ve üriner sistem infeksiyonu tanısı aldıkları belirtilmiştir. Bu çalışma, *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının önlenmesinde tek başına dezenfektanların bile yetersiz kalabileceğini göstermektedir (Kurtoğlu 2000).

Bu konuda yapılan başka bir araştırmada (Sakhnini ve ark 2002), hastanede birbirine komşu odalarda yatan iki immunsupresyonlu hasta aynı zaman aralığı içinde ve aynı tanılar (yumuşak doku infeksiyonu) ile eksitus olmuşlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, infeksiyon kaynağı olabilecek tüm bölgelerden (hastanenin su deposu dahil) örnek toplamışlar ancak, sadece bu iki hastanın odalarında bulunan musluklardan *Stenotrophomonas maltophilia*'yı izole edebilmişlerdir. Bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranının coğrafi bölgelere göre değişebilmesi, aynı coğrafik bölgede bile kendi içinde farklı boyutlar kazanabilmesi, bakteri-ilaç etkileşimlerinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu nedenle her bölgede belirli aralıklarla en azından nozokomiyal öneme sahip bakterilerin antibiyotiklere direnç durumlarının ortaya konulması gerekmektedir. Bu açıdan bakıldığında, özellikle *Stenotrophomonas maltophilia* gibi nozokomiyal infeksiyonlarında sıklıkla karşımıza çıkan ve antibiyotiklere yüksek oranda çoğul direnç gösteren bakteriler için bu konu daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmalarla

ortaya konacak direnç patemi, ampirik antibiyotik kullanılmasında doğru seçimler yapılmasına da yardımcı olacaktır.

Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları, kulak -burun - boğaz infeksiyonları ve bakteriyemilerde sorumlu etkenin *Stenotrophomonas maltophilia*'da olabileceği hatırlanmalı ve antibiyotik tedavisine başlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Beta laktam antibiyotiklerin bakteriye etkileri düşüktür.Klavulonik asid , *Stenotrophomonas maltophilia*'nın bu ajanlara duyarlılığını arttırabilir.Tikarsilin-klavunik asit, dirençli veya sülfonamidli rejimlere intoleran olgularda bir seçenek olabilir. Diğer kombinasyonlar(tikarsilin/sulbaktam,piperasilin-tazosillin,ampisilin/sulbaktam)bu bakteriye karşı iyi etki göstermez.

Sefalosporinler genelde mikroorganizmaya düşük etkilidirler. *Stenotrophomonas maltophilia* genel olarak sefalosporinlere karşı dirençlidir.

Yeni kuşak kinolonlar, öncekilere göre daha iyi invitro etkinliğe sahip olup. *Stenotrophomonas maltophilia* bunlara karşı duyarlıdır. Klinafloksasin çalışmalarda en aktif florokinolon olarak gözlenmiştir.Ofloksasin ve grepafloksasin, bakterinin ürettiği biofilmin üzerine etkilidir (Kandemir 2007).

Polimiksinler için yapılan bir çalışmada Gales ve ark(2002), *Stenotrophomonas maltophilia* suşunda %73.9 oranında kolistin ve polimiksin B duyarlılığı,Nicodemo ve ark(2002) ise kolistin için %75.7 ve polimiksin B için %77.2 duyarlılığı tespit etmiştir. Ancak kullanımının sınırlanmasının nedenleri ,bu ilaçlarla klinik çalışmaların az olması ve toksisitesidir.Minosiklin yüksek invitro etkiye sahip olup,duyarlılık farklı çalışmalarda %80'in üzerindedir.Tigesiklin ,bir glisilsiklin olup ve invitro iyi etki gösteren bir bileşiktir.

*Stenotrophomonas maltophilia* intrinsek olarak karbapenemlere dirençli olup, imipenem ve meropenem L1 beta laktamaz indükleyicisidir. Invitro *Stenotrophomonas maltophilia*'ya etkisizdir. Aminoglikozidlere karşı düşük duyarlılık oranı gösterir (%13.7-16.8) (Kandemir 2007).

Günümüzde en etkili antibiyotik olarak trimetoprim-sülfometaksazol görülmekte olup *Stenotrophomonas maltophilia* buna karşı yüksek oranda duyarlıdır.

### 1.2.7.Kombinasyon tedavileri

Özellikle immun yetmezlikli olgularda ciddi infeksiyonların tedavisinde kombinasyon düşünülebilir. Ciddi infeksiyon, nötropeni veya tedaviye cevap alınmadığı durumlarda antibiyogram sonucuna göre geniş spektrumlu bir penisilin veya üçüncü kuşak bir sefalosporin ile kombine antibiyoterapi önerilmektedir. Monoterapi alan hastalarda mortalite %31 olarak bulunmuşken kombine antibiyoterapi alanlarda bu oran %11'e düşmektedir (Dülger ve ark 2006, Aydınöz ve ark 2006).

Trimetoprim-sulfometoksazole giderek artan direnç (%26-58),ciddi pnömoni olgularının artması, invitro sinerji gösteren antibiyotiklerin kombinasyonunu düşündürmüştür.

Genel olarak trimetoprim-sulfometoksazol ve tikarsilin-klavunik asit kombinasyonu kullanılmaktadır.

Yeni kinolonlar kombinasyon tedavisinde umut vericidir.

Trimetoprim-sulfometoksazol ve florokinolonlar arasında çarpaz direnç vardır.Tikarsillin/klavunik asitle birlikte kullanımı daha çok önerilmektedir(Suilen ve Pittet 1999).

Önerilen diğer kombiasyonlar; aztreonam ve klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklin (doksisisiklin,minosiklin), trimetoprim-sulfametoksazol ve ticarsillin-klavulanik asit, tikarsillin-klavulanik asit ve siprofloksasin, piperasillinve tazobaktam, diğer antibiotiklerin seftazidim, siprofloksasin ve tobramisin ile kombinasyonlarıdır.

Bugün ciddi *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarında önerilen trimetoprim-sulfometoksazol ve tikarsilin-klavulonik asid kombinasyonununun yüksek dozlarıdır (15-20mg/kg/gün ve 3.1gr/her 4 saatte) (Suilen ve Pittet 1999).Üçlü kombinasyonda trimetoprim-sulfometoksazol+minosiklin+tikarsilin-klavunik asit önerilmektedir(Kandemir 2007).

Sonuç olarak *Stenotrophomonas maltophilia* peritonit etkeni olarak nadir görülmesine rağmen kötü prognoza neden olabilir. Periton kateteri çekilmeden etkin antibiyotik verilmesi ile tedavide başarılı olduğunu göstermektedir (Atalay ve ark 2008).



Antimikrobik etkili katyonik peptitler, klasik antibiyotiklerden farklı olarak birçok gram negatif ve gram pozitif bakterileri, mantarları, HIV, herpes simplex ve influenza gibi bazı zarflı virüsleri ve parazitler gibi ökaryot hücreli canlıları da içine alan çok geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Bunun yanısıra bazılarının antitümör, antiendotoksik, hemolitik, kemotaktik, mitojenik, immünomodülatör, kontraseptif vb. aktiviteleri de bulunabilmektedir. Bu maddeler bahsedilen mikroorganizmaların bir ya da birkaçına etkili olabildikleri gibi bazı maddeler tek başlarına da belirtilen tüm bu etkilere sahip olabilmektedirler. Ayrıca antimikrobik etkili katyonik peptitlerin çeşitli antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmaları sonucunda meydana gelen sinerjistik etki ile bu antibiyotiklere dirençli olan suşlara karşı da etkili olabildikleri gösterilmiştir. Antimikrobik etkili katyonik peptitler bakteriler üzerine genellikle düşük minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerinde etki ederler ve oluşturdukları öldürücü etki kısa sürede gerçekleştiğinden minimum bakterisit konsantrasyonuna ait değerleri genellikle minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin iki katını geçmemektedir. Bu maddelerin klinik kullanımda olan antibiyotiklere karşı dirençli veya duyarlı olan suşlar üzerine oluşturdukları minimum inhibitör konsantrasyon değerleri arasında ise önemli bir fark bulunmamaktadır. Gösterdikleri bu antimikrobik etki birçok antibiyotiğin *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi dirençli mikroorganizmalar ya da metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus spp.*, geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli*, çoğul dirençli gram negatif bakteriler gibi yüksek antibiyotik direnci gösteren türler üzerine olan etkileri ile yarışabilecek düzeydedir (Döşler ve ark 2006).

### **1.2.8. Antimikrobiyal direnç mekanizmaları**

Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte, direnç artmaya başlamış ve infeksiyon hastalıklarının tedavisi daha problemlili hale gelmiştir. İnfeksiyon hastalığı yapan etkenler arasında önemli yer tutan bakterilere karşı elimizde antibiyotikler gibi çok önemli bir silahımız bulunmasına rağmen, yıllar içerisinde gerekli gereksiz her durumda kullanılmalarına bağlı olarak antibiyotik direnci gibi önemli bir sorun ortaya çıkmıştır. Zamanla bu alandaki araştırmalarla direncin ne olduğu, nasıl geliştiği ile ilgili bilgilerimiz artmıştır. Günümüzde mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyolojinin gerek bu alanında, gerekse diğer alanlarında araştırmalar sürmektedir. Ancak, ülkemizde infeksiyon hastalıklarının, bu alanda uzmanlaşan hekimler dışındaki hekimler tarafından da tedavi edilmesi ve her hekimin bu ilaçları aynı duyarlılıkla

kullanmaması direnç gelişimini hızlandırmaktadır (Diren 2002). Diğer yandan yapılan çalışmalarla in vitro duyarlık testleri yapılmadan antibiyotik kullanılmaması gerektiği vurgulanmakta ise de, ampirik antibiyotik kullanımının yaygın olduğu bilinmektedir. Şartlara bağlı olarak bu durum kimi zaman bir zorunluluk da olabilmektedir. Ampirik tedavi protokollerindeki başarı, ilaç-bakteri ilişkisinin iyi bilinmesine bağlıdır. Günümüzde antibiyotiklere duyarlı ve dirençli bakteri suşlarının coğrafik bölgelere, hatta hastanelere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir.

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın yakın dönemlere kadar psödomonaslar içerisinde yer alması nedeniyle bu bakteri ile yapılan çalışmalar da psödomonaslar içerisinde verilmekteydi. Gerçekten de *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarında ciddi direnç sorunları yaşanmaktadır ve bu nedenle tedavileri zordur. İlaçlara karşı direnç gelişimi bakterilerin; ilacı etkisiz hale getiren enzim sentez etmesi, ilacın etkili olamayacağı yalancı hedefler sentez etmesi ya da ilaca karşı geçirgenliklerini değiştirmeleri yoluyla meydana gelmektedir (Dagata 2002,Hejnar ve ark 2001).

Direnç konusunda , genetik değişikliklere bağlı olarak gelişen direncin daha önemli olduğu bilinmektedir. Yanlış ilaç seçimi ya da doğru seçilen antibiyotiğin eksik dozda verilmesi, hücre duvarını yitiren bakterinin hücre duvarı sentezi üzerine etkili olan antibiyotiklerden etkilenmemesi, bakterilerin çoğalma dönemi dışında olması genetik olmayan dirençte etkili olan faktörler arasında sayılabilir (Money ve ark 2001).

Direnç gelişme mekanizması ne olursa olsun antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının dağılımı ülkeler arasında, hatta aynı ülkedeki çeşitli yerleşim bölgeleri arasında farklılık gösterebilmektedir (Krcmery ve ark 2001).Antibiyotik kullanımının bilinçsiz yapıldığı ülkelerde antibiyotik direncinin daha çabuk geliştiği ve daha yüksek oranda gözlemlendiği bilinmektedir . Direnç gelişimi açısından diğer önemli bir husus da bakterinin çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç geliştirmesidir ki, çoğul direnç gelişimine neden olan bu bakteriler arasında başta *Stenotrophomonas maltophilia* olmak üzere Pseudomonas türleri yer almaktadır (Ewig ve ark 2000).

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ilke olarak kültür-antibiyoqram sonucuna uygun tedavi protokolleri uygulamak gerekli ise de,tetkikin yapılamadığı durumlarda ya da bazen sonuç beklenmeden ampirik tedaviye başlanabilmektedir. Böyle bir durumda iyi ilaç seçimi yapılabilmesi için, olası patojen ajanların duyarlı ve dirençli oldukları antibiyotiklerin iyi tanınıyor olmaları gerekir. Pseudomonadeceae ailesi üyesi patojen

bakteriler, antibiyotiklere kolay direnç geliştirebilen mikroorganizmalar arasında önemli yer tutarlar ve bu ajanların yol açtığı infeksiyonların ampirik tedavisinde ilaç seçiminin zor olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, *Stenotrophomonas maltophilia*'nın da yer aldığı bu ailedeki bakterilerin durumlarının izlenmesi, direnç gelişimi ve değişiminin saptanması, ampirik tedaviye başlanması gereken durumlarda yol gösterici olacaktır. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın neden olduğu infeksiyonların genellikle hastane kaynaklı olduğu, hastane dışında nadiren infeksiyon etkeni olarak saptandığı bilinmektedir. Nitekim bu konudaki bir çalışmada, infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının büyük çoğunluğunun (%97)hastane kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların çoğunda vücut direncini düşüren bir kolaylaştırıcı faktör saptanmaktadır (Krcmery ve ark 2001). Ayrıca imipenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin rastgele kullanımının da *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonu açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Dagata 2002). *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının seyrinde bakteriyemi geliştiği durumlarda mortalite oranı % 50'nin üzerine çıkmaktadır (Bergogne-Berezin ve ark 1993).

Direncin hızlı ve doğru olarak saptanması, direnç gelişimi ve yayılmasının önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Birçok bakteride direncin saptanmasında fenotipik yöntemler kullanılmakla birlikte, yavaş üreyen bakterilerde olduğu gibi bazı spesifik mikroorganizmalarda fenotipik yöntemler yetersiz kalmaktadır. Bu mikroorganizmalardaki direncin saptanması ve takibinde kullanılabilir hızlı ve doğru sonuçlar verebilen moleküler metotlar bulunmaktadır. Moleküler yöntemler, direncin saptanması ve tanımlanması yanında, dirençli klonların yayılmasının takibinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.Böylece direncin gelişimi ve yayılmasının durdurulmasına yardımcı olmaktadır.(Durmaz 2009). Klinik *Stenotrophomonas maltophilia* suşları rutin test edilen antibiyotiklere sıklıkla yüksek düzey direnç göstermektedirler.Direnç mekanizmaları iyi bilinmemektedirler..Antibiyotiğe dirençli bakteriler ile gelişen kolonizasyon/infeksiyona eğilim yaratan konak faktörlerinin hasta yönetiminde göz önünde tutulması gereklidir. Bu faktörler; hastane/yoğun bakımda kalış süresi, önceden kullanılan antibiyotikler, yoğun bakımda yatış, invazif alet ve prosedürler (santral venöz kateter, üriner kateter,endotrakeal tüp,nasogastrik tüp, endoskopi vb), eşlik eden komorbidler, önceden dirençli bir mikroorganizma ile kolonizasyon, önceden hastanede yatma veya sağlık bakımı alma, yaş ve cinsiyet,kemoterapi ve diğer immünoşpresif ajanlar, cerrahi girişim ve sayısı olarak belirtilmiştir (Taşova 2009).

Toplum ile hastane ve hastanenin içinde de bölümler arasında gelişen direnç oranları farklıdır. Bunun nedenleri (Mehta ve ark 2000, Dagata 2002, Çelik ve ark 2006, Sader ve Jones 2005):

1. Yoğun antibiyotik kullanımı “antibiyotik baskısı” direncin ortaya çıkmasını (var olanı açığa çıkarma veya sonradan kazanılması) sağlamaktadır.

2. Dirençli mikroorganizmaları taşıyan hastalar ile diğerlerinin karşılaşması için uygun bir ortam (çevre, ortak kullanılan aletler, sağlık çalışanları gibi) sağlanmaktadır.

3. Hastanede ve bazı bölümlerde tedavi gören hasta daha düşük ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastadır. Bu durum fırsatçı mikroorganizmaların yerleşimini daha kolaylaştırmaktadır (Taşova 2009).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın antibiotiklere karşı direncinin birçok sebebi vardır. En önemlisi induklenebilir kromozomik yapıda iki ayrı B-laktamaz içermesidir; L1 ve L2 (Denton ve ark 2000). Her iki enzimde induklenebilen kromozomal enzimlerdir. Genellikle *Stenotrophomonas maltophilia*'nın B-laktam antibiyotiklere farklı direnç fenotipleri iki enzimin üretim düzeylerine bağlıdır.

L1; imipenem, ampisillin, karbenisillin ve sefotaksimi hidrolize eder. Klavunik asite karşı duyarlı değildir. Sulbaktam ve tazobaktam karşı zayıf etkilidir. Dolayısıyla *Stenotrophomonas maltophilia* bu antibiotiklere karşı dirençlidir. Bakterinin karbapenemlere doğal direnci L1'e bağlıdır.

L2; penisilinleri hidrolize etmede çok etkili değildir. Aztreonamı hidrolize eder. Ama klavunik aside karşı çok duyarlıdır.

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın antibiotiklere karşı direncinin bir diğer sebebi ise *Stenotrophomonas maltophilia*'nın L1 yapısına bağlı dış hücre zarının çok geçirgen olmamasıdır (Denton ve ark 2000).

Ortam sıcaklığının düşmesine (37 C den 30 C ye) bağlı olarak *Stenotrophomonas maltophilia*'nın aminoglikozidlere karşı direncini sağlayan dış hücre zarında değişimler olabilir. Antibiyotiklerin hücre zarına bağlanmasında ve içeri girişinde değişimler olabilir.

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın antibiyotiklere karşı duyarlılığı;anyon ve kationların konsantrasyonuna,osmolariteye ve çevre ortamı oluşturan unsurlara bağlı olarak değişir (Suilen ve Pittet 1999).

Florokinolonlara direnç,farklı moleküllere karşı değişik düzeyde olup çapraz direnç söz konusudur.Aynı zamanda çoklu dirençten sorumlu bir dış membran proteinine bağlı(OMP54) aktif pompa sistemi bulunmaktadır.

### **1.2.8.1.Beta laktamaz üretiminin yol açtığı direnç**

B-laktamazlar gram negatif organizmaların geliştirdiği direncin en önemli sebebidir (Müler 2004).Beta laktam direncine indüklenebilir iki beta laktamaz ekspresyonu yol açar (L1 ve L2).

L1 ;metallo-betalaktamaz ,118 kDa bir homotetramerdir.Bir çinko bağımlı □ metalloenzim olup, monobaktam hariç betalaktam antibiyotiklerin tümünü hidrolize eder.L1 enzimi klavulonik asidle inhibe edilemez.

L2 ;serin beta laktamaz bir sefalosporinazdır.Aztreonamı hidrolize eder ve □ klavulonik asitle tamamen inhibe olur.Diğer betalaktamaz inhibitörleri ile kısmen inhibe olur.Beta laktamazların ekspresyonu kromozomal genlerce belirlenmiştir..Bunlar türler içinde oldukça polimorfiktir.

*Stenotrophomonas maltophilia* ,AAC(6')-I-2 enzimi nedeniyle bütün aminoglikozidlere düşük düzeyde doğal direnç göstermektedir.

Beta laktam direnci, hücre duvar membranlarından difüzyonun bozulmasına da bağlanır (Kandemir 2007).

### **1.2.8.2.Effluks sisteminin yol açtığı direnç**

Effluks,çok ilaca dirençli pompa sistemi olup önemli bir direnç mekanizmasıdır.Bu sistem; bir membran füzyon proteini, bir enerji bağımlı transporter ve dış membran proteinlerinden oluşur (OMPs).

İlk kez Alonso ve Martinez ,*Stenotrophomonas maltophilia*'dan multi drug effluks pompasını klonlamışlar ve tanımlamışlardır.Bu yeni sistemi Sme DEF olarak adlandırmışlardır. 2001'de suşların %33'nün Sme DEF ekspresyonu gösterilmiştir.Bu

direnç kliniğe tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, norfloksasin ve ofloksasin minimum inhibitör konsantrasyon değerinde artış olarak yansımıştır (Kandemir 2007).

Sme ABC sistemi de tanımlanmıştır.Direnç bu effluks sisteminin sadece “Sme C” komponentine bağlıdır.“Sme C” bu genlerden bağımsız ekspresse edilebilir.

Sme ABC effluks sistemi ekspresse edenler ;siprofloksasin

Sme DEF effluks sistemi ekspresse edenler ;meropenem

Effluks sistemleri florokinolonlar dışında aminoglikozid ve beta laktamlara dirençte de rol oynarlar (Kandemir 2007).

### **1.2.8.3.Aminoglikozid direnci**

Birçok mekanizmanın rolü olduğu düşünülür. Aminoglikozid modifiye eden enzimler, ısıya bağlı direnç (dış membran değişikliğine neden olarak), effluks sistemleri, aminoglikozidleri modifiye eden enzimler (O-nükleotidil transferaz, O-fosfotransferaz, N-asetil transferaz) bu mekanizmalardır.Enzimlerle inaktivasyonları dışında, uptakelerinin azaltılması ile de direnç gelişebilir.

*Stenotrophomonas maltophilia* aminoglikozid ve polimiksin B gibi antibiyotiklere karşı ısıya bağlı lipopolisakkarid yapısında değişikliklerle duyarlılık değişikliği gösterir. Bunlar dış membran akışkanlığı, lipopolisakkarid yan zincir uzunluğu, kor fosfat içeriği değişiklikleridir. 37°C ile kıyaslandığında 30°C’de aminoglikozid direnci artmaktadır. Aminoglikozid direnci 16 S rRNA metilasyonu veya ribozomal mutasyon gibi hedefte değişiklik ile de olabilir (Kandemir 2007).

### **1.2.8.4.Trimetoprim-sülfametoksazol direnci**

Trimetoprim- sülfametoksazol direnç mekanizması iyi bilinmemektedir. Bu da ciddi infeksiyonlarda trimetoprim sülfametoksazol kullanımını kısıtlamayı gerektirir.

İntrinsik olarak çeşitli antibiyotiklere dirençli olan bu bakteri ile gelişen infeksiyonlarda trimetoprim-sulfometoksazol kullanılan ilk ajandır. Bu ajana karşı Kanada ve Latin Amerika’da % 2, Avrupa’da da % 10 direnç bildirilmiştir(Levy ve Marshall 2004, Lin ve ark 2007, Taşova 2009).

### **1.2.9.Duyarlılık testleri**

*Stenotrophomonas maltophilia*’nın invitro duyarlılık testleri ile ilgili birçok belirsizlik vardır:

- Test edilen antimikrobiyal ajanların seçimi
- Kullanılacak en iyi metod
- Kullanılan invitro metodun doğruluğu
- Mevcut farklı metodlar arasında korelasyon varlığı
- Disk difüzyonu, agar kompozisyonu ve inkübasyon süresi sonuçları etkiler

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) agar veya broth dilüsyon metodları ile minimum inhibitör konsantrasyon çalışmasını önermektedir.

CLSI, *Stenotrophomonas maltophilia* duyarlılığını saptamak için disk diffüzyon testinin; trimetoprim- sülfametoksazol, minosiklin ve levofloksasin ile yapılmasını önermektedir. Diğer ajanların disk diffüzyon breakpointini saptamak için yeterince çalışılmamıştır. Yorumlanabilen trimetoprim-sülfametoksazol breakpointi ise tikarsilin-klavunik asit, seftazidim, minosiklin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfeniko ile çalışılmaktadır. Farklı antimikrobiyal ajanlara *Stenotrophomonas maltophilia*'nın invitro duyarlılık testlerini geliştirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir (Özkocaman 2002).

Bazı yayınlarda *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda, ampirik tedavi yapmak gerektiğinde trimetoprim-sulfametoksazol'ün kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Fakat gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik olan imipenemin kullanıma girmesinden sonra *Stenotrophomonas maltophilia* septisemilerinde artış gözleendiği de bir gerçektir(Krcmery 2001).

*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının tedavisi kolay değildir ve ciddi direnç sorunları yaşanmaktadır. Öte yandan infeksiyon etkenleri arasında tek bir antibiyotiğe karşı direnç gösteren bakteriler dışında çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç (çoğul direnç) geliştiren bakteriler de vardır ve bunlar arasında *Pseudomonas* ve özellikle de *Stenotrophomonas maltophilia* suşları yer almaktadır

Özellikle imipenem olmak üzere infeksiyonların tedavisinde rastgele geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının da *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları için risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Buna yol açan en önemli neden, bakterinin imipenemi hidrolize edebilmesidir(Cho ve ark 2002, Dülger ve ark 2006).

*Stenotrophomonas maltophilia* beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeniyle birçok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde uzun dönem yatan, malignite,immünsüpresyon ve kateter gibi altta yatan nedenleri olan hastalarda giderek artan sıklıkta nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak gözlenmektedir. Bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği ve kateter mevcudiyeti *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyon gelişimi için risk faktörlerini oluşturmakta iken yakın takip ve uygun antibiyotik tedavisiyle kateter çekilmesine gerek kalmadan tedavi edilmiştir (Atalay ve ark 2008). Sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarında *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonu nadir görülmektedir. Baek ve ark (2004) sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarının 5'inde *Stenotrophomonas maltophilia* ilişkili infeksiyon bildirmişlerdir. Bu hastaların 2'i peritonitli ve diğer 3'ü kateter çıkış yeri infeksiyonlu hastadır. Bu yazarlar anemi, malnutrisyon ve diğer ko-morbid (diabetes mellitus gibi) durumların *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonu için predispozan olduğunu bildirmişlerdir (Baek ve ark 2004). Diğer yazarlar *Stenotrophomonas maltophilia* ilişkili peritonitte antibiyotik direncinden ve kötü prognozdan dolayı periton kateterinin çekilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Taylor 1999). Şimdiki çalışmalar trimetoprim-sulfametaksazolle 6 haftalık tedavi ile iyi sonuçlar alındığını ve Tenckhoff kateterinin çekilmesine gerek kalmadan tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Taylor ve ark (1999) sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarının peritonit takiplerinde 6 vakada 7 *Stenotrophomonas maltophilia* ile ilişkili peritonit epizotu tespit etmişlerdir. Bu peritonit epizotlarının tedavisinde 4 vakada periton kateterini çekmek zorunda kalmışlardır (Taylor 1999).

*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonu zor tedavi edilmektedir, çünkü beta-laktam ve aminoglikozid grubu ajanlara dirençlidir. Birkaç çalışmada trimetoprim-sulfametaksazol ve diğer uygun antibiyotik kombinasyonlarıyla *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonunun tedavisinde başarı sağlanmıştır (Holh ve ark 1991). Sonuç olarak *Stenotrophomonas maltophilia* peritonit etkeni olarak nadir görülmesine rağmen kötü prognoza neden olabilir. Periton kateteri çekilmeden etkin antibiyotik verilmesi ile tedavide başarılı olunmaktadır (Atalay ve ark 2008).



## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1.Gereç

Bu çalışmada, kliniklerden alınan ve kliniklere gelen çeşitli canlı ve cansız kaynaklardan alınan swap örnekleri materyal olarak kullanıldı. Hastanelerde yatan 264 hastaya ait 347 materyal örneği mikrobiyoloji laboratuvarında incelendi.Hastanelerin dahiliye,göğüs,üroloji,nefroloji,hemodiyaliz ve yenidoğan klinikleri ile dahiliye,koroner,göğüs,nöroloji ve anestezi yoğun bakım ünitelerindeki hastalara ait kan,idrara,yara,balgam,pleura sıvısı,torasentez sıvısı,mantar sürüntüsü ve katater ucu kültürleri yapıldı.

#### 2.1.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar

Alınan örnekler Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis Laboratuvarına getirilecek ve besiyerlerine ekimleri yapıldıktan sonra 37 °C'de 24 saat inkubasyona bırakıldı. İzolasyonda, genel besi yerlerinden, kanlı agar, Nutrient agar ve Muller Hinton agar yanında Mac Conkey agar ve selektif besi yeri olarak bacitracin çikolata agar (BC besi yeri) ve VIA besi yeri kullanıldı . Sıvı besi yeri olarak LB broth ve TSB'de üreme gözlenir. İdentifikasyonda biyokimyasal aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla ticari bir kit olan API 20E kullanıldı.

#### 2.1.2. İzolasyon ve İdentifikasyon

Toplanan materyallerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* şüpheli koloniler, makroskopik ve mikroskopik morfolojileri ve biyokimyasal özellikleri değerlendirilerek identifiye edildi. İdentifikasyonda API 20E kiti ile betagalaktosidaz, arjinin hidrolaz, lizin ve ornitin dekarboksilaz, sitrat, H<sub>2</sub>S, üreaz, aminaz, indol, VP, gelatinaz, glukoz, mannitol, inositol, sorbitol, ramnoz, sukroz, melibiose, amygdalin ve arabinoz özellikleri incelendi.

İzole ve identifiye edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının, Muller Hinton agarda, B-laktam, karbapenem, sefalosporin, aminoglikozit ve kinolon grubunda bulunan çeşitli antimikrobiyal etken maddelere karşı dirençliliği araştırıldı .

Üreme olan kültür örneklerindeki *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal etken maddelere karşı dirençliliği incelendi. Bunun için;amoksisillin/klavunikasit,tigesillin,karbenisillin,sefaperazon,sefuroksim,sefalotin,sipro

floksasin, gentamisin, imipenem, piperasillin, tikarsillin, trimetoprim/sulfametaksazol, sefepim, tazobaktam/piperasillin, sulbaktam/sefoperazon, aztreonam, amikasin, ampisillin, seftazidim, sefoksitin antibiotik diskleri kullanılarak, *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı etkileri disk diffüzyon metodu ile araştırıldı.

### 3.BULGULAR

Çalışmada 264 yatan hastadan alınan materyallerden yapılan 347 kültürün 15 inde *Stenotrophomonas maltophilia*, üremiştir.Balgam kan, idrar,yara ve katater ucu kültürlerinden üreme olmuştur. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın görülme oranı %4.32 olarak gerçekleşmiştir.Göğüs,dahiliye ve üroloji klinikleri,hemodiyaliz servisi ve ars yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan alınan örneklerde üreme olmuştur.

#### *Stenotrophomonas maltophilia* izolasyonu/identifikasyonu

	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>Kültür Sayısı</u>	<u>S.Maltophilia Üremesi</u>
Aydın Devlet Hastanesi Dahiliye YBÜ	19	20	-
Aydın Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği	2	2	-
Aydın Devlet Hastanesi Yenidoğan Kliniği	2	2	-
Aydın Devlet Hastanesi Koroner YBÜ	11	11	-
Aydın Devlet Hastanesi Göğüs YBÜ	46	49	-
Aydın Devlet Hastanesi Nöroloji YBÜ	41	48	-
Aydın Devlet Hastanesi ARS YBÜ	88	162	-
Atatürk Devlet Hastanesi Göğüs Kliniği	2	2	2
Atatürk Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği	1	1	1
Atatürk Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği	2	2	2
Atatürk Devlet Hastanesi Hemodiyaliz	1	1	1
Atatürk Devlet Hastanesi ARS YBÜ	39	46	9
<b>TOPLAM</b>	<b>264</b>	<b>347</b>	<b>15</b>

**Stenotrophomonas maltophilia izolasyonu/identifikasyonu**

	<u>Alınan Örnek Sayısı</u>	<u>S.Maltophilia Üremesi</u>
Kan Kültürü	118	1
İdrar Kültürü	89	3
Katater Ucu Kültürü	5	1
Balgam Kültürü	128	9
Yara Kültürü	2	1
Pleura Mayi Kültürü	3	-
Torasentez Mayi Kültürü	1	-
Mantar Sürüntüsü Kültürü	1	-
<b>TOPLAM</b>	<b>347</b>	<b>15</b>

**Stenotrophomonas maltophilia izolasyonu/identifikasyonu**

	<u>Kan</u>	<u>İdrar</u>	<u>Katater</u>	<u>Balgam</u>	<u>Yara</u>	<u>Toplam</u>
ARS YBÜ	-	-	1	7	1	9
Göğüs Kliniği	-	-	-	2	-	3
Hemodiyaliz	-	1	-	-	-	1
Üroloji Kliniği	-	2	-	-	-	2
Dahiliye Kliniği	1	-	-	-	-	-
<b>TOPLAM</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>15</b>

**Alınan Örneklerde Stenotrophomonas maltophilia Üreme Oranları**

Kan Kültürü	% 6.66
İdrar Kültürü	% 20
Katater Ucu Kültürü	% 6.66
Yara Kültürü	% 60
Balgam Kültürü	% 6.66

**Stenotrophomonas maltophilia'nın Antibiyotiklere Direnc Durumu**

	<u>Dirençli Suş Sayısı</u>	<u>Duyarlı Suş Sayısı</u>
Amoksisillin/klavunik asit	12 (% 80)	3 (% 20)
Tigesillin	- (% 0 )	15 (% 100)
Karbenisillin	15 (% 100)	- (% 0 )
Sefaperazon	11 (% 73.33)	4 (% 26.66)
Sefuroksim	10 (% 66.66)	5 (% 33.33)
Sefalotin	14 (% 93.3)	1 (% 6.66)
Siprofloksasin	9 (% 60)	6 (% 40)
Gentamisin	6 (% 40)	9 (% 60)
İmipenem	10 (% 66.66)	5 (% 33.33)
Piperasillin	11 (% 73.33)	4 (% 26.66)
Tikarsillin	14 (% 93.33)	1 (% 6.66)
Trimetoprim/sulfametaksazol	4 (% 26.66)	11 (% 73.33)
Sefepim	8 (% 53.33)	7 (% 46.66)
Tazobaktam/piperasillin	6 (% 40)	9 (% 60)
Sulbaktam/sefoperazon	1 (% 6.66)	14 (% 93.33)
Aztreonam	11 (% 73.33)	4 (% 26.66)
Amikasin	4 (% 26.66)	11 (% 73.33)
Ampisillin	15 (% 100)	- (% 0 )
Seftazidim	7 (% 46.66)	8 (% 53.33)
Sefoksitin	12 (% 80)	3 (% 20)

### *Stenotrophomonas maltophilia* üreyen olgular

<u>Altta yatan hastalık</u>	<u>olgu sayısı</u>
Pnömoni	3 (%20)
Kardiak arrest	3 (%20)
Akciğer karsinomu	4 (%26.66)
KOAH	1 (%6.66)
Kronik böbrek yetmezliği	2 (%13.33)
İdrar yolu infeksiyonu	2 (%13.33)

Antibiogram sonuçları incelendiğinde; *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının; 12'si (% 80)amoksisillin/klavunikasite, 15'i(%100)karbenisilline, 11'i (% 73.33)sefaperazona, 10'u (% 66.66)sefuroksime, 14'ü(% 93.33)sefalotine, 9'u (% 60)siprofloksasine, 10'u (% 66.66)imipeneme, 11'i (% 73.33)piperasilline,14'ü (% 93.33)tikarsilline, 11'i(%73.33)aztreonama,15'i(% 100)ampisilline, 12'si(% 80)sefoksitine karşı dirençli olduğu görülmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının;11'i(%73.33) trimetoprim-sülfometaksazole ,14'ü(%93.33) sulbaktam/sefoperazona,11'i(%73.33) amikasine,15'i (% 100) tigesilline , 9'u (% 60) gentamisine, 9'u (% 60) tazobaktam/piperasilline duyarlı olarak bulunmuştur.Genel olarak sefalosporinlere karşı yüksek bir direncin olduğu, trimetoprim-sülfometaksazole karşı ise direncin (% 26.66)görölmeye başladığı sonucuna varılmıştır.

## 4.TARTIŞMA

*Stenotrophomonas maltophilia* doğada ve hastane ortamlarında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Özellikle, hastanede ve en çok da yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda giderek artan sıklıkta nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak gözlenmektedir . Veteriner hekimliği alanında, genellikle, primer patojen olarak ortaya çıkmamıştır; ancak çeşitli egzotik hayvanların yanı sıra keçilerden, köpeklerden ve balık çiftliklerinden izole edilmiştir (McKay ve ark 2003). Toprakta tahıl, şeker pancarı, ayçiçeği gibi bitkilerin kök kısımları yanında içme suyu, çeşme suyu ve kanalizasyon suyu, çiğ süt, donmuş balık, tavşan ve insan dışkısından izole edilmiştir (Bollet ve ark 1995). Ayrıca hastane ortamında; dezenfektanlar, spreyler, diyaliz makineleri, kataterler, termometreler ve personelin elleri *Stenotrophomonas maltophilia*'nın bulunabileceği kaynaklardır .

*Stenotrophomonas maltophilia*, nonfermentatif, çomak şekilli, gram negatif bakteriler arasında yer alır. Uzunluğu 0.5-1.5 µm arasındadır. Spor oluşturmaz ve polar flagellaları sayesinde hareketlidir. Katı besi yerlerinde beyazdan soluk sarıya kadar değişen renklerde S tipli parlak koloniler oluşturur. Yüksek miktarda tirozin içeren besi yerinde veya 42 °C'de üretilen suşların kolonilerinde yeşile veya kahverengiye çalan renk değişimleri gözlenebilir. Bazı suşları beta hemoliz meydana getirir. Etken zorunlu aerobdur. 5 °C'nin altında ve 40 °C'nin üstünde üreme gözlenmez; optimal üreme sıcaklığı 35 °C'dir. Metiyonin ve sistin birçok suşun üremesi için gereklidir (Gastmeier ve ark 2006).

*Stenotrophomonas maltophilia* oppurtunistik bir patojen olarak septisemi, endokarditis, meningitis, yumuşak doku, üriner sistem, solunum yolu ve gastrointestinal infeksiyonlar yanında konjunktivitis ve deri lezyonları gibi hastalıklara neden olmaktadır. Bu infeksiyonlara, özellikle, kistik fibrozisli, transplantasyon geçirmiş, diyalize giren, kanser ve HIV hastaları gibi immunsupresif ve yoğun bakım ünitelerinde kalan hastalarda rastlanmaktadır (Gordano ve ark 2006,Oliveria-Garcia ve ark 2002,Şenol 2006). Yoğun bakım üniteleri .hastane infeksiyonlarının ve dirençli mikro-organizmaların en yaygın görüldüğü hastane birimleridir. Bu birimlerde yatan hastalara çeşitli nedenlerle yoğun invazif girişimler yapılmakta ve çeşitli antibiyotikler verilmektedir. Bu ünitelerde gelişen

enfeksiyonlar, tedavi güçlüğü ve mortalite yüksekliği nedeniyle tüm dünyada büyük bir sorun olmaya devam etmektedir(Kiremitçi ve ark 2006).

*Stenotrophomonas maltophilia* sıklıkla hastaneden edinilmiş patojen olarak izole edilmektedir.Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanımı *Stenotrophomonas maltophilia* izolasyonunda artışa neden olmaktadır.*Stenotrophomonas maltophilia* sıklıkla immunsupresyon, organ transplantasyon ve kistik fibrozisli hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır . *Stenotrophomonas maltophilia* 'nın neden olduğu enfeksiyonların genellikle hastane kaynaklı olduğu , hastane dışında nadiren enfeksiyon etkeni olarak saptandığı bilinmektedir (Çelebi 2010).

*Stenotrophomonas maltophilia* doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Beta-laktamaz, aminoglikozit asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile *Stenotrophomonas maltophilia* birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır(Öngüt 2005). Karbapenemler dahil günümüzde kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe direnç gösterebildiğinden, tedavisi sorun olan bakterilerdendir .En etkin antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol olarak bildirilmektedir (Zer ve ark 2009).

Değişik bakteri türlerine karşı etkili antibiyotikler her zaman bulunmaz ve bulunduğu da sınırlı sayıda bulunur. Uluslararası surveyans raporları hastane ve toplumda antibiyotik dirençli bakterilerin prevalansının pek çok ülkede arttığını ortaya koymaktadır. Çok ilaca dirençli ve tüm ilaçlara (pandrug) dirençli izolatlar hastanede yatan hastalardan sık izole edilerek tedavi seçeneklerinde yetersizliğe yol açmaktadır(Taşova 2009).

Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ve süresinin kısaltılması, hastanede edinilen *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarını önlemede etkilidir(Yıldırım 2009).

Antibiyotik direncini en aza indirmek amacıyla özellikle antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki bağlantının iyi anlaşılması ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. İlaç-mikroorganizma ilişkisinin doğası oldukça değişken ve çok sayıda faktörden etkilenebildiğinden iyi bir biçimde irdelenmedikçe sorunun çözümü güçleşmektedir. Özellikle başlangıçta uygun antibiyotiklerin gerekli en kısa süreler içerisinde



kullanılmasının önemi her zaman vurgulanması gereken önemli bir konudur. Uygun antibiyotik sağaltımının gerçekleştirilmesi sadece mortaliteyi azaltmakla kalmayıp, yoğun bakım ünitesi ve hastanede yatış süresini azaltmakta ve maliyeti önemli ölçüde düşürmektedir(Baek ve ark 2004).

*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının epidemiyolojik özelliklerinin incelendiği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada, 2003-2007 yılları arasındaki beş yıllık süre içinde gelişen nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının insidansı, klinik özellikleri, antimikrobiyal duyarlılıkları ve sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmada toplam 89 nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* olgusu yer almıştır. *Stenotrophomonas maltophilia*, nozokomiyal izolatların %1.6'sından izole edilmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları en sık yoğun bakım üniteleri ve hematoloji bölümünde gözlenmiştir. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* insidansı her 1000 yeni yatan hasta için 0.6 olarak saptanmıştır. Pnömoniler en sık saptanan nozokomiyal infeksiyon olmuştur; bunu kan dolaşımı infeksiyonları takip etmiştir. Kaba mortalite oranı %50.6 olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatış, ileri yaş, hastanede uzun süre yatma, invaziv girişimlerin uygulanması ve pnömoni varlığı fatal olgularda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktamın *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı en etkili antimikrobiyal ilaçlar olduğu bulunmuştur. Çalışma süresi boyunca nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının insidansı istatistiksel olarak değişiklik göstermemiştir. Yoğun bakım ünitelerinde mortalite yüksek saptanmıştır. Pnömoniler en sık gözlenen ve mortalitesi yüksek infeksiyonlar olmuştur. Bilinen antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olması ve bu durumun önceden antibiyotik kullanımı ile ilişkisinin olması antibiyotiklerin akılcı kullanımının ve düzenli sürveyansın önemini ortaya koymaktadır(Dizbay ve ark 2009). Yaptığımız çalışmamızda ise *Stenotrophomonas maltophilia*'nın görülme sıklığı %4.32 olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen hastalarda solunum sistemi hastalıkları olarak pnömoni(%20), akciğer ve bronş karsinomu (%26.66), KOAH (%6.66) görülmüştür.

Bir çalışmadaki beş hastada, yoğun bakım ünitesine yatıştan sonraki sürede *Stenotrophomonas maltophilia* için ortalama üreme günü 39 (19-70) idi. Wang ve ark.(24)'nın *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşmuş 50 bakteriyemi epizotunu irdeledikleri çalışmada da, çalışmaya benzer şekilde kan kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* üreme günü, ortalama olarak yatıştan sonraki 36. günde gerçekleşmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde diğer hastalara kıyasla daha uzun kalmak zorunda olan ciddi derecede ağır hastalarda, *Stenotrophomonas maltophilia* ve benzeri fırsatçı patojenlerin izolasyonu daha sık gerçekleşir. Bu nedenle ortalama üreme günü bir aydan fazla olmuştur.

Kwa ve ark(2008) nın *Stenotrophomonas maltophilia* üreyen 150 yetişkin hastaya ait retrospektif kohort çalışmasında; tüm nedenlere bağlı mortalite % 33 ve *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonuna bağlı mortalite ise % 15 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, ölen 22 hastanın 12'sinde tedavi gecikmesi olmuş, 8 hasta ise tedavi alamadan kaybedilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde kalma ve tedavi gecikmesi, mortaliteye etkili bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada da, *Stenotrophomonas maltophilia* bakteriyemisinde mortalite oranı, tedavi gecikmesi varlığında % 62'nin üzerinde bulunmuştur (Yıldırımve ark 2009).

Bir çalışmada safra kesesinde oluşan taşlar inflamasyon ve tıkanmaya bağlı olarak kese hidropsuna neden olabilmekte, bunun sonucunda bakteriyel infeksiyonlar gelişebilmektedir. Çalışmada bu durumun ortaya konulması amacıyla safra kesesi taşı nedeniyle ameliyat edilen hastalarda safra örnekleri alınarak bakteriyolojik açıdan incelenmiştir. Alınan safra örnekleri aerobik ve anaerobik olarak değerlendirilmiş, üreyen aerob ve anaerob kültürlerdeki patojenlerin identifikasyonu ve 37 antibiyotiğe karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde Sceptor (Becton Dickinson-USA) panelleri kullanılmıştır. Çalışmada 41 safra örneğinden 33'ünde (% 80.5) bakteriyel üreme saptanmıştır. Bu örneklerden 20'sinde (% 60.6) gram negatif aerob, 8'inde (% 24.2) gram pozitif aerob bakteriler, 4'ünde (% 12.1) anaerob bakteriler, bir örnekte ise (% 3.1) *Candida albicans* izole edilmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* 1 örnekten izole edilmiştir. İzole edilen bakterilere karşı yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda, en etkili antibiyotiklerin gram negatiflere karşı amikasin ve imipenem, gram pozitif bakterilere karşı vankomisin, oksasilin ve ampisilin-sulbaktam, anaeroblara karşı ise kloramfenikol olduğu tespit edilmiştir(Güdücüoğlu ve ark 2004).

Kurtaran ve ark (2005) nın çalışmasında mart 2002 - nisan 2004 arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde 331'i (% 56) erkek 593 hasta izlenmiş, 40'ı (% 60) erkek toplam 71 hastada hastane infeksiyonu saptanmıştır. Bu hastalarda 100 infeksiyon atağı tanımlanmıştır. Buna göre hastane kaynaklı infeksiyon insidansı hasta sayısına göre % 12 ve atak sayısına göre % 17 olarak bulunmuştur. Hastane infeksiyonu belirlenen hastalarda yaş ortalaması 59 yıl (medyan değer 45, alt değer 16 - üst değer 90) idi. Yüz infeksiyon

atağının 52'sinde üriner sistem infeksiyonu, 28'inde primer kan dolaşımı infeksiyonu (7'si kandidemi), 6'sında sekonder kan dolaşımı infeksiyonu, 11'inde pnömoni, 2'sinde bası yarası infeksiyonu, 1'inde menenjit belirlenmiştir.89 infeksiyon atağında patojen izole edilmiştir. Atakların beşinde polimikrobiyal üreme saptanmıştır.Üreyen 94 izolatin 57'si gram negatif, 24'ü gram pozitif bakteri ve 13'ü Candida türleri olarak belirlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* 1 örnekten izole edilmiştir. Çalışmamızda ise 15 *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun elde edildiği infeksiyonların 3'ü pnömoni,4'ü kardiyak arrest,4'ü akciğer ve bronş kanseri,1'i KOAH,2'si kronik böbrek yetmezliği,2'si idrar yolu infeksiyonu zemininde gelişmiştir.

*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde uygun antibiyotiğin kullanılmaması mortaliteyi artıran bir faktör olarak ortaya konulmuştur (Metan ve Uzun 2005). *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının antibiyotik duyarlılığını araştıran çalışmalar uygun ampirik antibakteriyel tedavi için rehber olmaları açısından büyük önem taşımaktadır. Zer ve ark (2009)'nın Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen 74 *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun antibiyotik duyarlılığının değerlendirildiği çalışmasında imipenem duyarlılığı % 66.2 (49/74) olarak rapor edilmiştir. Bu sonuc, klasik klinik mikrobiyoloji bilgileriyle karşılaştırıldığında, ciddi bir çelişki görülmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* yapısal olarak içerdiği enzimler nedeniyle karbapenemlere doğal direnclidir(Vartivarian ve ark 2000, Sader ve Jones 2005). 79 *Stenotrophomonas maltophilia* izolatının sadece %0.9'unun imipeneme duyarlı bulunduğunu bildirmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 205 *Stenotrophomonas maltophilia* izolatında imipenem duyarlılığı %1.5 olarak rapor edilmiştir (Gulmez ve Hascelik2005).Yaptığımız çalışmamızda ise *Stenotrophomonas maltophilia*'nin imipeneme duyarlılığı %33.33 olarak tespit edilmiştir.

Azap ve ark(2004)nın çalışmasında hastane infeksiyonlarından izole edilen non-fermentatif bakteriler üzerine uzun süredir kullanımda olan siprofloksasin ve ofloksasin ile son yıllarda kullanıma giren levofloksasinin in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır..Çalışmaya ocak 2001-ocak 2003 tarihlerinde hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen 228 nonfermentatif bakteri suşu (107 *Pseudomonas aeruginosa*, 86 *Acinetobacter baumannii*, 26 *Stenotrophomonas maltophilia*, 9 *Burkholderia cepacia*) alınmıştır.Tüm izolatlar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirilmiştir.. Minimum

inhibitör konsantrasyon değerleri agar dilusyon yöntemi ile Muller-Hinton agar kullanılarak belirlenmiş,antibiyotik duyarlılık sınırları NCCLS kriterlerine göre okunmuştur. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.*P.aeruginosa* için siprofloksasinin en düşük minimum inhibitör konsantrasyon 50 ve minimum inhibitör konsantrasyon 90 değerlerine sahip antibiyotik olduğu belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii* için çalışılan üç kinolonun da minimum inhibitör konsantrasyon 50 ve minimum inhibitör konsantrasyon 90 değerlerinin duyarlılık sınırının üzerinde olduğu gözlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *B.cepacia*’ ya karşı en iyi in-vitro etki ofloksasin ve levoksasin ile sağlanmıştır. Siprofloksasinin *P. aeruginosa* infeksiyonları için hala en etkili antibiyotik olduğu belirlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *B. cepacia* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde ofloksasin ve levofloksasin iyi bir alternatif olmuştur.Çalışmamızda *Stenotrophomonas maltophilia*’nın siprofloksasine duyarlılığı %40 olarak bulunmuştur.

Günümüzde hastane infeksiyonları, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ile yaşam süreleri uzatılabilen hastalarda en önemli problemlerden biridir. Kullanıma giren yeni ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile sorunlar giderilmeye çalışılırken, başka bir mikroorganizma grubunun seleksiyonu veya mikroorganizmaların yeni bir direnç paterninin geliştirmesi ile neredeyse mikroorganizmalar ile tıp dünyası arasında bir yarış yaşanmaktadır. *Stenotrophomonas maltophilia* hastane infeksiyonu etkeni olarak %4-8 oranında izole edilmektedir Diğer taraftan bakterinin yaptığı infeksiyonların %97’si hastane kaynaklıdır Hastanede yatan hastalarda ileri yaş, prematürite, geçirilmiş operasyon, diabetes mellitus, malignite, invazif bir girişim uygulanması, yoğun bakım ünitesinde kalma, daha önce alınan geniş spektrumlu beta-laktam, aminoglikozid veya fluorokinolon gibi antibiyotikler, *Stenotrophomonas maltophilia*’nın sebep olduğu infeksiyonlar için kolaylaştırıcı faktörlerdir Hastane ortamlarında kimi zaman kontrolsüz ve yaygın antibiyotik kullanımının da *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları için önemli risklerden olduğu gözlenmektedir. Özellikle geniş spektrumlu gram-negatif etkinliği olan imipenem kullanımının yaygınlaşması ile *Stenotrophomonas maltophilia* sepsislerinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir.*Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan infeksiyonlarda mortalite oranı oldukça yüksek olup, %21-69 arasında değişmektedir Bakteriye in vitro olarak en etkin antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazoldür. Bununla birlikte trimetoprim-sülfametoksazole karşı direnç varlığını raporlayan çalışmalar da vardır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada

trimetoprim sülfametoksazol duyarlılığı %36 ,Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %44 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda *Stenotrophomonas maltophilia*'nın trimetoprim sülfametoksazol duyarlılığı %73.33,direnci ise %26.66 olarak bulunmuştur. Türkiye dışında da trimetoprim-sülfametoksazol direncinin ciddi boyutlarda olduğu ve artığı bildirilmektedir .Bu sonuçlar, özellikle hastane infeksiyonu etkenlerinin tedavisinde ampirik tedavilerin uygulanmaması, antibiyogram sonuçlarına göre tedavide seçilecek antibiyotiğin belirlenmesi gerekliliği gerçeğini desteklemektedir(Zer ve ark 2009).

Kinolon grubu antibiyotiklerin de *Stenotrophomonas maltophilia* üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada trimetoprim sülfametoksazolden sonra en etkili antibiyotiğin siprofloksasin olduğu gözlenmiş olup, test edilen bakterilerin %90.5'inin siprofloksasine duyarlı olduğu bulunmuştur. Kanavaki ve ark suşların %85.2'sinin; Dülger ve ark %64'ünün siprofloksasine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Tikarsilin-klavunik asit ,*Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarında en yaygın kullanılan beta-laktam antibiyotiktir. Bu çalışmada tikarsilin-klavunik asit duyarlılığı %82.4 olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda duyarlılık %45-100 olarak bildirilmektedir.Üçüncü kuşak sefalosporin direnci bu çalışmada oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Bu gruptan test edilen sefotaksim, seftriakson ve seftazidimin sırası ile %12.2, %10.8 ve %12.2 oranında duyarlı olduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışmada da %22, %19 ve %44 oranında duyarlılık bildirilmiştir .Günümüzde hastane infeksiyon etkenlerindeki korkutucu direnç artışları ,dirençli etkenlerle infeksiyonların tedavisine yönelik bazı uygulamaların yetersiz olduğunu göstermektedir(Zer ve ark 2009). Çalışmamızda *Stenotrophomonas maltophilia*'nın sefalosporinlere karşı direnci;sefaperazon(%73.33),sefuroksim(%66.66),sefalotin(%93.33),seftazidim(%46.66), sefoksitin(%80) oranlarında tespit edilmiştir.

## 5.SONUÇ

*Stenotrophomonas maltophilia* doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanımı *Stenotrophomonas maltophilia* izolasyonunda artışa neden olmaktadır. *Stenotrophomonas maltophilia* sıklıkla immunsupresyon, organ transplantasyon ve kistik fibrozisli hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır. *Stenotrophomonas maltophilia* 'nın neden olduğu enfeksiyonların genellikle hastane kaynaklı olduğu, hastane dışında nadiren enfeksiyon etkeni olarak saptandığı bilinmektedir (Çelebi 2010).

*Stenotrophomonas maltophilia* beta-laktamaz, aminoglikozit asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeni ile birçok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır(Öngüt 2005). Karbapenemler dahil günümüzde kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe direnç gösterebildiğinden, tedavisi sorun olan bakterilerdendir. En etkin antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol olarak bildirilmektedir(Zer ve ark 2009). Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ve süresinin kısaltılması, hastanede edinilen *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarını önlemede etkilidir(Yıldırım 2009).

Çalışmamızda farklı nozokomiyal kaynaklardan alınan materyallerden yapılan izolasyonda *Stenotrophomonas maltophilia*'nın görülme oranı %4.32 olarak bulundu. Antibiyogram sonuçları incelendiğinde; *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının genel olarak sefalosporinlere karşı yüksek oranda dirençli olduğu, trimetoprim-sülfometaksazole karşı ise direncin (% 26.66)görölmeye başladığı sonucuna varılmıştır..

Sonuç olarak son dönemlerde önemi gitgide artan nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* varlığının ortaya konması ve antibiyotik dirençliliğinin belirlenmesi ile hastanelerde genellikle akılcı olmayan ve yoğun antibiyotik kullanımını takiben ortaya çıkan direnç sorununun çözümünde ilgili antibiyotiklerin kullanımının azaltılması ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasıyla bu bakterinin sıklığının önemli ölçüde azaltılacağı düşünülmektedir.

## ÖZET

Bu çalışmada, kliniklerden alınan ve kliniklere gelen çeşitli canlı ve cansız kaynaklardan alınan swap örnekleri materyal olarak kullanılmıştır. Alınan örnekler Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis Laboratuvarına getirilerek izolasyon ve identifikasyon aşamaları gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 264 yatan hastadan alınan materyallerden yapılan 347 kültürün 15 inde *Stenotrophomonas maltophilia*, üremiştir. Balgam kan, idrar, yara ve katater ucu kültürlerinden üreme olmuştur. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın görülme oranı %4.32 olarak gerçekleşmiştir. Antibiyogram sonuçları incelendiğinde; *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının; 12'si (% 80) amoksisillin/klavunikasite, 15'i (%100) karbenisilline, 11'i (% 73.33) sefaperazona, 10'u (% 66.66) sefuroksime, 14'ü (% 93.33) sefalotine, 9'u (% 60) siprofloksasine, 10'u (% 66.66) imipeneme, 11'i (% 73.33) piperasilline, 14'ü (% 93.33) tikarsilline, 11'i (%73.33) aztreonama, 15'i (% 100) ampisilline, 12'si (% 80) sefoksitine karşı dirençli olduğu görülmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının; 11'i (%73.33) trimetoprim-sülfometaksazole , 14'ü (%93.33) sulbaktam/sefoperazona, 11'i (%73.33) amikasine, 15'i (% 100) tigesilline , 9'u (% 60) gentamisine, 9'u (% 60) tazobaktam/piperasilline duyarlı olarak bulunmuştur. Genel olarak sefalosporinlere karşı yüksek bir direncin olduğu, trimetoprim-sülfometaksazole karşı ise direncin (% 26.66) görülmeye başladığı sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

In this study, swap materials were used from living and non-living sources from clinics. The samples were brought to Adnan Menderes University Faculty of Veterinary Medicine Department of Microbiology, then isolation and identification steps were processed.

In the study, 15 *Stenotrophomonas maltophilia* were isolated out of 347 cultures made from 264 patients. The agent were isolated from sputum, urine, wound, catater samples. According to antibiogram results, 12 (80 %) of the serotypes were resistant to amoxycillin-clavulanic acid, 15 (100 %) of the serotypes were resistant to carbenicillin, 11 (73.33 %) of the serotypes were resistant to cefaperazone, 10 (66.66 %) of the serotypes were resistant to cefuroxime, 14 (93.33 %) of the serotypes (66.66 %) of the serotypes were resistant to iminepem, 11(73.33 %) of the serotypes were resistant to piperacillin, 14 (93.33 %) of the serotypes were resistant to ticarcillin, 11 (73.33 %) of the serotypes were resistant to aztreonam, 15 (100 %) of the serotypes were resistant to ampicillin, 12 (80 %) of the serotypes were resistant to cephoxitin. 11 (73.33 %) of the serotypes were susceptible to trimethoprime-sulfamethoxazole, 14 (93.33 %) of the serotypes were susceptible to sulbactam-cefaperazone, 11 (73.33 %) of the serotypes were susceptible to amikacin, 15 (100 %) of the serotypes were susceptible to tigecycline.



## KAYNAKLAR

- An Y.Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış  
Antalya Ankem Dergisi 2009;23(ek 2):136-142
- Arman D .Yoğun bakımda gram negatif bakteri sorunu.Ankem Dergisi, 2009;23(ek 2):148-156
- Atalay H, Güney İ, Bağlıcakoğlu M, Kayıkçıoğlu E, Tonbul HZ,Türk S.Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanmakta Olan Bir Hastada Stenotrophomonas maltophilia Peritoniti Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi,2008, 17( 3) :124-125
- Aydın K, Koksall I, Kaygusuz S, Kaklıkkaya I, Caylan R, Ozdemir R. Endocarditis caused by Stenotrophomonas maltophilia, Scan J Infect Dis .2000.32: 427-430
- Aydingöz İE., Mansur T, Serdar Z, Ercin Z.Nekrotizan Yumuşak Doku Enfeksiyonu ile Takip Edilen iki Olguda Stenotrophomonas Maltophilia izolasyonu. Türkderm , 2006:47-50
- Azap ÖK , Timurkaynak F , Arslan H,Karaman SÖ. Hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması .Ankara Üniversitesi TıpFakültesi Mecmuası,2004,57(4):189-194
- Bayraktar B, Kaygusuz A, Öngen B, Barlas N,Erturan Z, Gürler N, Töreci K. Xanthomonas maltophilia izolasyonları.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.1994. 24: 154-157
- Baek JE, Jung EY, Kim HJ.Stenotrophomonas maltophilia infection in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Korean J Intern Med. 2004 Jun;19(2):104-108
- Bergogne-Berezin E, Decre D, Joly-Guillou ML: Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections-their treatment and prevention. J Antimicrob Chemother.1993.32 Suppl A 39-47.

Bollet C, Davın-reglı A, A Simple Method for Selective Isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from Environmental Samples. *Environmental microbiology*, 1995,61(4):1653–1654

Çelebi S.Hastaneden Edinilmiş *Stenotrophomonas Maltophilia* Enfeksiyonları. *Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 100-4

Çelebi S. Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in children: results of a 5-year study/Cocuklarda hastaneden edinilmis *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları: bes yıllık calisma sonuclari. *Journal of Pediatric Infection*. 2010.

Çelik D, Yıldız TŞ, Ilgazlı A, Wilke A, Başığit İ, Yıldız F, Toker K. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması.Solunum 2006,8(3) : 95-101

Cho BJ, Lee GJ, Ha SY, Seo YH, Tchah H.Co-infection of the human cornea with *Stenotrophomonas maltophilia* and *Aspergillus fumigatus*, *Cornea*.2002.21: 628-631

Crispino M, Boccia MC, Bagattini M, Villariy M, Triassı M .Zarrilliz R .Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in a university hospital.*Journal of Hospital Infection* ,2002 ,52: 88-92

Dagata EM. Antimicrobial resistant, gram positive bacteria among patients undergoing chronic hemodialysis, *Clin Infect Dis* .2002.15(35): 1212-1218

Dentona M. La contamination par *Stenotrophomonas maltophilia* des nébulisateurs utilisés pour les aérosols chez les patients hospitalisés atteints de mucoviscidose .*Journal of Hospital Infection*.2003.55 : 180-183

Dentona M.Hall MJ.Todd NJ, Kerr KG. Littlewood JM .Improved isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from the sputa of patients with cystic fibrosis using a selective medium. *Clinical Microbiology and Infection*,2000, 6(7)

Dentona M, Rajgopala A, Mooneyb L, Qureshib A, Kerra KG , Keera V, Pollardc K, Peckhamc DG, Conwayc SP. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *Journal of Hospital Infection* ,2003, 55:180–183

Devrim İ, Kara A, Haliloğlu G, Tezer H, Pektaş A, Seçmeer G. Tekrarlayan ağır Guillain-Barré sendromu: Bir vaka takdimi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* .2008, 51: 101-103

Di Bonaventura G, Spedicato I, D'Antonio D, Robuffo I, Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:151-60

Dikmen Y, Karaşahin K, Aygün G, Aygün P. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Kolonizasyon. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002; 30: 458-462I

Diren Ş. Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 33. Aralık 2002:19-24

Dizbay M , Tunçcan ÖG, Maral I, Aktaş I, Şenol E . *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Gazi University Hospital, Departments of aInfectious Diseases and Clinical Microbiology, Public Health, Gazi Universtiy Faculty of Medicine, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1406-11.

Doğanay M. Cerrahi kliniklerde nozokomiyal infeksiyonlara genel bakış. *Ankem Dergisi* 2005;19(ek 2):154-156

Döşler S, Gürler B, Gerçek AA. Geleceğin antibiyotikleri: antimikrobik etkili katyonik peptitler. *Ankem Dergisi*, 2006;20(1):44-54

Ducki S, Croizé J, Mallaret MR . Bactériémie à *stenotrophomonas maltophilia* après cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2008 ,32,(8-9): 784-786

Durmaz R. Direnç gelişimini önlemede moleküler mikrobiyolojinin katkısı . *Ankem Dergisi*, 2009;23(ek 2):111-115

Dülger D, Berktaş M . Stenotrophomonas Maltophilia Suşlarının Klinik Önemi. Van Tıp Dergisi,2007,14: 3

Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Mısırlıgil A.Nozokomiyal Stenotrophomonas Maltophilia Suşlarının İzolasyonu ve Antibiyotiklere Duyarlılığı. Van Tıp Dergisi: 2006.13 (2):49-52.

Eltahawy AT, Khalaf RM:Antibiotic resistance among Gram-negative non-fermentative bacteria at a teaching hospital in Saudi Arabia.2001. J Chemother 13: 260-264

Euzéby JP: Abrégé de bactériologie générale et médicale à l'usage des étudiants de l'ecole nationale vétérinaire de toulouse (<http://www.bacteriologie.net>)

Ewig S, Soler N, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Torres A. Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.2000.Crit Care Med 28: 692-697

Fiener B.Kistik fibrozisde mikrobiyal patogenezi.Hacettepe tıp dergisi, 2002; 33(1): 49 – 57

Gastmeier, P., Schwab, F., Barwolff, S., Rüden, H., Grundmann H.Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. J Hosp Infect., 2006,62: 181–186.

Giordano, A., Magni, A., Trancassini, M., Varesi, P., Turner, R., Mancini, C. Identification of respiratory isolates of Stenotrophomonas maltophilia by commercial biochemical systems and species-specific PCR. J Microbiol Meth., 2006,64: 135– 138.

Goss CH,Otto K,Aitken ML, Rubenfelt GD.Detecting Stenotrophomonas maltophilia does not reduce survival of patients with cystic fibrosis, Am J Respir Crit Care Med .2002,166: 356-361

Güdücüoğlu H, Bozkurt H, Bayram Y, Yaman G, Berktaş M.Kolesistektomi yapılan hastaların safra örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Van Genel Tıp Derg 2004;14(1):13-17

Gülmez D, Hascelik G. *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11(11): 880-6

Gür D. Gram negatif bakterilerde antibiyogram yorumu. *Ankara Ankem Dergisi* 2009;23(ek 2):188-192

Gürler N. Çocuk cerrahisi kliniklerinde hastane infeksiyonları etkenleri. *Ankem Dergisi* 2006;20(Ek 2):146-150

Gürler N. Çocuklarda ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri ve direnç. *İstanbul Ankem Dergisi* 2009;23(ek 2):63-70

Harris NB, Rogers DG. Septicemia associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in a West African dwarf crocodile, *J Vet Diagn Invest* .2001.13: 255-258

Hejnar P, Hamal P, Koukalova D: Influence of an extended incubation period on values of minimum inhibitory concentrations of antibiotics in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains, *New Microbiol*.2000.23: 415-421

Hejnar P, Kolar M, Hajek V, Koukalova D, Hamal P. Occurrence of variants with temperature dependent susceptibility (TDS) to antibiotics among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Folia Microbiol*. 2001,46: 151-155.

Kandemir Ö. *Stenotrophomonas maltophilia* tedavi yaklaşımı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD.2007

Holh P, Frei R, Aubry P. In vitro susceptibility of 33 clinical case isolated of *Xanthomonas maltophilia*. Inconsistent correlation of agar dilution and disk diffusion test results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991;14:447-450

Kandemir Ö. *Stenotrophomonas maltophilia* tedavi yaklaşımı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD.2007

Karagüzel G. Çocuk cerrahisi kliniklerinde hastane infeksiyonlarının önlenmesi. *Antalya Ankem Derg* 2006;20(Ek 2):151-157

Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikro-organizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri .İnfeksiyon Dergisi (turkish journal of infection) 2006; 20 (1): 37-40

Krcmery V Jr, Sykora P, Trupl J, Kunova A, Sabo A, Jurga L, Novotny J, Mateicka F, Babela R, Pichnova E, Gould IM. Antibiotic use and development of resistance in blood culture isolates: 8 years of experience from a cancer referral center. J Chemother .2001,13: 133-142

Kurtaran B, Saltoğlu N, Ünal AS, Taşova Y, Özeren A. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonları. Ankem dergisi, 2005;19(3):119-124

Kurtoğlu MG. 1997-1998 yıllarında hastanemizde gözlenen nozokomiyal infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2000.

Kwa LHA, Low GHJ, Lim TP, Leow PC, Kurup A, Tam VH: Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures, Ann Acad Med Singapore 2008;37(10):826-30

Levy SB, Marshall B: Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses, Nature Med 2004;10:S122-9

Lin M, Weinstein RA, Hayden MK: Multiply drug-resistant pathogens: epidemiology and control, "Jarvis WR (ed): Bennet and Brachman's Hospital Infections, 5th ed." kitabında s.191-222, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, (2007).

McKay, G.A., Woods, D.E., MacDonald, K.L., Poole, K. Role of Phosphoglucosyltransferase of *Stenotrophomonas maltophilia* in Lipopolysaccharide Biosynthesis, Virulence, and Antibiotic Resistance. IAI, 2003,71: 3068–3075.

Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gulati A: *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis of prosthetic aortic valve. report of a case and review of literature, Heart Lung.2000.29: 351-355

Metan G, Uzun O. Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.*2005; 49(9): 3980-1

Metan G. *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının İrdelenmesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, *Klinik Dergisi*,2009; 22:72-73

Meyer E .Schwab F .Gastmeier P. Rüden H .DaschnerFD. Is the prevalence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation and nosocomial infection increasing in intensive care units?.*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ,2006,25:711–714

Mooney L, Kerr KG, Denton M. Survival of *Stenotrophomonas maltophilia* following exposure to concentrations of tobramycin used in aerosolized therapy for cystic fibrosis patients.*Int J Antimicrob Agents.*2001.17: 63-66.

Mühlemann K , Aebi C , , Troillet N, *Swiss - N O S O I n f e c t i o n s n o s o c o m i a l e s e t h y g i è n e h o s p i t a l i è r e : a s p e c t s a c t u e l s*,1999,6(3):17-19

Müller MP . Résistance des bactéries gramnégatif due aux bêta-lactamases.*Maladies infectieuses et Microbiologie.*2004 ,6-7(3):1-6

Ok E. Cerrahi hastalarda nozokomiyal infeksiyonlar için risk faktörleri.*Ankem Dergisi* 2005;19(Ek 2):157-160

Oliveira-Garcia, D., Dall’Agnol, M., Rosales, M., Azzuz, A.C.G.S., Martinez, M.B., Girón, J.A., Characterization of Flagella Produced by Clinical Strains of *Stenotrophomonas maltophilia*.*EID.*, 2002,8: 918–923.

Oliveira-Garcia, D., Timenetsky, J., Martinez M.B., Francisco, W., Sinto, S.I., Yanaguita, R.M. , Proteases (Caseinase and Elastase), Hemolysins, Adhesion and Susceptibility to Antimicrobials of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Obtained from Clinical Specimens. *Braz J Microbiol.*, 2002,33:157-162.

Oncul O, Keskin O, Acar HV, Kucukardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Ozkan S, Emekdas G, Cavuslu S, Us MH, Pahsa A, Gokben M. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. 2002. J Hosp Infect 51: 47-51.

Öngüt G, Özcan A, Kandışer A, Ögünç D, Çolak D, Gültekin M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının e test ile araştırılması. Antalya İnfeksiyon Dergisi (turkish journal of infection) 2005; 19 (4): 425-428

Özkocaman V. Tüneli Santral Venöz Kateterle (Hickman Tipi) İlişkili Enfeksiyonların Tanımlanması ve Tedavisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002. 28 (3): 101-103

Öztürk R. Çoklu İlaç dirençli *pseudomonas aeruginosa*, *burkholderia cepacia*, *stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan infeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi. İstanbul Ankem Dergisi 2008; 22(ek 2): 36-43

Pruvost C, May L, Davous L, Petit A. Cas cliniques pyodermites plantaires dues à *Stenotrophomonas maltophilia*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2002, 129(6-7): 886-887

Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25(2): 95-109

Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant in immunocompromised patients. an outbreak *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection transmitted via tap water. Am J Med Sci. 2002. 323: 269-272.

Suilen JG, Pittet D. *Stenotrophomonas maltophilia* : réalités actuelles en milieu hospitalier Swiss-NOSO Infections nosocomiales et hygiène hospitalière: aspects actuels. 1999, 6(3): 19-21

Sümerkan B. Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu. Yoğun Bakım Dergisi 2003; 3(2): 129-134



Şenol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Faculty of Medicine Gazı University, *Journal of Hospital Infection* (2004) 57, 1–7

Taşova Y. Etkenler nasıl değişti ? elimizde ne kaldı ? *Ankem Dergisi* 2009;23(Ek 2):25-36

Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Aydoslu B, Bukavaz Ş .The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness .*BMC Microbiology* 2005, 5:24 s:1-6

Taylor G, McKenzie M, Buchanan-Chell M, Perry D, Chui L, Dasgupta M. Peritonitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1999 May-Jun;19(3):259-262

Teksöz E. Havalandırma-klima ve hepafiltrasyon sistemleri ile bu sistemlere bağlı gelişebilecek infeksiyonlar. İstanbul 4. ulusal sterilizasyon dezenfeksiyon kongresi – 2005:591-601

Toker E, Koç A. Kontakt Lense Bağlı *Stenotrophomonas Maltophilia* Keratiti: Gatifloksasin Ile Başarılı Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2010;19(1):63-7

Tsao H, Swartz MN, Weinberg AN, Johnson RA: Soft tissue infections: erysipelas, cellulitis, and gangrenous cellulitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5. baskı. New York, McGraw-Hill, 1999;2213-29.

Üstün C, Hoşoğlu S, Geyik MF, Aluçlu MU, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Alet İlişkili Hastane İnfeksiyonları *Fırat Tıp Dergisi* 2008;13(3): 179-182

Vartivarian S, Anaissie E, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: eds. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2335-9

Vijaya D, Kamala, Bavani S, Veena M. Prevalance of nonfermenters in clinical specimens, *Indian J Med Sci* .2000. 54: 87-91

Wang WS, Liu CP, Lee CM, Huang FY: *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adults: four years' experience in a medical center in northern Taiwan, *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(6):359-65

Woodhousea R, Peckhamb DG, Conwayb SP, Dentona M. Water filters can prevent *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebuliser equipment used by people with cystic fibrosis. Department of Microbiology, Leeds General..2008

Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz G, Yamanlar R, Nayman F, İdin K. erişkin yoğun bakım ünitesinde *stenotrophomonas maltophılıa* infeksiyonu ve kontrolü. *Ankem Dergisi*. 2009;23(4):166-171

Zer Y, Karaoğlan İ, Cevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klimik Dergisi*.2009; 22(1): 21-25

## ÖZGEÇMİŞ

Eyüp Salih Doyuran,1961 yılında Aydın'da doğdu.1988 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu.Ağrı'da mecburi hizmetini tamamladı.1991-1992 yıllarında askerlik görevini yaptıktan sonra 10 yıl Aydın Sağlık Müdürlüğü'nde çalıştı.Halen aile hekimliği yapmaktadır.Evli ve 3 çocuk babasıdır. Fransızca bilir.

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalıőmamda ilgi, yardım ve hoőgörösünü eksik etmeyen ADÜ Veteriner Fakóltesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Baőkanı Prof.Dr.Osman KAYA'ya ve araőtırmanın her aőamasında yardımlarını esirgemeyen danıőmanım Yrd.Doç.Dr.Serap SAVAŞAN'a ve Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ile Araőtırma Görevlilerine destek ve anlayıőlarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.