

Stenotrophomonas Maltophilia Suşlarının Klinik Önemi

Dilek Dülger, Mustafa Berktaş

Özet:

Esas olarak nozokomiyal bir patojen olan *S. maltophilia*, sıklıkla erişkinlerin orofarinkslerinden, balgamlarından ve içinde yaşadığımız birçok ortamdan izole edilen bir bakteridir. Bu bakterinin neden olduğu klinik tablolar içerisinde en sık üriner sistem ve yara infeksiyonları gözlenir. Bazı kaynaklarda fırsatçı *Pseudomonas*'lar içerisinde ele alınıp incelenen bu bakteri, esas olarak nozokomiyal infeksiyonlardaki rolü ile dikkati çekmektedir. Antibiyotiklere dirençli olması diğer bir özelliğidir ve bu nedenle tedaviye başlanmadan önce duyarlılık testleri yapılmalıdır. Üriner sistem, kulak-burun-boğaz infeksiyonları ya da bakteriyemi ile birlikte olan nozokomiyal infeksiyonlarda, sorumlu etkenin *S. maltophilia* da olabileceği hatırlanmalı ve antibiyotik tedavisine başlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, nozokomiyal infeksiyon, antibiyotik tedavisi.

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.

Diğer yandan yapılan çalışmalarla in vitro duyarlılık 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 gösterdiğini bilmekteyiz.

Bu nedenle sık aralıklarla direnç araştırmaları yapılmalı ve ilgili bakteri ile ilaçlar arasındaki duyarlılık-direnç oranları saptanmalıdır. Bu arada, ülkemizin bir bölgesinde yapılan çalışma diğer bölgelerdeki hekimlere yol gösterici olmakla birlikte tam bir örnek teşkil edeceğini düşünmek de hata olacaktır.

İnfeksiyon Etkenleri

İnsanlarda hastalık yapan mikroorganizmalar; bakteri, mantar, protozoon, helmint ve virus olmak üzere 5 grupta ele alınabilir. Bakteriler prokaryot aleminde, funguslar ve protozoonlar protistalar içerisinde, helmintler ise hayvanlar aleminde incelenmektedirler. Virüslerin canlı hücreden bağımsız üreme yetenekleri yoktur, ancak başka hücrelerin içinde replikasyona uğrarlar (1).

Bu mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyon hastalıkları genel olarak; hastane dışında gelişen (toplum kökenli) infeksiyonlar ve hastane (nozokomiyal) infeksiyonları olmak üzere iki başlık altında ele alınmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonlar konumuz dışında olup burada nozokomiyal infeksiyonlara değinilecektir.

Nozokomiyal İnfeksiyonlar

Nozokomiyal infeksiyonu teriminden genellikle, insanların hastaneye yattıktan 48-72 saat sonrası ile taburcu edildikleri günden itibaren 10 gün sonrasına kadar geçen aralıkta meydana gelen infeksiyonlar anlaşılmaktadır. Toplum kökenli etkenlerle gelişen infeksiyonlarla mücadele konusunda yapılan aşı çalışmaları sayesinde, hastalığın meydana gelmesi

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Mustafa Berktaş.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

65200 - Van

önlenilememekte ise de, bu durum nozokomiyal infeksiyonlar için şimdilik mümkün gözükmemektedir. Hastane dışında gelişen toplumsal infeksiyonların birçoğunda antibiyotik tedavisi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir. Oysa nozokomiyal infeksiyonlar 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 infeksiyonlarda gözlenmektedir. Bu arada antibiyotik tedavisinin maliyetleri açısından değerlendirildiğinde, hastane dışında gelişen infeksiyonların tedavi maliyetinin daha ucuz olduğu, buna karşın nozokomiyal infeksiyonların çoğu kez *S. 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 (2-4).

Nozokomiyal infeksiyonlar çoğunlukla; cerrahi yara infeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis, akciğer infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. İleri yaş, prematürite, geçirilmiş operasyon, diabetes mellitus, malignite ya da invaziv bir girişimin varlığı, nozokomiyal infeksiyonların gelişmesinde önemli risk faktörlerdir (2, 3).

Gerek nozokomiyal, gerekse toplumsal kaynaklı infeksiyonlarda *Pseudomonadeceae* ailesindeki *Pseudomonas* cinsi bakteriler önemli bir yer tutmaktadır. *Pseudomonas* cinsi bakteriler; Gram negatif, fermentasyon yapmayan, aerobik basillerdir. *Pseudomonas aeruginosa* esas olarak konak savunmasının azalmış olduğu durumlarda sepsis, pnömoni, idrar yolu infeksiyonu gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Bu cinste 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 *S. maltophilia* olarak adlandırılan bakteri *Stenotrophomonas* cinsinde yer alan tek türdür (4).

Stenotrophomonas Maltophilia

S. maltophilia, tüm *Pseudomonadeceae* ailesi üyeleri gibi Gram negatif, aerob bir basildir. 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, esterase, musinaz ve hyaluronidaz gibi enzimlere sahiptir (3).

S. Maltophilia'nın İzolasyonu

S. 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 benzer çalışmada özellikle menenjitli hastaların serebrospinal sıvılarından, bacak ülserleri ve yanak mukozası lezyonlarından da izole edilmiştir. (3,4).

S. maltophilia'nın kistik fibrozisli hastalardan da sıklıkla izole edilebildiği bilinmektedir (5). Aynı şekilde, immün yetmezlikli bir hastada gelişen üveit olgusunda funguslarla birlikte ko-infektan olarak izole edilmiştir (6). *S. maltophilia* bazı kaynaklarda fırsatçı psödomonaslar arasında ele alınıp incelenmekte ve esas olarak hastane ortamlarında infeksiyonlara yol açtıkları gerekçesi ile nozokomiyal bir patojen olarak kabul edilmektedir (7). *S. maltophilia*, periton dializi almakta olan hastalarda meydana gelen peritonitlerde de etken olarak izole edilebilmektedir (8). 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 *S. maltophilia* ürediği belirtilmektedir (9). *S. 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 (10). Nozokomiyal infeksiyonlarda *S. maltophilia* suşlarının etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma da, Marmara depremi sonrası İstanbul'da yapılmış ve % 4,2 oranında izole edilmiştir (11).

Son zamanlarda *S. 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 *S. maltophilia* ürediği

ve hastaların tikarsilin-klavulanat - trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu ile başarıyla tedavi edildikleri bildirilmiştir (12, 13).

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 *S. maltophilia* saptanmış ve suşların büyük oranda antibiyotiklere direnç gösterdiği bildirilmiştir (14). *S. 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 (15).

S. Maltophilia Suşlarında Direnç

S. maltophilia'nın yakın dönemlere kadar psödomonaslar içerisinde yer alması nedeniyle bu bakteri ile yapılan çalışmalar da psödomonaslar içerisinde verilmekteydi. *Pseudomonas* türlerinin antibiyotiklere in vitro duyarlılıklarının araştırıldığı bir çalışmada (16), imipenem, amikasin, seftazidim, siprofloksasin ve piperasiline karşı agar difüzyon yöntemi kullanılarak duyarlılık testi yapılmış ve bu antibiyotiklere karşı sırasıyla % 82, % 77, % 72, % 65 ve % 47 oranında duyarlılıklar saptanmıştır. Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada (17), disk difüzyon yöntemi kullanılarak psödomonas suşlarına karşı etkili antibiyotikler araştırılmış, bu amaçla beta laktam, aminoglikozid, trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolon grubu antibiyotikler değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma sonucunda bu grup bakterilere in vitro en etkin antibiyotikler olarak imipenem ve siprofloksasinin saptandığı açıklanmıştır. Araştırmacılar, bu araştırma sonuçlarına dayanarak, psödomonas infeksiyonundan şüphe edildiği durumlarda ampirik olarak antibiyoterapiye başlanması gereken durumlarda seçilmesi gereken ilaçların imipenem ve siprofloksasin olduğunu, üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin ve penisilinlerin in vitro duyarlılık testleri yapılmadan kesinlikle uygulanmaması gerektiğini vurgulamışlardır.

Bir başka çalışmada, özellikle travma sonrası hastanede izlenmiş olup, uzun süre yatmakta olan ve ventilatöre bağlı hastalarda geç ortaya çıkan pnömönilerde *S. maltophilia*'nın da etken olabileceğinin düşünülmesi ve ampirik antibiyoterapiye başlanmaya karar verildiğinde seçilecek ilacın *S. maltophilia*'ya karşı da etkili olmasına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (18).

S. maltophilia'ya karşı en etkin ilaç olarak birçok çalışmada trimetoprim-sulfametoksazol bildirilmekle birlikte, son zamanlarda bu ilaca direncin konu

edildiği çalışmalara da rastlanmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların birinde 69 hasta değerlendirilmiş ve en sık rastlanan infeksiyon odağının bir önceki çalışmada olduğu gibi solunum sistemi olduğu belirtilmiştir. Diğer sık rastlanan infeksiyonlar; yumuşak doku infeksiyonları ve bakteriyemilerdir. Çalışmada ayrıca bu hastaların % 99'unun daha önce antibiyotik tedavisi almış hastalar olduğu, % 86'sında ise altta yatan bir başka ciddi patolojinin bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, trimetoprim-sulfametoksazole dirençli bu suşların kloramfenikole % 49, sefotetana % 55, tikarsilin-klavulanata ise % 45 oranında duyarlılık gösterdiklerini bildirmişlerdir (19). *S. maltophilia* suşlarının antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılığın sıcaklık ile de ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Bu yönde yapılan bir çalışmada trimetoprim-sulfametoksazol, pefloksasin ve ofloksasinin *S. maltophilia* suşlarına karşı en fazla 37°C'de etkili oldukları bildirilmiştir (20). Benzer nitelikteki bir çalışma da, özellikle kistik fibrozisli hastalarda tobramisin ile yapılmış ve antibiyotiğin 37°C'de daha etkili olduğu saptanmıştır (21).

S. maltophilia suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda, ampirik tedaviye başlamak gerektiğinde etkene karşı en etkin antibiyotik olarak trimetoprim-sulfametoksazol'un kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik olan imipenemin kullanıma girmesinden sonra *S. maltophilia* septisemilerinde artış gözlenmesi ise ilginç bir noktadır (22).

S. Maltophilia Suşlarının Etken Olduğu İnfeksiyonlarda Tedavi

Gerçekten de *S. 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 (23).

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 (24).

Direnç gelişme mekanizması ne olursa olsun antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının dağılımı ülkeler arasında, hatta aynı ülkedeki çeşitli yerleşim bölgeleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Antibiyotik kullanımının bilinçsiz yapıldığı ülkelerde antibiyotik direncinin daha çabuk geliştiği ve daha

yüksek oranda gözlemlendiği bilinmektedir (2). 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 *S.maltophilia* olmak üzere *Pseudomonas* türleri yer almaktadır(25).

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ilke olarak kültür - antibiyogram 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 tanınması olmaları gerekir. *Pseudomonadaceae* 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, *S. maltophilia*'nın da yer aldığı bu ailedeki bakterilerin durumlarının izlenmesi, direnç gelişimi ve değişiminin saptanması, ampirik tedaviye başlanması gereken durumlarda yol gösterici olacaktır. *S. 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 *S. maltophilia* suşlarının büyük çoğunluğunun (%97) hastane kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların çoğunda vücut direncini düşüren bir kolaylaştırıcı faktör saptanmaktadır. Ayrıca imipenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin rastgele kullanımının da *S. maltophilia* infeksiyonu açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (22, 26). *S. maltophilia* infeksiyonlarının seyrinde bakteriyemi geliştiği durumlarda mortalite oranı % 50'nin üzerine çıkmaktadır (27).

S. 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 (4). Bu çalışma, *S. maltophilia* infeksiyonlarının önlenmesinde tek başına dezenfektanların bile yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

Bu konuda yapılan başka bir ilginç araştırmada (28), hastanede birbirine komşu odalarda yatan iki immunsupresyonlu hastanın aynı zaman aralığı içinde ve aynı tanılar (yumuşak doku infeksiyonu) ile eksitus olmaları verilebilir. Bu çalışmada araştırmacılar, infeksiyon kaynağı olabilecek tüm bölgelerden (hastanenin su deposu dahil) örnek toplamışlar ancak, sadece bu iki hastanın odalarında bulunan musluklardan *S. maltophilia*'yı izole edebilmişlerdir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da, *S. maltophilia* izolasyonlarına ait olgu bildirimlerine rastlanmaktadır. Bu araştırmalardan birinde değişik hastaların idrar, kan ve kateter örneklerinden etkenin izole edildiği bildirilmektedir (3).

Bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranının coğrafi bölgelere göre değişebilmesi, aynı coğrafi bölgede bile kendi içinde farklı boyutlar kazanabilmesi, bakteri-ilac 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 *S. 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 paterni, ampirik antibiyotik kullanılmasında doğru seçimler yapılmasına da yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları, kulak -burun - boğaz infeksiyonları ve bakteriyemilerde sorumlu etkenin *S. maltophilia* da olabileceği hatırlanmalı ve antibiyotik tedavisine başlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

The Clinical Importance of *Stenotrophomonas Maltophilia* Strains

Abstract:

Stenotrophomonas maltophilia is mainly a nosocomial pathogen, but usually it is isolated from the oropharynx and sputum samples of the adults and also from environmental surfaces. The most usual diseases caused by *S. maltophilia* are urinary tract and wound infections. *S. maltophilia* is important in nosocomial infections and it is taken into consideration at opportunistic *Pseudomonadaceae* according to some investigations. It has also high resistance rates to antimicrobials and because of this before therapy; antibiotic susceptibility test must be done.

Before treatment one must remember that *S. maltophilia* can be a reason of urinary tract, ear - nose - throat infections and bacteremia in nosocomial cases.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*, nosocomial infection, antibiotic therapy

Kaynaklar

1. Dündar İH. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji, 5. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 1999.
2. Felek S, Kılıç S, Akbulut A, Yücel A, Orak S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas*'ların değişik antibiyotiklere duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 6: 211-213, 1992.
3. Bayraktar B, Kaygusuz A, Öngen B, Barlas N, Erturan Z, Gürler N, Töreci K. *Xanthomonas maltophilia* izolasyonları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 24: 154-157, 1994.
4. 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.
5. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 166: 356-361, 2002.
6. Cho BJ, Lee GJ, Ha SY, Seo YH, Tchah H. Co-infection of the human cornea with *Stenotrophomonas maltophilia* and *Aspergillus fumigatus*, *Cornea* 21: 628-631, 2002.
7. Küçük MA, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
8. Cheng VC, Lo WK, Woo PC, Chan SB, Cheng SW, Ho M, Yuen KY. Polymicrobial outbreak of intermittent peritoneal dialysis peritonitis during external wall renovation at a dialysis center, *Perit Dial Int* 21: 296-301, 2001.
9. Harris NB, Rogers DG. Septicemia associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in a West African dwarf crocodile (*Osteolaemus tetraspis* subsp. *tetraspis*), *J Vet Diagn Invest* 13: 255-258, 2001.
10. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia, *Clin Infect Dis* 34: 1653-1656, 2002.
11. 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, *J Hosp Infect* 51: 47-51, 2002.
12. Aydın K, Koksall I, Kaygusuz S, Kaklıkkaya I, Caylan R, Ozdemir R. Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*, *Scan J Infect Dis* 32: 427-430, 2000.
13. 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* 29: 351-355, 2000.
14. Vijaya D, Kamala, Bavani S, Veena M. Prevalance of nonfermenters in clinical specimens, *Indian J Med Sci* 54: 87-91, 2000.
15. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients. Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999), *Clin Infect Dis.*, 15, 32 Suppl 2: 104-113, 2001.
16. Tuncer G, Arman D, Sözen TH. *Pseudomonas* suşlarının bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 30: 353-357, 1996.
17. Çolak D, Ergin Ç, Ögünç D, Öngüt G, Demirgiller D, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* türlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 26: 48-51, 1996.
18. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, Fabian TC. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients, *Clin Infect Dis* 35: 228-235, 2002.
19. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, Eliopoulos G, Boucher H, Harbarth S. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: A study of 69 patients at 2 university hospitals, *Scand J Infect Dis.*, 32: 651-656, 2000.
20. 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.* 46: 151-155, 2001.
21. 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* 17: 63-66, 2001.
22. 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* 13: 133-142, 2001.
23. Dagata EM. Antimicrobial resistant, gram positive bacteria among patients undergoing chronic hemodialysis, *Clin Infect Dis* 15(35): 1212-1218, 2002.
24. Eltahawy AT, Khalaf RM: Antibiotic resistance among Gram-negative non-fermentative bacteria at a teaching hospital in Saudi Arabia, *J Chemother* 13: 260-264, 2001.
25. Ewig S, Soler N, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Torres A. Evaluation of antibacterial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, *Crit Care Med* 28: 692-697, 2000.
26. Elting LS, Khadori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case control study of predisposing factors, *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 134-138, 1990.
27. Bergogne-Berezin E, Decr D, Joly-Guillou ML: Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial

- infections—their treatment and prevention, J Antimicrob Chemother. 32 Suppl A 39-47, 1993.
28. Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients. an outbreak transmitted via tap water, Am J Med Sci 323: 269-272, 2002.