

T.C.  
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**TUNCELİ İLİNDE GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI (*Oncorhynchus mykiss*) 'TE HASTALIK PATOJENİ OLAN 'Stenotrophomonas maltophilia' BAKTERİSİ VE TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL DİRENÇ GENLERİNİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

**Kenan ÇOLAK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**I. DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ülkü ÖZBEY  
II. DANIŞMAN  
Doç. Dr. Önder AKSU**

**TUNCELİ-2024**

T.C.  
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TUNCELİ İLİNDE GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI (*Oncorhynchus mykiss*) TE HASTALIK PATOJENİ OLAN  
'*Stenotrophomonas maltophilia*' BAKTERİSİ VE TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL DİRENÇ  
GENLERİNİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Kenan ÇOLAK  
(200010013)

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

I. DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ülkü ÖZBEY

II. DANIŞMAN  
Doç. Dr. Önder AKSU

TUNCELİ - 2024

T.C.  
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TUNCELİ İLİNDE GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI (*Oncorhynchus mykiss*) TE HASTALIK PATOJENİ  
OLAN '*Stenotrophomonas maltophilia*' BAKTERİSİ VE TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL  
DİRENÇ GENLERİNİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Kenan ÇOLAK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Bu tez 11/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

**İmza**  
Prof. Dr.  
Ülkü ÖZBEY  
(Munzur Üniversitesi)

**BAŞKAN  
DANIŞMAN**

**İmza**  
Doç. Dr.  
Başar ALTINTERİM  
(Malatya Turgut Özal Üniversitesi)

**ÜYE**

**İmza**  
Dr. Öğr. Üyesi  
Ferit Can YAZDIÇ  
(Munzur Üniversitesi)

**ÜYE**

Bu tez, Enstitümüz Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Murat KORUNUR  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Proje No: YLMUB022-15**

**NOT:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı "Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu"ndaki hükümlere tabidir.

11/01/2024

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

**İmza**

Kenan ÇOLAK

**Danışman**

Prof. Dr. Ülkü ÖZBEY

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın hazırlanması ve yazılması aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen; tezimin projelendirme aşamasında yardım ve katkılarıyla destek olan, saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZBEY'ye sonsuz teşekkürlerimi iletirken; çalışmam süresince yanımda olan değerli aileme ve nişanlım Gizem ARMAĞAN'a teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmama, YLMUB022-15 nolu proje kapsamında maddi destek sunan Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne de ayrıca teşekkür ederim.

**Kenan ÇOLAK**  
**TUNCELİ - 2024**



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                          |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....                                        | I    |
| TEŞEKKÜR.....                                                                            | II   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                         | III  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                                   | V    |
| TABLolar LİSTESİ .....                                                                   | VI   |
| RESİMLER LİSTESİ .....                                                                   | VII  |
| SEMBOLLER LİSTESİ .....                                                                  | VIII |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                                                | IX   |
| ÖZET .....                                                                               | X    |
| ABSTRACT .....                                                                           | XI   |
| 1. GİRİŞ.....                                                                            | 1    |
| 1.1. Dünyada Balık Yetiştiriciliği.....                                                  | 1    |
| 1.2. Türkiyede Balık Yetiştiriciliği.....                                                | 4    |
| 1.3. Tunceli Bölgesi Alabalık Yetiştiriciliği.....                                       | 7    |
| 1.4. Gökkuşuğu Alabalığı ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) .....                            | 10   |
| 1.5. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Genel Özellikleri.....                     | 11   |
| 1.5.1. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın sınıflandırılması .....                  | 12   |
| 1.6. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Morfolojisi .....                          | 13   |
| 1.7. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Isı Direnci .....                          | 14   |
| 1.8. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Bulunduğu Yerler .....                     | 15   |
| 1.9. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Antibiyotik Direnci .....                  | 17   |
| 1.10. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Konak Hücreleri .....                     | 20   |
| 1.11. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Enfekte Ettiği Canlı Türleri .....        | 21   |
| 1.12. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın İnsanlarda Neden Olduğu Hastalıklar.....  | 23   |
| 1.12.1. Kistik fibrozis .....                                                            | 23   |
| 1.12.2. Hemorajik pnömoni.....                                                           | 23   |
| 1.12.3. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar .....                                             | 24   |
| 1.12.4. Yoğun bakım ünitelerinde <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....               | 25   |
| 1.12.5. Bakteriyemi .....                                                                | 27   |
| 1.12.6. Yumuşak doku enfeksiyonları .....                                                | 27   |
| 1.13. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Bitkilerde Sebep Olduğu Hastalıklar ..... | 27   |
| 1.14. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın Hayvanlarda Sebep Olduğu Hastalıklar..... | 28   |
| 1.15. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ve Virülans Genleri .....                      | 29   |
| 1.16. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'da sul1 ve sul2 Genleri .....                 | 31   |
| 1.17. Balıklarda Bakteriyel İzolasyon ve İdentifikasyon .....                            | 35   |
| 1.18. Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Yöntemi (MALDI-TOF MS)...           | 36   |
| 1.18.1. MALDI-TOF MS cihazının çalışma prensibi.....                                     | 37   |
| 1.18.2. MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak bakterilerin tanımlanması .....                | 37   |
| 1.18.3. MALDI-TOF MS'in üstünlükleri.....                                                | 38   |
| 1.19. Hastalık Etmeni Patojen Teşhisinde PZR Teknolojisi .....                           | 38   |
| 1.20. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'da Virülans Genlerinin Tespit Yöntemleri..... | 39   |
| 2. MATERYAL VE METOT .....                                                               | 41   |
| 2.1. Materyal.....                                                                       | 41   |
| 2.1.1. Alınan İzinler .....                                                              | 41   |
| 2.1.2. Araştırmanın yürütüldüğü yer .....                                                | 41   |
| 2.1.3. Örneklerin toplanması .....                                                       | 41   |

|                                                                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.4. Kullanılan cerrahi aletler .....                                                                                      | 42        |
| 2.1.5. Kullanılan cihazlar.....                                                                                              | 42        |
| 2.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler .....                                                                          | 43        |
| 2.1.7. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın izolasyon ve identifikasyonunda kullanılan besiyerleri .....                 | 43        |
| 2.1.7.1. Alkali peptonlu su.....                                                                                             | 43        |
| 2.1.7.2. Kanlı agar (Oxoid Cm 833).....                                                                                      | 43        |
| 2.1.7.3. Blood agar (Merck 1.10886) .....                                                                                    | 43        |
| 2.2. Metot.....                                                                                                              | 44        |
| 2.2.1. Konvasyonel yöntemle <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın izolasyonu ve identifikasyonu .....                     | 44        |
| 2.2.2. Referans suşlar.....                                                                                                  | 45        |
| 2.2.3. Bakteri kolonilerinin sayımı .....                                                                                    | 45        |
| 2.2.4. İzole edilen <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> türlerinin MALDI-TOF MS cihazı ile tanımlanması.....                 | 45        |
| 2.2.5. 16S rDNA ve gyrB gen bölgesinin dizi analizi .....                                                                    | 46        |
| 2.2.6. Bakterilerin identifikasyonu ve 16 S rDNA amplifikasyonu .....                                                        | 47        |
| 2.2.7. PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür (SXT) direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti .....                 | 49        |
| 2.2.8. İstatiksel analizler .....                                                                                            | 50        |
| <b>3. BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>                                                                                         | <b>51</b> |
| 3.1. Bulgular .....                                                                                                          | 51        |
| 3.1.1. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakterilerin üretim metoduna göre dağılımları .....                                | 54        |
| 3.1.2. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin aylara göre dağılımları .....      | 55        |
| 3.1.3. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin doku tipine göre dağılımları ..... | 56        |
| 3.1.4. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin duyarlılığı ve dirençliliği.....   | 57        |
| 3.1.5. PZR yöntemiyle TMP/SMX direnç genleri sul1 ve sul2 varlığının tespiti .....                                           | 59        |
| 3.1.6. <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençlilik durumlar.....       | 60        |
| 3.2. Tartışma .....                                                                                                          | 61        |
| <b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                                                                            | <b>71</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                                     | <b>74</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                                              |           |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|       |                                                                                                                                                        |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil | 1.1. Su ürünleri üretiminde önemli yere sahip olan ülkeler .....                                                                                       | 2  |
| Şekil | 1.2. Türlerine göre su ürünleri yetiştiricilik üretim miktarı oranları .....                                                                           | 6  |
| Şekil | 1.3. Türkiye’deki toplam alabalık ağ kafes işletme sayısının bölgelere göre dağılımı....                                                               | 6  |
| Şekil | 1.4. MALDI-TOF cihazında elde edilen protein profili ve cihaz kütüphanesinde mikroorganizmaya ait olan profilin karşılaştırılarak isminin konması..... | 37 |
| Şekil | 1.5. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakterilerin üretim metoduna göre yüzdelik oranları .....                                                      | 55 |
| Şekil | 1.6. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> bakterisinin aylara göre yüzdelik dağılımları.....                         | 56 |
| Şekil | 1.7. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> bakterisinin dokulara göre yüzdelik dağılımları .....                      | 57 |
| Şekil | 1.8. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> bakterisinin TMP/SMX'e duyarlılığı ve dirençliği .....                                                        | 59 |





## TABLÖLAR LİSTESİ

|              |                                                                                                                                   |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo</b> | <b>1.1.</b> Dünyada su ürünlerinin üretimi .....                                                                                  | 1  |
| <b>Tablo</b> | <b>1.2.</b> Dünyada en çok yetiştirilen kültür balıkları .....                                                                    | 3  |
| <b>Tablo</b> | <b>1.3.</b> Su ürünleri dış ticareti .....                                                                                        | 4  |
| <b>Tablo</b> | <b>1.4.</b> Türkiye’de yetiştiriciliği en çok yapılan balık türlerin üretim miktarları .....                                      | 5  |
| <b>Tablo</b> | <b>1.5.</b> Tunceli ilindeki su ürünleri yetiştiricilik tesisleri .....                                                           | 7  |
| <b>Tablo</b> | <b>1.6.</b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ’nın ısı direnci .....                                                            | 14 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.1.</b> 16S rDNA ve gyrB dizi analizinde kullanılan primerler .....                                                           | 47 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.2.</b> 16S rDNA geninin PZR koşulları .....                                                                                  | 48 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.3.</b> PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti .....                       | 50 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.4.</b> MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakteriler ve ilçelere göre dağılımları. ....                                      | 53 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.5.</b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ’nın üretim metoduna göre dağılımları ve yüzdelik oranları .....                  | 54 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.6.</b> MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas Maltophila</i> bakterisinin aylara göre dağılımları .....      | 55 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.7.</b> MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin doku tipine göre dağılımları ..... | 56 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.8.</b> Trimethoprim/Sulfametoksazol antibiyotiğinin EUCAST’a göre duyarlılık ve dirençlilik değerleri .....                  | 58 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.9.</b> <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin TMP/SMX antibiyotiğine karşı duyarlı ve dirençlilik durumları .....   | 58 |
| <b>Tablo</b> | <b>2.10.</b> <i>Stenotrophomonas maltophila</i> bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençliği.....                | 61 |

## RESİMLER LİSTESİ

- Resim 3.1.** Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Sul1 direnç geninin jel görüntü sonuçları...59
- Resim 3.2.** Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Su2 direnç geninin jel görüntü sonuçları.....60



## SEMBOLLER LİSTESİ

|     |                          |
|-----|--------------------------|
| °C  | : Santigrat derece       |
| cfu | : Koloni oluşturan birim |
| gr  | : Gram                   |
| mg  | : Miligram               |
| ml  | : Mililitre              |
| ppm | : Milyonda bir birim     |
| µl  | : Mikrolitre             |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>AFLP</b>      | :Amplifiye Fragman Polimorfizmi                         |
| <b>BHI</b>       | :Brain Heart Infusion                                   |
| <b>CVC</b>       | :Santral Venöz Katatör                                  |
| <b>DCU</b>       | :Dişçi Koltuğu Üniteleri                                |
| <b>dNTP</b>      | :Deoksinükleotid trifosfat                              |
| <b>DSF</b>       | :Yayılabılır Sinyal Faktörü                             |
| <b>EUCAST</b>    | : Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi    |
| <b>FAO</b>       | :Gıda Tarım Örgütü                                      |
| <b>HIV</b>       | : Human Immunodeficiency Virus                          |
| <b>İV</b>        | :İntervenöz                                             |
| <b>KF</b>        | :Kistik Fibrosiz                                        |
| <b>KOAH</b>      | :Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı                    |
| <b>LPS</b>       | :Lipopolisakkarid                                       |
| <b>M.Ö</b>       | :Milattan Önce                                          |
| <b>MALDI-TOF</b> | :Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Yöntemi |
| <b>MDRO</b>      | :Yeni Çoklu İlaça Dirençli Organizmalar                 |
| <b>MİC</b>       | :Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu                      |
| <b>MLST</b>      | :Multilocus Sekans Tipleme                              |
| <b>NCBI</b>      | :Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi                     |
| <b>PZR</b>       | :Polimeraz Zincir Reaksiyonu                            |
| <b>PFGE</b>      | :Darbeli Alan Jel Elektroforezi                         |
| <b>RAPD</b>      | :Rastgele Amplifiye Polimorfik DNA                      |
| <b>RFLP</b>      | :Kısıtlama Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi                |
| <b>RNA</b>       | :Ribo Nükleik Asit                                      |
| <b>ISCR</b>      | :İnsersiyon Elementi Ortak Bölge                        |
| <b>SENTRY</b>    | : Uygulama İzleme ve Hata Takip Yazılımı                |
| <b>SMF</b>       | :Spesifik Fimbria                                       |
| <b>SÜDAM</b>     | :Su Ürünleri Deney Hayvanları Araştırma Merkezi         |
| <b>TMP/SMX</b>   | :Trimethoprim/Sulfamethoxazole                          |
| <b>TÜİK</b>      | :Türkiye İstatistik Kurumu                              |
| <b>UMC</b>       | :Ultra Mikro Hücreler                                   |
| <b>UV</b>        | :Ultra Viyol                                            |
| <b>YBÜ</b>       | :Yoğun Bakım Üniteleri                                  |
| <b>Sul</b>       | : Sulfonamid Rezistans Geni                             |

## ÖZET

Ülkemizde yetiştiriciliği yapılan balıklardan biri *Gökkuşığı alabalığı* (*Oncorhynchus mykiss*) olmakla birlikte bunun yanında birçok balık türünün de tüketimi ve yetiştiriciliği yapılmaktadır. Bu balıklarda patojen etkiye neden olan bakterilerden biri de *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) bakterisidir. Bu çalışmanın amacı sucul ortamlarda üretilen ve insanlar için büyük bir besin kaynağı olan *Gökkuşığı Alabalıkları*'nda çeşitli enfeksiyonlara neden olan patojen bakteri türlerinden *S. maltophilia* bakterisini MALDI-TOF MS yöntemi ile identifikasyonunu yaparak patojen etkiye neden olan virülans genlerini tespit etmektir. Bu çalışmada; Tunceli ilindeki Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık ve Pertek ilçelerinde *Gökkuşığı alabalık* yetiştiriciliği yapılan ağ kafeslerde ve beton havuzlardaki işletmelerden kuyruk çürüklüğü, yüzgeç çürümesi, hemorajik septisemi, deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu ve ülser vb. gibi hastalık belirtileri gösteren 200 adet yavru veya ergin *Gökkuşığı alabalığı* alınarak bu balıkların bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında yayılım gösteren *S. maltophilia* bakterisinin kültür metodu ile izolasyonu, MALDI-TOF MS (Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Yöntemi) yöntemi ile identifikasyonu yapıldı. Çalışmamızın sonunda *S. maltophilia* bakterisinin ilçelere göre dağılımı, üretim metotlarının bakteri üremesindeki etkisi, bu bakterinin aylara göre üreme hızları, *Gökkuşığı alabalık*'larının bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında bu bakterinin üreme yüzdeleri, *S. maltophilia*'nın TMP/SMX antibiyotiği üzerindeki duyarlılık ve dirençlilik durumu ve bakterinin sahip olduğu sul1 ve sul2 genlerin antibiyotik duyarlılığı ve dirençliği araştırıldı. Yapılan çalışmada sul1 genine duyarlı 5 (%5,10), dirençli 92 (%94,90) olduğu; sul2 geninde ise duyarlı 97 (%100) dirençli 0 (%0) olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonunda bakterilerin özellikle virülans genlerinin çoklu ilaca direnç gösterdiği de düşünülerek, çoklu ilaç tedavisi için de gerekli çalışmaların yapılması özellikle TMP/SMX direncinin hareketli genetik elementler aracılığıyla artış gösterme potansiyelinin yüksek olmasından dolayı iyileştirme çalışmalarının yapılması ve çalışmamızın bu konuda alabalık yetiştiricilerine hastalıkları önlemede uygulayacakları yöntemler konusunda yol gösterici olması bakımından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Gökkuşığı alabalığı*, trimethoprim, *Stenotrophomonas maltophilia*, MALDI-TOF MS

## ABSTRACT

### **Determination of disease pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* bacteria and trimethoprim–sulfamethoxazole resistance genes by molecular methods in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in Tunceli province.**

One of the fish farmed in our country is Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), but many other fish species are also consumed and bred. One of the bacteria that causes pathogenic effects in these fish is *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*). The aim of this study is to identify the *S. maltophilia* bacteria, one of the pathogenic bacterial species that causes various infections in Rainbow Trout, which is produced in aquatic environments and is a major food source for humans, using the MALDI-TOF MS method and to identify the virulence genes that cause pathogenic effects. In this study; Tail rot, fin rot, hemorrhagic septicemia, darkening of the skin, swimming disorders and ulcers etc. have been reported in the net cages and concrete pools where rainbow trout are grown in the Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık and Pertek districts of Tunceli province. Isolation of *S. maltophilia* bacteria, which spread in the organs of these fish such as intestines, kidneys, spleen, skin, liver and gills, by culture method, by taking 200 juvenile or adult rainbow trout showing disease symptoms such as MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Method).) was identified using the method. At the end of our study, the distribution of *S. maltophilia* bacteria according to districts, the effect of production methods on bacterial reproduction, the reproduction rates of this bacterium by months, the reproduction percentages of this bacterium in organs such as intestines, kidneys, spleen, skin, liver and gills of rainbow trout, the prevalence of *S. maltophilia* The sensitivity and resistance status on TMP/SMX and the antibiotic sensitivity and resistance of the *sul1* and *sul2* genes of the bacterium were investigated. In the study, 5 (5.10%) were sensitive to the *sul1* gene and 92 (94.90%) were resistant; In the *sul2* gene, it was observed that there were 97 susceptible (100%) and 0 resistant (0%). At the end of our study, considering that bacteria, especially virulence genes, show resistance to multiple drugs, necessary studies should be carried out for multi-drug treatment, especially improvement studies should be carried out due to the high potential of TMP/SMX resistance to increase through mobile genetic elements, and our study will inform trout farmers about the methods they will apply to prevent diseases. It is important as a guide.

**Keywords:** Rainbow trout, trimethoprim, *stenotrophomonas maltophilia*, MALDI-TOF

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Dünyada Balık Yetiştiriciliği

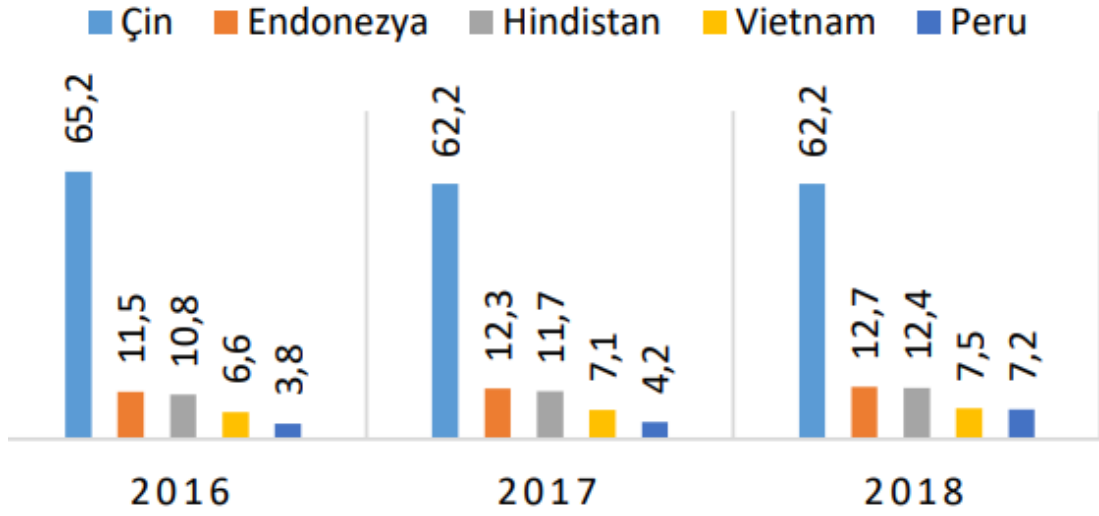
Dünyada balık yetiştiriciliği ve avcılığının Milattan Önce (M.Ö.) 2000 yıllarında Çin'de başladığı tahmin edilmektedir (URL-1, 2020). Dünyada yapılan balık üretimi ve yetiştiriciliğinin büyük bir kısmı iç sularda yapılmaktadır. Dünyada en fazla balık üretimi yapıp ve bunu ihraç eden ülke yıllık 14,1 milyar USD (\$) ihracat rakamlarına sahip olan Çin Halk Cumhuriyeti'dir (URL-3, 2017). Dünyanın en büyük ve en önemli balık üreticisi ülkelerden biri olan Çin; dünyadaki su ürünlerinin %36'lık miktarını, kültür balıkçılığının ise %71'lik miktarını üreterek dünyada lider konumdadır. Su ürünlerinin toplam üretim miktarının yaklaşık %40 kadarı kültür balıkçılığı yöntemi ile elde edilmektedir. Dünya su ürünleri yetiştiriciliği üretiminin %61'ini Pasifik ülkeleri, %28,3'ünü Atlantik ülkeleri, %6'sını Hint Okyanusu ülkeleri ve %2,5'luk kısmı ise Akdeniz ve Karadeniz'den karşılanmaktadır (URL-9, 2017).

**Tablo 1.1.** Dünyada su ürünlerinin üretimi (bin ton) (URL-4, 2021)

|                       | 2014    | 2015    | 2016    | 2017    | 2018    | Değişim(%) |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|
| <b>AVCILIK</b>        |         |         |         |         |         |            |
| <b>Deniz</b>          | 79.338  | 80.462  | 78.263  | 81.203  | 84.408  | 3,95       |
| <b>İçsu</b>           | 11.045  | 11.149  | 11.365  | 11.908  | 12.021  | 0,95       |
| <b>Toplam</b>         | 90.383  | 11.149  | 89.628  | 93.111  | 96.429  | 3,56       |
| <b>YETİŞTİRİCİLİK</b> |         |         |         |         |         |            |
| <b>Deniz</b>          | 26.225  | 27.039  | 28.578  | 30.055  | 30.782  | 2,42       |
| <b>İçsu</b>           | 44.329  | 45.772  | 47.978  | 49.554  | 51.339  | 3,60       |
| <b>Toplam</b>         | 70.554  | 72.811  | 76.556  | 79.609  | 82.121  | 3,16       |
| <b>Toplam üretim</b>  | 160.937 | 164.422 | 166.184 | 172.720 | 178.550 | 3,38       |

(Üretim rakamlarına su bitkileri ve deniz memelileri dahil değildir)

Çin, dünya su ürünleri üretiminde toplam üretimin %35'ini oluşturarak (62,2 milyon ton) lider konumda olup Çin'i Endonezya, Hindistan, Vietnam, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Rusya, Peru, Bangladeş, Norveç, Japonya, Tayland ve Türkiye izlemektedir (Çöteli, 2021). Tarım ve Orman Bakanlığının Ocak 2021 verilerine göre su ürünleri üretiminde önemli yere sahip olan ülkeler ise Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.1.** Su ürünleri üretiminde önemli yere sahip olan ülkeler (URL-4, 2021)

2018 yılı verilerine bakıldığında ise dünya genelindeki su ürünleri üretiminin 179 milyon ton civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu toplam üretimin yaklaşık 156 milyon tonu insanların gıda ihtiyacı için kullanılmaktadır. Bunun dışında kalan 23 milyon tonluk kısmı ise yan ürünlerin (balık unu, balık yağı v.b.) üretiminde kullanılmıştır. 2017 yılı verilerine bakıldığında dünyadaki hayvansal protein ihtiyacının %17'lik miktarının su ürünlerinden temin edildiği tahmin edilmektedir. Dünyada nüfus artışına bağlı olarak birey başında balık tüketim miktarı da her geçen yıl artmaktadır. 1961 yılında 9,0 kg olan kişi başına düşen balık tüketimi, 2018 yılında 20,5 kg seviyesine ulaşmıştır. Ülkelerin bazı nedenlerden kaynaklı tüketim alışkanlıkları nedeniyle kişi başına düşen balık tüketimi miktarında değişiklik meydana gelse de, tüketim oranında devamlı artış görülmektedir. 2017 yılı verilerine tekrar bakıldığında gelişmiş ülkelerdeki kişi başına düşen balık tüketimi 24,4 kg civarındadır. Bu miktar gelişmekte olan ülkelerde ise 19,4 kg'dır. Besin kıtlığı ve ekonomik sıkıntılar ile mücadele eden geliri düşük olan ülkelerde ise bu oran 9,3 kg'dır (URL-6, 2020).

Dünya Gıda ve Tarım Örgütü'nün (FAO) yaptığı bir çalışmanın sonucuna baktığımızda dünyada en çok yetiştirilen 9 kültür balığı türü Tablo 1.2'de sıralanmıştır (URL-6, 2020)



**Tablo 1.2.** Dünyada en çok yetiştirilen kültür balıkları (URL-6, 2020)

| Tür                                              | Yetiştirme Ortamı       | Üretim Miktarı (Milyon Ton) | Ticari Değeri (Milyar ABD Doları (\$)) |
|--------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| <i>Zazangiller (Cyprinidae)</i>                  | Tatlı su                | 21,31                       | 30,91                                  |
| <i>Nil tilapyası (Oreochromis niloticus)</i>     | Tatlı su                | 3,26                        | 5,39                                   |
| <i>Havuz balığı (Carassius carassius)</i>        | Tatlı su                | 2,45                        | 2,67                                   |
| <i>Atlantik sombalığı (Salmo salar)</i>          | Deniz                   | 2,07                        | 10,10                                  |
| <i>Süt balığı (Chanos chanos)</i>                | Deniz                   | 0,94                        | 1,71                                   |
| <i>Gökkuşuğu alabalığı (Oncorhynchus mykiss)</i> | Tatlı su, acı su, deniz | 0,88                        | 3,80                                   |
| <i>Çin çipurası (Sparus aurata)</i>              | Tatlı su                | 0,71                        | 1,16                                   |
| <i>Kuzey yılanbaşı (Channa argus)</i>            | Tatlı su                | 0,48                        | 0,59                                   |
| <i>Amur yayın balığı (Silurus asotus)</i>        | Tatlı su                | 0,41                        | 0,55                                   |

Dünyada ve ülkemizde yetiştiriciliği ve tüketimi yapılan sucul organizmaların biyolojik gelişim evrelerine göre ideal çevre koşulların sağlanması, doğal su kaynaklarının çevreyle ilgili yapı ve dengesini bozmadan, bunları yok etmeden, bu su kaynaklarının doğal çevresinin ve stoklarının korunması, doğal stoklardaki bilinçsiz yapılan avlanmanın önüne geçilmesi önem arz etmektedir. Bu konuda çeşitli sektörler ve bu alanla ilgilenen bilim dalları ile birlikte çalışarak bu kaynakların korunması, artan dünya nüfusunun gelecekteki besin sorununun çözülmesinde büyük katkılar sağlayacaktır.

Bu sorunlardan biri de sucul ekosistemde bulunan ve ekosistemdeki balık ve diğer sucul organizmalara zarar veren patojen bakterilerdir. Bu konu ile ilgili son 50 yıl içerisinde bilimsel ve teknolojik gelişmeler ve uygulamalardaki yenilikler sektörün gelişimine önemli katkılar yapmıştır (Bostock, 2011).

## 1.2. Türkiye'de Balık Yetiştiriciliği

Türkiye'de 1960'lı yılların sonunda Bilecik (Bozüyük)'te ilk balık yetiştirme tesisi olan, Papila Alabalık Üretim Tesisi kurulmuştur (URL-2, 2003). Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 2020'de yayınladığı verilere göre Türkiye'de 2036 tane (URL-7, 2019) ruhsatlı su ürünleri yetiştirme tesisi bulunmaktadır. Türkiye'de 2020 tarihinde itibaren yaklaşık 545 bin ton balık üretimi sağlanmıştır. Üretimi gerçekleştirilen bu balıkların 148 bin tonu levrek (*Dicentrarchus labrax*), 109 bin tonu çipura (*Sparus aurata*) ve geriye kalan yaklaşık 190 bin tonluk kısmı ise alabalık olarak üretilmektedir (URL-8, 2021).

Türkiye, su ürünlerinin dış ticaretinde artış gösteren bir durumdadır. Son yıllarda yapılan su ürünleri yetiştiriciliği üretimi, işletmelerdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak Türkiye'nin su ürünleri ihracatında önemli bir artış görülmüştür. 2019 yılındaki ihracat-ithalat verilerine bakıldığında; ihracatın, ithalattan miktar olarak 110 bin ton, parasal olarak ise 836 milyon \$ daha fazla olduğu görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, Türkiye su ürünleri üretiminde 2019 yılında son beş yıla göre en büyük artışı göstermiş olup, ithalatı ise %7,8 oranında azalış kaydetmiştir (Çöteli, 2021). TÜİK verilerine göre Türkiye'nin su ürünlerindeki ithalat ve ihracat miktarları Tablo 1.3'te verilmiştir (TÜİK, 2020).

**Tablo 1.3.** Su ürünleri dış ticareti (TÜİK, 2020)

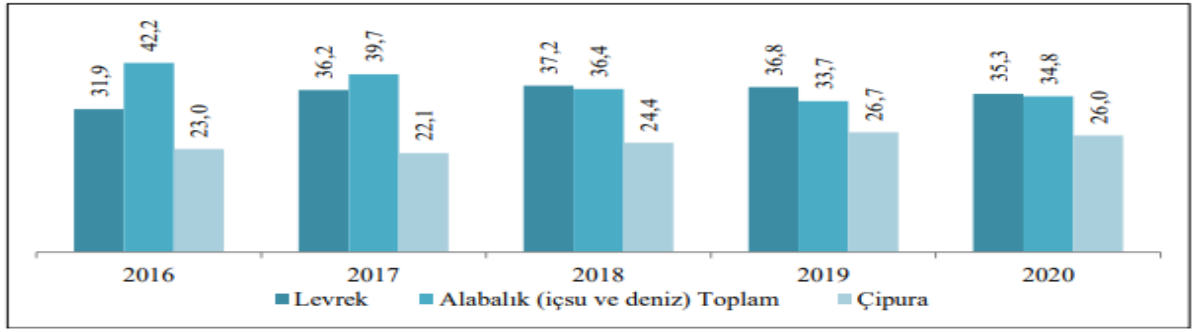
| İhracat |              |               |               | İthalat      |             |               |
|---------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| Yıllar  | Miktar (ton) | Değer (\$)    | Değer (₺)     | Miktar (ton) | Değer (\$)  | Değer (₺)     |
| 2013    | 101.063      | 568.207.316   | 1.083.243.678 | 67.530       | 188.068.388 | 359.490.196   |
| 2014    | 115.381      | 675.844.523   | 1.481.211.383 | 77.551       | 198.273.838 | 435.691.472   |
| 2015    | 121.053      | 692.220.595   | 1.879.701.163 | 110.761      | 250.969.660 | 685.467.749   |
| 2016    | 145.469      | 790.303.664   | 2.398.269.090 | 82.074       | 180.753.629 | 548.878.092   |
| 2017    | 156.681      | 854.731.829   | 3.128.112.446 | 100.444      | 230.111.248 | 841.383.610   |
| 2018    | 177.500      | 951.793.070   | 4.578.607.932 | 98.315       | 188.965.220 | 841.383.610   |
| 2019    | 200.226      | 1.025.617.723 | 5.818.776.189 | 90.684       | 189.438.745 | 1.076.277.706 |

Türkiye’de en çok yetiştiriciliği yapılan alabalık türü *Gökkuşuğu alabalığı* (*Oncorhynchus mykiss*) olmakla birlikte bunun yanında ülkemizde bulunan birçok alabalık türü ve bu türlerin alt türleri bulunmaktadır. *Gökkuşuğu alabalığı*’nın kültür koşullarına daha iyi uyum sağlaması, yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması, aktif olarak yem alabilmesi ve kuluçka süresinin diğer alabalık çeşitlerine göre kısa olması gibi avantajları bu balığın yetiştiriciliğini ön plana çıkarmaktadır. Türkiye’de yetiştiriciliği en çok yapılan balık türlerin üretim miktarları Tablo 1.4’te verilmiştir (URL-5, 2021).

**Tablo 1.4.** Türkiye’de yetiştiriciliği en çok yapılan balık türlerin üretim miktarları (ton)  
(URL-5, 2021)

| Yıllar | Alabalık<br>(İçsu) | Alabalık<br>(Deniz) | Alabalık<br>(Toplam) | Çipura  | Levrek  |
|--------|--------------------|---------------------|----------------------|---------|---------|
| 2014   | 107.983            | 5.610               | 113.593              | 41.873  | 74.653  |
| 2015   | 101.166            | 6.872               | 108.038              | 51.844  | 75.164  |
| 2016   | 101.297            | 5.716               | 107.013              | 58.254  | 80.847  |
| 2017   | 103.705            | 5.952               | 109.657              | 61.090  | 99.971  |
| 2018   | 104.887            | 9.610               | 114.497              | 76.680  | 116.915 |
| 2019   | 116.053            | 9.692               | 123.573              | 99.730  | 137.419 |
| 2020   | 126.101            | 18.182              | 144.182              | 109.749 | 148.907 |

Bununla birlikte alabalık dışında ülkemizde yetiştiriciliği yapılan balık çeşitlerinin üretim miktarları ve üretim miktarının yıllara göre oranları Şekil 1.2’de gösterilmiştir (Çöteli, 2021).

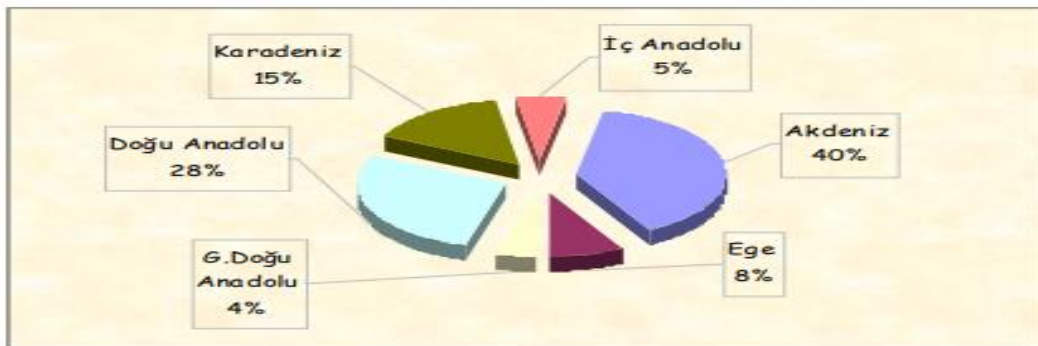


**Şekil 1.2.** Türlerine göre su ürünleri yetiştiricilik üretim miktarı oranları (%), (TUIK, 2021)

Ülkemizde bulunan alabalık türleri ile bu balıkların alt türlerini şu şekilde sıralayabiliriz (URL-14, 2022).

*Gökkuşağı alabalığı (Oncorhynchus mykiss), Abant alabalığı (Salmo trutta abanticus), Karadeniz alabalığı (Salmo trutta labrax), Dere alabalığı (Salmo trutta forma fario), Anadolu alabalığı (Salmo platycephalus), Kafkas alabalığı (Salmo trutta caspius), Büyük benekli alabalık (Salmo trutta macrostigma), Aral alabalığı (Salmo trutta aralensis), Garda alabalığı (Salmo trutta carpio), Göl alabalığı (Salmo trutta lacustris), Gökçe alabalığı (Salmo ischchan), Marmorata alabalığı (Salmo trutta marmorata), Ceyhun alabalığı (Salmo trutta oxianus).*

Ülkemizde üretimi yapılan alabalıklar, karasal havuz işletmelerinin yanında ağ kafeslerde de önemli miktarda yetiştiriciliği yapılmaktadır. Bu alabalık işletmelerinin bölgelere göre dağılımı %40'ı Akdeniz, %28'i Doğu Anadolu, %15'i Karadeniz, %8'i Ege, %5'i İç Anadolu ve %4'ü Güney-Doğu Anadolu Bölgesi'ndedir (Emre ve ark., 2008).



**Şekil 1.3.** Türkiye'deki toplam alabalık ağ kafes işletme sayısının bölgelere göre dağılımı (%) (Emre ve ark., 2008)

### 1.3. Tunceli Bölgesi Alabalık Yetiştiriciliği

Doğu Anadolu Bölgesi'nin Yukarı Fırat bölümünde yer alan Tunceli İli, kuzeyde ve batıda Munzur Dağları ile Karasu Irmağı, doğuda Bingöl Dağları ve Peri Suyu, güneyde Keban Baraj Gölü ile çevrilidir. Bu şekilde doğal sınırlarla çevrelenmiş olan il sınırları, doğuda Bingöl ve Elazığ, güneyde Elazığ, batı ve kuzeyde Erzincan illeriyle komşudur. Tunceli'de alabalık üretimi 2005 yılında 3 tane alabalık üretimi yapan tesis ile kurulmuş ve bu tesislerin alabalık üretim kapasitesi toplamda 85 ton/yıl civarındadır. Son yıllarda bu alabalık tesislerinin sayısı aratarak 24 âdete ulaşmıştır (Erkil ve Küçükgül, 2015).

Tarım ve Orman Bakanlığının 14.01.2021 tarihi verilerine Tunceli'deki Alabalık tesisleri tablosuna göre toplamda 24 tane alabalık tesisi bulunmakta olup bu tesislerin neredeyse tamamı alabalık yetiştiriciliği yapmaktadır (Tablo 1.5.) (URL-10, 2019)

**Tablo 1.5.** Tunceli ilindeki su ürünleri yetiştiricilik tesisleri (14.01.2021 tarihi itibarıyla)  
(URL-10, 2019)

|   | İşletme Sahibinin Adı                                | İl                            | Üretim Metodu | Bölge Adı    | Tesis Tipi            | Proje Kapasitesi (Kg) | Fiili Proje Kapasitesi (Kg) | Türler                                        |
|---|------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| 1 | Gökhan Fidan                                         | Tunceli/ Nazimiye             | Beton Havuz   | Doğu Anadolu | Büyütme               | 45000                 | 10000                       | Alabalık-Gökkuşağı (10000 Kg, 0 Adet)         |
| 2 | Haydar Can Sonar                                     | Tunceli                       | Ağ Kafes      | Doğu Anadolu | Kuluçkahane + Büyütme | 245000                | 245000                      | Alabalık-Gökkuşağı (245000 Kg, 6000000 Adet)  |
| 3 | Kılınçoğlu Nak.İnş.Tah. Turim Teks.Tic.San. Ltd.Şti. | Tunceli/ Ovacık               | Beton Havuz   | Doğu Anadolu | Kuluçkahane + Büyütme | 500000                | 500000                      | Alabalık-Gökkuşağı (500000 Kg, 10000000 Adet) |
| 4 | Deniz Yarıcı                                         | Tunceli/ Mazgirt Keban Barajı | Ağ Kafes      | Doğu Anadolu | Büyütme               | 245000                | 245000                      | Alabalık-Gökkuşağı (245000 Kg,0 Adet)         |
| 5 | Tekin Orğun                                          | Tunceli/ Pertek Keban Barajı  | Ağ Kafes      | Doğu Anadolu | Büyütme               | 25000                 | 1                           | Alabalık-Gökkuşağı (1 Kg, 0 Adet)             |

|    |                                                                                                                                                   |                                            |                |                 |                           |        |        |                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|-----------------|---------------------------|--------|--------|-----------------------------------------------------|
| 6  | <b>Osman Baysal</b>                                                                                                                               | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 950000 | 204000 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(204000 Kg,0 Adet)            |
| 7  | <b>Fethi Kurt</b>                                                                                                                                 | Tunceli/<br>Pertek<br>Keban<br>Barajı      | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg, 0 Adet)            |
| 8  | <b>Fatih Baysal</b>                                                                                                                               | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 950000 | 176900 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(176900 Kg,0 Adet)            |
| 9  | <b>Hasan Ali<br/>Baysal</b>                                                                                                                       | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 950000 | 214500 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(214500 Kg,0 Adet)            |
| 10 | <b>Vadi Alabalık<br/>Su Ürünleri<br/>Hayvancılık<br/>Gıda İnşaat<br/>Turizm Üretim<br/>Pazarlama<br/>Sanayi Ve<br/>Ticaret<br/>Limited Şirket</b> | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek                 | Beton<br>Havuz | Doğu<br>Anadolu | Kuluçkah<br>ae<br>Büyütme | 245000 | 127200 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(127200 Kg,<br>18020000 Adet) |
| 11 | <b>Aysel Ünlü</b>                                                                                                                                 | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg, 0 Adet)            |
| 12 | <b>Ömer Mustafa<br/>Yöntürk</b>                                                                                                                   | Tunceli/<br>Pertek<br>Keban<br>Barajı      | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 250000 | 1      | Alabalık-Gökkuşağı<br>(1 Kg, 0 Adet)                |
| 13 | <b>Kurtuluş<br/>Demirdöğen</b>                                                                                                                    | Tunceli/<br>Ovacık                         |                | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 29000  | 29000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(29000 Kg,<br>116000 Adet)    |
| 14 | <b>Hasan Ali<br/>Baysal</b>                                                                                                                       | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 950000 | 214500 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(214500 Kg,0 Adet)            |
| 15 | <b>Gülcan<br/>Çetintaş</b>                                                                                                                        | Tunceli/<br>Pertek<br>Keban                | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme                   | 245000 | 1      | Alabalık-Gökkuşağı<br>(1 Kg, 0 Adet)                |

|    |                                                                                                                                                                           |                                            |                |                 |         |        |        |                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|-----------------|---------|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                           | Barajı                                     |                |                 |         |        |        |                                                                                                 |
| 16 | <b>Hasan Kurt</b>                                                                                                                                                         | Tunceli/<br>Pertek<br>Keban<br>Barajı      | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg, 0 Adet)                                                        |
| 17 | <b>Ada Alabalık<br/>Su Ürünleri<br/>Hayvancılık<br/>Gıda İnşaat<br/>Nakliye<br/>Taahhüt<br/>Turizm Üretim<br/>Pazarlama<br/>Sanayi Ve<br/>Ticaret<br/>Limited Şirketi</b> | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 950000 | 263625 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(263625 Kg,0 Adet)                                                        |
| 18 | <b>Selma Düşkün</b>                                                                                                                                                       | Tunceli/<br>Ovacık                         | Beton<br>Havuz | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg,<br>100000 Adet)                                                |
| 19 | <b>Özlem Koran</b>                                                                                                                                                        | Tunceli/<br>Mazgirt                        | Beton<br>Havuz | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 245000 | 245000 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(245000 Kg, 0Adet)                                                        |
| 20 | <b>Aysel Ünlü</b>                                                                                                                                                         | Tunceli/<br>Çemişgez<br>ek Keban<br>Barajı | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg, 0 Adet)                                                        |
| 21 | <b>Deniz Yarıcı</b>                                                                                                                                                       | Tunceli/<br>Uzun<br>Çayır<br>Barajı        | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 29000  | 29000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(29000 Kg, 0 Adet)                                                        |
| 22 | <b>Tunceli<br/>Üniversitesi<br/>Rektörlüğü</b>                                                                                                                            | Tunceli<br>/Uzun<br>Çayır<br>Barajı        | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 25000  | 25000  | Alabalık-Gökkuşağı<br>(25000 Kg, 0 Adet)                                                        |
| 23 | <b>Cebrail Sonar</b>                                                                                                                                                      | Tunceli/<br>Mazgirt<br>Keban<br>Barajı     | Beton<br>Havuz | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 200000 | 200000 | Sazan - (Aynalı-<br>Pullu) (50000 Kg, 0<br>Adet), Alabalık-<br>Gökkuşağı (150000<br>Kg, 0 Adet) |
| 24 | <b>Bülent Demir</b>                                                                                                                                                       | Tunceli                                    | Ağ<br>Kafes    | Doğu<br>Anadolu | Büyütme | 245000 | 245000 | Alabalık-Gökkuşağı<br>(245000 Kg,0 Adet)                                                        |

#### 1.4. Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)

*Oncorhynchus mykiss*, salmonidae ailesinden *Oncorhynchus* cinsine ait ABD menşeyli balık türüdür (Froese ve Pauly, 2019). Bu aileye mensup balıklar genelinde ince uzun, iğ şeklinde görülüp, sırt yüzgeci ve kuyruk yüzgeci ortasında yağ yüzgeci bulundurulur. Etobur özellikte, ağızlarında çeşitlilikleri nedeniyle farklı sayılarda dişleri mevcuttur. Farklı türlerinde renk çeşitliliği gözlenir (Sarıeyyüpoğlu ve ark., 2017). *Gökkuşığı alabalığı*; berrak, nispetten soğuk sularda, derelerde, büyüklü küçüklü nehirlerde, göllerde ve gelgit bölgelerinde yaşamını sürdüren bir balık türüdür (Page ve Burr, 2011). Göl, nehir, baraj, akarsular gibi hemen hemen tüm sularda bulunan bu balık, genellikle yazın sıcaklığın 25°C'nin üstüne çıktığı sularda veya düşük oksijen yoğunluğunun olduğu havuzlarda üretimi zorlaşır. 10-12 ay içerisinde 200-300 gr.'a ulaşabilmektedir. Yaşabildiği ve üreyebildiği sıcaklık aralığı 14-17°C'dir. Türkiye'de alabalık yetiştiriciliği yapmak isteyen işletmecilerin tercih edeceği ilk türdür. Uygun kültür şartlarında 1 yılda ortalama 250 gr. ağırlığa ulaşırlar. Ortalama yaşam süreleri 12 yıl kadardır (Doroudi ve ark., 2003). Sularda ve karada bulunan çeşitli omurgasızlar ve küçük balıklar ile beslenir. Denizlerde ise kendinden küçük balıkları ve kafadanbacaklılar gibi canlıları avlayarak beslenirler. Yetişkin bireyleri yumurtlamak için kısa göçler yaparlar. Anadromous (Tuzlu sulardan tatlı sulara göç) ve göl gibi sularda yaşayanları, yumurtlamamak için uzun mesafeler kat edebilirler (Kottelat ve Freyhof, 2007). Taze, tütülenmiş, konserve veya dondurulmuş bir şekilde kullanılır; buğulanmış, kızartılmış, kaynatılmış, mikrodalgada veya fırınlanmış bir şekilde tüketilebilir. Ülkelerin büyük çoğunluğunda kültürü yapılan bu balık türü ve özellikle eğlence amaçlı restaurantlarda, balıkseverleri çekmek tüketilir (Frimodt., 1995).

Bu balıklar gerek doğal ortamlarında gerekse yetiştiriciliği yapılan kafes ve beton havuzlarında çeşitli zaman aralıklarında bazı patojen bakteriler tarafından enfekte edilmektedir. Patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla anti bakteriyellere karşı direnç kazanması, çeşitli coğrafyalarda doğru teşhis konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahiptir (Kum ve ark., 2004). Yakın bir zamana kadar balıklarda 15-20 bakteri türü patojen etkiye neden olurken (Munro, 1982) daha sonraki yıllarda enfekte olmuş balıklarda 70'e yakın patojen bakteri türü izole edilmiştir (Bruno, 2003).



*Gökkuşağı alabalıkları*'nda ise çeşitli coğrafyalarda enfeksiyona neden olan bakteriyel patojenler yoğun olarak araştırılmış ve *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Flexibacter* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., *Renibacterium* spp., *Streptococcus* spp., gibi etkenler rapor edilmekle birlikte, özellikle *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio anguillarum*, *Lactococcus garvieae* ve *Yersinia ruckeri* enfeksiyonlarının çok ağır kayıplara yol açtığı vurgulanmaktadır. Ayrıca 2018 yılında İran'ın Şiraz Üniversitesinde yapılan bir çalışmada sağlıklı *Gökkuşağı alabalıkları*'nın bağırsaklarında, solungaçlarında ve derilerinde *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) bakterisine rastlanıldığı rapor edilmiştir (Somayeh ve ark., 2018).

Furunkuloziste bulaşma, balıktan balığa ve yumurta yoluyla anaçtan yavruya olmaktadır (horizontal ve vertikal yolla). Balıkların mikropla bulaşık yemleri yemeleriyle bulaşma olabileceği gibi iç ve dış parazitlerin açmış oldukları portantrelerden solungaç veya vücuttaki diğer yaralardan da ileri gelebilir (URL-16, 2024).

Kontamine olmuş balık dokularının ve kontamine suyun derideki yırtık ve yaralara teması ya da kontamine balık ürünleri ve kontamine suyun sindirim yolu ile balıklar tarafından yem olarak tüketilmesi balıklarda çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara neden olmaktadır (URL-17, 2024).

*Gökkuşağı alabalıkları*'nın yüzgeçleri çatallı, gözün arka kısmına doğru ulaşan ağız açıklığı ve koyu yeşilden kahve yeşiline benzeyen bir rengi bulunmaktadır. Yan kısımları biraz daha açık ve kerin kısımları ise gümüş beyaz renge sahiptir. Bu balık ismini ise vücudunun yan kısmı boyunca uzanan ve gökkuşağını andıran kırmızı veya pembe renginden almaktadır. Baş kısımlarında ve vücudunun her iki yanında, sırtında, kuyruğunda ve yüzgeçlerinde çok sayıda siyah renkte küçük benekler bulunur (Tekelioğlu, 2005)

Çiftliklerdeki yavru alabalıklar ya da porsiyon boyundaki küçük alabalıkların fazla stoklanması, su kalitesinin pH'ı, sudaki amonyak ve nitrit gibi değerlerin düşük olması ve aynı zamanda su ısının ani değişimlerine bağlı olarak gelişen stres bu balıklarda çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır (Balta, 2020)

### **1.5. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Genel Özellikleri**

*S. maltophilia*, gram negatif, fermentatif olmayan, katalaz pozitif ve oksidaz negatif bir bakteridir. Fırsatçı bir nozokomiyal patojendir ve onunla ilişkili enfeksiyonların çoklu

ilaca dirençli olması nedeniyle kontrol edilmesi zordur. Bu bakteri doğada yaygın olarak dağılmıştır ve insanlardan, hayvanlardan ve hastane ortamından izole edilmiştir (Divakan ve ark., 2023). *S. maltophilia* 'nın yapısında katalaz, esteraz, lipaz, musinaz ve hyaluronidaz gibi enzimler bulunur. Bu bakteri glikoz, laktoz, ksiloz ve maltoz gibi karbonhidratları kullanarak oksidatif enerji üretir. *S. maltophilia* bakterisi yapısında bulunan maltozu okside ettiği için “*Maltophilia*” ismini almaktadır (Taşçılar ve ark., 2020). Genel olarak düşük virülans organizması olarak kabul edilse de *S. maltophilia*, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konaklar arasında hastane ve toplum ortamlarında ortaya çıkan birçok ilaca dirençli fırsatçı bir patojendir (Valdezate ve ark., 2004). *S. maltophilia*, en yaygın olarak insanlarda solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilen, çevresel olarak küresel olarak ortaya çıkan bir gram-negatif MDRO (Çoklu İlaç Dirençli Organizma)'dur. İnsanlarda çeşitli ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (Hauben ve ark., 1999). *S. maltophilia*, bağışıklığı baskılanmış hastaları enfekte eden arketipik fırsatçı bir bakteridir (Brooke, 2012). *S. maltophilia*'nin doğal rezervuarı çevre, özellikle rizosfer ve tatlı sudur. *S. maltophilia* suşlarının genetik çeşitliliği iyi çalışılmıştır (Brooke, 2012, Valdezate ve ark., 2004). Bazıları diğerlerinden daha öldürücü olan farklı filogenetik grupların bir arada var olduğu hipotezi, moleküler yöntemlerin kullanıldığı ilk çalışmalardan ortaya çıkmıştır (Hauben ve ark., 1999; Minkwitz ve Berg 2001).

#### **1.5.1. *Stenotrophomonas maltophilia* 'nın sınıflandırılması**

*S. maltophilia* Xanthomonas suşları üzerinde yapılan geniş bir çalışmada, 295 fenotipik özelliğin analizi, 7 suşun *S. maltophilia* olarak tanımlanmasıyla sonuçlandı ve bu 7 suştan 2'si *Pseudomonas betle* ve *Pseudomonas hibiscicola*'nın tip suşlarıdır. *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). Bergey'in sistematik bakteriyolojik sınıflandırmasına göre *S. maltophilia*, Bacteria aleminin, Protobacteria bölümü, Gammoprotobacteria sınıfı, Xanthomonadales takımı,

Xanthomonadaceae ailesi, *Stenotrophomonas* cinsi içerisinde yer almaktadır (Palleroni, 2015).

### 1.6. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Morfolojisi

*S. maltophilia* bakterisi, ilk olarak 1943 yılında *Bacterium Bookeri*, daha sonra *Pseudomonas maltophilia*, daha sonra *Xanthomonas maltophilia* ve son olarak *Stenotrophomonas maltophilia* olarak sınıflandırılan çevresel bir organizmadır. Çubuk şeklinde ve birkaç polar flagella ile hareketli, gram negatif zorunlu bir aerobdur (Brooke, 2021). Standart mikrobiyoloji referans verileri şu anda *S. maltophilia*'nın bir oksidaz negatif bakteri olduğunu göstermektedir. Ancak son veriler, bazı *S. maltophilia* izolatlarının oksidaz pozitif olduğunu düşündürmektedir. *S. maltophilia* kolonileri düz, yuvarlak ve yeşildir, merkezi çevrede açık yeşil bir alana sahip zeytin yeşili bir merkez veya mavi-yeşil bir hal ile çevrili zeytin yeşili bir çevre alanı ile koyu yeşil bir merkez bulundurulur. *S. maltophilia*'nın koloni görünümü, beyaz veya renkli ancak daha sık gümüş renginde görünen *P. aeruginosa* veya küçük ve renksiz görünen *E. faecium* gibi diğer gram negatif bakterilerden kolaylıkla ayırt edilir (Hauben ve ark., 1999).

*S. maltophilia*, çevrede her yerde bulunan özellikle toprak ve bitki rizosferlerinde yayılış gösteren Gram-negatif Gammaproteobacteria'dır (Alavi ve ark., 2014). Bu nedenle *S. maltophilia*, biyoremediasyon, fitoremediasyon, organik bir bileşiğin bozunması, biyokontrol aktivitesi ve daha pek çok farklı biyoteknolojik proseste uygulanabilecek birçok özelliğe sahiptir (Pages ve ark., 2008; Roy, 2016). Biyoteknolojik uygulamalarına rağmen, bakteri yakın zamanda klinik ortamlara erişim sağlamak için yeniden gözden geçirildi ve böylece çok ilaca dirençli önemli bir küresel fırsatçı nozokomiyal patojen olarak kabul edilmiştir (Brooke ve ark., 2017). *S. maltophilia* bakteriyemi, endokardit, pnömoni, menenjit, göz enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, enterit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Senol, 2004; Abbott ve ark., 2011). İstilacı patojen, enfeksiyon oluşturmak için çeşitli virülans faktörleri üretebilmelidir ve bu büyük ölçüde çevresel koşullara ve düşman ortamdaki mikro besinlerin düzeyine bağlıdır. Bu gibi durumlarda, *S. maltophilia*'nın patojenitesini şu yollarla sergilediği bilinmektedir: Biyotik ve abiyotik yüzeylerde tutunmaya, oto-agregasyona, kolonizasyona katkıda bulunan pili/flagella/fimbrial/adezinler. Dış zar lipopolisakarit (LPS), biyofilm oluşumunda ve antibiyotiğe karşı direncin yanı sıra kompleman aracılı hücre öldürmede rol oynar.

Yayılabilir sinyal faktörü (DSF), motiliteye, hücre dışı enzim üretimine, LPS sentezine, mikro koloni oluşumuna ve antibiyotiklere ve ağır metal iyonlarına karşı toleransa aracılık eden çekirdek algılamada büyük bir rol oynar ve en son olarak proteazlar, lipazlar, esteraz, DNAaz, RNAaz ve fibrinolizin gibi hücre dışı enzimlerin üretimi. Genel olarak, bakterilerin çoğu, konakçı dokudan serbest olarak bulunmadığından demir hariç, hayatta kalmak için nitrojen, aminoasitler, nükleotidler, fosfatlar ve diğer inorganik iyonlar gibi tüm besin maddelerini alabilir (Looney, 2005; Abbott ve ark., 2011; Brooke, 2012).

### 1.7. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Isı Direnci

*S. maltophilia*, nonfermentatif, çomak şekilli, gram negatif bakteriler arasında yer alır. Uzunluğu 0,5-1,5 µm arasındadır. Spor oluşturmaz ve polar flagellaları sayesinde hareket ederler. Katı besi yerlerinde beyazdan soluk sarıya kadar değişen renklerde S tipli parlak koloniler oluşturabilirler. 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. 5 °C'nin altında ve 40 °C'nin üstünde üreme gözlenmez; optimal üreme sıcaklığı 35 °C'dir. (Tablo 1.6.) (Gastmeier ve ark., 2006).

**Tablo 1.6.** *Stenotrophomonas maltophilia*'nın ısı direnci (Tunçel, 2018)

|                    |       | <b>Reaksiyon</b> |
|--------------------|-------|------------------|
| <b>Üreme Isısı</b> | 5 °C  | -                |
|                    | 18 °C | +                |
|                    | 37 °C | +                |
| <b>Hareket</b>     | 18 °C | +                |
|                    | 37 °C | -                |

+: Reaksiyon var - : Reaksiyon yok

*S. maltophilia*, yeni ortaya çıkan bir hastane patojeni olduğundan ve profesyonel bir patojen olmadığından, flagella'nın etkisi tek başına enfeksiyon amaçlı olmayabilir. Örneğin, hastane ortamlarında ve hastalarda ve biyofilm formunda kullanılan ekipmanı bağladığında, flagella'nın aşağı regülasyonu ve dolayısıyla hareketlilik beklenir ve gereklidir. Benzer şekilde, vücut sıcaklığının yanı sıra diğer seçici kuvvetler de *S. maltophilia*'daki genlerin ekspresyonunu değiştirmede rol oynuyor olabilir. Bu, yaz aylarında görülen kuru/yüksek sıcaklıklarda ve yıl boyunca sıcaklık dalgalanmalarının olduğu toprak/su sakini olarak yaşam tarzında görülebilir. Dolayısıyla, insan vücudunun neden olmadığı bu tür sıcaklık değişiklikleri, aşağı regüle edilmiş enerji metabolizmasında görüldüğü gibi verimsiz olabilir ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi gibi ortaya çıkan ve nispeten daha az başarılı fırsatçı insan patojenleri olarak statüsünün nedenlerinden biri olabilir (Patil ve ark., 2021).

### **1.8. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Bulunduğu Yerler**

Klinik mikrobiyologlar, insanlarda hastalık nedeni olarak bulaşıcı mikrobiyal patojenleri tanımlamanın önemini uzun zamandır kabul etmektedirler. Klinik olmayan ortamlarda bulunan yeni MDRO'ların ortaya çıkması, toplumdan edinilmiş enfeksiyonların artan raporları ve bu patojenlerin klinik ortamda yayılması, bunların tümünün izlenmesi ihtiyacını yeterince vurgulamıştır (Brooke, 2012).

*S. maltophilia*, en yaygın olarak insanlarda solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilen, çevresel ve küresel olarak ortaya çıkan bir gram-negatif MDRO'dur. İnsanlarda çeşitli ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (Brooke, 2012). *S. maltophilia* oldukça virülen bir patojen değildir, ancak bakteriyemi hastalarında %14 ile %69 arasında değişen kaba ölüm oranları ile ilişkili önemli bir hastane patojeni olarak ortaya çıkmıştır. *S. maltophilia* ile ilişkili enfeksiyonların çeşitliliği *S. maltophilia* ile ilişkili enfeksiyonlar arasında (en yaygın olarak) solunum yolu enfeksiyonları ve KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının) akut alevlenmeleri yer alır. Ayrıca bakteriyemi biliyer sepsis; kemik ve eklemler, idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonları; endoftalmi, göz enfeksiyonları (keratit, sklerit ve dakriyosistit); endokardit ve menenjit bulunmaktadır. *S. maltophilia*, kanser hastalarında, özellikle obstrüktif akciğer kanseri olanlarda önemli bir patojendir (Rolston, 2009). *S. maltophilia* bir çevresel MDRO'dur. Hastane/klinik ortamının içinde ve dışında su ile ilişkili kaynaklardan izole edilmiştir. Toplum kökenli *S. maltophilia*

(hastaneye yatıştan 48 veya 72 saat önce meydana gelen enfeksiyonlar olarak tanımlanır) çocuk ve yetişkin hastalarda rapor edilmiştir ve bakteriyemi; solunum yolu, idrar yolu, yara/yumuşak doku enfeksiyonları neden olduğu tespit edilmiştir (Falagas ve ark., 2009). Bu *S. maltophilia* enfeksiyonlarına sahip hastaların çoğunda bir tür komorbidite (örn. KOAH, travma, santral venöz kateter, önceki antibiyotik kullanımı, malignite, hastaneye yatış, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu veya diğer immün baskılanma bulunması yaygın bir durumdur. *S. maltophilia*'nın önemli bir özelliği, plastiklere yapışma ve bakteriyel filmler (biyofilmler) oluşturma yeteneğidir. *S. maltophilia* intravenöz kanüllerde, protez cihazlarda, diş ünitesi su hatlarında ve nebulizörlerde kullanılan malzemelerin yüzeylerinde tespit edilmiştir (Metan ve ark., 2006).

*S. maltophilia* topraktan ve bitki köklerinden, hayvanlardan (Berg, 2009,2010; Jakobi ve ark.,; Muder ve ark., 2010), omurgasızlardan, su arıtma ve dağıtım sistemlerinden, geri kazanılmıştır. Atık su tesisleri, düdenler, göller, nehirler, akiferlerdeki kırık yüzeylerde biyofilmler, salatalar, diyaliz suyu örnekleri, musluk ve musluk sularında, şişelenmiş su, kontamine klorheksidin-setrimid topikal antiseptik, el yıkama sabunu, kontakt lens solüsyonları, buz makineleri ve lavabo giderleri gibi birçok yerde bulunur (Furuhata ve ark., 2010).

Çiltaş'ın 2000 yılında yayınlanan bir çalışmasında *S. maltophilia*'nın *Gökkuşaklı alabalıkları* üzerine etki ettiği semptomları: Anerji, anoreksi ve bir adet balıkta yüzme bozukluğu, önceki semptomlara ilaveten enjeksiyon bölgesinde hemoraji ve deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu olan balıkta tamamen dengesiz yüzme hareketleri ve asfiksi göze çarpmıştır. Enjeksiyon bölgesinde ve sağ dorsolateral bölgede sırt yüzgecinin hemen başlangıç hizasında hafif ödem, ventral, pektoral ve anüs yüzgeçlerinde hemorajiler, enjeksiyon bölgesindeki ve dorsolateral bölgedeki ödemde artış, ventral, pektoral ve anüs yüzgeçlerindeki hemorajilerde yoğunluk gözlenmiştir. İlerleyen günlerde semptomlara ilaveten enjeksiyon bölgesi civarında peteşiler oluşmuştur. Dermisteki peteşilerde azalma, kuyruk yüzgeçlerinin uç kısımlarında dejenerasyonlar ve yüzgeç yırtılmaları meydana gelmiştir. Peteşiler tamamen yok olduğu gözlenmiştir Anüste dışarı doğru çıkıntı oluşumu görülmüştür. Derideki ödem bölgesinde pullarda düzensizlik ve renkte açılma görülmüştür ve bazı balık ölümleri gerçekleşmiştir.

### 1.9. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Antibiyotik Direnci

Gram-negatif bakteriyel patojenler, çoklu ilaç direnci pompaları, antibiyotik direnç genlerini barındıran plazmitler ve antimikrobiyal direncin kazanılmasında rol oynayan çeşitli gen transfer mekanizmaları nedeniyle genellikle MDRO'lar oldukları için çok dikkat çekmiştir. *S. maltophilia* hastalarda, özellikle kistik fibrozlu (KF) veya kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan böyle bir MDRO'nun bir örneğidir. *S. maltophilia*'nın kuru yüzeylerde aylarca hayatta kaldığı rapor edilmiştir ve triklosan içeren kontamine antimikrobiyal el sabununda kalıcı ve büyüyebilir, bu da onu hastane personeli için önemli bir endişe konusu yapar (Kramer, 2006).

*S. maltophilia*'nın kinolonlara karşı direnci ile iki mekanizma ilişkilidir. Akıntı pompaları ve hem girdap hem de topoizomeraaz İntervenözü (IV) kinolonlardan koruyan kromozomsal olarak kodlanmış bir *qnr* geni vardır (*Smqnr*) (Sanchez, 2009). Diğer bakterilerin aksine, quinolone dirençli *S. maltophilia*'nın klinik izolatları tonomeromeraazlarda mutasyon göstermez (Valdezate, 2005). Bugüne kadar, kinolonlara karşı direnç içeren karakterize genetik belirleyiciler *smeDEF*, *smeIJK*, *smeABC*, *smeVWX* ve *Smqnr* genleridir. *Smqnr*, *qnr* ailesine aittir. *S. maltophilia*'da kinolonlara karşı alt düzey direnç ve içsel dirence katkıda bulunur (Sánchez, 2008; Shimizu, 2008; Sánchez ve Martínez, 2010). García-León ve arkadaşları *S. maltophilia*'daki kinolonlara karşı içsel ve edinilmiş direnç arasındaki etkileşimi detaylı olarak açığa çıkarmıştır. Çalışmaları, mutasyona dayalı antibiyotik direnci geliştirme kapasitesinin içsel resistome oldukça bağlı olduğunu göstermiştir. Bulguları, *S. maltophilia*'da edinilmiş quinolone direncinin en yaygın nedeninin, *smeDEF* efflux pompasının en önemli rolü oynadığı, efflux pompalarının aşırı üretim olduğunu göstermektedir (García-León, 2014). Buna ek olarak, García-León ve arkadaşları tarafından hazırlanan daha yeni bir rapor, *S. maltophilia*'nın klinik izolatlarında *smeVWX*'in aşırı ifadesinin üst düzey quinolone direnci ile ilişkili olduğunu doğruladı (García-León, 2015). *S. maltophilia*'nın direnç mekanizmalarından biri eflüks pompalarıdır. Bu eflüks pompalarının görev mekanizmalarından biri antimikrobiyaller de içinde bulunduğu istenmeyen maddeleri dışarı atmaktır. Bu eflüks pompası mekanizma ilk kez *smeDF* adıyla tanımlanmıştır. Bu pompaların görevlerinden biri de *S. maltophilia*'nın bazı antibiyotiklere karşı direnç oluşturmada sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (Alonso ve Martinez, 2000). Şimdiye kadar sadece bir MFS tipi efflux pompası olan *EmrCABsm* karakterize edilmiştir.

Antibiyotikler nalidixic asit ve eritromisin de dahil olmak üzere hidrofobik bileşiklerin ekstrüzyonunda yer almaktadır (Huang ve ark., 2013). *S. maltophilia*'daki aminoglikoza dirençli mekanizmalar öncelikle aminoglikozin değiştirici enzimleri ve efflux pompalarını içerir. Bugüne kadar bildirilen enzimler arasında AAC (6')-Iz (aminoglikosikol asetiltransfeaz), APH(3')-IIc (aminoglikosikol fosphotransfeaz) (Okazaki ve Avison, 2007) ve yakın zamanda Nepal'den bir MDR suşunda tanımlanan bir roman AAC(6')-Iak; smeABC, smeYZ, smeOP-TolCsm ve MacABCsm gibi Efflux pompaları yukarıda açıklandığı gibi dirençle ilişkilidir (Tada, 2014).

*S. maltophilia*, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), florokinolonlar, laktam antibiyotikler, makrolidler, sefalosporinler, aminoglikozitler, karbapenemler, kloramfenikol, tetrasiklinler ve polimiksinlerin de içinde bulunduğu birden fazla antibiyotiğe direnç göstermektedir. Sefepim, tikarsilin-klavulanat, seftazidim ve piperasilintazobaktam dahil olmak üzere -laktamlara karşı direnç katkıda bulunan düşük membran geçirgenliği ve kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç dirençli akış pompalarının, laktamazlar ve antibiyotik değiştirici enzimlerin tümü *S. maltophilia*'nın içsel antibiyotik direncine katkıda bulunmaktadır (Sánchez ve ark., 2009). *S. maltophilia*'nın içsel direncinin, insan olmayan doğal ortamlarda edinildiği ve yalnızca tıbbi/klinik ortamlarda antibiyotik kullanımına bağlı olmadığı öne sürülmüştür. *S. maltophilia* gibi çevresel olarak dirençli bakterilerin, zararlı bileşikleri (antibiyotikler dahil) detoksifiye etmek ve parçalamak için metabolik mekanizmalarını kullanmaları tavsiye edilmektedir. Bu bakterilerin kullandığı biyokimyasal yollar, antibiyotiklerin besin kaynağı olarak kullanılmasını sağlayabilir. Çevrenin antibiyotiklerle kontaminasyonu, antibiyotiğe dirençli bakterileri zenginleştirebilir ve diğer bakteriyel patojenler tarafından ilaç direncinin kazanılması için bir fırsat sağlayabilir (Cattoir ve ark., 2008). Antibiyotiklerin insan, veterinerlik ve tarımsal uygulamalarda kötüye kullanılması, kaçınılmaz olarak antibiyotik direncinin çevre boyunca yayılmasına yol açmıştır. Sentetik geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeler olarak sülfonamidler, çoğu gram pozitif bakterisine karşı önleyici aktiviteye sahiptir (Beheshti ve ark., 2018).

İlaç direnç mekanizmaları, antibiyotik direncinin plazmitler, transpozonlar, integronlar, integron benzeri elementler, İnsersiyon Elementi Ortak Bölge (ISCR) elementleri ve biyofilmler yoluyla yatay transferi ile elde edilir (Avison ve ark., 2001). Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, seyreltme ve disk difüzyon yöntemlerini kullanarak antimikrobiyal ajanların *S. maltophilia*'ya karşı test edilmesi için kılavuzlar



sağlar. *S. maltophilia* izolatları, farklı sıcaklıklarda (örn. 30 °C ve 37 °C, direnç tipik olarak 37 °C'de gözlenir) test edildiğinde aminoglikozitlere karşı antimikrobiyal duyarlılıkta farklılıklar gösterir. 24 saat ve 48 saat inkübasyondan sonraki gözlemlerde *S. maltophilia* için direnç oranlarındaki farklılıklar da olduğu bilinmektedir. TMP/SMX, siprofloksasin, seftazidim, sefepim, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam önemli farklılıklar göstermiştir. Şu anda, antimikrobiyal ajan testi için dünya çapında standartlaştırılmış bir kılavuz bulunmadığını bilmek önemlidir. Sonuç olarak, antimikrobiyal ajan direncine atanan MİK (Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri, farklı ülkeler tarafından kullanılan standartlara göre değişir (örn. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi ve Avrupa Kemoterapi için Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı tarafından onaylananlar) (Jones, 2010). Bu gözlem, *S. maltophilia* izolatlarının duyarlılık testini değerlendirmek için farklı yöntemler kullanıldıktan sonra elde edilen sonuçlardaki farklılıklara ilişkin raporlarla birleştğinde, kolaylaştıracak küresel standart kılavuzların oluşturulması gereğini vurgulamaktadır (Gülmez ve ark., 2010).

$\beta$ -laktam antibiyotikler, sefalosporinler, makrolidler, aminoglikozitler ve karbapenemler de dahil olmak üzere çoğu antibiyotiğe karşı geniş direnci nedeniyle *S. maltophilia*'ya bağlı enfeksiyonlar için sınırlı antimikrobiyal seçenekler vardır. Duyarlılık için bu bakterinin kırılma noktaları sadece ticarcillin/clavulanate, ceftazidime, minocycline, levofloksasin, TMP/SMX ve kloramfenikol antibiyotikleri kullanılabilir. TMP/SMX, *S. maltophilia*'ya karşı en etkili antimikrobiyal ajan olmaya devam etmektedir ve genel duyarlılık oranı %90'dan yüksektir (Falagas, 2008). Yapılan bir çalışmada, birkaç Avrupa ülkesinde fermentör olmayanlara karşı mevcut alternatif bir sülfonamid/trimethoprim kombinasyonu olan sulfametrole/trimethoprim'in etkinliğini araştırıldı (*S. maltophilia* dahil) ve alternatif kombinasyonun aktivitesinin TMP/SMX'inkine benzer olduğu bulunmuştur (Livermore ve ark., 2014). Sularda oluşan kirlilik, su niteliğinde düşme, maksimum yoğunlukta yetiştirme, istikrarsız beslenme vb. sebepler balıklarda hastalık sorunlarını meydana getirmektedir. Balıklarda oluşan bakteri kökenli hastalıkları gözden geçirmek gayesiyle değişik antibiyotikler su veya yeme katılarak kullanılmaktadır. Tüketilen antibiyotiklerin fazlası ve bıraktıkları kalıntılar civardaki sedimentte yığılmaktadır. Sedimentteki yığılmalar bakterilerde selektör tesir meydana getirerek ortamdaki antibiyotiklere direnç gösteren bakterilerin çoğalmasına sebep olduğu görülmektedir. Antibiyotiğe direnç gösteren genin sucul ortamlarda var olan başka bakteri çeşitlerine nakledilme ihtimalide vardır. Antibiyotik kaynaklı direnç

genlerinin insan ve hayvan patojenlerine de geçebildiği görülmektedir. Balık yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin bir ve birden fazla antibiyotiğe aynı anda direnç kazandığı balık çiftliklerinde ve çevresindeki sucul bölgelerde gözlenmiştir. Tüketilen antibiyotiklerin fazlası ve antibiyotik kalıntısı civardaki sedimentte yığılmaktadır. Oluşan yığılımlar bakterilerde seçici etki oluşturarak bölgedeki antibiyotiklere dirençli bakterilerin fazlalaşmasına sebep olmaktadır. Antibiyotiğe direnç geninin sucul bölgede var olan başka bakteri çeşitlerine aktarılma sorunu söz konusudur. Ek olarak, antibiyotiğe direnç geni insan ve hayvan patojenlerine de aktarılabilmektedir (Jalal ve ark., 2012). *S. maltophilia*'nın tedavisinde bakterinin duyarlılığından dolayı birinci sırada tercih edilen TMP/SMX antibiyotiğine zamanla direnç kazanması ve oluşan duyarlılık bu antibiyotığın yan etkileri olan böbrek yetmezliği, kemik iliği depresyonu oluşması nedeni ile alternatif ilaçlara gereksinim duyulmaktadır (Taşçılar ve ark., 2020). Çoklu ilaç akış pompaları ve dış zarın düşük geçirgenliği, *S. maltophilia*'nın içsel antibiyotik direncinin ana belirleyicileridir (Nicodemo ve Paez, 2007; Meyer ve ark., 2006). Ko-trimoksazol direnci, sul1 (Sulfonamid Rezistanlık Geni) taşıyan sınıf 1 integronlara ve sul2 taşıyan ISCR elemanlarına bağlanmıştır. Tayvan'da 2003 yılında toplanan izolatlar, %21'lik bir sınıf 1 integron taşıma oranı gösterdi (Chang ve ark., 2007). Sul genlerinin sınıf 1 integronlar ve ISCR elemanları yoluyla mobilizasyonu, ko-trimoksazol kullanımının artmasıyla muhtemelen artacaktır (Toleman ve ark., 2007; Toleman ve ark., 2006). Klinik deneyim, tedavi sırasında ko-trimoksazol direncinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir, ancak bu sık görülen bir olay gibi görünmemektedir (San Gabriel ve ark., 2004; Garrison ve ark., 1996).

#### **1.10. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Konak Hücreleri**

Dünya Sağlık Örgütü son zamanlarda *S. maltophilia*'yı hastane ortamlarının önde gelen MDRO'lardan biri olarak sınıflandırmıştır (Brooke, 2014). *S. maltophilia* suyla taşınan bir organizmadır ve bu bakteriye maruz kalma hem klinik ortamın içinde hem de dışında gerçekleşebilir. Sağlık bakım ortamında, *S. maltophilia*, DCU (dişçi koltuğu ünitelerinde) (O'Donnell ve ark., 2005) kontamine endoskoplar (Kovaleva ve ark., 2010) ve musluk suyu dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan izole edilmiştir. *S. maltophilia* ile kontamine santral venöz kateterler ve musluk suyu, nötrofenili hastalarda kutanöz ve yumuşak doku enfeksiyonlarında rol oynamaktadır (Brooke, 2014).

Hemodiyaliz uygulanan hastalar, kontamine diyaliz makinesi üniteleri yoluyla bakteriyel patojenler veya endotoksinler tarafından enfekte olabilir. *S. maltophilia* izolatları hemodiyalizat, musluk suyu ve arıtılmış su örneklerinden elde edilmiştir. Suyun muameleleri yumuşatıcılar ve kum filtreleri, ters ozmoz, bakteri filtrasyonu, UV'ye (Ultra Viyol) maruz kalma, deiyonizasyon ve çift ters ozmoz içeriyordu. Birkaç *S. maltophilia* izolatu yeni nesil sefalosporinlere direnç göstermiştir (sırasıyla izolatların %37 ve %58'i seftazidime ve sefepime dirençliydi). Bu gözlemler, arıtılmamış suyu, arıtılmış suyu ve diyalizatı *S. maltophilia* varlığı açısından taramak için kalite kontrol ve güvence önlemlerine duyulan ihtiyacı göstermektedir. Bu örneklerin izlenmesi, diyaliz makinesi ünitelerinin daha etkili dezenfeksiyonuna yol açmalıdır (Arvanitidou ve ark., 2003).

### **1.11. *Stenotrophomonas maltophilia*'nin Enfekte Ettiği Canlı Türleri**

Çevresel fırsatçı bakterilerle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, hayvanlar; insanlarda giderek artan ve virülans etkenlere sahip alt popülasyonların seçilmesine onay vermek ve onları desteklemek amacıyla vektör konakçılar görevi üstlenebilirler. Buna örnek olarak omurgasızlar veya rizosfer mikroorganizmaları gibi bakteriyel evrime şekil veren sığınak organizmaları ile bakteriyel etkileşimlerle, meydana çıkan fırsatçı patojenler için inkübatör görevi üstlenebilirler (Aujoulat ve ark., 2012). Sürüngenler, balıklar ve memelilerinde içinde bulunduğu birçok hayvanda *S. maltophilia* tespit edilmiştir; kolonizasyonla veya adenit, apse veya solunum yolu enfeksiyonları gibi gerçek enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Brooke, 2012). Son zamanlarda köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, köpeklerin kısırlığından *S. maltophilia*'nin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (Domosławska ve ark., 2017). Atlarda yapılan çalışmalarda kronik öksürük bağlamında tespit edilen ve yedi alt solunum yolu enfeksiyonlarından *S. maltophilia*'nin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. *S. maltophilia*'nin insanların solunum yolu enfeksiyonlarında en sık görülen bakterilerden biri olduğu; KF ve immün sistemi baskılanmış hastalarda hem akut hem de kronik enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Bazı hayvan suşlarının incelenmesi, daha önce tavsiye edildiği gibi, bazı dış görünüş özelliklerinin ya da bazı solunum yolu enfeksiyonu çeşitlerine ayrılmış genetik bir planın karakterize edilmesine de katkı sağlayabilir (Coenye ve ark., 2004). *S. maltophilia*'daki yüksek genetik çeşitliliğe hitap eden sıradan MLST'ye (Multilocus Sekans Tiplemesi) ek olarak, genogrupların tanımı, insan ve çevresel kökenlerden suşları bir araya getiren veya

birbirinden ayıran filogenetik bir organizasyonun çizilmesine neden olmuştur (Gherardi ve ark., 2015).

*S. maltophilia* ile ilgili son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, *S. maltophilia*'nın aynı zamanda topluluklarda ortaya çıkan fırsatçı bir patojen olduğunu göstermiştir (Falagas ve ark., 2009; Chang ve ark., 2014). *S. maltophilia* ile enfekte olan ve gelen hastaların histolojik ve patolojik incelemeleri sonucunda bu hastaların ince bağırsaklarında, akciğerlerinde ve atar damarlarında ciddi lezyonlara yol açan hemorajik belirtilerin ortaya çıkması sonucu (Windhorst ve ark., 2002) Stm Pr1 geni tarafından kodlanan proteaz enziminin fibronektin, kollajen ve fibrinojen proteinlerini parçaladığını ve lokal doku hasarların yanında ve hemorajik doku hasarlarına yol görülmüştür. Çevrede ve kliniklerde izole edilen 52 bakterinin tamamının proteaz ve elastaz ürettiği; DNAaz, lipaz ve fibrinolizinin çevreden elde edilen örneklerde 20 °C'de sentezlendiği görülürken klinik örneklerde ise bu enzimlerin genellikle 37 °C'de sentezlendiği ortaya konulmuştur (Todd ve ark., 1992). Yabancı cisim yüzeyleri başta olmak üzere hava yolu epiteline yapışan ve bundan sorumlu olan bu gen SMF-1'in (Spesifik Fimbria) en ideal sıcaklığının 37 °C civarında olduğu saptanmıştır (Waters ve ark., 2007). *S. maltophilia* insanların bağırsaklarında yaşayan bazı bakteriler gibi kalıcı flora oluşturmaz ancak çevrede yaygın olarak bulunduğu için direkt temas ile hastane ortamında bulunan insan geçici florasına yerleşerek başta solunum yolu ve gastrointestinal sistem florasında gözlenebilir (Looney ve ark., 2009).

Yumuşak doku ve deri gibi toplum kaynaklı enfeksiyonlar risk faktörü olarak bildirilmekle beraber çevreyle temas da kaynak olarak gösterilmektedir (Brooke, 2012). Nozokomiyal enfeksiyonlarda ise kaynak-bulaş rotasını tam anlamıyla tespit edebilmek için biyotiplendirme, pulse-field jel elektroforezi, serotiplendirme, ribotiplendirme, piroliz kütle spektrometresi ve RAPD (Random Amplifiye Polimorfik DNA Analizi) yöntemleri kullanılarak hastane suları, dezenfektan işlemlerinde kullanılan solüsyonlar ve yapılan bir çalışmada da sağlık personeli elleri patojen bakteri kaynağı olarak gösterilmiştir (Senol, 2004). Hastane ortamlarında izole edilen örnekler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, saptanan örnekler arasında genetik heterojeniteye sahip enfekte olmuş hastaların hastaneye geldiklerinde ve geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmaları sonucu ise bakterinin aşırı bir çoğalmaya geçerek enfeksiyon veya kültür edilebilir kolonizasyonun geliştiğini düşündürmüştür (Nyc ve Matejkova, 2010).

## 1.12. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın İnsanlarda Neden Olduğu Hastalıklar

### 1.12.1. Kistik fibrozis

*S. maltophilia*, KF hastalarından alınan solunum örneklerinde *P. aeruginosa* ile birlikte kültürlenmiştir. KF hastalarından alınan öksürükle oluşturulan aerosoller, *S. maltophilia*'nın hava yoluyla bulaşmasını sağlama potansiyeline sahiptir (Wainwright ve ark., 2009). Ribotipleme, PFGE (Darbeli Alan Jel Elektroforezi), RAPD ve enterobakteriyel tekrarlayan intergenik konsensüs sekansı-PZR (ERIC-PZR) dahil olmak üzere moleküler analizler, *S. maltophilia* izolatları arasında önemli ölçüde heterojenlik ortaya koymuştur. *S. maltophilia* klinik izolatları, çevresel izolatlardan daha yüksek bir mutasyon oranına sahiptir, bu da klinik izolatların, örneğin KF hastalarının akciğerlerinin farklı alanlarındaki yerel ortamlarına adapte olduklarını düşündürür. *S. maltophilia* suşları tarafından antibiyotik direnç geni ediniminin çevrede meydana geldiği ve suşların klinik ortama erişim sağladıktan sonra gen(ler)i koruduğu öne sürülmüştür (Berg ve ark, 2005). Bu gözlemler, rapor edilen *S. maltophilia* vakalarının, antibiyotik direncinin ortaya çıkışının ve yayılmasının; hastane ortamındaki ve dışındaki kaynaklardan *S. maltophilia* izolatlarının tanımlanmasının ve mevcutlarının izlenmesine devam edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Kovaleva ve ark., 2010).

### 1.12.2. Hemorajik pnömoni

1990'ların sonlarından bu yana, *S. maltophilia* fırsatçı enfeksiyona neden olan en yaygın fermente olmayan gram negatif basillerden biri haline geldi. Kemoterapiye bağlı nütropeni veya immün yetmezlik nedeniyle hematolojik hastalıkları olan hastalar *S. maltophilia* pnömonisi veya sepsis için en riskli adaydır. Geniş spektrumlu antibiyotiklere sık maruz kalma ve santral venöz kateterin uzun süreli yerleştirilmesi *S. maltophilia* enfeksiyonu riskini daha da artırır. En şiddetli *S. maltophilia* enfeksiyonlarından biri hemorajik pnömonidir. Bu tip enfeksiyonlar, akut solunum yetmezliğine ve pulmoner alveoler kanamasına yol açarak çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Ayrıca, *S. maltophilia*,  $\beta$ -laktamlar ve aminoglikozitler gibi geleneksel antibiyotiklere ve daha yakın zamanda kotrimoksazol ve kinolonlara karşı artan kazanılmış dirençlere karşı yüksek düzeyde bir içsel direnç sergiler. Kemoterapi görmüş hematolojik hastalığı olan hastalarda enfeksiyonlar

ciddi olma eğilimindedir ve bazen şiddetli nötropeni ve immünosupresyon nedeniyle yaşamı tehdit eder. Bununla birlikte, geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlı ve tam olarak uygulanmasını öneren ateşli nötropeni için standart kılavuzun (Freifeld ve ark., 2011) geliştirilmesinden bu yana enfeksiyona bağlı ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır (Fujita, 2011). Ne yazık ki bu tür antibiyotiklerin kullanımı sonucunda çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve mikrobiyal yer değiştirmenin ortaya çıkması son yıllarda hematolojik hastalıkların tedavisinde yeni bir sorun haline gelmiştir (Bow, 2011; Chen ve ark., 2015). *S. maltophilia* enfeksiyonu bu ciddi mikrobiyal ikamelerden biridir. Bu enfeksiyon çoklu ilaç direncine ve yüksek ölüm oranına sahiptir (Abbott ve ark., 2011).

1990'ların sonlarından bu yana, *S. maltophilia*, tümü fırsatçı enfeksiyona neden olan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Serratia marcescens*'e benzer şekilde en yaygın basillerden biri haline gelmiştir (Rolston ve ark., 2005). *S. maltophilia*, fermente etmeyen bir gram-negatif basildir ve çevrede yaygın olarak dağılmıştır (Hoefel ve ark. 2005; Cervia ve ark., 2008). *S. maltophilia* genellikle zayıflatılmış bir basil olmasına rağmen, bağışıklığı baskılanmış bireyler için belirgin patojenite sergiler, pnömoni ve sepsis ve nispeten idrar yolları, endokardit, cilt enfeksiyonları ve menenjitte neden olur (Safdar ve Rolston, 2007; Vartivarian, 1996; Papadakis ve ark., 1997). *S. maltophilia*, proliferasyonu sırasında ince kan damarlarına zarar verdiği düşünülen bir proteaz üretir (Windhorst ve ark., 2002). Bu nedenle en şiddetli *S. maltophilia* enfeksiyonlarından biri hemorajik pnömonidir. Bu tip enfeksiyon genellikle ölümcüldür çünkü pulmoner alveollerdeki kanama akut solunum yetmezliğine yol açar (Takahashi ve ark., 2011; Araoka ve ark., 2012).

Böbrek nakli gerçekleştirilen hastalarda yapılan bir çalışmaya göre hastanede yatış süresi uzamış ve pnömoni oluşturan 120 hasta üzerine çalışma yapılmış ve bu hastalarda, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* gibi bakteriler tespit edilmiştir. Bu hastalarada *S. maltophilia*'ya bağlı pnömoni görülen 16 hastanın 12'sinde (%66,7) ölüm görülmüştür (Wakino ve ark., 2009).

### **1.12.3. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar**

*S. maltophilia* gelişen tıp teknolojisi ve tedavideki iyileşmelerin artmasına bağlı olarak yaşam süresinin artması, bazı hastalıklarda yoğun olarak uygulanan terapiler, hasta yoğunluğu ve bazı invazif girişimlerden kaynaklı başta yoğun bakım, onkoloji ve

hematoloji ünitelerinde dikkat çeken bir hastane patojeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Looney ve ark., 2009). Yapılan çalışmalar sonucunda nozokomiyal olarak elde edilen ve en sık olarak karşımıza çıkan üçüncü nonfermentatif gram negatif bakteri, Amerika’da hasta popülasyonları içinde en göze çarpan 15 patojen bakteri arasında ve Almanya’da yapılan çalışmalarda ise YBÜ’lerinde en önemli 13 patojen bakteri arasında gösterilmiştir (Brooke, 2012).

*S. maltophilia* daha çok nozokomiyal pnömoni ve dolaşım sistemi yolu ile enfeksiyonlara neden olan bir patojen bakteridir (Looney ve ark., 2009; Senol, 2004). Nozokomiyal pnömonide mekanik ventilatör olarak KOAH ve KF; dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ise intravasküler kateter majör risk faktörlerini meydana getirirken, bunun dışındaki farklı hastalıklar ise bu iki enfeksiyona için zemin hazırlamaktadır (Nyc ve Matejkova, 2010). Bakteriyemi ve pnömoni dışında nispeten daha az rastlanan üriner sistem, yumuşak doku, kalp kapakçıkları, göz, osteoartiküler enfeksiyonlar ve menenjit gibi hastalıklar *S. maltophilia* tarafından oluşturulabilen enfeksiyonlardır (Brooke, 2012). *S. maltophilia*’ya bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlarda mortalite oranı olarak gösterilecek çalışmaların oranı az olarak gösterilmiş olup Falagas ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada %37,5 Senol ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada ise diğer nozokomiyal bakterilere yakın bir oran olan %26,7 oranını ortaya koymuşlardır.

#### **1.12.4. Yoğun bakım ünitelerinde *Stenotrophomonas maltophilia***

*S. maltophilia*, solunum yolu enfeksiyonları, kan akımı enfeksiyonları ve daha az yaygın olarak cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, endoftalmitis, endokardit ve menenjit dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlara neden olur (Falagas ve ark., 2009; Looney, 2009). *S. maltophilia* hastane kaynaklı enfeksiyonların insidansı, özellikle bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonunda artmaktadır ve toplum kökenli *S. maltophilia* vakaları da bildirilmiştir. *S. maltophilia* enfeksiyonları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ortaya çıkabilir. *S. maltophilia*’nın duyarlı bireylere bulaşması, kaynakla doğrudan temas yoluyla gerçekleşebilir. YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesinde) sağlık personelinin ellerinden hastane kaynaklı *S. maltophilia* enfeksiyonunu bulaştırdığı bilinmektedir (Schable ve ark., 1991). Birkaç farklı ülkedeki hastaneler, *S. maltophilia*’ya bağlı enfeksiyonlarda sürveyans yapmaktadır (Millar ve ark., 2009). 1993 ila 2004 yılları arasında yoğun bakım

ünitesindeki hasta enfeksiyonlarına ilişkin bir ABD çoklu hastane çalışması, *S. maltophilia*'nın en sık geri kazanılan 11 organizma arasında olduğunu bildirmiştir (toplam 74.394 gram-negatif basil izolatının %4,3'ü) (Lockhart ve ark., 2007). 1993 ile 2003 yılları arasında Kuzey Tayvan'daki bir tıp merkezinde yetişkin hastalarda bakteriyemi üzerine yapılan bir çalışma, *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalarda mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin yoğun bakımda kalış, CVC (Santral Venöz Kateter) kullanımını ve mekanik ventilasyon içerdiğini bildirmiştir. 1993 ile 2003 arasında, Tayvan'daki bir üniversite hastanesindeki bakteriyemik pediatrik hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, *S. maltophilia* bakteriyemili hastalarda mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin maligniteyi ve etkili antibiyotik tedavisinin olmaması, santral venöz kateterin çıkarılmamasını içerdiğini göstermiştir. 1993 ile 2003 yılları arasında Tayvan'da iki hastane ve bir tıp merkezinde *S. maltophilia* bakteriyemisi olan yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir araştırma, trombositopeni ve *S. maltophilia* şokunu mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamıştır (Wu ve ark., 2006).

1997 ile 2008 yılları arasında SENTRY (Uygulama, İzleme ve Hata Takip Yazılımı) Antimikrobiyal Sürveyans Programında elde edilen veriler, 2004 ile 2008 yılları arasında hastanede yatan pnömoni hastalarında *S. maltophilia*'nın %3,1'lik bir iyileşme oranını ortaya koydu ve bölgesel iyileşme oranları ABD için %3,3 Avrupa için %3,2 ve Latin Amerika için %2,3 olduğu tespit edilmiştir. 1985 ile 2005 yılları arasında yetişkin KF hastaları üzerinde yapılan bir İngiliz çalışmada, solunum yollarında *S. maltophilia* barındıran hastaların oranı çalışma süresi boyunca %1'den %4'e yükselmiştir ve 16 yaşındaki hastalarda daha yüksek olmuştur. SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programında pediatrik hasta izolatları arasında *S. maltophilia*, Avrupa'dan değil, Kuzey Amerika ve Latin Amerka'dan izole edilen ilk 15 patojen arasında yer almıştır. Alman yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal kullanım ve antimikrobiyal direnç sürveyansı, *S. maltophilia*'yı hastane enfeksiyonlarıyla ilişkili en önemli 13 organizmadan biri olarak göstermiştir; 2003'ten 2004'e kadar olan verilerin çok değişkenli analizleri, karbapenem kullanımının ve 12 yataklı bir YBÜ'de bulunmanın *S. maltophilia* enfeksiyonu için risk faktörleri olduğunu göstermiştir (Jones, 2010).



#### 1.12.5. Bakteriyemi

Bakteriyemi *S. maltophilia*'nın en sık olarak ortaya çıkarttığı ikinci klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (Adjidé, 2010). Bu bakteri YBÜ, hematolojikolojik klinikleri ve yanık ünitelerinde daha sık görülen patojen bakterilerden biridir (Looney ve ark., 2009; Senol, 2004). Bu bakterinin en büyük bulaş yolu başta santral kateter olmak üzere, %13,4-45,7 oranında ise bulaş yolu kaynağına ulaşamamıştır. Kaynağı tespit edilemeyen hastaların çoğunda malignite ve santral kateter veya verilen kemoterapilere bağlı nütropeni, mukozal hasarı olduğu göz önüne alındığında kateter translokasyonunun kaynak olduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber solunum sistemi, yumuşak doku, karın içi ve üriner sistem daha az görülen kaynak olarak karşımıza çıkmaktadır (Looney ve ark., 2009; Hotta ve ark., 2014; Sumida ve ark., 2015; Araoka ve ark., 2010). *S. maltophilia* tek başına ya da polimikrobiyal olarak bakteriyemiye neden olabilir. Kaba mortalite oranı olarak %21-69 arasında değişken bir durum gösterirken; bu duruma uygun görülen mortalite oranı %12,5-41 olarak bildirilmiştir (Falagas, 2009; Senol, 2002; Paez ve Costa, 2008).

#### 1.12.6. Yumuşak doku enfeksiyonları

Yumuşak doku enfeksiyonları *S. maltophilia*'da nadiren görülsede maligniteli hastalarda yayılabilir selülit, kas iltihabı, primer selülit, ektima gangrenozum ve ikincil bakteriyemi şeklinde ortaya çıkar. Doku bütünlüğü bozulmuş ciltlerde ya da sağlıklı deride de görülürken bulaş yolunun musluk suları ve toprak olduğu tahmin edilmektedir (Muder, 2007).

#### 1.13. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Bitkilerde Sebep Olduğu Hastalıklar

*S. maltophilia* kemoorganotropik; doğada toprak, su ve özellikle bitki kökleri gibi birçok çoğu yerde yaygın olarak tespit edilen patojen bir bakteridir. Bunun dışında da *S. maltophilia* birden fazla çevrede hatta Antarktika (Vazquez ve ark., 1995) kıtasının içinde bulunduğu farklı bölgelerde tespit edilen bir patojendir. *S. maltophilia* toprak çeşitlerinin büyük bir kısmında (Fenton ve ark., 1973; Debette, 1977; Bollet ve ark., 1995) ve birçok bitki çeşidinde de izole edilmiştir. *S. maltophilia*'nın tespit edildiği bitki çeşitleri arasında

şeker kamışı, çimen ve palmiye (Juhnke ve Des Jardin 1989), buğday (Juhnke ve ark. 1987), fasulye, muz, tütün, pamuk (Hugh, 1980), çeltik tarlası (Komagata ve ark. 1974), narenciyeler (Abussaud ve Mahawreh 1994), orkide (Wilkinson ve ark. 1994), zambak (Belcour ve ark., 1993) ve depolanmış kereste (Dutkiewicz ve ark., 1992) gibi birçok bitki bulunur. *S. maltophilia* lahana, hardal, kolza, mısır ve pancar gibi bazı hasadı yapılan bitkilerin kök kısımlarında diğer pseudomonadlara göre daha fazla rastlanan bir bakteridir (Bottone ve ark., 1994).

#### **1.14. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın Hayvanlarda Sebep Olduğu Hastalıklar**

*S. maltophilia* 'nın insanlarda görülme sıklığı, hayvanlarda görülme sıklığından daha fazladır. Yapılan literatür çalışmalarında bu bakterinin hayvanlarda nadiren görülen bir patojen olduğu tespit edilmiştir. Umman keçileri üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya çıkan lenfadenitis olgularının *S. maltophilia* ile olan bağlantılarını incelemiş ve bu inceleme sonucunda keçilerin lenf nodüllerinden izole patojen bakterilerin büyük çoğunluğunun *S. maltophilia* izolatları olduğunu tespit etmişlerdir (Johnson ve ark., 2003). Köpeklerin diz eklemine oluşan artrit bulgularında, sinoviyal sıvısında çevrede bulunan bakterilerin bulunması bu hastalığın meydana gelmesinde rol aldığı tespit edilmiştir. Elde edilen biyopsilerde en sık tespit edilen bakterilerden birinin *S. maltophilia* olduğu tespit edilmiştir (Muir ve ark., 2007). Yapılan başka başka bir çalışmada, artritisten etkilenen köpeklerde bakteriye ait genetik materyalin varlığının mevsimsel olarak değişimine etkileri incelemiş ve yapılan bu araştırmalarda *S. Maltophilia*'nın tespiti için PZR yöntemini kullanarak daha önce yapılan çalışmalarına benzer sonuçlara ulaşmışlardır (Muir ve ark., 2007). Albini ve ark., (2009), 2005 ile 2007 yılları arasında yaptıkları iki yıllık çalışmalarında 100'den fazla köpek, at ve kediden elde ettikleri değişik sayılardaki trakeobronşiyal yıkantı, nazal svab ve enfekte olmuş yaralardan az miktarda da olsa *S. maltophilia* izole etmeyi başarmışlardır.

Winther ve ark., (2010), kronik öksürük rahatsızlığı gösteren 7 at üzerine uyguladıkları endoskopik muayene ile alt trake bölgelerinden elde edilen mukopurulent eksudattan *S. maltophilia* bakterisini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bielanski ve ark., (2003), sıvı nitrojen tanklarında muhafaza edilen embriyo ve sperma örneklerinin mikrobiyolojik florasında yaptıkları incelemelerde en çok tespit edilen bakterinin *S.*

*maltothilia* olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda invitro olarak *S. maltothilia*'nın fertilizasyonu ve embriyonik gelişimi baskıladığını bildirmişlerdir. Althouse ve Lu (2005)'nın, üzerinde çalışma yaptıkları 250 domuzun spermasında elde edilen bakteri kontaminasyonu içerisinde *S. maltothilia*'nın en fazla rastlanan ikinci bakteri olduğunu bildirmişlerdir.

*S. maltothilia* nceki yıllarda veteriner hekimler tarafından genel olarak birincil patojen olarak değerlendirilirken, günümüzde doğal çevrelerde görülmesi ve antibiyotiklere direnç göstermesi bu bakterinin sekonder veya primer infeksiyonlarla önem kazanmasına yol açmıştır. *S. maltothilia*, donmuş tavşan dışkısında (Hugh ve Ryschenkow, 1961), kertenkele, kurbağa, balık, gibi suda yaşayan hayvanlarda (Hugh ve Gilardi, 1980) ve laboratuvar ortamlarında bulunan hayvanların mide-bağırsak gibi organlarında izole edilmiştir (Fritz ve ark, 1996). Bu bakteriye aynı zamanda donmuş balık (Hugh ve Ryschenkow, 1961), süt (Juffs, 1973), kanatlı hayvanların yumurtalarında (Zhong, 1990) ve kuzu karkası (Sierra ve ark., 1995) gibi gıda maddelerinin içinde de rastlanmıştır. Ben-Gigirey ve ark. (2002), beyaz ton balıklarında (*Thunnus alalunga*) dot-blot hibridizasyon yöntemini kullanarak *S. maltothilia* tespit etmişlerdir (elikel, 2011).

Dünya nüfusunun artmasına bağlı olarak su ürünleri kültürünün de hızlıca artmasına paralel olan balık hastalıklarında da artış görülmektedir. Bu duruma bağlı olarak balıklarda büyük kayıplar görülmektedir (Snieszko, 1972). Balık kültürü işletmelerinin çeşitli kısımlarında birçok hastalıklar görülmektedir. Bu hastalıkların nedeni fungal, bakteriyel, viral, parazitlerden kaynaklandığı gibi, çevresel faktörler, genetik bozukluklar ve beslemeye bağlı hatalarından da kaynaklanabilmektedir. Balık türlerinde enfeksiyonlara neden olan birçok patojen bakteri türü bulunmaktadır. Literatüre kazandırılan yeni kaynaklara bakıldığında bu patojen bakterilerin her geçen gün sayılarının arttığı görülmektedir (iltaş, 2000). Patojen zellikleri araştırılan bakterilerin virulans kabiliyetleri, balıkların cinsi, yaşı, beslenme biçimleri ve çevresel koşullara bağlı olarak değişik tarzda hastalık tabloları sergileyebilmektedirler (Evelyn, 1996).

### **1.15. *Stenotrophomonas maltothilia* ve Virlans Genleri**

Sıcaklık, bir memeli patojeninin sıcakkanlı konağına girdikten sonra virlans özelliğini düzenlemek için kullandığı önemli sinyallerden biridir. Buna karşılık, balık, yumuşakçalar ve amfibiler gibi bitkilerin ve ektotermik konakların patojenlerinde, düşük

sıcaklıklarda virölans gen ekspresyonu yükselir, bu da sıcaklığın bakteriyel patogeneze ve virölans koordinasyonunda bir rolü olduğunu düşündürür (Shapiro ve Cowen, 2012). Yakın zamanda keşfedilen RNA (Ribo Nükleik Asit) termometreleri, bakterilerde bu tür dış sıcaklık streslerine yanıt vermek için ilginç bir araçtır. Bunlar, izin vermeyen sıcaklıklarda genlerin translasyon başlangıcını bloke eden, virölansla ilişkili özelliklerin ifadesinden sorumlu düzenleyici proteinleri belirten transkriptlerin 5'UTR bölgelerinde oluşturulan RNA yapılarıdır (Kortmann ve Narberhaus, 2012).

*S. maltophilia*'da bulunan virölans faktörleri, hücre ilişkili ve hücre dışı olmak üzere ikiye ayrılır. Virölans faktörleri, bakteri hücreleri tarafından üretilen ve genellikle konakçıya zarar veren yapılar veya moleküllerdir. Adhezyonu artırır, kolonizasyon ve ökaryotik hücrelere invazyonu kolaylaştırır, konak immün yanıtlarından kaçır ve gerekli besinleri sağlar (Casadevall ve Pirofski, 2009). Hücre ilişkili virölans faktörleri lipopolisakkarit, pilus yapısında olmayan adezinler, pili fimbria ve flajellalardır (Crossman ve ark., 2008). Hücre dışında etkili olan bu virölans faktörleri ise ekstrasellüler enzimler, hemolizinler, sideroforlar ve sitotoksinlerdir. Bu hücre ilişkili virölans faktörlerinden flagella ve fimbrial adezinler biyofilm oluşumundan sorumludur. Ortaya koyulan araştırmalarda *S. maltophilia*'nın bazı yüzeylere yapışması, özellikle immünsuprese hastalarda ve nozokomiyal enfeksiyonların ortaya çıkmasında ve bu bakterilerin patojen hale gelmesinde önemli olduğu bilinmektedir (Snydman ve ark., 2016).

Chang ve ark., (2004) TMP/SMX karşı direnç oranını %25 olarak buldukları bir çalışmada, izole edilen 93 adet *S. maltophilia* bakterisinin %22'sinde sınıf 1 integronların bulunduğunu ancak sınıf 2 integronlarının tespit edilmediğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın yapıldığı yıl yine Barbolla ve ark. (2004) 31 tane *S. maltophilia* bakterisinin üçünde sınıf 1 integron olduğunu bildirmiş ve aynı zamanda bu bakterilere ait TMP/SMX MİK değerleri diğer bakterilerle karşılaştırıldığında bu bakterilerin dört ila sekiz dilüsyon daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunun dışında klonal olarak aralarında benzerlik olmayan bu üç bakteride, sınıf 1 integronların 3'-korunmuş ucunda bulunan *sul1* geninin olduğu, ancak söz konusu bakterilerden birinin klonal olarak ilişkili olduğu diğer iki bakteride *sul1* genine ve sınıf 1 integronların tespit edilmediğini belirtilmiştir.

Baradei ve Yakout'un (2022) *S. maltophilia* üzerine yaptıkları bir çalışmada farklı virölans faktörlerini kodlayan genler genotipik olarak araştırılmış ve bu araştırma sonucunda bu genlerin; *stmPr1*, *stmPr2*, *smlt3773* lokusu, *smf-1*, *rpfF*, *rmlA* ve *spgM* genleri olduğu tespit edilmiştir. Yaptıkları çalışmada izolatların çoğu hem serin proteaz

genlerini hem de stmPr-1 ve stmPr-2'yi barındırdıklarını tespit etmişlerdir. *S. maltophilia*, bol öldürücü olmamasına rağmen, virülansla ilişkili çeşitli faktörlere sahiptir ve biofilm oluşumu nedeniyle farklı yüzeylerde varlığını sürdürebilmektedir. Bunlar virülans faktörleri, hücre dışı proteazları ve esterazı içerir (Flores ve ark., 2019). Her ikisi de bir tip II salgılama sistemi (T2SS) olan Xps için substrat olan iki önemli serin proteazı StmPr1 ve StmPr2 bulundurur (DuMont ve ark., 2015).

Baradei ve Yakout'un (2022) genotipik olarak yaptıkları başka bir çalışmada, izolatlar arasında proteazlar ve esteraz aktivitesinden sorumlu genlerin bulunduğunu göstermiştir. Serin proteaz genlerinin stmPr1 olduğu tespit edilmiş. İstatistiksel olarak, smf-1, rpfF, rmlA veya spgM varlığı ile biyofilm oluşumunun kapsamı arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. (1621 bp), stmPr1(868 bp) ve stmPr2 sırasıyla sırasıyla %70, %15 ve %75 oranında mevcut olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan izolatların %95'inde esteraz kodlayan gen smlt-3773 lokusu bulunmaktadır. İzolatların sırasıyla (%90), (%45), (%85) ve (%30) smf-1, rpfF, rmlA ve spgM genlerinin varlığı tespit edilmiştir.

StmPr1 geni tarafından kodlanan majör hücre dışı proteaz StmPr1 (alkalin serin proteaz olarak da adlandırılır), in vitro olarak bazı insan serum proteinlerinin yanı sıra bağ dokusunu degrade edebilen bir virülans faktörü olarak işlev görür ve ayrıca konakçı bağışıklık savunmasının bileşenlerini inaktive eder (Windhorst ve ark., 2002). *S. maltophilia* genomunda ayrıca küçük hücre dışı proteaz olan StmPr2'yi kodlayan yapısal bir gen vardır. Bu genlerdeki çerçeve kayması mutasyonları, proteaz aktivitesinin yokluğuna yol açar. Daha önce açıklandığı gibi, farklı suşlardaki StmPr1 genlerinin nükleotit dizileri arasında bir dereceye kadar değişkenlik vardır, halbuki StmPr2 yüksek oranda korunur. StmPr1'in iki alelik varyantı tanımlanmıştır (klinik izolatlar ya birinci ya da ikinci varyanta sahiptir, her ikisi de ya da hiçbiri), StmPr2 lokusu incelenen tüm suşlarda kurulmuştur (Nicoletti ve ark., 2011).

#### **1.16. *Stenotrophomonas maltophilia* 'da sul1 ve sul2 Genleri**

Tamamen sentetik antibiyotikler olan sülfonamidler, insanlarda, evcil hayvanlarda ve su ürünleri yetiştiriciliği türlerinde bakteriyel ve protozoan enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfonamidlerin beşeri tıpta kullanımı gelişmiş ülkelerde azalmış olsa da, gelişmekte olan Asya ülkelerinde düşük fiyatları ve bulunabilirliği

nedeniyle hala sıklıkla kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte sülfonamidler, yüksek kullanımları ve çevreye yayılma potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle "yüksek öncelikli" olarak kabul edilir. Geçtiğimiz on yılda, tüm dünyada hayvanlardan ve insanlardan izole edilen esas olarak Gram-negatif bakterilerde yüksek prevalans oranlarında sülfonamid direnci gözlemlendi. Sülfonamidlere karşı direnç, esas olarak, ürünü sülfonamidlere karşı düşük afiniteye sahip olan alternatif dihidropteroat sentaz geni sul'un edinilmesi yoluyla meydana gelir. Birçok farklı gen tarafından kodlanan tetrasiklin gibi diğer antimikrobiyal sınıflara karşı direnç genlerinden farklı olarak, bilinen yalnızca üç sülfonamid direnç geni olan sul1, sul2 ve sul3 tanımlanmıştır. MegAlign yazılımı kullanılarak yapılan hizalamalara göre sul1, sul2 ve sul3'ün nükleotid dizileri yaklaşık %50 benzerdir. Direnç genlerini barındıran mobil genetik elemanların yatay veya dikey transferi, antibiyotik direnç genlerinin yayılmasının ana mekanizması olarak kabul edilir. sul genleri hem kromozomlarda hem de plazmitlerde tanımlanmıştır ve sıklıkla transpozonlar, integronlar ve yerleştirme dizileri gibi mobil genetik elemanlarla ilişkilidir. Mobil genetik elemanlar sul genlerinin kromozomlar ve plazmidler arasında translokasyonunu sağlar. Ayrıca sul genlerini taşıyan plazmitler, aynı veya farklı tür veya cinsteki bakteriler arasında konjugasyon veya transformasyon yoluyla yayılabilir (Jiang ve ark., 2019). *S. maltophilia*'da TMP-SMX'e direnç gösteren Sulfonami sınıfı ve Sulfonamide alt sınıfına ait, bağımsız olarak bir kromozom veya plazmit üzerinde konumlanan iki alelik formu, sul1 ve sul2 genleriyle ilişkilendirilmiştir. Genellikle integron adı verilen, kendi kendine harekete geçemeyen bir genetik element üzerinde bulunurlar ve transpozonlar ve plazmitler yoluyla bakteri hücreleri arasında aktarılırlar (Carattoli, 2003). Gram-negatif basillerde sülfonamid direnci genellikle ilaç tarafından inhibe edilmeyen dihidropteroat sentaz formlarını kodlayan iki gen sul1 ve sul2'den birinin edinilmesinden kaynaklanır. Sul1 geni normalde sınıf 1 integronlarda diğer direnç genlerine bağlı olarak bulunurken, sul2 genellikle küçük konjugatif olmayan plazmitler (Sköld, 2000) veya büyük aktarılabilir çoklu dirençli plazmitler üzerinde bulunur. Bakteriler genellikle iki farklı strateji yoluyla sülfonamidlere karşı direnç üretir: Birincisi gen mutasyonu ikincisi ise gen ikamesidir. Gen mutasyonunda, kromozom üzerinde yer alan dihidropteroat sentetaz geni, ilaç direnci üretir (Buwembo ve ark., 2013). *S. maltophilia* gram negatif, ermentatif olmayan, katalaz pozitif ve oksidaz negatif bir bakteridir. Fırsatçı bir nozokomiyal patojendir ve çoklu ilaca dirençli olduğundan onunla ilişkili enfeksiyonların kontrolü zordur. Bu bakteri doğada yaygın olarak bulunmaktadır ve

insanlardan, hayvanlardan ve hastane ortamından izole edilmiştir (Divakanve ark., 2023). Gen ikamesinde ilaç direnci, dihidropteroat sentetaz geni ikamesi sülfonamidlere direnç genleri sul1, sul2 ve sul3'ün elde edilmesiyle oluşturulur. İkinci mekanizmanın ekspresyon ürünleri, sülfonamidlere karşı daha düşük bir afiniteye sahiptir ve sülfonamid direncinin ikinci mekanizması daha yaygındır (Suzuki ve Hoa, 2012; Sanchez ve ark., 2019). Bununla birlikte sul genleri, sülfonamidler tarafından inhibisyona tabi olmayan kromozom üzerinde yer alan dihidropteroat sentetaz geni enzimlerini kodlayabilir (José ve ark., 2018; Mariana ve ark., 2019; Olga ve ark., 2020). Sul1 geni çoğunlukla sınıf 1 integronlarda diğer direnç genlerine bağlı bulunurken, sul2 genellikle küçük plazmitlerde bulunur. Sul3, önceden bilinen dirençli enzimlerle ~%40'lık bir aminoasit kimliğini paylaşır ve plazmit kaynaklı bir direnç genidir. Sul genlerinin verimli mobil genetik yapılar üzerindeki genetik lokalizasyonu, muhtemelen sülfonamid direncinin yaygınlaşmasına katkıda bulunur (Al-Anazi ve Al-Jasser, 2014). Birkaç araştırmacı, sınıf 1 integronlarla ilişkili sul1 genlerinin, *S. maltophilia*'daki SXT direncinin ana mekanizması olduğunu bildirmiştir. 55 *S. maltophilia* izolatının (30 duyarlı ve 25 dirençli) PZR ile incelenmesinde (Toleman ve ark., 2007), 25 dirençli izolattan 17'sinin sul1 geni ve sınıf 1 integron taşıdığını saptamışlardır. Benzer şekilde Chang ve ark., (2007) 100 *S. maltophilia* izolatından 26'sının (%26) SXT'ye dirençli olduğunu, %81'inin sul1-pozitif olduğunu ve c sınıfı 1 integron taşıdığını bildirmişlerdir. Liaw ve ark., (2010) *S. maltophilia* izolatlarında (17'de 15, %18) sınıf 1 integron varlığının arttığını ve %73'ünün (n=11) sul1 genini taşıdığını bildirmiştir. Sınıf 1 integronları tarafından taşınan sul1 geni ve ISCR elementlerine bağlı olan sul2 geninin, *S. maltophilia*'da TMP/SMX'e dirençten sorumlu olduğu bilinmektedir (Barbolla, 2004; Toleman, 2007; Chung, 2015). Sınıf 1 integronlarında bulunan ve dihidrofolat redüktaz enzimi için kodlanan dfrA gen kasetlerinin de TMP/SMX'e (Hu, 2011) üst düzey direnç verdiği bildirilmiştir. Ayrıca, SmeDEF, TolCsm ve SmeYZ efflux pompalarının son zamanlarda TMP/SMX direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Huang, 2013; Lin, 2015; Sánchez ve Martínez, 2015). *S. maltophilia*, çoklu ilaca direnç durumuna tek başına veya toplu olarak katkıda bulunan bir dizi mekanizma sergilemektedir. İçsel direnç, indüklenebilir akış pompalarını (Li ve Nikaido, 2004) ve çoklu βlaktamaz ekspresyonunu (Avison ve ark., 2002) içerir, ancak kinolon direncini belirleyen bölgedeki (Valdezate ve ark., 2005) mutasyonları içermez. Ayrıca *S. maltophilia* integronlar, transpozonlar ve plazmitler yoluyla da direnç kazanabilir. Son zamanlarda, sınıf 1 integronlar, Arjantin ve Tayvan'da izole edilen *S. maltophilia* suşlarından karakterize edilmiştir; bu, bunların, sınıf

1 integronun 3' ucunun bir parçası olarak taşınan sul1 geni aracılığıyla TMP/SMX direncine katkıda bulunduklarını göstermektedir (Barbolla ve ark., 2004).

Gram-negatif bakteri *S. maltophilia*, Gammaproteobakterilerin bir temsilcisidir ve bitkilerin rizosferinde ve diğer karasal ve su ortamlarında her yerde bulunur. Biyoremediasyon ve fitoremediasyon için dikkate değer bir potansiyel taşımaktadır ve ayrıca, fırsatçı ve nozokomiyal bir patojen olarak bu yetkin biyofilm oluşturuncaya olan ilgi giderek artmaktadır. Klinik belirtiler arasında çeşitli anatomik bölgelerdeki enfeksiyonlar (örn. akciğer, gözler, kalp, gastrointestinal sistem) ve bakteriyemi yer alır ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda %37,5'e varan ölüm oranı rapor edilmiştir. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi, karbapenemler ve sefalosporinler, aminoglikozidler ve makrolidler dahil olmak üzere çoğu b-laktam gibi birçok antibiyotik sınıfına karşı içsel direnci nedeniyle zordur. *S. maltophilia*'nın virülans repertuarı, canlı maddenin parçalayıcı enzimleri gibi hücre dışı faktörleri ve pili, adezinler, flagella ve lipopolisakkarit gibi hücreyle ilişkili yapıları içermektedir (Horch ve ark., 2023). *S. maltophilia* bakterisi, kinolonlar,  $\beta$ -laktamlar, aminoglikositler, tetrasiklin, dezenfektanlar ve bazı ağır metaller dahil olmak üzere yapısal olarak ilgisiz çeşitli antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde intrinsik direnç sergiler (Zhang ve Poole, 2000; Alonso ve Martinez, 1997). Çoklu ilaç akış pompaları ve dış zarın düşük geçirgenliği, *S. maltophilia*'nın içsel antibiyotik direncinin ana belirleyicileridir (Nicodemo ve Paez, 2007; McKay ve ark., 2003). *S. maltophilia* ayrıca integronlar, transpozonlar ve plazmidler üzerinde bulunan direnç genlerinin alımı yoluyla da direnç kazanabilir. Ko-trimoksazol direnci ile ilgili sul1 taşıyan sınıf 1 integronlara ve sul2 geni taşıyan ISCR elemanlarına bağlanmıştır, sul genlerinin sınıf 1 integronlar ve ISCR elemanları yoluyla mobilizasyonu, ko-trimoksazol kullanımının artmasıyla muhtemelen artacaktır (Toleman ve ark., 2007; Toleman ve ark., 2006). Tayvan'da 2003 yılında toplanan izolatlar, %21'lik bir sınıf 1 integron taşıma oranı gösterdi (Chang ve ark., 2007). *S. maltophilia* enfeksiyonunun yönetimi, çeşitli antimikrobiyal sınıflarına karşı içsel direnç profilinin bir sonucu olarak genellikle zordur. *S. maltophilia*, akış pompalarını ifade eden ve sınıf 1 integronlarda ek direnç genleri edinen geçirimsiz bir zar sunan kromozomal  $\beta$ -laktamazlar (L1 ve L2) üretir. Bugüne kadar, *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilen tedavi SMX/TMP olmuştur. Ancak bu ilaca karşı direnç son yıllarda özellikle sul-1, sul-2 ve dfrA genlerinin yayılması nedeniyle artmıştır. Sul1 geni, bugüne kadar açıklanan *S. maltophilia*'da SMX'e karşı ana direnç



mekanizmasıdır. Bu gen, boyutları 2.1 ila 54.2 kB arasında değişen plazmitlerde yer alan sınıf 1 integronların korunmuş 3' bölgesinde yer alır (Barbolla ve ark., 2004).

*S. maltophilia*, başta nemli ortamlar olmak üzere, doğal çevrede ve hastane ortamlarında yaygın olarak bulunan daha çok çevre ile ilişkili gram pozitif bir patojen bakteridir (Löhr, 2014). Özellikle hastane ortamlarında çeşitli enfeksiyonlara yol açması başta yoğun bakım hastalarında ve immün sistemi zayıf bireylerde ciddi lezyonlara neden olduğu, konak hücrelerin savunma mekanizmalarının bozulmasına neden olan fırsatçı bir bakteri olduğundan dünya genelinde de önemi giderek artan bir patojen haline gelmiştir (Looney ve ark., 2009). *S. maltophilia* bakterisinin neden olduğu çeşitli enfeksiyonların başında solunum yolları enfeksiyonu gelmekle birlikte; deri ve buna bağlı yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, bakteriyemi, kemik ve eklem enfeksiyonları, kolanjit, göz enfeksiyonları, menenjit, peritonit ve üriner sisteme bağlı enfeksiyonlar gibi çok fazla klinik tablo görülebilmektedir (Lipuma ve ark., 2011; Brooke, 2012). Bu bakterinin birçok antibiyotiğe genetik yapısı bakımından direnç göstermesi ve horizontal gen transferi ile mutasyonlara uğraması ve bundan dolayı yeni direnç mekanizmalarına sahip olması nedeniyle bu bakterinin yol açtığı enfeksiyonların tedavisi giderek güçleşmektedir (Sánchez, 2015). *S. maltophilia* tedavisinde ilk tercih edilen antimikrobiyal TMP/SMX olmasının yanında bu antibiyotik tedavisi ile ilgili dünya genelinde yapılan bilimsel araştırmalarda, bakterinin bu antibiyotiğe karşı değişen miktarlarda direnç gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (Looney ve ark., 2009; Chang ve ark., 2015). Sınıf 1 integronları ile taşınan sul1 geni ve ISCR elementleri ile ilişkili olan sul2 geni, *S. maltophilia*'da TMP/SMX antibiyotiklerine karşı direnç oluşturmaktan sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Özellikle TMP/SMX'e direnç gösteren hareketli genetik elementlerin artış gösterme potansiyelinin yüksek olmasından dolayı süveyans çalışmalarının yapılması önerilmektedir (Toleman ve ark., 2007).

### **1.17. Balıklarda Bakteriyel İzolasyon ve İdentifikasyon**

Bakterileri izole etmek amacıyla balık örnekleri alkol oranı %70 etil alkol içeren alkol ile temizlendikten sonra balıkların bazı iç organlarından (solungaç, dalak, deri, karaciğer, böbrek ve bağırsak) ya da vücut yüzeylerinde görülen lezyonlu bölgelerinden Tripticase soy agar, BHI (Beyin Kalp İnfüzyonu), Thiosulfate Citrate Bile Sucrose,

McConkey (Oxocid, İngiltere) ve Shotts-Waltman agar'a ekimleri yapılarak besiyerleri 27 °C'de 24-72 saat inkubasyona bırakılmalıdır (Austin, 2007).

### **1.18. Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Yöntemi (MALDI-TOF MS)**

MALDI-TOF (Matriks-Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Yöntemi) mikrobiyoloji laboratuvarlarında mikroorganizmaların tür düzeyinde adlandırılmasında kullanılan hızlı, hesaplı ve güvenilir sonuçlar verebilen ve yeni geliştirilen sistemdir. MS mikroorganizmaların biyolojik yapısında bulunan moleküllerin (şeker, peptit, protein vb.) polimer organik molekülleri iyonlaştıran daha sonra da elektrik veya diğer bölgelerden akarak proteinlerin profil meydana getirmesi esasına dayanır. Daha sonra profil spektralları ile ilişkili grafik görüntülerinin, yöntemin veri tabanında bulunan ve referans görevi gören çeşitli mikroorganizmaların harmonileri baz alınarak bu mikroorganizmaların cinsleri ve türleri tespit edilerek türlerin isimlendirilmeleri oluşturulur (Yılmaz ve ark., 2014).

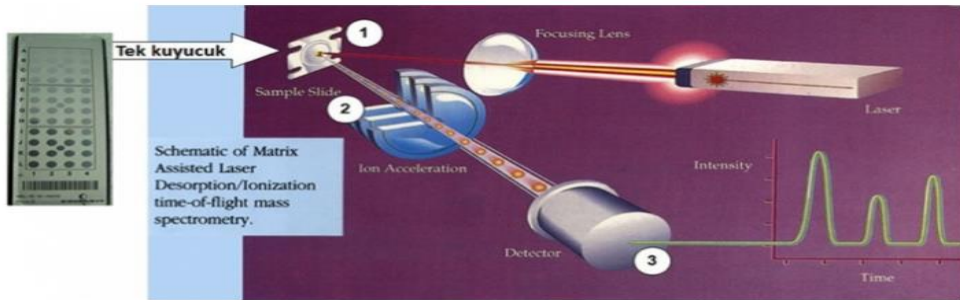
Günümüze kadar yapılan mikroorganizmaların tanımlanmasında, MALDI-TOF MS yöntemi özellikle tür düzeyinde tanımlanmada hızlı bir etkiye sahip olmuştur. Farklılaştırma yöntemleri biyokimyasal kriterlere dayanmakta olup geleneksel ön testler ve uzun inkübasyon prosedürleri içermektedir. Bu geleneksel prosedürlere karşılık, MALDI-TOF MS, kültür plakalarında yetiştirilmiş olan koloniler içerisinde bakteri ya da maya hücrelerini çok kısa bir süre içinde tanımlayabilmektedir. Kütle spektrometrisi, çeşitli bileşiklerin kütle/yük oranını analiz etmek için kullanılan analitik tekniklerden biridir. Bu teknik çeşitli iyonizasyon ve algılama sistemlerine dayalı farklı yöntemler geliştirilmiştir. MALDI-TOF MS, bugüne kadar kullanılan biyomolekül analizleri içinde, en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem kısa lazer darbeleri ve kristalize numune materyalinin iyonizasyonuna dayanır. İyonlar hızlandırılarak uçuş süreleri bir vakum uçuş tüpünün içerisinde ölçülür. MALDI-TOF MS, şimdiye kadar tanımlanmayan proteinlerin belirlenmesinde; proteinlerin ve peptitlerin kütlelerini ortaya çıkarmak için araştırmalarda kullanılan bir yöntemdir (Marvin ve ark. 2003). Mikroorganizmaları belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar ilk olarak 1975 yılında kütle spektrometrisi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Anhalt ve Fenselau, 1975). Bu yöntemin dezavantajlarından birisi de yapılan bu deneylerin, büyüme faktörlerinin ve değişen ortam koşulları nedeni ile tekrarlanamayan sonuçlardır. MALDI-TOF MS'in 1980'lerde keşfedilmesiyle, nispetten

büyük ribozomal proteinler ve büyük biyomoleküllerin analiz edilmesi mümkün olmuştur (Hillenkamp ve Karas 1990). İkincisi, MALDI-TOF MS'in bakteri türlerini birbirinden ayırt etmek için kullanılan kültür koşullarından fazla etkilenmemesidir (Claydon ve ark., 1996; Holland ve ark., 1996; Demirev ve ark., 1999; Fenselau ve Demirev, 2001).

MALDI-TOF MS cihazı üç kısımdan oluşmaktadır. Bu kısımlar; **Kütle analizörü:** Lazer dezorbsiyon sistemleri çeşitli kütle analizörleri ile kombine edilebilir. MALDI ile birlikte genellikle kütle spektrometresi olarak time of flight (TOF) kullanılır. **İyonizasyon kaynağı:** MALDI ve ESI soft iyonizasyon kaynaklarıdır. **Algılama bölümü:** İyonların kütlelerinin yüküne bağlı olarak bir analiz yapılmakta, biyomoleküler yoğunluklarına ve bu orana göre sınıflandırmaktadır (Beekman ve ark., 2003).

#### 1.18.1. MALDI-TOF MS cihazının çalışma prensibi

Analiz için kristalize hale gelen örnekler lazer bombardımanına maruz kalır ve lazerden alınan bu enerji, karışımdan iyonların buharlaşmasına ve gaz fazına geçilmesini sağlar. Serbestleşen iyonlar elektromanyetik alanda hızlandırıldıktan sonra uçuş tüpüne geçerler ve uçuş tüpünde geçirdikleri zamana göre kütle ağırlıkları tespit edilir. MALDI ile yapılan dezorbsiyon sonucunda açığa çıkan iyonlar tek yüklü iyonlar olduğundan elde edilen pikler esas olarak kütleyle bağlıdır (URL-12, 2020).



**Şekil 1.4.** MALDI-TOF cihazında elde edilen protein profili ve cihaz kütüphanesinde mikroorganizmaya ait olan profilin karşılaştırılarak isminin konması

#### 1.18.2. MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak bakterilerin tanımlanması

Bakterileri tespit etme işlemi, örneklerden alınan sonuçların veritabanlarındaki mevcut bilgilerle karşılaştırılarak yapılmaktadır. VITEK MS V3.2 de IVD veri tabanında

bulunan ve isimlendirilmesi onaylanmış 1095 bakteri türü ile 221 mantar türü olmak üzere toplamda 1316 örnek bulunmaktadır. RUO veribanında ise araştırma yapmak amacıyla 445 mikroorganizma türü yer almaktadır. Önceden 16S rRNA gen sekansı ile ayrılabilen yakın türler MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak başarıyla gerçekleştirilmektedir (Wieser ve ark., 2012). MALDITOF MS yönteminin bakterileri tür bazında doğrulama oranı %84,1 ile %95,2 rakamları arasında değişim göstermektedir (Eigner ve ark., 2009; Seng ve ark., 2009).

### **1.18.3. MALDI-TOF MS'in üstünlükleri**

Bakteri tanımlama yöntemleri genel olarak tanımlama işlemini, 1-2 günde tanımlarken, MALDI-TOF MS yöntemi ile bu süre 1 saate kadar kısa bir sürede yapılabilmektedir. Kültür ortamında üreyen tek bir koloniyi bile MS yöntemi kullanarak ve koloniyi kaybetmeden çalışma olanağı sunmaktadır. Aynı zamanda nalizlerin basit ve hızlı bir şekilde yapılması bu yöntemin önemini daha da artırmaktadır. MALDI-TOF MS ile non-fermentatif gram negatif bakteriler, enterobacteria ailesi, stafilococcus, streptococcus ile bunun dışında kalan diğer bakteri türleri ve çeşitli mantar türleri hızlı, kolay ve güvenilir bir şekilde tür bazında tanımlanmaları yapılabilmektedir (Holler ve ark., 2011). Tür tanımlanmasında başta bazı konvansiyonel yöntemlerin yeteri kadar verimli olmadığı gram pozitif bakterilerin, anaerop ve bazı non-fermentatif basillerin isimlendirilmesinde MALDI-TOF MS'in güvenilir sonuçlar verdiği ile ilgili çeşitli bilimsel çalışmalar mevcuttur (Barbuddhe ve ark., 2008; Mellmann ve ark., 2008).

### **1.19. Hastalık Etmeni Patojen Teşhisinde PZR Teknolojisi**

PZR, moleküler biyoloji ve genetik alanında geniş bir kullanıma sahip olan bir yöntemdir (Edel ve ark., 1998). Bu enzimatik reaksiyon, ortamda polimeraz enzimi ve sentez için uygun moleküller bulunması halinde, DNA ve RNA dizisinin seçilip tanınması ve amplifikasyonunu sağlayan yöntemdir. Bu yöntem moleküler markırların çalışmaları için alternatif bir yol sağlamaktadır. PZR, bakteri, virüs, mantar, protozoon ve parazit gibi hastalık etmenlerinin teşhisinde kullanılmasının yanı sıra, mikrobiyal çalışmalar, adli tıp ve genetik hastalıkların tanısında da kullanılmaktadır. Bakteri teşhisinde kullanılan PZR tekniğinin keşfinden başlayarak bugüne kadar çeşitli yeni teknikler geliştirilmiştir. DNA

dizilerinin bilindiği ve çoğaltılmak istenen DNA parçalarının elde edilmesinde kullanılan metotlar; Multipleks PZR, Real-Time PZR, Nested PZR, Solid Phase PZR, Kantitatif PZR, Touch Down PZR, ve Revers Transkripsiyon PZR'dır (Türkyılmaz ve Esendal, 2002; Nagaraja ve ark., 1995). PZR bazlı moleküler tiplendirme yöntemleri arasında tekrarlayan ekstragenik palindromik PZR, düşük maliyeti ve hızlı olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Divakanve ark., 2023).

### **1.20. *Stenotrophomonas maltophilia*'da Virülans Genlerinin Moleküler Analiz Yöntemleri**

Patojen bakteri çeşitlerinin seçim mekanizmalarını güvenilir bir şekilde ortaya çıkarmak için, sağlam ve doğru sonuç veren moleküler yaklaşımlar ile çeşitli suş örnekleri gerektirir (Adamek ve ark., 2011). Genogrup organizasyonu, AFLP (amplifiye fragman polimorfizmi), gyrB, RFLP (kısıtlama fragmanı uzunluk polimorfizmi) analizi ve MLST gibi farklı moleküler yöntemlerle doğrulanacak kadar sağlam yöntemlerdir (Hauben ve ark., 1999; Coenye ve ark., 2004; Kaiser ve ark., 2009). Multipleks reaksiyonu PZR, iki veya daha fazla hedef sekansın, aynı reaksiyona birden fazla primer çifti dahil edilerek amplifiye edilebildiği bir PZR çeşididir. Multipleks PZR laboratuvarında önemli ölçüde zaman ve emek tasarrufu sağlama potansiyeline sahiptir. İlk kez 1988'de tanımlandığından bu yöntem, gen delesyon analizi, mutasyon ve polimorfizm analizi (Rithidech ve ark., 1997), kantitatif analiz ve tersine çevirme dahil olmak üzere DNA testinin birçok alanında başarıyla uygulanmıştır. Bulaşıcı hastalıklar alanında multipleks PZR'nin virüslerin, bakterilerin ve parazitlerin tanımlanmasında değerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Markoulatos ve ark., 2000). Virüs ve virülans genlerinin çoğaltılmasında ve teşhisinde Multiplex PZR metodu kullanılmakta olup DNA dizisini kalıbını çoğaltmak amacıyla aynı reaksiyon içerisine birden fazla primer çifti ilave edilerek çoğaltma işlemi yapılmaktadır (Levy, 1992). **MLST** Bakterilerin mutasyona uğramayan genlerinde görülen farklı yapıların listelenmesi yaklaşımı MLST yöntemiyle saptanmaktadır (Selander ve ark., 1986). **16S rDNA Dizilim Analizi** Woese ve arkadaşları, bakterilerin ve diğer yaşam formlarının filogenetik ilişkisinin, genetik şifrenin değişmeyen bir bölgesinin kıyaslanması ile saptanabilir olduğunu ortaya koymuştur (Woese ve ark., 1987). **RFLP** ile elde edilen DNA bantları, Southern blot yöntemiyle naylon membrana aktarılmakta, sonra etkene özel problarla hibridizasyon yapılmaktadır. Problar kromozomal DNA'yı hedef alarak

düzenlendiklerinden, mitokondriyal DNA veya rDNA'dan kaynaklanan bantlar elimine edilebilmektedir (Gil-Lamaignere ve ark., 2003) Antimikrobiyal direnç genleri, potansiyel virölans belirleyicilerinin varlığı veya ekspresyonu intergenik konsensüs PCR (ERIC-PCR) ve darbeli alan jel elektroforezi ile değerlendirilebilir (Alcaraz ve ark, 2018).



## **2.MATERYAL VE METOT**

### **2.1 Materyal**

#### **2.1.1 Alınan izinler**

Çalışmanın yapılması için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı Etik Kurul Başkanlığı'na gerekli başvurular yapıldı ve çalışmamız için gerekli onay alındıktan sonra çalışmanın moleküler analizlerinde kullanılacak olan ticari kitler ve gerekli kimyasallar, Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılandı.

#### **2.1.2. Araştırmanın yürütüldüğü yer**

Araştırmamıza konu olan ve incelenecek *Gökkuşığı alabalığı* örnekleri Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (SÜDAM) biriminde dekapitasyon işlemi yapılarak solungaç, deri, karaciğer, dalak, böbrek ve bağırsaktan alınan doku örnekleri materyalleri hazırlandı. Bu doku örnekleri soğuk zincir altında moleküler analizlerinin yapılması için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilerek mikrobiyolojik olarak incelendi.

#### **2.1.3.Örneklerin toplanması**

Çalışmamızda alabalık yetiştiriciliği yapılan Tunceli ili Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda alabalık yetiştiriciliği yapılan tesislerden kuyruk çürüklüğü, yüzgeç çürümesi, hemorajik septisemi, deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu, ülser vb. belirtileri gösteren balıklardan rastgele seçilerek alınan toplam 200 adet yavru veya ergin *Gökkuşığı alabalığı* ile ilgili tesislerin ağ kafeslerde ve beton havuzlarda kullanılan 64 su örneği alındı.

#### 2.1.4. Kullanılan cerrahi aletler

*Gökkuşağı alabalık*’larının organlarını ayırmak için yapılan otopsilerinde; cerrahi makas, penset, pens, bisturi sapı ve 22 numara bisturi uçları steril edildikten sonra kullanıldı.

#### 2.1.5. Kullanılan cihazlar

Çalışmamızda kullanılan cihazlar aşağıda listelenmiştir. Bu cihazlar;

- ✓ VİTEK MS MALDI-TOF MS (Bio Mérieux, Fransa) cihazı
- ✓ Gene Amp PZR System 9700 cihazı (APPLIED Biosystems)
- ✓ Stomacher (AeaChemunex)
- ✓ EZI otomotize ekstansiyon sistemi (Qiagen, Hilden ve Almanya)
- ✓ Brain Herat İnfüsion Agar (BHİ) Besiyeri (HiMedia, Almanya)
- ✓ Hassas terazi (Precisa, 220 SCS)
- ✓ Otomatik dilüsyon terazisi (Dilümat Start, Bio Mérieux)
- ✓ Trytic Soy Agar (TSA) (HiMedia, Almanya)
- ✓ Deiyonize su sistemi (Milipore Mili-Q)
- ✓ Hız ayarlı vorteks (Labinco 121, Hollanda)
- ✓ Elektroforez apartı (Bioarad, ABD)
- ✓ Ph metre (WTW pH 3110)
- ✓ Electrophoresis box (Bioarad, ABD)
- ✓ Derin dondurucu -20 °C’lik (UĞUR)
- ✓ Derin dondurucu -80°C’lik (PANASONİC)
- ✓ Eppendorf santrifüj tüpleri, 0,2 ml, 0,5 ve 1,5 ml (Qiagen, Hilden, Almanya)
- ✓ Biyogüvenlik kabineti Tip II (ESCO, AC2-4E1)
- ✓ Soğutmalı Santrifüj
- ✓ Stomacher (AesChemunex)
- ✓ İnkübatörler (Memmert UN55)
- ✓ Yatay elektroforez tankı ve güç kaynağı (Biorad, USA)
- ✓ Otoklav (Panasonic, 3180)
- ✓ Etüv (Nüve EN 400)



### 2.1.6. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler aşağıya çıkarılmıştır. Bu kimyasallar;

- ✓ Deoksinükleotid trifosfat (dNTP) seti (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
- ✓ 1 ul Matriks çözeltisi
- ✓ ATTC *Escherichia coli* 8739 suşu
- ✓ 100 bp ve 50 bp'lik DNA boyut markerları
- ✓ Vitek MS Chca (Matrix)
- ✓ Vitek MS Target

### 2.1.7. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın izolasyon ve identifikasyonunda kullanılan besiyerleri

#### 2.1.7.1. Alkali peptonlu su

15 gr Pepton water (Oxoid CM 9) besiyerinden tartılarak 1000 ml distile suyun içinde çözdürüldü. Hazırlanan karışım homojenize edilip Ph'ı 8,4'e ayarlandı. 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilizasyona bırakıldı (Popoff, 1984).

#### 2.1.7.2. Kanlı agar (Oxoid Cm 833)

29,5 gr Kanlı Agar (Oxoid CM 833) besiyeri tartılıp 500 ml distile su eklenerek hazırlanan karışım sıcak su banyosu ile eritildikten sonra karışıma Ampicillin Selective Supplement (Oxoid SR 136) maddesinden 1 vial ilave edilerek karıştırıldıktan sonra steril petrilere döküldü (Popoff,1984).

#### 2.1.7.3. Blood agar (Merck 1.10886)

40 gr Blood Agar besiyeri tartılıp 1000 ml distile su ile karıştırılarak Ph'ı 7,2-7,4 ayarlanıp 15 dk otoklav işlemi yapıldı ve 50°C 'ye %7 oranında steril insan kanı ilave edildi (Popoff, 1984).

## 2.2. Metot

Çalışmamızda ağ kafes ve beton havuzlarda *Gökkuşuğu alabalığı* yetiştiriciliği yapılan Tunceli iline bağlı Çemişgezek, Mazgirt, Ovacık ve Pertek ilçelerinde bulunan alabalık tesislerinde Mart-Mayıs ile Kasım-Ocak aylarında rastgele seçilerek temin edilen toplam 200 adet yavru veya ergin Gökkuşuğu alabalıklarının solungaç, deri, karaciğer, dalak, böbrek ve bağırsaklarından alınan doku örnekleri ile ağ kafes ve beton havuzlardan temin edilen 64 adet su örneği kullanıldı. Elde edilen örnekler çalışmaya başlamadan önce balıklarda bulunabilecek iç ve dış parazitler yönünde gerekli incelemelere tabi tutuldu. Fırat Üniversitesi SÜDAM (Su Ürünleri Deney Hayvanları Araştırma Merkezi) laboratuvarında 50 ppm benzocaine kimyasalı ile gerekli anestezi uygulaması yapıldıktan sonra %70'lik etil alkolle balıkların vücut yüzeyi silindi ve karın boşluğu steril şartlar altında açıldı. Balıkların derisi sterilizasyonu sağlanmış bir bistüri yardımı ile kesilip kaldırıldı yine steril pensler kullanılarak balıkların karaciğer, solungaç, deri, dalak, böbrek ve bağırsak gibi organlarından alınan örnekler steril plastik öze yardımıyla steril stomacher poşetlerine konuldu. Üretim tesislerinde alınan su numuneleri ise yine steril plastik kavonozlara konuldu ve soğuk zincir altında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılması sağlandı.

### 2.2.1. Konvasiyonel yöntemle *Stenotrophomonas maltophilia*'nın izolasyonu ve identifikasyonu

Stomacher poşetlerindeki balık örneklerinin karaciğer, solungaç, deri, dalak, böbrek ve bağırsak gibi organlarından alınan doku örneklerinin her birine %0,1'lik Alkali Pepton Water 225 ml eklendikten sonra bu örnekler 2 dakika homojenize edildi ve 28 °C' de 18-24 saat süreliğinde inkübasyon işlemine tabi tutuldu. İşletmelerde alınan su örnekleri de aynı işlemlere tabi tutuldu. Bu işlemlerden sonra örnekler bir öze dolusu zenginleştirme sıvısından alınıp Kanlı Agar ve Blood Agar'a çizme tekniği ile ekimleri gerçekleştirilen petri plakları 28 °C' de 18-24 saat aralığında inkübasyon işlemine tabi tutuldu. Daha sonra yine plastik öze ile zenginleştirme sıvısından 10 µl alındı ve %5 koyun kanlı agar besiyerlerinde kantitatif ekimi gerçekleştirildi ve aerobik koşullar altında 18-24 saat süre ile 37 °C'de inkubasyon işlemine tabi tutuldu. Bütün örneklerin ekimi kanlı besiyerine yapıldı. 37 °C'de 18-24 saat süreyle etüve bırakıldı. Kanlı agar'da üreme gösteren ortası

opak koyu yeşil koloniler *S. maltophilia* bakterisi yönünden şüpheli koloni; kanlı agar plakları üzerinde üreyen şüpheli koloniler ise diğer bakteri koloni türleri olarak kabul edildi. *S. maltophilia* veya diğer bakteri türleri olarak şüphelenilen izolatların saflaştırılma işlemleri gerçekleştirildi. Saflaştırma işleminden sonra üremesi gerçekleşen bakteriler katı besiyerine tek koloni olarak ekimi gerçekleştirildi. Bu işlem art arda iki defa tekrarlanarak saflaştırma işlemi tamamlandı. 1,5 ml hacminde eppendorf tüplerin içine %30'luk gliserol ile MRS sıvı besiyerlerine yaklaşık üç dört öze dolusu kadar saf kültürden eklenerek vortekslendi. Elde edilen kültürler daha sonra kullanılması için -80 °C'de muhafaza edildi (İşleyici ve ark.,2007).

### **2.2.2. Referans suşlar**

Kalibrasyon işlemi için kullanılmak üzere MALDI TOF MS cihazı çalışmalarında *E. coli* ATCC 8739 (American Type Culture Collection Manassas, ABD) standart bakteri suşları pozitif kontrol olarak kullanıldı (Dubois ve ark., 2012; Westblade ve ark.,2013).

### **2.2.3. Bakteri kolonilerinin sayımı**

Sıvı besiyerinden 1 ml çaplı öze kullanılarak katı besiyeri olan kanlı agara ekimi yapılan petri kaplarında inkübe olan bakterilerin koloni sayımı yapıldı. Katı besiyeri kullanılarak yaptığımız koloni sayımında her canlı hücrenin belirli bir inkübasyon sonrasında 1 adet koloni oluşturması prensibiyle sadece koloni oluşturabilenlerin sayımı yapılarak koloni oluşturan birimler sayıldı. Genel tıp kurallarına göre bir bakteriden köken alan bakteri topluluğu olan koloni, bir mililitre kültürde en az 100.000 koloni üremişse enfeksiyon varlığı düşünülerek 10.000 ile 100.000 koloni olması anlamlı kabul edildiğinden çalışmamızda elde edilen koloni sayım sonucu 97 örnekte 100.000 cfu/ml, 1 örnekte ise 70.000 cfu/ml tespit edildiğinden anlamlı kabul edildi.

### **2.2.4. İzole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* türlerinin MALDI-TOF MS cihazı ile tanımlanması**

Matriks solüsyonu 2 mg HCCA ( $\alpha$ -siyano-4-Hidroksisinnamik Asit) matriks ve 150  $\mu$ l organik çözücü ile karıştırılarak 1 ml organik çözücü alınarak steril bir eppendorf tüpüne

eklenerek karıştırıldı. Kanlı Agar'da üreyen 24 saate kadar olan kültürler doğrudan alınıp sisteme yüklendi. Logaritmik fazdan sonra *S. maltophilia* şüpheli bakteri kolonileri petri kaplarından tek kullanımlık 1 µl hacminde halka uçlu öze yardımıyla alınıp metalden yapılmış ve target adı verilen plaka üzerinde bulunan alanlara sürüldükten sonra her örneğin üzerine 1 µl matriks solüsyonu Vitek MS CHCA ilave edildi ve havada kuruması için beklemeye alındı. Aynı işlem daha sonra Blood Agar (Merck 1.10886)'da ortaya çıkan 24 saatlik kültürler için de yapıldı. Aleti kalibre etmek için, standart bakteri suşu *E.coli* ATCC 8739 (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu Manassas. ABD), yukarıda açıklaması yapılan ve referans yöntem olarak kullanılan hedef slaytta belirlenmiş kuyucuklara aktarıldı. Kontrol amacıyla, pozitif kontroller (*E.coli* suşları) her tahlil sonucunda analiz işlemine tabi tutuldu. Plakalar kurutulup cihaza yerleştirilip okumaya başlandı (Guo ve ark.,2014).

2.000-20.000 da ağırlığındaki yapıların 20 Hz lazer darbe frekansı ile doğrusal pozitif iyon modeli kullanılarak spektrum tepe görüntüleri elde edildi. Yine suşların birbirine yakınlığı ve uzaklığı UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) algoritması kullanılarak 'Pearson Correlation' (%0,8 tolerans) kullanılarak hesaplandı (Guo ve ark., 2014).

#### **2.2.5. 16S rDNA ve gyrB gen bölgesinin dizi analizi**

MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak çıkan sonulardan *S. maltophilia* olarak tanımlanan izolatlar için 16S rDNA ve gyrB gen bölgelerinin dizi analizi yapıldı. 16S rDNA ve gyrB gen bölgelerinin dizi analizi için kalıp DNA hazırlandı. Bunun için birkaç bakteri kolonisi alındı ve 750 µl TE içinde süspanse edildi ve vortekslendi. Süpernatant, 12000 devir/dk hızda 2 dakika santrifüjleme yoluyla çıkarıldı. Daha sonra yıkama iki kez tekrarlandı ve pelet 250 µl TE içinde süspanse edildi. 95 °C'de 20 dakika bekletildi ve bakteriler parçalanarak DNA açığa çıkarıldı. 12000 devir/dk hızda 2 dakika santrifüj edilerek oluşturulan süpernatant temiz bir tüpe aktarıldı ve kalıp DNA hazırlandı. PZR primerleri olarak çalışmada gyrB housekeeping gen ve 16S rDNA gen bölgeleri çoğaltıldı. 0,023 U/µl Taq polimeras ve gyrB PZR için gyrB3F ve gyrB14R primerleri içeren toplam 35 µl amplifikasyon karışımı, çalışılacak 97 örnek sayısına göre ayarlandı ve 32,5 µl PZR tüplerine ve 2,5 µl paylaştırıldı. Bakterilerden elde edilen DNA karışıma eklendi. P8FPL

ve p806R primerleri ile 16S rDNA PZR için karışımı çalışılacak 97 örnek için hazırlandı ve DNA aynı miktarda eklendi (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004).

## 2.2.6. Bakterilerin identifikasyonu ve 16 S rDNA amplifikasyonu

Bakterilerin identifikasyonu MALDI-TOF MS ile yapıldı. Bu yöntemde kısaca, steril öze ile alınan 1 µl bakteri kolonisi plaktaki okuma halkasına dikkatlice sürülecek ve üzerine 1 µl matriks çözeltisi ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycinnamic acid, CHCA) eklenerek oda sıcaklığında 1-2 dakika havayla kurumaya bırakıldı. MALDI-TOF MS cihazında şüpheli olan bakterin tespiti için PZR yapılarak ilgili DNA bölgesi olan 16S rDNA geninin amplifikasyonu EZ1 otomatiz ekstraksiyon sistemi (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Broad-range eubacterial primerler (p8FPL 5'-AGTTTGATCCTGGCTCAG-3' ve p806R 5'-GACTACCAGGGTATCTAAT-3') kullanılarak 16S rDNA'nın 834 baz çiftlik (bp) bölgesi çoğaltıldı (McCabe ve ark., 1999; Relman ve ark., 1992). Çalışmada 16S rDNA gyrB dizi analizinde kullanılan primerler Tablo 2.1'de verilmiştir (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004).

**Tablo 2.1.** 16S rDNA ve gyrB dizi analizinde kullanılan primerler (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004)

| Primer                                                            | bp  |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| p8FPL 5'-AGTTTGATCCTGGCTCAG-3'<br>p806R 5'-GACTACCAGGGTATCTAAT-3' | 834 |

PZR amplifikasyonu için PZR sıcaklık döngü profili; başlangıç denatürasyonu 95 °C'de 4 dakika, ardından 35 döngü 95 °C'de 30 saniye, 56 °C'de 30 saniye, 72 °C'de 1 dakika ve son olarak 72 °C'de 7 dakika olarak ayarlandı. Amplikonun saflaştırılmasından önce PZR ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. Amplifikasyon tüpüne eklenen bileşenler ve reaksiyon basamakları tablo 2.2'de verilmiştir (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004).

**Tablo 2.2.** 16S rDNA geninin PZR koşulları (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004)

| İŞLEM                          | SÜRE     | SICAKLIK | DÖNGÜ |
|--------------------------------|----------|----------|-------|
| <b>Başlangıç Denatürasyonu</b> | 4 dk     | 95 °C    | -     |
| <b>Denatürasyon</b>            | 30 sn    | 95 °C    | 35    |
| <b>Yapışma</b>                 | 30 sn    | 56 °C    | -     |
| <b>Elongasyon</b>              | 1 dk     | 72 °C    | -     |
| <b>Son Uzama</b>               | 7 dk     | 72 °C    | -     |
| <b>Soğutma</b>                 | Sınırsız | 4 °C     | -     |

PZR ürünlerinin saflaştırılması için çoğaltma işleminden sonra yükleme tamponu ile 2 µl elde edilen PZR ürünlerinden karıştırılarak %2'lik agarozlu jele yüklendi. İlk çukura molekül ağırlık standartı yüklendi. 100 V güçle 45 dakika süreyle elektroforez yürütüldükten sonrada etidyum bromür çözeltisi içinde 20 dakika süre bekletildikten sonra boyandı. UV ışık altında yaklaşık 834 ve 1100 baz çiftlik DNA bantları, görüntüleme sistemi yardımı ile bilgisayara aktarıldı. DNA bantı görülen PZR ürünleri saflaştırıldı. Qiaquick PZR saflaştırma kiti kullanılarak dizi analizi tepkimelerini etkileyen ortamda kullanılmayan nükleotid ve primerler uzaklaştırılmaya çalışıldı. Spin filtrele aktarılan karışım 1 dakika sürede inkübe edilerek 130 µl Buffer P eklendi. 30 saniye santrifüj edilerek 700 µl yıkama tamponu ilavesi sonrası 30 saniye santrifüj ile açığa çıkan sıvı uzaklaştırıldı. Yıkama tamponunda bulunan etanol 14 000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilerek uzaklaştırılıp spin filtreler 1.5 µl'lik temiz tüplere aktarıldı. 20 µl deiyonize su ilave edilip oda sıcaklığında en az 3 dakika bekletilip 1 dakika santrifüj edildi. Dizi analizinde kullanmak için saflaştırdığımız PZR ürünleri -20 °C'de saklandı. Döngüsel dizi analizi tepkimesi için BigDye Terminatör V3.1 dizileme kiti kullanıldı. dNTP, ddNTP ve Taq polimeraz içeren 1x tampon ve 0,160 um primer içeren karışım 97 örneğe yapacağımız dizi analizine göre PZR tüplerine 6 µl konularak üzerine saflaştırılmış DNA da 4 µl ilave edilerek dizi analizi tepkimesi için ısı döngü aletine yerleştirildi. Döngüsel dizi analizi ürünleri formamid ile çözündürülüp tüplere aktararak elektroforez işlemine kadar -20 °C'de bekletildi. -95 °C'de 2 dakika, -20 °C'de 1 dakika tutuldu. Kapiler jel elektroforez cihazına yüklenene kadar buz üstünde bekletildi. DNA dizileri denatüre edildi ve 'ABI Prism 310 Genetic Analyzer' kapiler jel elektroforezinde çalıştırıldı. Elde edilen DNA dizileri cihaz tarafından kromatogram dosyaları olarak kaydedildi. 16S rDNA ve gyrB dizi analizi ile

elde edilen nükleotid dizileri, elektroferogramlar için görsel olarak kontrol edildi. Her iki yönde dizi analizi ile elde edilen diziler eşleştirildi. Doğrulanmış diziler NCBI (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi) web sitesinde (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BALST/>) BLAST programı kullanılarak gen bankası veri tabanı ile karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda bulgular sayı ve yüzde olarak ifade edildi (McCabe ve ark.,1999; Soler, 2004).

#### **2.2.7. PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti**

Sul1 ve sul2 geni varlığını değerlendirmek için; sul1; (Forward 5'-ATG GTG ACG GTG TTC GGC ATT CTG A-3', Reverse 5'-CTA GGC ATG ATC TAA CCC TCG GTC T-3) ve sul2; (Forward 5'-GAA TAA ATC GCT CAT CAT TTT CGG-3', Reverse 5'-CGA ATT CTT GCG GTT TCT TTC AGC-3') için spesifik primerler kullanılarak PZR yöntemi kullanıldı. PZR için primerler, 10 µmol/L'lik nihai konsantrasyonlarda kullanılarak ısı döngü profili: 95 °C'de 5 dakika, ardından 30 döngü 95 °C'de 1 dakika, 55 °C'de 1 dakika ve 68 °C'de 1 dakika ve 68 °C'de 5 dakikalık bir son uzama şeklinde gerçekleştirildi. Elde edilen veriler tablo 2.3.'te verilmiştir (Toleman ve ark., 2007). PZR ürünlerinin saflaştırılması için çoğaltma işleminden sonra yükleme tamponu ile 2 µl elde edilen PZR ürünlerinden karıştırılarak %2'lik agarozlu jele yüklendi. İlk çukura molekül ağırlık standartı yüklendi. 100 V güçle 45 dakika süreyle elektroforez yürütüldükten sonrada etidyum bromür çözeltisi içinde 20 dakika süre bekletildikten sonra boyandı. UV ışık altında yaklaşık Sul1 geni için 437 bp ve Sul2 geni için 479 bp bant baz çiftlik DNA bantları, görüntüleme sistemi yardımı ile bilgisayara aktarıldı.

**Tablo 2.3.** PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti (Toleman ve ark., 2007).

| <b>İŞLEM</b>                   | <b>SÜRE</b> | <b>SICAKLIK</b> | <b>DÖNGÜ</b> |
|--------------------------------|-------------|-----------------|--------------|
| <b>Başlangıç Denatürasyonu</b> | 5 dk        | 95 °C           | -            |
| <b>Denatürasyon</b>            | 1 dk        | 95 °C           | 30           |
| <b>Yapışma</b>                 | 1 dk        | 55 °C           | -            |
| <b>Elongasyon</b>              | 1 dk        | 68 °C           | -            |
| <b>Son Uzama</b>               | 5 dk        | 68 °C           | -            |
| <b>Soğutma</b>                 | Sınırsız    | 4 °C            | -            |

#### **2.2.8. İstatistiksel Analizler**

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, ortalamalar, istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler frekans analizi ile yüzde frekans olarak değerlendirildi.



### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Bulgular

Bu çalışma kapsamında; Tunceli ili Çemişgezek, Mazgirt, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda *Gökkuşluğu alabalık yetiştiriciliği* yapılan işletmelerden ilkbahar (Mart, Nisan ve Mayıs aylarında), yaz (Haziran ve Temmuz aylarında) ve sonbahar (Ekim Kasım aylarında) mevsimlerinde kuyruk çürüklüğü, yüzgeç çürümesi, hemorajik septisemi, deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu, ülser vb. belirtileri gösteren 200 adet yavru veya ergin *Gökkuşluğu alabalığı* ve alabalık bulunan havuz suyu örneklerinden, *S. maltophilia* bakterisinin bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarındaki yayılımı kültür metodu ile izolasyonu, MALDI-TOF MS yöntemi ile identifikasyonu yapıldı. *S. maltophilia*'nin ilçelere göre sayı ve yüzdelere bakıldığında Ovacık ilçesinde 6 adet bakteri (%6,19); Çemişgezek ilçesinde 5 adet bakteri (%5,15) Mazgirt ilçesinde 86 adet bakteri (%88,66) olmak üzere toplamda 97 adet bakteri tespit edilmiştir. Pertek ilçesindeki alabalık örneklerinde ise bu bakteriye rastlanmamıştır. Bu bakteriye ilçeler arasında en çok Çemişgezek ilçesinde toplanan örneklerde rastlanmıştır. Araştırma sonucunda alabalıkların bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında tespit edilen bakterilerden *Aeromonas hydrophila*/*Aeromonas punctata* ronael, *Carnobacterium maltaromaticum*, *Citrobacter brakii*, *Citrobacter youngae*, *Enterococcus faecium*, *Finegoldia magna*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia stuartii*, *Streptococcus mitis*/*Streptococcus oralis* bakteri türlerinden 1'er adet bulunmuştur. Alabalıkların bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında en fazla tespit edilen bakteri 125 adet bakteri ile %10,31 oranında *Aeromonas sobria* bakterisi olmuştur. Çalışmamız sonucunda bu organlarda *S. maltophilia* bakterisi ise toplam 97 adet bakteri ile %8 oranında ikinci sırada bulunmaktadır. Bu organlarda tespit edilen ve %29,7 oranındaki 360 bakteride ise üreme tespit edilmemiştir. İzole edilen bu bakterilerin ilçelere göre dağılımları tablo 2.4.'te verilmiştir.

Tespit edilen bu bakterilerin verilerine bakıldığında bakterilerin tanımlama değerlerinin %99,9 olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen bu oran tiplendirilen bakteri çeşitlerinde herhangi bir şüpheye mahal vermediği için çalışmada planlanan 16S rDNA dizi analizine tabi tutulmasına gerek duyulmamıştır. Fakat çalışmamızda bağırsak, böbrek,

dalak, deri, karaciğer ve solungaç organlarından izole edilen 3 adet *Aeromonas hydrophila* \punctata (cavia) tanımlama değeri %51,0 olarak tespit edilmiştir. %51,0 oranı bakteri tanımlaması açısından şüphe oluşturduğu için tanımlamanın kesinleştirilmesi amacıyla 16s rDNA dizi analizine tabi tutulması gerekli görülmüş fakat bu bakteri türü *Enterobacteria* ailesi üyesi olmadığı için 16s rDNA dizi analizine tabi tutulmamıştır.



**Tablo 2.4.** MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakteriler ve ilçelere göre dağılımları

| Bakteri Adı                                      | Bakteri sayısı | Ovacık |        | Pertek |        | Çemişgezek |        | Mazgirt |        |
|--------------------------------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|------------|--------|---------|--------|
|                                                  |                | n      | %      | n      | %      | n          | %      | n       | %      |
| Acinetobacter baumannii                          | 16             |        |        | 1      | 6,25   | 10         | 62,50  | 5       | 31,25  |
| Acinetobacter baumannii kompleks                 | 2              |        |        |        |        |            |        | 2       | 100,00 |
| Acinetobacter lwoffii                            | 17             | 6      | 35,29  | 3      | 17,65  | 4          | 23,53  | 4       | 23,53  |
| Acinetobacter radioresistent                     | 14             |        |        |        |        | 10         | 71,43  | 4       | 28,57  |
| Aeromonas hydrophila/Aeromonas punctata ronae    | 1              |        |        |        |        |            |        | 1       | 100,00 |
| Aeromonas hydrophila/Aeromonas punctata (caviae) | 20             | 1      | 5,00   | 6      | 30,00  |            |        | 13      | 65,00  |
| Aeromonas media                                  | 23             |        |        | 1      | 4,35   |            |        | 22      | 95,65  |
| Aeromonas salmonicida                            | 10             | 4      | 40,00  | 1      | 10,00  |            |        | 5       | 50,00  |
| Aeromonas sobria                                 | 125            | 11     | 8,80   | 30     | 24,00  | 25         | 20,00  | 59      | 47,20  |
| Aeromonas veronii                                | 72             | 7      | 9,72   | 3      | 4,17   | 21         | 29,17  | 41      | 56,94  |
| Alcaligenes faecalis                             | 5              |        |        | 1      | 20,00  | 4          | 80,00  |         |        |
| Bacillus cereus group                            | 18             |        |        | 18     | 100,00 |            |        |         |        |
| Bacillus pumilus                                 | 2              |        |        |        |        | 2          | 100,00 |         |        |
| Carnobacterium maltaromaticum                    | 1              |        |        |        |        | 1          | 100,00 |         |        |
| Citrobacter brakii                               | 1              | 1      | 100,00 |        |        |            |        |         |        |
| Citrobacter freundii                             | 12             | 1      | 8,33   | 7      | 58,33  | 4          | 33,33  |         |        |
| Citrobacter werkmanii                            | 12             |        |        | 10     | 83,33  | 2          | 16,67  |         |        |
| Citrobacter youngae                              | 1              |        |        | 1      | 100,00 |            |        |         |        |
| Comamonas aquatica                               | 2              |        |        |        |        | 2          | 100,00 |         |        |
| Delftia acidovorans                              | 2              |        |        |        |        |            |        | 2       | 100,00 |
| Enterococcus faecium                             | 1              |        |        | 1      | 100,00 |            |        |         |        |
| Enterobacter asburiae                            | 2              |        |        | 2      | 100,00 |            |        |         |        |
| Enterobacter cloacae                             | 2              |        |        | 2      | 100,00 |            |        |         |        |
| Enterobacter hormaechei                          | 3              |        |        | 3      | 100,00 |            |        |         |        |
| Enterobacter kobei                               | 3              |        |        |        |        | 3          | 100,00 |         |        |
| Enterococcus casseliflavus                       | 5              |        |        | 1      | 20,00  | 4          | 80,00  |         |        |
| Enterococcus faecalis                            | 6              |        |        |        |        | 6          | 100,00 |         |        |
| Enterococcus faecium                             | 31             | 15     | 48,39  | 10     | 32,26  |            |        | 6       | 19,35  |
| Escherichia coli                                 | 74             | 8      | 10,81  | 12     | 16,22  | 22         | 29,73  | 32      | 43,24  |
| Escherichia hermannii                            | 6              | 6      | 100,00 |        |        |            |        |         |        |
| Fingoldia magna                                  | 1              |        |        | 1      | 100,00 |            |        |         |        |
| Hafnia alvei                                     | 69             | 42     | 60,87  | 5      | 7,25   | 18         | 26,09  | 4       | 5,80   |
| Klebsiella aerogenes                             | 15             |        |        |        |        | 15         | 100,00 |         |        |
| Klebsiella oxytoca                               | 3              |        |        |        |        | 2          | 66,67  | 1       | 33,33  |
| Klebsiella pneumoniae                            | 1              |        |        |        |        | 1          | 100,00 |         |        |
| Lactococcus garvieae                             | 12             | 1      | 8,33   |        |        |            |        | 11      | 91,67  |
| Leclercia adecarboxylata                         | 18             |        |        | 14     | 77,78  | 4          | 22,22  |         |        |
| Lelliottia amnigena                              | 3              |        |        | 2      | 66,67  |            |        | 1       | 33,33  |
| Macroccoccus caseolyticus                        | 26             | 1      | 3,85   | 24     | 92,31  |            |        | 1       | 3,85   |
| Morganella morganii                              | 2              |        |        |        |        | 2          | 100,00 |         |        |
| Nocardia brasiliensis                            | 1              |        |        | 1      | 100,00 |            |        |         |        |
| Obesumbacterium proteus                          | 6              | 2      | 33,33  | 2      | 33,33  | 2          | 33,33  |         |        |
| Pantoea agglomerans                              | 1              | 1      | 100,00 |        |        |            |        |         |        |
| Plesiomonas shigelloides                         | 7              |        |        |        |        | 6          | 85,71  | 1       | 14,29  |
| Proteus mirabilis                                | 3              | 2      | 66,67  |        |        | 1          | 33,33  |         |        |
| Proteus vulgaris                                 | 2              | 1      | 50,00  |        |        | 1          | 50,00  |         |        |
| Providencia rettgeri                             | 6              |        |        |        |        | 6          | 100,00 |         |        |
| Providencia stuartii                             | 1              |        |        |        |        | 1          | 100,00 |         |        |
| Pseudomonas putida                               | 24             |        |        |        |        |            |        | 24      | 100,00 |
| Pseudomonas stutzeri                             | 3              | 1      | 33,33  | 1      | 33,33  | 1          | 33,33  |         |        |
| Serratia marcescens                              | 18             | 15     | 83,33  |        |        |            |        | 3       | 16,67  |
| Staphylococcus aureus                            | 2              | 2      | 100,00 |        |        |            |        |         |        |
| Staphylococcus epidermidis                       | 22             | 15     | 68,18  | 2      |        |            |        | 5       | 22,73  |
| Staphylococcus hominis                           | 3              |        |        |        |        |            |        | 3       | 100,00 |
| Stenotrophomonas maltophilia                     | 97             | 6      | 6,19   |        |        | 5          | 5,15   | 86      | 88,66  |
| Streptococcus mitis/streptococcus oralis         | 1              | 1      | 100,00 |        |        |            |        |         |        |
| Yersinia ruckeri                                 | 4              |        |        | 4      | 100,00 |            |        |         |        |
| Üreme Yok                                        | 360            | 102    | 28,33  | 82     | 22,78  | 71         | 19,72  | 105     | 29,17  |

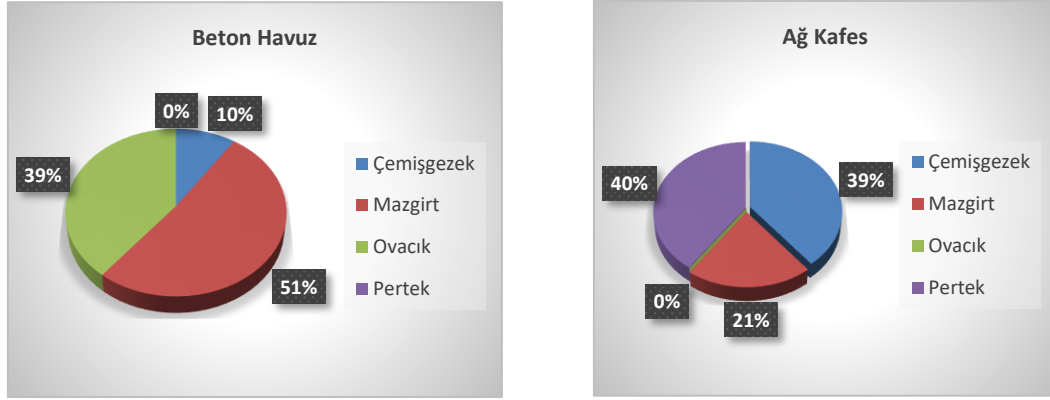
### 3.1.1. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakterilerin üretim metoduna göre dağılımları

*S. maltophilia*’nın beton havuz ve ağ kafes üreme metodlarındaki dağılımı ilçelere göre incelendiğinde; Çemişgezek ilçesindeki beton havuzlarda 59 adet bakteri, ağ kafeslerde 213 adet bakteri; Mazgirt ilçesindeki beton havuzlarda 320 adet bakteri, ağ kafeslerde 113 adet bakteri; Ovacık ilçesindeki beton havuzlarda 244 adet bakteri; Pertek ilçesindeki ağ kafeslerde 218 *S. maltophilia* bakterisi tespit edilmiştir. Ovacık ilçesindeki ağ kafes ile Pertek ilçesindeki beton havuzlarda ise bakteri üremesi gözlemlenmemiştir. *S. maltophilia*’nın üretim metotlarına göre dağılımları tablo 2.5’te verilmiştir.

**Tablo: 2.5.** *Stenotrophomonas maltophilia*’nın üretim metoduna göre dağılımları ve yüzdelik oranları

| Havuz Tipi         | İlçeler    |    |         |    |        |    |        |    |
|--------------------|------------|----|---------|----|--------|----|--------|----|
|                    | Çemişgezek |    | Mazgirt |    | Ovacık |    | Pertek |    |
|                    | n          | %  | n       | %  | n      | %  | n      | %  |
| <b>Beton Havuz</b> | 59         | 10 | 320     | 51 | 244    | 39 | 0      | 0  |
| <b>Ağ Kafes</b>    | 213        | 39 | 113     | 21 | 0      | 0  | 218    | 40 |
| <b>Toplam</b>      | 272        |    | 433     |    | 244    |    | 218    |    |

Bu bakterilerin ilçelerine göre yüzdelik oranlarına bakıldığında ise Çemişgezek ilçesindeki beton havuzlarda %10 oranında, ağ kafeslerde %39 oranında; Mazgirt ilçesindeki beton havuzlarda %51 oranında, ağ kafeslerde %21 oranında; Ovacık ilçesindeki beton havuzlarda %39 oranında; Pertek ilçesindeki ağ kafeslerde %39 oranında bakteri üremesi tespit edilmiştir. Ovacık ilçesindeki ağ kafestlerde ve Pertek ilçesindeki beton havuzlarda üreme gözlemlenmemiştir. Bu bakterilerin ilçelerine göre yüzdelik oranları şekil 1.5’te verilmiştir.



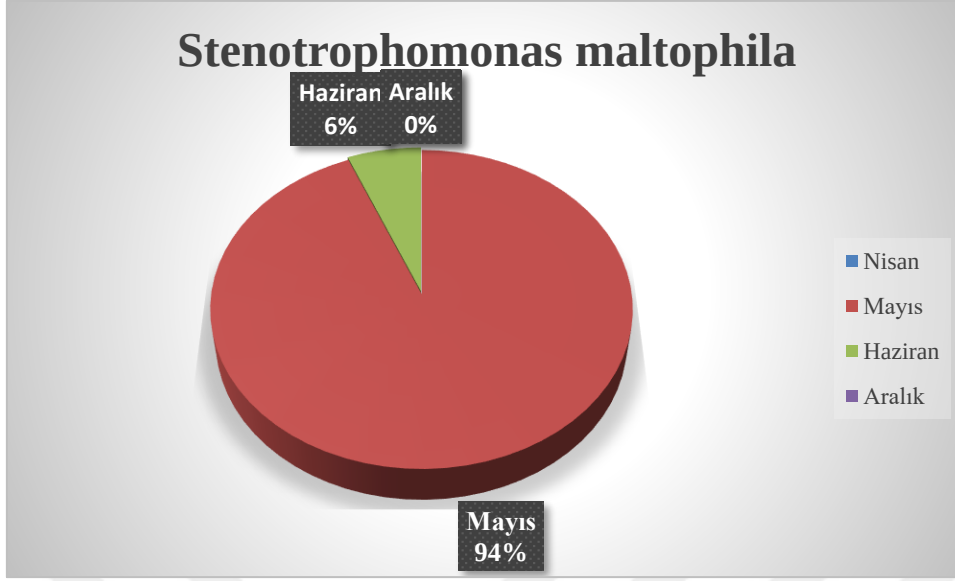
**Şekil 1.5.** MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakterilerin üretim metoduna göre yüzdelik oranları

### 3.1.2. MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin aylara göre yüzdelik dağılımları

*S. maltophila*'nın aylara göre dağılımı incelendiğinde Nisan ve Aralık ayında bakteri üremesi gözlemlenmezken Mayıs ayında 91 adet bakteri (%93,81), Haziran ayında 6 adet bakteri (%6,19) izole edilmiş olup bu bakterinin daha çok Mayıs ve Haziran ayında, özellikle Mayıs ayında en fazla üreme gösterdiği tespit edilmiştir. Tespit edilen bu bakterilerin sayıları Tablo 2.6'da; yüzdelik oranları ise Şekil 1.6'da verilmiştir.

**Tablo: 2.6.** MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin aylara göre dağılımları

|                                    | Nisan |   | Mayıs |       | Haziran |      | Aralık |   | Toplam |     |
|------------------------------------|-------|---|-------|-------|---------|------|--------|---|--------|-----|
|                                    | n     | % | n     | %     | n       | %    | n      | % | n      | %   |
| <i>Stenotrophomonas maltophila</i> | 97    | - | 91    | 93,81 | 6       | 6,19 | -      | - | 97     | 100 |



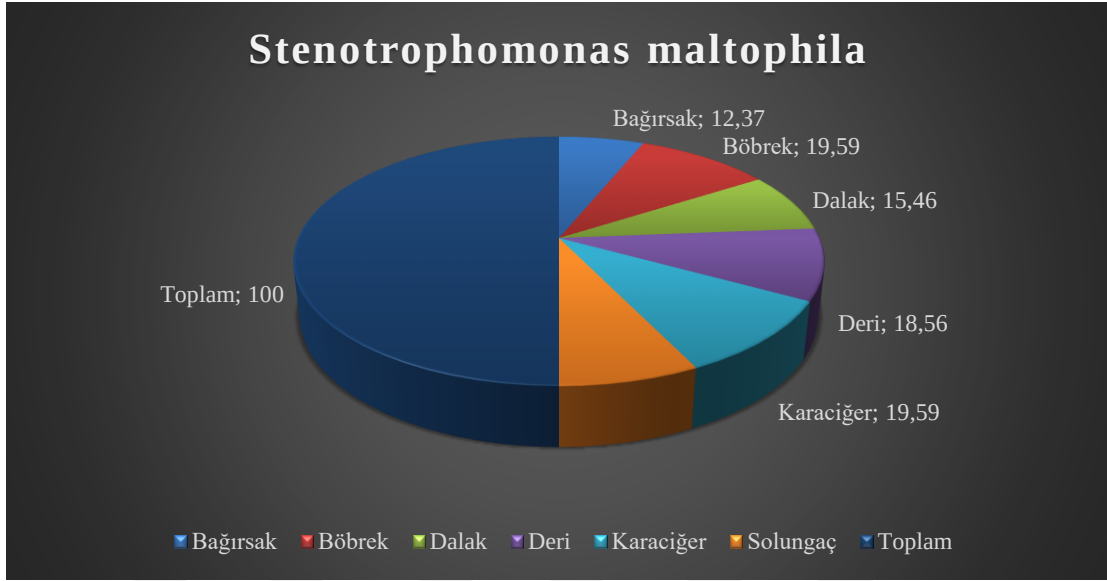
**Şekil 1.6.** MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin aylara göre yüzdelik dağılımları

### 3.1.3. MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin doku tiplerine göre dağılımları

*S. maltophila*'nın bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç organlarındaki dağılımları incelendiğinde; bağırsakta 12 adet bakteri (%12,37), böbrekte 19 adet bakteri (%19,59), dalakta 15 adet bakteri (%15,46), deride 18 adet bakteri (%18,56), karaciğerde 19 adet bakteri (%19,59) ve solungaçta 14 adet bakteri (%14,43) tespiti yapılmış olup en yüksek orana karaciğer organında rastlanılmıştır. *S. maltophila* bakterisinin dokulara göre dağılımları Tablo 2.7'de; yüzdelik oranları ise Şekil 1.7'de verilmiştir.

**Tablo 2.7.** MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin doku tiplerine göre dağılımları

| Bakteri Türü            | Örnek Türü |       |        |       |       |       |      |       |           |       |          |       |        |     |
|-------------------------|------------|-------|--------|-------|-------|-------|------|-------|-----------|-------|----------|-------|--------|-----|
|                         | Bağırsak   |       | Böbrek |       | Dalak |       | Deri |       | Karaciğer |       | Solungaç |       | Toplam |     |
|                         | n          | %     | n      | %     | n     | %     | n    | %     | n         | %     | n        | %     | n      | %   |
| <b>Stenotrophomonas</b> |            |       |        |       |       |       |      |       |           |       |          |       |        |     |
| <b>Maltophila</b>       | 12         | 12,37 | 19     | 19,59 | 15    | 15,46 | 18   | 18,56 | 19        | 19,59 | 14       | 14,43 | 97     | 100 |



**Şekil 1.7.** MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin dokulara göre yüzdelik dağılımları

#### **3.1.4. MALDİ-TOF MS yöntemiyle tanımlanan *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin duyarlılığı ve dirençliği**

Bu çalışmada Gökkuşluğu alabalıklarından identifiye edilen *S. maltophilia*'nın EUCAST'nin belirlediği antibiyotiklerin duyarlılık durumları değerlendirildiğinde; Xanthomonadaceae familyasından olan *S. maltophilia*'nın bakterilerinin tedavisinde ilk olarak TMP-SMX antibiyotiğinin yanında EUCAST'in belirlediği antibiyotikler de tercih edilmektedir. *S. maltophilia*'nın antimikrobiyal duyarlılıklar Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile belirlendi. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları, inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi. Sonuçlar EUCAST'nin önerileri doğrultusunda yorumlandı (EUCAST, 2024) Test edilen ilaç ya da antibiyotik bakterinin üremesini yavaşlatıyor ya da durduruyor ise bu bakterinin duyarlılığını; ancak bakteri üremesi durmuyor ve bakteri ilahtan ya da antibiyotikten etkilenmiyorsa bu da bakterinin o ilaca karşı direncini ifade etmektedir TMP/SMX antibiyotiğinin EUCAST'a göre duyarlılık ve dirençlilik değerleri Tablo 2.8'de verilmiştir.

**Tablo 2.8.** Trimethoprim/Sulfametoksazol antibiyotiğinin EUCAST’a göre duyarlılık ve dirençlilik değerleri (EUCAST, 2024)

| EUCAST                       | S*(≥) | R*(<) |
|------------------------------|-------|-------|
| Trimethoprim/Sulfametoksazol | 50    | 16    |

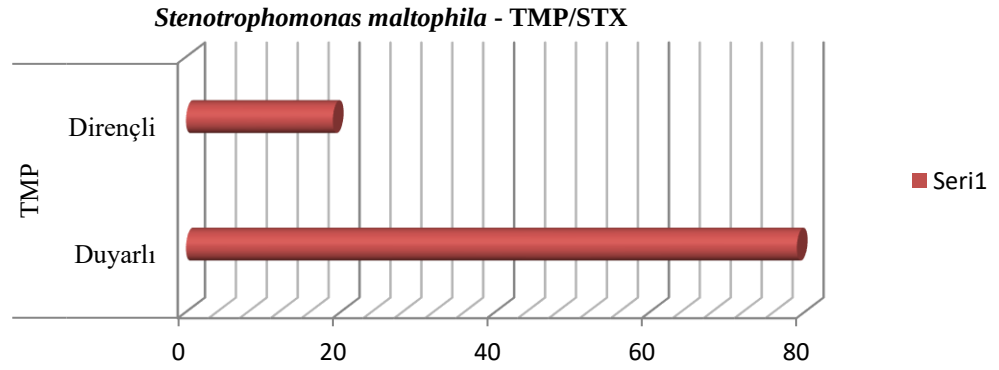
(S\*: Duyarlı, R\*: Dirençli)

Çalışmada *S. maltophilia*’nın TMP/SMX antibiyotiği üzerindeki duyarlılık ve dirençlilik durumuna bakıldığında 97 bakteriden 79’unun duyarlı 18’nin ise dirençli olduğu görülmüştür. TMP/SMX antibiyotiğine karşı; *S. maltophilia*’nın %81,4’ünün duyarlı; %18,5’nin ise dirençli olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin TMP/SMX antibiyotiğine duyarlı ve dirençlilik durumları Tablo 2.9 ve Şekil 1.8’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.9.** *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin TMP/SMX antibiyotiğine karşı duyarlı ve dirençlilik durumları

| TMP/SMX                             |    |       |         |      |          |      |
|-------------------------------------|----|-------|---------|------|----------|------|
|                                     |    |       | Duyarlı |      | Dirençli |      |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | n  | %     | n       | %    | n        | %    |
|                                     | 97 | % 100 | 79      | 81.4 | 18       | 18.5 |

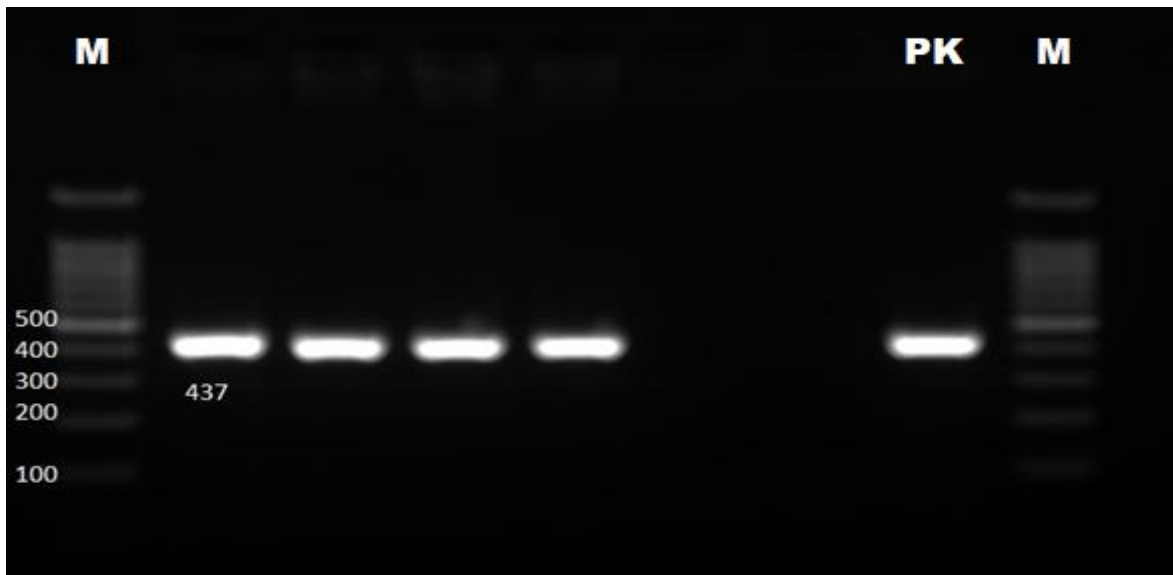




**Şekil 1.8.** *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin TMP/SMX antibiyotiğine duyarlılığı ve dirençliği

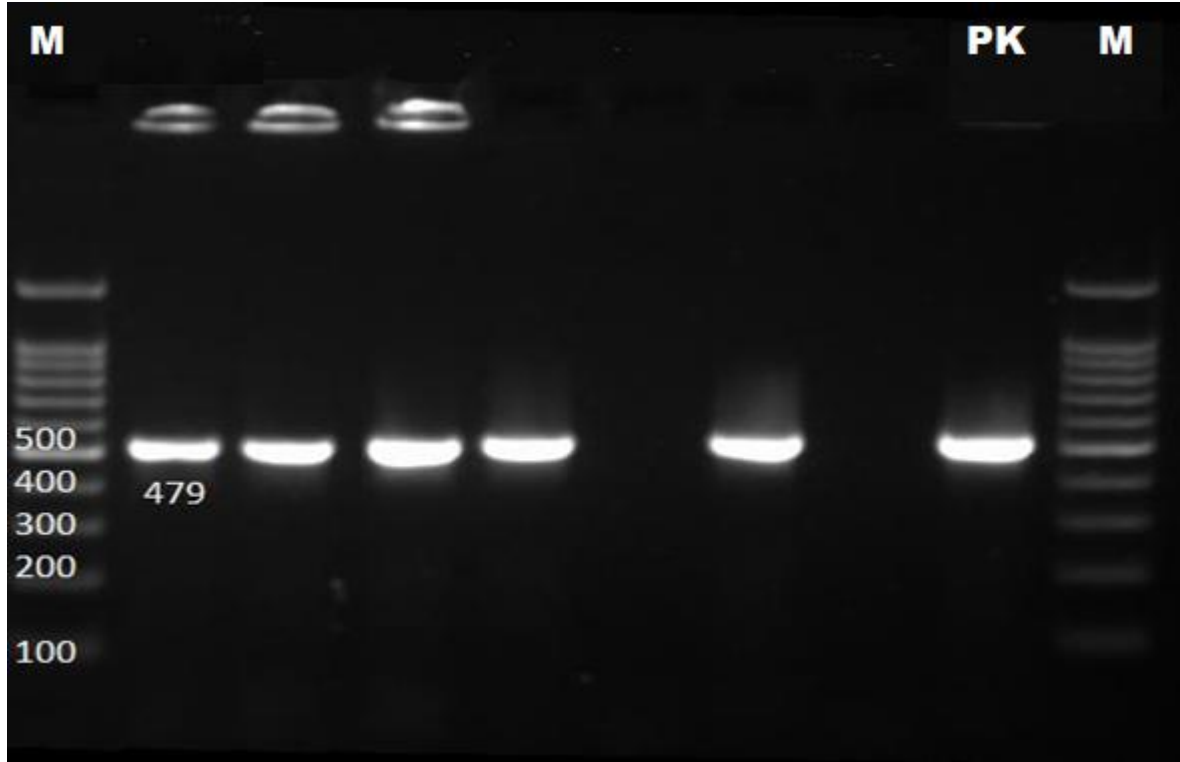
### 3.1.5. PZR yöntemiyle TMP/SMX direnç genleri sul1 ve sul2 varlığının tespiti

Sul1 ve Sul2 direnç genlerinin varlığını ortaya koymak amacıyla Multipleks PZR kullanılarak *S. maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Sul1 direnç genlerinin jel görüntü sonuçları Resim 3.1’de verilmiştir. Jel görüntüsünde 1. ve 10. kuyucuk DNA ladder olarak tespit edilmiştir. 9. kuyucuk pozitif kontrolüdür. 1,2,3, 4 ve 8. kuyucuklara da örnekler yüklendi hepsi pozitif olarak tespit edildi. Diğer kuyucuklardan 5,6 ve 7. kuyucuk da örnekler yüklendi negatif olarak tespit edildi. Sul1 437 bp bant boyutu elde edildi.



**Resim 3.1.** Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Sul1 direnç geninin jel görüntü sonuçları

Sul2 direnç genlerinin jel görüntü sonuçları Resim 3.2’de verilmiştir. Jel görüntüsünde 1. ve 10. kuyucuk DNA ladder olarak tespit edilmiştir. 1,2,3,4,6 ve 8. kuyucuk pozitif kontrolüdür. Diğer kuyucuklardan 5. ve 7. kuyucuk da örnekler yüklendinegatif olarak tespit edildi. Sul2 479 bp bant boyutu elde edildi.



**Resim 3.2.** Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Su2 direnç geninin jel görüntü sonuçları

### **3.1.6. *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençlilik durumları**

*S. maltophila*’nın sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılığı ve dirençliliği incelendiğinde sul1 genine %5,10 oranında 5 adet bakterinin duyarlı; %94,90 oranında 92 adet bakterinin dirençli olduğu; sul2 genine ise %100 oranında 97 bakterinin duyarlı olduğu görülmüş olup dirençli bakteri tespit edilmemiştir. Sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılık ve dirençlilik sayıları ve yüzdelik oranları Tablo 2.10’da verilmiştir.

**Tablo 2.10.** *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençliği

|                                     | Sul1    |      |          |       | Sul2    |     |          |   |
|-------------------------------------|---------|------|----------|-------|---------|-----|----------|---|
|                                     | Duyarlı |      | Dirençli |       | Duyarlı |     | Dirençli |   |
|                                     | n       | %    | n        | %     | n       | %   | n        | % |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 5       | 5,10 | 92       | 94,90 | 97      | 100 | 0        | 0 |

### 3.2. Tartışma

*S. maltophilia* yaygın olarak buluna ve aynı zamanda fırsatçı bir patojen olarak litaretüre geçmiştir. *S.maltophilia* su, toprak, çeşitli hayvanlar ve nispeten bitki köklerinde daha fazla bulunan bir bakteridir. *S. maltophilia*'nın özellikle son yıllarda hastane ortamlarından kaynaklanan enfeksiyonlarda daha sık rastlanması ve çeşitli kaynaklarda yüksek orana sahip bir izole potansiyeline sahip olmasından dolayı önem kazanmıştır. Normal şartlarda düşük virülense sahip bir patojen olmasının yanında çoklu ilaç direnci olması, biyofilm oluşturma yeteneğinin yüksek olması ve bu ortamlarda fazla oranda bulunmasından dolayı immun sistemi zayıflamış hastalarda, çeşitli hayvanlarda, bitkilerde izole edilebilmekte ve bu canlılarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmekte veya prognozları kötüleştirebilmektedir. Hastane ortamlarında başta solunum yolu hastalıkları olmak üzere, üriner, mide bağırsak sistemi, iskelet kas, göz, sentral sinir, endokardit, bakteriyemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında sıkça izole edilmiştir. *S. maltophilia* aynı zamanda pneumoni, meningitis, bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonları gibi çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Bu bakterinin son zamanlarda insanlar başta olmak üzere çeşitli canlılarda izole edilmesi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de üzerinde çalışılmasını gerektirecek kadar önem kazanmıştır.

Bu bakteri ile ilgili yapılan literatür taramalarında hastane ortamlarında az da olsa çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte hayvanlar üzerinde ülkemizde pek az çalışma yapılmış bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı karasal hayvanlar üzerinde yapılmış ancak sucul canlılar özellikle balıklarda yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Özellikle kültürü yapılan ve kültür ortamında yetiştirilip besin kaynağı olarak tüketilen balıklarda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Türkiye’de bu bakteri ile ilgili ilk kez Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde *S. maltophilia*’nın, koyun, sığır ve atlarda, görülme sıklığını çeşitli tekniklerle saptanması ve saptanan bu patojen bakteri

suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık ve virulens özelliklerinin ortaya çıkarılması ile ilgili bilimsel bir çalışma yapılmıştır (Çelikel, 2011). Bizim yaptığımız bu çalışmada ise *Gökkuşluğu alabalık*'larındaki *S. maltophilia* bakterisinin MALDI-TOF MS yöntemiyle identifikasyonunu yaparak bakteride vürilans etkiye neden olan genlerin analizini yapmak, bu bakterilerinin balıkların hangi doku ve organlarını enfekte ettiğini, hangi mevsimde bulaş hızının arttığını, balık üretim metotlarının bakteri enfeksiyonunu nasıl etkilediğini, bakteri tedavisinde kullanılacak antibiyotik çeşitlerinin belirlenmesi ve bu antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık oranlarını tespit ederek üreticilere bu konuda gerekli tedavi yöntemleri hakkında yol gösterici olmak, bakteride vürilans etkiye neden olan genleri analiz etmek ve genler hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak önümüzdeki akademik çalışmalara yön vermektir. Dünyada ve ülkemizde besin olarak tüketilen bu balıklar için bu ve buna benzer çalışmalar yaparak hem üreticilere için gerekli olan tedavi yöntemlerini ortaya koymak hem de tüketicilere balık tüketimi, saklanması, pişirilmesi gibi yöntemlerin belirlenmesi hakkında gerekli bilgi birikimine sahip olmaları sağlanabilir.

Türkiye'de hayvancılık sektörü büyük bir gelir kaynağı ve besin ihtiyacının karşılandığı büyük bir sektör olduğu için, bu alanda yapılacak çalışmalar ile, *S. maltophilia* bakterisinin neden olduğu enfeksiyonların sıklık dereceleri tespit edilerek aynı zamanda yapılacak klinik çalışmalarla bu patojen bakterinin neden olduğu enfeksiyonlar ve klinik belirtilerinin ortaya çıkarılması büyük bir yarar sağlayacaktır. Bütün bunların yanında Türkiye'de son yıllarda bu bakterinin özellikle hastane enfeksiyonu olarak sık sık karşımıza çıkması bu bakterinin çevrede ve hayvanlarda oluşturabileceği enfeksiyonlar ve etkilerinin araştırılması önem arz etmektedir. Dünya genelinde de bu patojen bakteri ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır ancak bu bakterinin direnç mekanizmasının yüksek olması hastanelerde faj tedavileri denemelerinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Dünyada yapılan bu bilimsel çalışmaların Türkiye'de hayvancılıkta da takip edilmesi büyük bir önem arz etmektedir.

Yapılan bu çalışmada *Gökkuşluğu Alabalıklarında S. maltophilia* bakterisinin dışında 57 bakteri türü izole edilmiş olup bu bakteriler içerisinde toplamda 360 bakteri üreme göstermemiştir, ancak bu bakterilerin sayısal verilerine baktığımızda *Aeromonas sobria* (125 örnek) türünden sonra en fazla görülen bakteri çeşidi (97 örnek) olması yapılan çalışmayı daha anlamlı kılmaktadır. Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda ise bu bakteriye en fazla Mazgirt ilçesi tesislerindeki örneklerde rastlanmıştır (%88,66).

Yapılan bir araştırmalarda çevrede ve kliniklerde izole edilen 52 bakterinin tamamının proteaz ve elastaz ürettiği; DNAaz, lipaz ve fibrinolizinin çevreden elde edilen örneklerde 20 °C’de sentezlenirken klinik örneklerde ise bu enzimlerin genellikle 37 °C’de sentezlendiği ortaya konulmuştur (Todd ve ark., 1992). Yine yapılan farklı bir çalışmada yüksek miktarda tirozin içeren besi yerinde veya 42 °C’de üretilen bakterilerin kolonilerinde yeşile veya kahverengiye çalan renk değişimlerinin gözlemlendiğini, bazı suşların beta hemoliz meydana getirdiği, 5 °C’nin altında ve 40 °C’nin üstünde üreme gözlemlenmediğini; optimal üreme sıcaklığının ise 35 °C olduğu ortaya çıkmıştır (Gastmeier ve ark., 2006). Bu sonuçlar ile bizim yaptığımız araştırma sonuçları karşılaştırıldığında, sonuçlar arasında pozitif korelasyon olduğunu *S. maltophilia*’nın aylara bağlı üreme hızları ortaya koymaktadır. *S.maltophilia*’nın özellikle Mayıs ayında üreme miktarının artması ve Nisan ve Aralık ayında üreme göstermemesi yapılan çalışmamızı ve sonuçlarını anlamlı kılmaktadır. Bakterinin üreme sıcaklığı göz önünde bulundurulduğunda bu bakterinin ortalama 35 °C’de ürediği ve bundan dolayı Mayıs ayında sayısal artışın gözlemlendiği düşünülmektedir. *S.maltophilia*’nın aylara göre dağılımına bakıldığında Nisan ve Aralık ayında bu bakteri örneğini tespit edilmemiş, Mayıs ayında 91 tane (%93,81), Haziran ayında 6 tane (%6,19) bakteri izole edilmiş olup bu bakterinin daha çok Mayıs ve Haziran ayında, özellikle Mayıs ayında en fazla üreme gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuca baktığımızda bakterinin hava sıcaklığının düşük olduğu mevsimlerde üremesinin olmadığı ya da az olduğu, hava sıcaklığının yüksek olduğu mevsimlerde kontamine olduğu düşünülmektedir.

*S. maltophilia*’nın beton havuz ve ağ kafes üreme metotları ilçelere göre incelendiğinde yine bu bakteriye en fazla Mazgirt ilçesinde (433 örnek), üretim tesisi olan beton havuz ve ağ kafes karşılaştırıldığında ise beton havuzlarda nispeten daha fazla örneğe rastlandığı görülmüştür (Beton havuz 623 örnek, ağ kafes 544 örnek). *S. maltophilia*’nın ilçelerde bulunan işletmelerdeki beton havuz ve ağ kafes üreme metodları incelendiğinde Çemigzek ilçesinde beton havuzlarda 59 adet bakteri, ağ kafeste 213 adet bakteri; Mazgirt ilçesindeki beton havuzlarda 320 adet bakteri, ağ kafeste 113 adet bakteri; Ovacık ilçesindeki beton havuzlarda 244 adet bakteri; Pertek ilçesindeki ağ kafeste 218 adet bakteri üremesi gözlemlenmiştir. Ovacık ilçesindeki ağ kafeslerde ve Pertek ilçesindeki beton havuzlarda bakteri üremesi gözlemlenmemiştir. Bu bakterilerin yüzdelere bakıldığında ise Çemişgezek ilçesindeki beton havuzlarda %10 oranında ağ kafeslerde %39 oranında; Mazgirt ilçesindeki beton havuzlarda %51 oranında, ağ kafeste

%21 oranında; Ovacık ilçesindeki beton havuzlarda %39 oranında; Pertek ilçesindeki beton havuzlarda %39 oranında bakteri üremesi gözlemlenmiştir. Ovacık ilçesindeki ağ kafeslerde ve Pertek ilçesindeki beton havuzlarda bakteri üremesi gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlara baktığımızda üretim metotları içinde 623 tanesi (%53,38) beton havuz 544 tanesi (%46,61) ağ kafes olduğu; bakteri enfeksiyonlarının daha çok beton havuzlarda olduğu görülmektedir. Bakteri bulaşının beton havuzlarda nispetten fazla görülmesi, bakteri enfektesinin daha çok temas ile bulaştığı ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Yapılan literatür taramalarında bundan önce yapılan çeşitli çalışmalarda da yatan hastalar üzerinde yapılan incelemelerde bulaşın temasla daha çok arttığını ortaya koyan çalışmaların olması bu ihtimali kuvvetlendirmektedir.

*S. maltophilia*, öncelikle hastanede yatan ve zayıflamış konağı etkileyen önemli bir fırsatçı patojen olarak ortaya çıkmıştır. *S. maltophilia* doğası gereği öldürücü görünmemektedir ve invaziv enfeksiyonların nadir bir nedenidir. Bununla birlikte, *S. maltophilia*'nın hava yolu epiteli ve kalıcı tıbbi cihazların plastik yüzeylerini kolonize etme yeteneği, özellikle YBÜ'lerinde önemli bir nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bakteri balgam ve yaralar gibi steril olmayan bölgelerden izole edilirse, kolonizasyon ile enfeksiyon arasında ayırım yapmak sorunlu olabilir. *S. maltophilia*, bağışıklığı baskılanmış hastalarda önemli morbidite ve mortalite ile kan dolaşımı enfeksiyonuna ve pnömونيye neden olabilir. Enfeksiyon yönetimi, birçok antibiyotik sınıfına karşı yüksek düzeyde içsel direnç ve son zamanlarda birinci basamak ilaç ko-trimoksazole karşı kazanılmış direncin artması nedeniyle engellenmektedir. *S. maltophilia* ediniminin ve enfeksiyonunun önlenmesi, *S. maltophilia* durumunda, antimikrobiyal tüketimin kontrolüne ve çevresel rezervuarların dikkate alınmasına biraz daha fazla önem verilerek, modern enfeksiyon kontrolünün temel taşlarına dayanır. Balık yetiştiriciliğinin giderek büyüyen bir sektör haline gelmesi sonucu çevresel sorunların artmakta ve balıklarda çeşitli zaman aralıklarında hastalık etkeni olan patojen bakteriler ortaya çıkmaktadır. Su ürünleri yetiştiriciliği, akarsularda kurulan çiftlikler dışında barajlarda ve denizlerde kurulan kafes ünitelerde de gerçekleştirilmekte olup bu ortamlarda su kalitesinin ve aynı zamanda bu sularda ekolojik bozulmalara neden olmaktadır.

Türkiye'de yetiştiriciliği yapılan balıklardan biri de *Gökkuşaağı alabalığı*'dır. *Gökkuşaağı Alabalığı*'nın kültür koşullarına daha iyi uyum sağlaması, yüksek sıcaklıklarda yaşayabilmesi, aktif yem alabilmesi ve kuluçka süresinin diğer alabalık çeşitlerine göre kısa olması gibi avantajları bu balığın yetiştiriciliğini ön plana çıkarmaktadır ve ülkemizde

önemli bir tüketim besini haline gelmiştir. Bu balıklar gerek doğal ortamlarında gerekse yetiştiriciliği yapılan ağ kafes ve beton havuzlarında çeşitli zaman aralıklarında bazı patojen bakteriler tarafından etkiye edilmektedir. Patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla antibakteriyellere karşı direnç kazanması, çeşitli coğrafyalarda doğru teşhis konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahiptir. Yakın bir zamana kadar balıklarda 15-20 bakteri türü patojen etkiye neden olurken daha sonraki yıllarda etkiye olmuş balıklarda 70'e yakın patojen bakteri türü izole edilmiştir. Bu patojen bakterilerden biri de *S. maltophilia* bakterisidir. Bu bakterinin virülans genlerinin antibiyotiklere yüksek direnç göstermesi ve balık ölümlerine neden olduğu çeşitli araştırmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. Bu bakterilerin virülans genlerinin tespit edilmesi ve antibiyotik tedavileri ile balık ölümlerinin azaltılması önemli bir konu haline gelmiştir.

Yaptığımız çalışmada *Gökkuşuğu alabalık*'lerinin bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında izole edilen *S. maltophilia*'nın dağılımı incelendiğinde bağırsakta 12 adet bakteri (%12,37), böbrekte bakteri 19 adet bakteri (%19,59), dalakta 15 adet bakteri (%15,46), deride 18 adet bakteri (%18,56), karaciğerde 19 adet bakteri (%19,59) ve solungaçta 14 adet bakteri (%14,43) tespiti yapılmış olup bu doku ve organlar arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber en yüksek orana karaciğer ve dalak organında rastlanılmıştır. Bu patojen bakterinin türünün etken olarak balıkların karaciğer ve böbreklerinde daha fazla yayılım gösterdikleri; bakteriler bu yerleştikleri doku ve organlarda hastalık oluşturarak makroskopik değişikliklere neden olarak yerleştikleri organda çeşitli lezyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bakterilerin yavru balıkların taşıdıkları bakteri floraları ile bu bakteri türlerinin böbrek ve karaciğerde izole edilmesinin bakteriyel translokasyonla immün sistemin zayıfladığı durumlarda bakterilerin balıkların derilerinde bulunan ve bir bariyer görevi gören mukoid tabakadaki mukoza duvarını aşarak translokasyonla bu organlara yerleştiği düşünülmektedir. Bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında bu bakterinin izole edilmesi bulaş yolunun yara, beslenme, kan yolu, temas, üretim metodu gibi yollardan olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda bu bakterinin hastane ortamında özellikle temas ile bulaşının fazla olduğu görülmektedir, bu da bu bakterinin bulaş yollarından birinin insanlardan üretim tesislerine temas ile geçtiği düşünülmektedir. Bu konunun ayrıca araştırılarak çözüm önerilerinin geliştirilmesi ve bulaş yollarının tespit edilerek gerekli önlemlerin alınması önerilmektedir. Bu bulaş yollarının devre dışı

birakılması ve daha steril ortamlar yaratarak sağlıklı balık yetiştiriciliği yapabilmek için bu bulaş yollarının araştırılması, besin kalitesinin gözden geçirilmesi, enfekte olmuş balıkların üretim yerlerinden izole edilmesi ve ayrıştırılması, gerek üretim metotları gerekse üretim yerlerinde çalışan personelin kişisel ve çevresel hijyenine dikkat edilmesi, ağ kafeslerdeki ağların düzenli olarak değiştirilmesi, beton havuzlarda gerekli klorlama çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

*S. maltophilia*, özellikle son 20 yılda klinik önemi artmış bir non fermentatif bakteridir (Senol, 2004). Aşırı fiziksel koşullara, birçok antibiyotik serisine ve kimyasal dezenfeksiyona dirençli olması ve metabolizmasının oldukça yavaş oluşu ile hastane ortamlarında kalıcılığını devam ettirebilmektedir (Yaztürk, 2007). Betalaktam antibiyotiklerin hemen hemen hepsine karşı gösterdiği yüksek düzeyli direnç sayesinde özellikle bu antibiyotiklerin aşırı kullanıldığı kliniklerde, yoğun bakım ve yeni doğan ünitelerinde salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (Spencer, 1995). Yoğun bir polisakkarit ve protein içerikli biofilm tabakası oluşturması, neden olduğu enfeksiyonların patogeneze katkıda bulunduğu gibi, tedavinin başarı şansını da düşüren bir faktör olarak vurgulanmaktadır (Senol, 2004; Spencer, 1995). Özellikle pediatrik hastalarda ventilatör ilişkili pnömonin en önemli patojenlerinden biri haline gelmiştir (Senol, 2004). *S. maltophilia*'nın neden olduğu özellikle ciddi enfeksiyonlarında monoterapinin başarı oranı %50-60 civarındadır (Zuravleff ve Yu, 1982; Muder ve ark., 1996). Antibiyotiklere diğer 38 bakteriye göre daha dirençli olmaları ve de hastaların çoğunlukla bağışıklık sisteminde bozukluk olması nedeniyle enfeksiyonlarının kontrol altına alınması oldukça güç olmaktadır (Senol, 2004; Yaztürk, 2007; Zuravleff ve Yu, 1982). Bakterinin metabolizmasının yavaş oluşu ve mutant kolonilerin çok sık oluşması antimikrobiyal direncin temelini oluşturur (Senol, 2004). Yine metabolizmasının yavaş oluşu sayesinde dezenfektan ve antiseptik solüsyonlarda diğer bakterilere göre daha uzun süre canlı kalabilmektedirler (Spencer, 1995). *S. maltophilia*'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi önerilmektedir (Senol, 2004; Zuravleff ve Yu, 1982; Muder ve ark., 1996). En sık başvuru kombinasyonlar, siprofloksasin, imipenem, seftazidim ve ko-trimoksazol gibi antibiyotiklerin ikili kullanımındır. Ancak şu ana kadar bildirilen en etkin kombinasyon tikarsilinklavulonik asit ile ko-trimoksazolün kombinasyonu olup tedavi başarısı %90 civarındadır. Bu ikili antibiyotik tedavisine siprofloksasin veya minosiklin eklenmesi ile tedavi başarısı daha da arttırılabilmektedir (Senol, 2004; Spencer, 1995; Zuravleff ve Yu, 1982). *S. maltophilia*, doğada kaynak suları,



musluk suları, toprak, bitkiler gibi pek çok ortamda bulunabilen non-fermenter bir etkindir (Denton ve Kerr, 1998). Hastane ortamında mortalite ve morbiditeyi artıran enfeksiyonların yanısıra toplum kaynaklı enfeksiyonlara da yol açmaktadır (Looney ve ark., 2009; Falagas ve ark., 2009). İn vitro olarak *S. maltophilia*'ya karşı etkili görünse bile tedavide kullanılabilecek antimikrobik ilaç sayısı oldukça sınırlıdır. Bazı antibiyotiklerin kullanımı da direnç yol açmaktadır. Özellikle karbapenemlerin aşırı kullanımı sonucu hızla direnç geliştiği bildirilmektedir (Çaylan ve ark., 2005; Sharma ve ark., 2008). *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın TMP-SXT olduğu bildirilmekle birlikte, bu ajana karşı da direnç geliştiği yönünde raporlar giderek artmaktadır (Toleman ve ark., 2007; Fedler ve ark., 2006). CLSI, antibiyotik duyarlılığının test edilmesinde  $\beta$ -laktamlardan seftazidim çalışılmasını önermekte (Wayne, 2013). EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ise hiçbir  $\beta$ -laktam ajanın çalışılmasını önermemektedir (Eucast, 2017). Yurt içi çalışmalarda, seftazidim direnci %45,1-87,8 arasında bildirilmiştir (Dizbay ve ark., 2009; Zer ve ark., 2009). Seftazidim direncini, İspanya'da %49,5 (Valdezate ve ark., (2001); Farrell ve ark., (2010) ise Kuzey Amerika'da %34,9, Asya-Pasifik bölgesinde de %53,5 olarak tespit etmişlerdir. Liaw ve ark., (2010), %24'ü TMP/SMX'e dirençli olmak üzere 70 tane *S. maltophilia* bakterisinin %60'ında sınıf 1 integronların varlığı tespit edilmiş ve integronlar ile siprofloksasin, tikarsilin-klavulonat, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefepim, TMP/SMX, meropenem ve gentamisin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptadıklarını rapor etmişlerdir. Buna benzer bir ilişki Huang ve ark., (2015) tarafından da ortaya koyulmuştur. Epidemiyolojik olarak birbirinden ilişkisiz 200 *S. maltophilia* izolatının int1 ve sul1 varlığı açısından araştırıldığı bu çalışmada araştırmacılar, TMP/SMX'e dirençli 26 izolatın 23'ünde bu iki virülans geni de saptamış ve sınıf 1 integron pozitif izolatlarda kanamisin, tobramisin ve TMP/SMX'e daha yüksek direnç görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmaya konu olan *S. maltophilia* bakterisinin TMP/SMX antibiyotiğine duyarlılığı ve dirençliği ile ilgili çıkan sonuçlara baktığımızda, izole edilen 97 bakteriden 79'unun (%80,61) duyarlı, 18'inin (%19,38) ise dirençli olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara bakılarak balıkların tedavisinde kullanılacak olan bu antibiyotiğin tedavi oranının %80 civarında olduğu, tedavi için TMP/SMX'in yanında başka antibiyotiklerin kullanılması ve bu antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık ile ilgili gerekli çalışmaların yapılması önerilmektedir. Yaptığımız literatür taramaları sonucunda yakın zamana kadar 15-20 bakteri patojen etkiye sahip olurken bu sayının son zamanlarda

70'e yakın olduğu ortaya çıkmıştır bu da patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla antibakteriyellere karşı direnç kazandığını göstermektedir. Bundan dolayı, bu bakterilere karşı doğru teşhis konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir konu haline gelmiştir. Yine daha önce yapılan çalışmalarda *S. maltophilia*'nın kuru yüzeylerde aylarca hayatta kaldığı rapor edilmiştir ve triklosan içeren kontamine antimikrobiyal el sabununda kalıcı olduğu ve büyüyebildiği rapor edilmiştir. Bu da bu bakteriye karşı, tesislerde çalışan personellerin hem kendileri için hem de personelden su ürünlerine bulaş yolunun önlenmesi için gerekli hassasiyetlerin gösterilmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Nozokomiyal bakterilerin sahip olduğu virülans genlerinin tespit edilmesi ve direnç genlerini aktarımında önemli rol alan genetik elemanların tanımlanması, patojen etkiye neden olan mikroorganizmalara karşı etkili ve gerekli önlemlerin alınması açısından önem taşımakta olup; direnç genlerinin tespit edilmesinde fenotipik ve genotipik tekniklerin bir arada kullanılmasının yeni direnç mekanizmalarının ortaya konmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir (Otlu, 2014). Bu patojen bakterilerde TMP/SMX antibiyotiklerine direnç gösterten virülans genlerinin çoğu, transfer edilebilir genetik elementler üzerinde bulunmaktadır. Sülfonamid direnç geni olan *sul1* geni ve trimetoprim direncinden sorumlu olan *dfr* genleri çoğunlukla sınıf 1 integronlarla; diğer sülfonamid direnç genleri ile ilişkili olan *sul2* ve *sul3* genleri ise daha çok plazmid ve transpozonlarla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (Blahna ve ark., 2006). Ülkemizde ise Özkaya ve ark. (2014), TMP/SMX'e dirençli 32 *S. maltophilia* suşlarının birinde sınıf 1 integron ve *sul1* geninin birlikte bulunduğu ve geri kalan 31 bakterinin TMP/SMX'e karşı direnç oluşturmalarının başka mekanizmalar ile olabileceği tahmin edilmektedir. Usta ve ark., (2015) ise klinik *S. maltophilia* bakterilerinde sınıf 1, 2 ve 3 integronların varlığı ve antibiyotiklere karşı direnç ilişkileri araştırılmış ve toplam 100 bakterinin beş tanesinde *intI1* genine rastlanmıştır bu çalışma sonunda *intI2* ve *intI3* genlerine rastlanmamış olup çalışma sonunda TMP/SMX, seftazidim, levofloksasin ve kloramfenikol direnci ile integron varlığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı ileri sürülmüştür. Chang ve ark., (2007) tarafından 103 *S. maltophilia* izolatu üzerinde yapılan bir çalışmada, *intI1*, *intI2*, *sul1* ve *sul2* genlerinin varlığı araştırılmış ve 26 TMP/SMX dirençli izolatın 18'inde *intI1* ve 21'inde ise *sul1* geni tespit edilmiştir. Çalışma sonunda, *intI2* ve *sul2* genlerinin tespit edilmediği, TMP/SMX antibiyotiklerine karşı direnç ile *intI1* ve *sul1* varlığı arasında anlamlı

bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Toleman ve ark., (2007) ise SENTRY Programı eşliğinde dünya genelinde toplanan, 25 tanesi TMP/SMX'e dirençli olan ve 30'u da duyarlı olmak üzere toplam 55 patojen bakterinin int11, sul1, sul2, sul3 ve dfr genleri ile ISCR elementlerinin varlığını araştırmış ve TMP/SMX antibiyotiğine dirençli suşların 17 tanesinde sınıf 1 integronlarla ilişkili olarak sul1 genine rastlamıştır. sul1 pozitif bakterilerin geniş coğrafyalara yayıldığına dikkat çekilen bu çalışmada, TMP/SMX antibiyotiğine dirençli bakterilerin dokuzundan, altısı ISCR2 ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda sul2 geninin varlığı da tespit edilmiştir.

Song ve ark., (2010), Kore'de yaptıkları bir çalışmada birbirinden farklı üç üniversite hastanesinden toplanan 120 *S. maltophilia* bakterisini araştırmış ve sul1 pozitif 28 izolatın 17 tanesinde sınıf 1 integronları tespit edilmiştir. ISCR2 ve sul2 tespit edilmeyen bu çalışmada, TMP/SMX dirençli izolatların, duyarlı izolatlara oranla sul1 geni ve sınıf 1 integronlarını anlamlı oranda daha fazla taşıdıkları tespit edilmiştir. Kore'de 252 *S. maltophilia* izolatı üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, 32'si TMP/SMX'e dirençli; sul1, sul2, sul3 ve sınıf 1 integron varlığı taranmış ve 23 izolatın 15'i sınıf 1 integronlarla ilişkili olmak üzere sul1 geninin pozitif olduğu ortaya konmuştur. Araştırmaya söz konusu olan bu bakterilerden 23 izolat için TMP/SMX MİK değeri  $\geq 64/1216$  mg/L olduğu bildirilmiş, sul1 saptanmayan ve TMP/SMX'e dirençli olan 9 bakteride ise bu değer 4/76-8/152 mg/L olarak tespit edilmiştir (Chung ve ark., 2015). *S. maltophilia*'da bir sınıf 1 integron gen kaseti ve sul1 geninin birlikte bulunmasının ayrıca çoklu ilaç direncinin gelişmesine yol açabileceğini ve direncin yayılması için potansiyel bir kaynak görevi görebileceğini belirtmekte fayda var. Bu gerçekten yola çıkarak bu tür enfeksiyonları azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanmasının önemini doğrulamaktadır (Morsi ve ark., 2016). *S. maltophilia*'nın sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılığı ile yapılan çalışmada sul1 genine duyarlı olan bakteri sayısının 5 (%5,10), dirençli bakteri sayısının ise 92 (%94,90) olduğu; sul2 geninde ise duyarlı bakterilerin sayısı 97 (%100), dirençli bakteri ise gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlara baktığımızda sul1 ve sul2 genlerinde duyarlılık ve dirençlilik arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülmüş; bakteri tedavisinde dirençli olan sul1 geni üzerinde gerekli çalışmaların yapılması sonucuna varılmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında bu bakterilerin antibiyotiklere karşı zamanla direnç gösterdiğini, bu da *S. maltophilia*'da olduğu gibi patojen bakterilerin çoklu ilaca direnç gösterdiği de göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların patogenezi, çok sayıda virölans faktörünün ve geniş enfeksiyon yelpazesinin kanıtladığı gibi, şüphesiz çok faktörlüdür. Birçok hücre dışı ve hücre ile ilişkili virölans faktörlerinin yanı sıra biyofilm oluşumu, küresel düzenleyici QS sistemi tarafından kontrol edilir. Virölans faktörlerinin koordineli, hücre yoğunluğuna bağlı bir şekilde ifade edilmesini sağlar, bu sayede bakteriler konakçı savunma mekanizmalarını yenebilir. Olağanüstü antimikrobiyal direncin üstesinden gelmek için *S. maltophilia*'daki bakteriyel virölans, hücreden hücreye iletişim ve biyofilm oluşumu mekanizmaları hakkındaki bilgileri genişletmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de su ürünlerinin tüketimi önemli bir yer tutmaktadır. Bu ortamların sağlıklı olması, bakteriyel patojenlerden arındırılması ve patojenlere karşı gerekli olan antibiyotik tedavisinin sağlıklı yürütülebilmesi için bu bakteriler üzerinde sağlıklı ve özgün çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yapılan literatür taramasında özellikle alabalıklar üzerinde bu çalışmalara yeterli miktarda yer verilmediği görülmüştür. Yeterli çalışmaların yürütülmediği ülkemizde ve bölgemizde su ürünlerinde özellikle besin olarak tüketilen balıklarda çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir. Patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla antibakteriyellere karşı direnç kazanması, çeşitli coğrafyalarda doğru teşhis konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahiptir. Tunceli’de alabalık üretimi 2005 yılında 3 tane alabalık üretimi yapan tesis ile kurulmuş ve bu tesislerin alabalık üretim kapasitesi toplamda 85 ton/yıl civarına kadar ulaşmıştır. Son yıllarda ise bu alabalık tesislerinin sayısı aratarak 24 âdete ulaşmıştır ve balık tüketimi ve ticareti önemli bir yere sahip olmuştur.

MALDI-TOF MS yöntemi ile bakterilerin tanımlanması güvenilir bir şekilde yapılarak bu balıklarda enfeksiyonlara neden olan bakterilere karşı uygun antibiyotik ya da uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması bölgemiz balık üretimi ve tüketimi için önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan bu çalışmada insanlar için önemli bir besin, mineral ve vitamin kaynağı olan su ürünleri günümüz besin ihtiyacının büyük bir kısmını karşılamaktadır. Özellikle de son yıllarda değer kazanan ve küresel ölçekte önemli olan bu besin kaynaklarının korunması ve sağlıklı ürünlerin elde edilebilmesi için beton havuz işletmelerinde klorlama çalışmaları yapılmalıdır. Bakteriyel bulaşı önleme ve izleme çalışmaları yapılmalı, ağ kafeslerin temizliği düzenli ve sık aralıklarla yapılmalıdır. Balıkların beslenmesinde kullanılan besinlerin içeriği, kalitesi, besin ve ete dönüşüm oranları göz önünde bulundurulmalıdır. Alabalık kuluçka ünitelerinin temizliği ve dezenfeksiyon işlemleri düzenli ve yeterli düzeyde yapılmalıdır. Tesislerde çalışan personellerin hem kendi hijyenlerine hem de tesisin hijyenine gerekli önemi vermeleri sağlanmalı ve personeller bu bakımdan yetersiz ise gerekli eğitim verilerek personellerin eksiklikleri giderilmelidir. Alabalıkların doğal yetiştirme ortamları genellikle berrak, oksijen miktarının bol ve nispeten soğuk sulardır. Yetiştiriciler alabalıkların bu ortamlarını göz

önünde bulundurarak yetiştirilme koşullarını, üretim metotlarını bu koşullar ya da bu koşullara benzer hale getirmelidir. Bu çalışma yapılırken yapılan literatür taramalarında bu patojen bakterilerin bulaş yollarından birinin personellerin ellerinden geçtiği bilinmekte olup bu konuda yetiştiricilerin daha dikkatli ve hassas olmaları gerektiği önerilmektedir.

Günümüzde önemli bir besin kaynağına sahip olan su ürünlerinin pişirilme koşulları, tüketim ve saklanma koşullarına dikkat etmeleri, bu balıkların çeşitli doku ve organlarına yerleşen ve çeşitli enfeksiyonlara neden olan bu bakterilerin insan sağlığını da önemli ölçüde olumsuz etkilediği bilinmektedir. Su ürünlerinden olan bu balıkların tüketimi sırasında bakteri ve parazitlerden yeterince steril edilmesi için pişirme sıcaklığının en az 63 °C'ye kadar ulaşması önerilmekte ve literatür araştırmasında bu bakteri dondurulmuş balıklarda da izole edildiği için dondurulma koşullarına da dikkat edilmesi gerektiği tüketicilere önerilmektedir. Yetiştiriciler aynı zamanda bu patojen bakterilerin virülans kabiliyetlerini, balıkların cinsi, yaşı, beslenme biçimleri ve çevresel koşullara bağlı olarak değişik tarzda hastalık tabloları sergileyebildiklerini göz ardı etmemelidirler.

MALDI-TOF MS yöntemi ile bakterilerin tanımlanması güvenilir ve kısa sürede aynı zamanda maliyetinin düşük olması ve çalışmaların güvenilir sonuçlar vermesi bakımından çalışmalarda MALDI-TOF MS yönteminin kullanılması, MALDI-TOF MS yönteminin yeterli olmadığı durumlarda kesin ve güvenilir sonuçlar elde etmek ve bakterinin tanımlanmasını daha doğru yapmak için de daha ileri tanımlama yöntemlerinden olan 16s rDNA ve gyrB gen dizi analizi de tercih edilmesi, bu bakterinin bulaş yolunun araştırılması, bulaş yollarının tespiti için gerekli bilimsel araştırmaların yapılması, bu bulaş yollarının önüne geçmek için gerekli önlemlerin alınması ve üreticilerin bu konularda bilgilendirilmesi, tedavisi için uygun yöntem ve tekniklerin belirlenmesi ve gerekli bilimsel çalışmaların yapılması da araştırmacılara önerilmektedir. Belirli bir enfeksiyondaki suşlarının net virülansı, sahip oldukları virülans faktörlerinin varlığıyla, ifadesiyle ve konakçı organizmada mevcut çevresel koşullar ile belirlenir. Virülans faktörlerinin ve antibiyotik direnç mekanizmalarının tanımlanması fenotipik veya moleküler (DNA dizi tekniği) tanı ve epidemiyolojisinde daha kesin yaklaşımların uygulanmasını kolaylaştırabilir.

İlaç firmalarına; yaptığımız literatür taramaları sonucunda yakın zamana kadar 15-20 bakteri patojen etkiye sahip olurken bu sayının son zamanlarda 70'e yakın olduğu ortaya çıkmıştır bu da patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla antibakteriyellere karşı direnç kazandığını göstermektedir. Bundan dolayı, bu bakterilere karşı doğru teşhis

konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir konu haline gelmiştir. İlaç üreticilerinin bu patojen bakterilerin takibini yapması, patojenlere karşı uygun ilaçların ve antibiyotik üretimlerinin yapılması ve patojenlerin direnç oluşturma zamanları göz önünde bulundurularak gerekli güncellemelerin yapılması önerilmektedir. Aynı zamanda bu bakterinin birden fazla antibiyotiğe kalıtsal olarak direnç göstermesi ve horizontal olarak gen transferinde bulunduğu aynı zamanda çeşitli mutasyonlarla da yeni direnç mekanizmaları kazanmasından dolayı yol açtığı enfeksiyonların tedavisi giderek güçlenmekte olup bu gen transferleri ve olası mutasyonların da araştırılarak gerekli önlemlerin alınması önem arz etmektedir. Bakterilerin zamanla gen transferi ve antibiyotiklere de direnç oluşturmaları gibi nedenlerden dolayı antibiyotik güncellemelerinin yapılmasının önemli bir konu olduğu düşünülerek bu konuda gerekli çalışmaların yapılması önerilmektedir. Bakterilerin zamanla virülans genlerinin çoklu ilaca da direnç gösterdiği de düşünülerek, çoklu ilaç tedavisi için de gerekli çalışmaların yapılması özellikle TMP/SMX direncinin hareketli genetik elementler aracılığıyla artış gösterme potansiyelinin yüksek olmasından dolayı surveyans çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

*S. maltophilia* beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve eflüks pompaları kodlayan genleri nedeniyle birçok antibiyotiğe karşı dirençlidir. Bu nedenle tedavide birçok direnç sorunuyla karşılaşmaktadır. *S. maltophilia* günümüzde tedavide kullanılan karbapenemler dahil pek çok geniş spektrumlu antibiyotiğe direnç gösterebilmektedir. Türkiye’de de tedavide en çok kullanılan antibiyotik olan TMP/SXT’ün yapılan çalışmalarda bakterinin pek çok suşuna etkin bir antibiyotik olduğu gösterilmiştir. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının tedavi etkinliğini artırabildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Sonuç olarak, *S. maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok antibiyotiğe karşı direnci nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlı olacaktır. Hâlihazırda etkenin tedavisinde kullanılan en etkili antimikrobik ajan olan TMP/SXT’ye ve alternatif seçenek olarak kullanılan levofloksasin ile seftazidime karşı direnç hızla artmaktadır. Değişen direnç oranları nedeniyle balık üretim tesislerinin ve İl Tarım Müdürlük’lerinin kendi surveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu unutulmamalıdır.

## 5. KAYNAKLAR

- Abbott, I. J., Slavin, M. A., Turnidge, J. D., Thursky, K. A., Worth, L. J** 2011. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(4), 471-488.
- Abussaud, M., Mahawreh, B.**, 1994. *Pseudomonas* flora of citrus plant nurseries in the Jordan valley. *Pak. J. Bot.*, 26, 235-240.
- Adamek, M., Overhage, J., Bathe, S., Winter, J., Fischer, R., Schwartz, T.**, 2011. Genotyping of environmental and clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates and their pathogenic potential. *PLoS One*, 6(11), e27615.
- Adjidé, C. C., De Meyer, A., Weyer, M., Obin, O., Lamory, F., Lesueur, C., Eb, F.** 2009. A sensitive, specific and predictive isolation medium developed for *Stenotrophomonas maltophilia* study in healthcare settings. *Pathologie-biologie*, 58(1), 11-17.
- Al-Anazi, K. A., Al-Jasser, A. M.**, 2014. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in oncology*, 4, 232.
- Albini, Abril, Franchini, Hüsey, Filioussis.** 2009. *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from the airways of animals with chronic respiratory disease. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 151(7), 323-328.
- Alcaraz, E., Garcia, C., Papalia, M., Vay, C., Friedman, L., Passerini de Rossi, B.**, 2018. *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patients exposed to invasive devices in a university hospital in Argentina: molecular typing, susceptibility and detection of potential virulence factors. *Journal of Medical Microbiology*, 67(7), 992-1002.
- Alonso, A., Martinez, J. L.**, 1997. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(5), 1140-1142.
- Alonso, A., Martínez, J. L.**, 2000. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(11), 3079-3086.
- Althouse, G. C., Lu, K. G.**, 2005. Bacteriospermia in extended porcine semen. *Theriogenology*, 63(2), 573-584.
- Anhalt, J. P., Fenselau, C.**, 1975. Identification of bacteria using mass spectrometry. *Analytical chemistry*, 47(2), 219-225.
- Araoka, H., Fujii, T., Izutsu, K., Kimura, M., Nishida, A., Ishiwata, K., ... Yoneyama, A.**, 2012. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transplant Infectious Disease*, 14(4), 355-363.



- Arvanitidou, M., Vayona, A., Spanakis, N., Tsakris, A.,** 2003. Occurrence and antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated in haemodialysis water and dialysate of renal units: results of a Greek multicentre study. *Journal of Applied Microbiology*, 95(1), 180-185.
- Aujoulat, F., Roger, F., Bourdier, A., Lotthé, A., Lamy, B., Marchandin, H., Jumas-Bilak, E.,** 2012. From environment to man: genome evolution and adaptation of human opportunistic bacterial pathogens. *Genes*, 3(2), 191-232.
- Austin, B., Austin, D. A., Munn, C. B.,** 2007. *Bacterial fish pathogens: disease of farmed and wild fish*, Dordrecht, The Netherlands: Springer, 26(552).
- Avison, M. B., Higgins, C. S., Ford, P. J., von Heldreich, C. J., Walsh, T. R., Bennett, P. M.,** 2002. Differential regulation of L1 and L2  $\beta$ -lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(2), 387-389.
- Avison, M. B., Higgins, C. S., von Heldreich, C. J., Bennett, P. M., Walsh, T. R.,** 2001. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2  $\beta$ -lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(2), 413-419.
- Barbolla, R., Catalano, M., Orman, B. E., Famiglietti, A., Vay, C., Smayevsky, J., Pineiro, S. A.,** 2004. Class 1 integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(2), 666-669.
- Barbuddhe, S. B., Maier, T., Schwarz, G., Kostrzewa, M., Hof, H., Domann, E., Hain, T.,** 2008. Rapid identification and typing of listeria species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Applied and environmental microbiology*, 74(17), 5402-5407.
- Beekman, R., Visser, L. H.,** 2003. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 27(1), 26-33.
- Belcour, B., Courtois, D., Petiard, V., Ehret, C.,** 1993. Rapid production of irones by maturation of orris rhizomes with two bacterial strains. *Phytochemistry*, 34(5), 1313-1315.
- Berg, G.,** 2009. Plant-microbe interactions promoting plant growth and health: perspectives for controlled use of microorganisms in agriculture. *Applied microbiology and biotechnology*, 84(1), 11-18.
- Berg, G., Eberl, L., Hartmann, A.,** 2005. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environmental microbiology*, 7(11), 1673-1685.
- Berg, G., Roskot, N., Smalla, K.,** 1999. Genotypic and phenotypic relationships between clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(11), 3594-3600.

- Bielanski, A., Bergeron, H., Lau, P. C. K., Devenish, J.,** 2003. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology*, 46(2), 146-152.
- Blahna, M. T., Zalewski, C. A., Reuer, J., Kahlmeter, G., Foxman, B., Marrs, C. F.,** 2006. The role of horizontal gene transfer in the spread of trimethoprim–sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* in Europe and Canada. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(4), 666-672.
- Bollet, C., Davin-Regli, A., De Micco, Philippe.** 1995. A simple method for selective isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from environmental samples. *Applied and environmental microbiology*, 61(4), 1653-1654.
- Bostock, J.,** 2011. The application of science and technology development in shaping current and future aquaculture production systems. *The Journal of Agricultural Science*, 149(S1), 133-141.
- Bottone, E. J.,** 1997. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clinical microbiology reviews*, 10(2), 257-276.
- Bottone, E. J., Perez, A. A., Oeser, J. L.,** 1994. Loofah sponges as reservoirs and vehicles in the transmission of potentially pathogenic bacterial species to human skin. *Journal of clinical microbiology*, 32(2), 469-472.
- Bow, E. J.,** 2011. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current opinion in infectious diseases*, 24(6), 545-553.
- Brooke, J. S.,** 2021. Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical microbiology reviews*, 34(3), 10-1128.
- Brooke, J. S.,** 2012. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 25(1), 2-41.
- Bruno, A. C. D. S.,** 2003. *Waimiri Atroari grammar: Some phonological, morphological, and syntactic aspects*. The University of Arizona, ss. 12-23
- Buwembo, W., Aery, S., Rwenyonyi, C. M., Swedberg, G., Kironde, F.,** 2013. Point mutations in the folP gene partly explain sulfonamide resistance of *Streptococcus mutans*. *International Journal of Microbiology*, 2013.
- Carattoli, A.,** 2003. Plasmid-mediated antimicrobial resistance in *Salmonella enterica*. *Current issues in molecular biology*, 5(4), 113-122.
- Casadevall, A., Pirofski, L. A.,** 2009. Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage–response framework. *Journal of water and health*, 7(S1), S2-S18.
- Cattoir, V., Poirel, L., Aubert, C., Soussy, C. J., Nordmann, P.,** 2008. Unexpected occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in environmental *Aeromonas* spp. *Emerging infectious diseases*, 14(2), 231.

- Cervia, J. S., Ortolano, G. A., Canonica, F. P.,** 2008. Hospital tap water as a source of *Stenotrophomonas maltophilia* infection. *Clinical infectious diseases*, 46(9), 1485-1487.
- Chang LL, Lin HH, Chang CY, Lu PL.,** 2007. Increased incidence of class 1 integrons in trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*; 59: 1038–39.
- Chang, L. L., Chen, H. F., Chang, C. Y., Lee, T. M., Wu, W. J.,** 2004. Contribution of integrons, and SmeABC and SmeDEF efflux pumps to multidrug resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(3), 518-521.
- Chang, Y. T., Lin, C. Y., Chen, Y. H., Hsueh, P. R.,** 2015. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Frontiers in microbiology*, 6-2015, 893.
- Chen, C. Y., TSAY, W., Tang, J. L., Tien, H. F., Chen, Y. C., Chang, S. C., Hsueh, P. R.,** 2010. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiology & Infection*, 138(7), 1044-1051.
- Chung, H. S., Kim, K., Hong, S. S., Hong, S. G., Lee, K., Chong, Y.,** 2015. The sul1 gene in *Stenotrophomonas maltophilia* with high-level resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Annals of laboratory medicine*, 35(2), 246-249.
- Claydon, M. A., Davey, S. N., Edwards-Jones, V., Gordon, D. B.,** 1996. The rapid identification of intact microorganisms using mass spectrometry. *Nature biotechnology*, 14(11), 1584-1586.
- Coenye, T., Vanlaere, E., LiPuma, J. J., Vandamme, P.,** 2004. Identification of genomic groups in the genus *Stenotrophomonas* using gyrB RFLP analysis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 40(3), 181-185.
- Crossman, L. C., Gould, V. C., Dow, J. M., Vernikos, G. S., Okazaki, A., Sebahia, M., Avison, M. B.,** 2008. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome biology*, 9(4), 1-13.
- Çaylan, A., Yilmaz, G., Sucu, N., Bayraktar, Ö., Aydın, K., Kahlıkaya, N., Köksal, İ.,** 2005. Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 39(1), 25-33.
- Çelikel, İ. Ü.,** 2011. Hayvanlar ve çevrelerinden *Stenotrophomonas Maltophilia* izolasyonu ve karakterizasyonu. *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Çiltaş, A. K.,** 2000. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Brevibacillus agri*, *Micrococcus lylae* suşlarının patojenitesi ile gökkuşağı alabalığı üzerinde oluşturulan enfeksiyonların laboratuvar ve klinik yönden araştırılması. *Doktora Tezi*, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

- Çöteli, F. T.** 2021. Su ürünleri ürün raporu. Türkiye Cumhuriyeti Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü.
- Debette, J., Blondeau, R.,** 197). Caractérisation de bactéries telluriques assimilables à *Pseudomonas maltophilia*. *Canadian Journal of Microbiology*, 23(9), 1123-1127.
- Demirev, P. A., Ho, Y. P., Ryzhov, V., Fenselau, C.,** 1999. Microorganism identification by mass spectrometry and protein database searches. *Analytical chemistry*, 71(14), 2732-2738.
- Denton, M., Kerr, K. G.,** 1998. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 57-80.
- Divakan, H., Alikhani, M. Y., Shokoohizadeh, L.,** 2023. Molecular Epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Isolated from Bacteremia in Hospitalized Children. *Oman Medical Journal*, 38(3), e505.
- Dizbay, M., Tunccan, O. G., Maral, I. I., Aktaş, F., Şenol, E.** 2009. Five years surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. *Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi*, 29(6), 1406-1411.
- Domosławska, A., Zduńczyk, S., Jurczak, A., Janowski, T.,** 2017. *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from prostatic fluid as an infertility factor in a male dog. *Andrologia*, 49(10), e12769.
- Doroudi, M. S., Southgate, P. C., Lucas, J. S.,** 2003. Variation in clearance and ingestion rates by larvae of the black-lip pearl oyster (*Pinctada margaritifera*, L.) feeding on various microalgae. *Aquaculture nutrition*, 9(1), 11-16.
- DuBois, C. L., Dubois, D. A.,** 2012. Strategic HRM as social design for environmental sustainability in organization. *Human resource management*, 51(6), 799-826.
- DuMont, A. L., Karaba, S. M., Cianciotto, N. P.,** 2015. Type II secretion-dependent degradative and cytotoxic activities mediated by *Stenotrophomonas maltophilia* serine proteases StmPr1 and StmPr2. *Infection and immunity*, 83(10), 3825-3837.
- Dutkiewicz, J., Sorenson, W. G., Lewis, D. M., Olenchok, S. A.,** 1992. Levels of bacteria, fungi and endotoxin in stored timber. *International biodeterioration & biodegradation*, 30(1), 29-46.
- Dülger, D., Berktaş, M.,** 2007. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klinik önemi. *Van Tıp Derg*, 14(3), 90-5.
- Edel, V.,** 1998. Polymerase chain reaction in mycology: an overview. *Applications of PCR in Mycology*, 1-20.

- Eigner, U., Holfelder, M., Oberdorfer, K., Betz-Wild, U., Bertsch, D., Fahr, A. M.,** 2009. Performance of a matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry system for the identification of bacterial isolates in the clinical routine laboratory. *Clinical Laboratory Journal For Clinical Laboratories And Laboratories Related*, 55(7), 289.
- Elbaradei, A., Yakout, M. A.,** 2022. *Stenotrophomonas maltophilia*: Genotypic Characterization of Virulence Genes and The Effect of Ascorbic Acid on Biofilm Formation. *Current microbiology*, 79(6), 1-9.
- Emre, Y., Sayın, C., Kıştin, F., Nesrin, E.,** 2008. Türkiye’de ağ kafeste alabalık yetiştiriciliği, karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 4(1), 65-73.
- Erkil, V., Küçükgül, A.,** 2015. Tunceli bölgesi alabalık yetiştiriciliği işletmelerinde merkezi kayıt sistemi, (Vol. 3).
- Eucast, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** 2024. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.
- Evelyn, T. P.,** 1996. Infection and disease. *The Fish Immune System, Organism, Pathogen, and Environment*, 339-366.
- Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Vouloumanou, E. K., Dimopoulos, G.,** 2009. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 28, 719-730.
- Farrell, D. J., Sader, H. S., Jones, R. N.,** 2010. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), 2735-2737.
- Fedler, K. A., Biedenbach, D. J., Jones, R. N.,** 2006. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 56(4), 427-436.
- Fenselau, C., Demirev, P. A.,** 2001. Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews*, 20(4), 157-171.
- Fenton, J. J., Harsch, H. H., Klein, D.,** 1973. Production of volatile nitrogenous compounds from the degradation of streptomycin by *Pseudomonas maltophilia*. *Journal of Bacteriology*, 116(3), 1267-1272.
- Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., Wingard, J. R.,** 2011. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 52(4), e56-e93.

- Freyhof, J., Kottelat, M., 2007.** Review of the *Alburnus mento* species group with description of two new species (Teleostei: Cyprinidae). *Ichthyological Exploration of Freshwaters*, 18(3), 213.
- Frimodt, C., 1995.** *Multilingual illustrated guide to the world's commercial warmwater fish*. Fishing News Books Ltd.
- Fritz, M. E., Eke, P. I., Malmquist, J., Hardwick, R., 1996.** Clinical and microbiological observations of early polytetrafluoroethylene membrane exposure in guided bone regeneration. Case reports in primates. *Journal of periodontology*, 67(3), 245-249.
- Fujita, H., 2011.** Febrile neutropenia in patients with hematological disorders in Japan: results of JALSG and JFNSG study. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*, 52(4), 169-176.
- Furuhata, K., Ishizaki, N., Kawakami, Y., Fukuyama, M., 2010.** Bacterial contamination of stock solutions in storage cases for contact lens, and the disinfectant-resistance of isolates. *Biocontrol science*, 15(3), 81-85.
- García-León, G., de Alegría Puig, C. R., De La Fuente, C. G., Martínez-Martínez, L., Martínez, J. L., Sánchez, M. B., 2015.** High-level quinolone resistance is associated with the overexpression of smeVWX in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(5), 464-467.
- García-León, G., Hernández, A., Hernando-Amado, S., Alavi, P., Berg, G., Martínez, J. L., 2014.** A function of SmeDEF, the major quinolone resistance determinant of *Stenotrophomonas maltophilia*, is the colonization of plant roots. *Applied and environmental microbiology*, 80(15), 4559-4565.
- Garrison, M.W., Anderson, D.E., Campbell, D.M., Carroll, K.C., Malone, C.L., Anderson, J.D., Pfaller, M.A. 1996.** *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 40(12), 2859-2864.
- Gastmeier, P., Schwab, F., Bärwolff, S., Rüden, H., Grundmann, H., 2006.** Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *Journal of Hospital Infection*, 62(2), 181-186.
- Gherardi, G., Creti, R., Pompilio, A., Di Bonaventura, G., 2015.** An overview of various typing methods for clinical epidemiology of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 81(3), 219-226.
- Guo, R., Xu, Y., 2014.** Efficient solvers of discontinuous Galerkin discretization for the Cahn–Hilliard equations. *Journal of Scientific Computing*, 58, 380-408.
- Gülmez, D., Cakar, A., Şener, B., Haşcelik, G., Karakaya, J., 2010.** Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. *Journal of infection and chemotherapy*, 16(5), 322-328.

- Hauben, L., Vauterin, L., Moore, E. R. B., Hoste, B., Swings, J.,** 1999. Genomic diversity of the genus *Stenotrophomonas*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 49(4), 1749-1760.
- Hillenkamp, F., Karas, M.,** 1990. Mass spectrometry of peptides and proteins by matrix-assisted ultraviolet laser desorption/ionization. In *Methods in enzymology* (Vol. 193, pp. 280-295). Academic Press.
- Hoefel, D., Monis, P. T., Grooby, W. L., Andrews, S., Saint, C. P.,** 2005. Profiling bacterial survival through a water treatment process and subsequent distribution system. *Journal of applied microbiology*, 99(1), 175-186.
- Holland, R. D., Wilkes, J. G., Rafii, F., Sutherland, J. B., Persons, C. C., Voorhees, K. J., Lay Jr, J. O.,** 1996. Rapid identification of intact whole bacteria based on spectral patterns using matrix-assisted laser desorption/ionization with time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 10(10), 1227-1232.
- Holler, J. G., Pedersen, L. K., Calum, H., Nielsen, J. B., Tvede, M., Schønning, K., Knudsen, J. D.,** 2011. Using MALDI-TOF mass spectrometry as a rapid and accurate diagnostic tool in infective endocarditis: a case report of a patient with mitral valve infective endocarditis caused by *Abiotrophia defectiva*. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43(3), 234-237.
- Horch, R., Rasp, D., Dietz, A., Ebbert, R., Steinmann, J., Schaible, U. E., ... Bertram, R.,** 2023. tet-Dependent Gene Expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbiology Spectrum*, 11(4), e01576-23.
- Hotta, G., Matsumura, Y., Kato, K., Nakano, S., Yunoki, T., Yamamoto, M., Ichiyama, S.** 2014. Risk factors and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: a comparison with bacteraemia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *PLoS One*, 9(11), e112208.
- Huang, Y. W., Hu, R. M., Chu, F. Y., Lin, H. R., Yang, T. C.,** 2013. Characterization of a major facilitator superfamily (MFS) tripartite efflux pump EmrCABsm from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2498-2505.
- Huang, Y. W., Hu, R. M., Lin, Y. T., Huang, H. H., Yang, T. C.,** 2015. The contribution of class 1 integron to antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbial Drug Resistance*, 21(1), 90-96.
- Hugh, R., Leifson, E.,** 1963. A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia* 1. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 13(3), 133-138.
- Hugh, R., Ryschenkow, E.,** 1961. *Pseudomonas maltophilia*, an *alcaligenes*-like species. *Microbiology*, 26(1), 123-132.

- İşleyici, Ö., Sancak, Y. C., Hallaç, B.,** 2007. Van'da tüketime sunulan balıklarda hareketli aeromonas türlerinin varlığı ve yaygınlığı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), 79-85.
- Jakobi, M., Winkelmann, G., Kaiser, D., Kempter, C., Jung, G., Berg, G., Bahl, H.,** 1996. Maltophilin: A new anti-fungal compound produced by *Stenotrophomonas maltophilia* R3089. *The Journal of antibiotics*, 49(11), 1101-1104.
- Jalal, M., Mansouri, E., Sharifipour, M., Pouladkhan, A. R.,** 2012. Mechanical, rheological, durability and microstructural properties of high performance self-compacting concrete containing SiO<sub>2</sub> micro and nanoparticles. *Materials & Design*, 34, 389-400.
- Jiang, H., Cheng, H., Liang, Y., Yu, S., Yu, T., Fang, J., Zhu, C.,** 2019. Diverse mobile genetic elements and conjugal transferability of sulfonamide resistance genes (sul1, sul2, and sul3) in *Escherichia coli* isolates from *Penaeus vannamei* and pork from large markets in Zhejiang, China. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1787.
- Johnson, E. H., Al-Busaidy, R., Hameed, M. S.,** 2003. An outbreak of lymphadenitis associated with *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* in Omani goats. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(2), 102-104.
- Jones, R. N.,** 2010. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 51 (Supplement\_1), S81-S87.
- José, Revuelta, J. L., Serrano-Amatriain, C., Ledesma-Amaro, R., Jiménez, A.,** 2018. Formation of folates by microorganisms: towards the biotechnological production of this vitamin. *Applied microbiology and biotechnology*, 102, 8613-8620.
- Juffs, H. S.,** 1973. Identification of *Pseudomonas* spp. isolated from milk produced in South Eastern Queensland. *Journal of Applied Bacteriology*, 36(4), 585-598.
- Juhnke, M. E., des Jardin, E.,** 1989. Selective medium for isolation of *Xanthomonas maltophilia* from soil and rhizosphere environments. *Applied and Environmental Microbiology*, 55(3), 747-750.
- Juhnke, M. E., Mathre, D. E., Sands, D. C.,** 1987. Identification and characterization of rhizosphere-competent bacteria of wheat. *Applied and Environmental Microbiology*, 53(12), 2793-2799.
- Kaiser, S., Biehler, K., Jonas, D.,** 2009. A *Stenotrophomonas maltophilia* multilocus sequence typing scheme for inferring population structure. *Journal of bacteriology*, 191(9), 2934-2943.
- Komagata, K., Yabuuchi, E. I. K. O., Tamagawa, Y., Ohyama, A.,** 1974. *Pseudomonas melanogena* Iizuka and Komagata 1963, a later subjective synonym of *Pseudomonas maltophilia* Hugh and Ryschenkow 1960. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 24(2), 242-247.



- Kortmann, J., Narberhaus, F.,** 2012. Bacterial RNA thermometers: molecular zippers and switches. *Nature reviews microbiology*, 10(4), 255-265.
- Kovaleva, J., Degener, J. E., Van der Mei, H. C.,** 2010. Mimicking disinfection and drying of biofilms in contaminated endoscopes. *Journal of Hospital Infection*, 76(4), 345-350.
- Kramer, A., Schwebke, I., Kampf, G.,** 2006. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC infectious diseases*, 6(1), 1-8.
- Kum, C., Gökbulut, C., Akar, F., Kırkan, Ş., Sekkin, S.,** 2004. Gökkuşığı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) *Enterococcus seriolicida* izolasyonu ve etkili antibakteriyal sağaltım seçeneğinin belirlenmesi. *Vet. Hek. Dern. Derg*, 75, 47-53.
- Legates, D. R., McCabe Jr, G. J.,** 1999. Evaluating the use of “goodness-of-fit” measures in hydrologic and hydroclimatic model validation. *Water resources research*, 35(1), 233-241.
- Levy, L.,** 1992. Reverse transcription-polymerase chain reaction assays for the rapid detection of citrus viroids using multiplex primer sets. In *Proc. Int. Soc. Citriculture* (Vol. 2, pp. 800-803)
- Li, X. Z., Nikaido, H.,** 2004. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, 64, 159-204.
- Liaw, S. J., Lee, Y. L., Hsueh, P. R.,** 2010. Multidrug resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: roles of integrons, efflux pumps, phosphoglucosyltransferase (SpgM), and melanin and biofilm formation. *International journal of antimicrobial agents*, 35(2), 126-130.
- Lin, Y. T., Huang, Y. W., Chen, S. J., Chang, C. W., Yang, T. C.,** 2015. The SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(7), 4067-4073.
- Lipuma, J. J., Currie, B. J., Peacock, S. J., Vandamme, P. A.,** 2011. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, and *Acidovorax*. *Manual of clinical microbiology*, ss. 692-713.
- Livermore, D. M., Stephens, P., Hall, L. M.,** 2001. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *The lancet*, 357(9265), 1325-1328.
- Lockhart, S. R., Abramson, M. A., Beekmann, S. E., Gallagher, G., Riedel, S., Diekema, D. J., ... Doern, G. V.,** 2007. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *Journal of clinical microbiology*, 45(10), 3352-3359.

- Looney, W. J., Narita, M., Mühlemann, K.,** 2009. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *The Lancet infectious diseases*, 9(5), 312-323.
- Löhr, I. H.,** 2014. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. A neonatal intensive care unit outbreak, long-term colonization in children and plasmid characteristics. *The lancet*, 35(2), 126-130
- Maisetta, G., Mangoni, M. L., Esin, S., Pichierri, G., Capria, A. L., Brancatisano, F. L., Batoni, G.,** 2009. In vitro bactericidal activity of the N-terminal fragment of the frog peptide esculentin-1b (Esc 1–18) in combination with conventional antibiotics against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Peptides*, 30(9), 1622-1626.
- Mariana, Domínguez, M., Miranda, C. D., Fuentes, O., De La Fuente, M., Godoy, F. A., Bello-Toledo, H., González-Rocha, G.,** 2019. Occurrence of transferable integrons and sul and dfr genes among sulfonamide-and/or trimethoprim-resistant bacteria isolated from Chilean salmonid farms. *Frontiers in microbiology*, 10, 748.
- Markoulatos, P., Georgopoulou, A., Kotsovassilis, C., Karabogia-Karaphillides, P., Spyrou, N.** 2000. Detection and typing of HSV-1, HSV-2, and VZV by a multiplex polymerase chain reaction. *Journal of clinical laboratory analysis*, 14(5), 214-219.
- Marvin, L. F., Roberts, M. A., Fay, L. B.,** 2003. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical chemistry. *Clinica chimica acta*, 337(1-2), 11-21.
- McKay, G. A., Woods, D. E., MacDonald, K. L., Poole, K.,** 2003. Role of phosphoglucosyltransferase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence, and antibiotic resistance. *Infection and immunity*, 71(6), 3068-3075.
- Mellmann, A., Cloud, J., Maier, T., Keckevoet, U., Ramminger, I., Iwen, P., Harmsen, D.,** 2008. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria. *Journal of clinical microbiology*, 46(6), 1946-1954.
- Metan, G., Hayran, M., Hascelik, G., Uzun, O.,** 2006. Which patient is a candidate for empirical therapy against *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia? An analysis of associated risk factors in a tertiary care hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 38(6-7), 527-531.
- Meyer, E., Schwab, F., Gastmeier, P., Rueden, H., Daschner, F. D., Jonas, D.,** 2006. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *Journal of Hospital Infection*, 64(3), 238-243.
- Millar, F. A., Simmonds, N. J., Hodson, M. E.,** 2009. Trends in pathogens colonising the respiratory tract of adult patients with cystic fibrosis, 1985–2005. *Journal of cystic fibrosis*, 8(6), 386-391.

- Minkwitz, A., Berg, G.,** 2001. Comparison of antifungal activities and 16S ribosomal DNA sequences of clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(1), 139-145.
- Morsi, S. S., Sharaf, H. E., Gerges, M. A.,** 2016. Association of sul genes and class 1 integron with trimethoprim-sulfamethoxazole Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in Zagazig University, Egypt. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 17(3), 158-165.
- Muder, R. R.,** 2007. Optimizing therapy for *Stenotrophomonas maltophilia*. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 28, No. 06, pp. 672-677). Published by Thieme Medical Publishers.
- Muder, R. R., Harris, A. P., Muller, S., Edmond, M., Chow, J. W., Papadakis, K., Steckelberg, J. M.,** 1996. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical Infectious Diseases*, 22(3), 508-512.
- Muir, P., Oldenhoff, W. E., Hudson, A. P., Manley, P. A., Schaefer, S. L., Markel, M. D., Hao, Z.,** 2007. Detection of DNA from a range of bacterial species in the knee joints of dogs with inflammatory knee arthritis and associated degenerative anterior cruciate ligament rupture. *Microbial pathogenesis*, 42(2-3), 47-55.
- Muir, W. M.,** 2007. Comparison of genomic and traditional BLUP-estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124(6), 342-355.
- Munro, A. L. S.,** 1982. The pathogenesis of bacterial diseases of fishes. *Microbial Diseases of Fish, Society for General Microbiology*, 52 (2), 393-416, 1997.
- Nagaraja, G. M., Nagaraju, J.,** 1995. Genome fingerprinting of the silkworm, *Bombyx mori*, using random arbitrary primers. *Electrophoresis*, 16(1), 1633-1638.
- Nicodemo, A. C., Paez, J. G.,** 2007. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 26, 229-237.
- Nicoletti, M., Iacobino, A., Prosseda, G., Fiscarelli, E., Zarrilli, R., De Carolis, E., ... Casalino, M.,** 2011. *Stenotrophomonas maltophilia* strains from cystic fibrosis patients: genomic variability and molecular characterization of some virulence determinants. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(1), 34-43.
- Nyč, O., Matějková, J. J. F. M.,** 2010. *Stenotrophomonas maltophilia*: significant contemporary hospital pathogen. *Folia microbiologica*, 55, 286-294.
- O'Donnell, M. J., Tuttlebee, C. M., Falkiner, F. R., Coleman, D. C.** (2005). Bacterial contamination of dental chair units in a modern dental hospital caused by leakage from suction system hoses containing extensive biofilm. *Journal of Hospital Infection*, 59(4), 348-360.

- Okazaki, A., Avison, M. B.,** 2007. Aph (3')-IIc, an aminoglycoside resistance determinant from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(1), 359-360.
- Olga, Nunes, O. C., Manaia, C. M., Kolvenbach, B. A., Corvini, P. F. X.,** 2020. Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(24), 10389-10408.
- Otlu B.,** 2014. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda moleküler epidemiyoloji. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve bildirileri kitabında, ss. 107-10.
- Özkaya, E., Aydın, F., Bayramoğlu, G., Buruk, C. K., Sandallı, C.,** 2014. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul12 ve dfr genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 48(2), 201-12.
- Paez, J. G., Costa, S. F.,** 2008. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*, 70(2), 101-108.
- Page, L. M., Burr, B. M.,** 2011. *Peterson field guide to freshwater fishes of North America north of Mexico*. Houghton Mifflin Harcourt.
- Pagès, J. M., James, C. E., Winterhalter, M.,** 2008. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 6(12), 893-903.
- Palleroni, N. J.,** 2015. *Stenotrophomonas*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*, 1-50.
- Palleroni, N. J., Bradbury, J. F.,** 1993. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 43(3), 606-609.
- Papadakis, K. A., Vartivarian, S. E., Vassilaki, M. E., Anaissie, E. J.,** 1997. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis: report of two cases and review of the literature. *Journal of neurosurgery*, 87(1), 106-108.
- Patil, P. P., Kumar, S., Kaur, A., Midha, S., Bansal, K., Patil, P. B.,** 2021. Global transcriptome analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* in response to growth at human body temperature. *Microbial genomics*, 7(7).
- Pérez-Soler, R., Chachoua, A., Hammond, L. A., Rowinsky, E. K., Huberman, M., Karp, D., Bonomi, P.,** 2004. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non—small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(16), 3238-3247.
- Popoff, M. Y., Kersters, K., Kiredjian, M., Miras, I., Coynault, C.,** 1984. Position taxonomique de souches de *Agrobacterium* d'origine hospitalière. In *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*, 135(3), 427-442.

- Relman, D. A., Schmidt, T. M., MacDermott, R. P., Falkow, S.,** 1992. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *New England journal of medicine*, 327(5), 293-301.
- Rithidech, K. N., Dunn, J. J., Gordon, C. R.,** 1997. Combining multiplex and touchdown PCR to screen murine microsatellite polymorphisms. *Biotechniques*, 23(1), 36-44.
- Rolston, K. V.,** 2009. New antimicrobial agents for the treatment of bacterial infections in cancer patients. *Hematological oncology*, 27(3), 107-114.
- Rolston, K. V., Kontoyiannis, D. P., Yadegarynia, D., Raad, I. I.,** 2005. Nonfermentative gram-negative bacilli in cancer patients: increasing frequency of infection and antimicrobial susceptibility of clinical isolates to fluoroquinolones. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 51(3), 215-218.
- Roy, D.,** 2016. Characterization of Landsat-7 to Landsat-8 reflective wavelength and normalized difference vegetation index continuity. *Remote sensing of Environment*, 185, 57-70.
- Safdar, A., Rolston, K. V.,** 2007. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 45(12), 1602-1609.
- San Gabriel, P., Zhou, J., Tabibi, S., Chen, Y., Trauzzi, M., Saiman, L.** 2004. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(1), 168-171.
- Sánchez, M. B.,** 2015. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol*; 6: 658
- Sánchez-Osuna, M., Cortés, P., Barbé, J., Erill, I.,** 2019. Origin of the mobile di-hydro-pterolate synthase gene determining sulfonamide resistance in clinical isolates. *Frontiers in microbiology*, 9, 3332.
- Schable, B., Villarino, M. E., Favero, M. S., Miller, J. M.,** 1991. Application of multilocus enzyme electrophoresis to epidemiologic investigations of *Xanthomonas maltophilia*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 12(3), 163-167.
- Seng, P., Drancourt, M., Gourié, F., La Scola, B., Fournier, P. E., Rolain, J. M., Raoult, D.,** 2009. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clinical Infectious Diseases*, 49(4), 543-551.
- Senol, E.,** 2004. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1-7.
- Senol, E., Desjardin, J., Stark, P. C., Barefoot, L., Snyderman, D. R.,** 2002. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clinical infectious diseases*, 34(12), 1653-1656.

- Shapiro, R. S., Cowen, L. E.,** 2012. Thermal control of microbial development and virulence: molecular mechanisms of microbial temperature sensing. *MBio*, 3(5), e00238-12.
- Sharma, S., Chinyadza, T., Chapnick, E. K., Ghitan, M.,** 2008. *Stenotrophomonas maltophilia* infection during treatment for pancreatitis with imipenem/cilastatin. *Clinical Microbiology Newsletter*, 30(2), 12-13.
- Shimizu, K., Kikuchi, K., Sasaki, T., Takahashi, N., Ohtsuka, M., Ono, Y., Hiramatsu, K.,** 2008. Sm qnr, a new chromosome-carried quinolone resistance gene in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(10), 3823-3825.
- Sierra, M., Garcia, M. L., Gonzalez, E., Garcia, M. C., Otero, A.,** 1995. Species of psychrotrophic bacteria on freshly dressed lamb carcasses. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 46(1), 20-23.
- Sköld, O.,** 2000. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug resistance updates*, 3(3), 155-160.
- Snieszko, S. F.,** 1972. Nutritional fish diseases. *Fish nutrition*, 403-437.
- Somayeh, N., Zaccaroni, A., Hassan, R., Hoseini, S. M.,** 2018. Evaluating heavy metal contamination effects on the Caspian pond turtle health (*Mauremys caspica caspica*) through analyzing oxidative stress factors. *International Journal of Epidemiologic Research*, 5(4), 145-150.
- Song, J. H., Sung, J. Y., Kwon, K. C., Park, J. W., Cho, H. H., Shin, S. Y., ... Koo, S. H.,** 2010. Analysis of acquired resistance genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Korean journal of laboratory medicine*, 30(3), 295-300.
- Spencer, R. C.,** 1995. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *Journal of Hospital Infection*, 30, 453-464.
- Sumida, K., Chong, Y., Miyake, N., Akahoshi, T., Yasuda, M., Shimono, N., Akashi, K.,** 2015. Risk factors associated with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a matched case-control study. *PLoS One*, 10(7), e0133731.
- Suzuki, S., Hoa, P. T. P.,** 2012. Distribution of quinolones, sulfonamides, tetracyclines in aquatic environment and antibiotic resistance in Indochina. *Frontiers in Microbiology*, 3, 67.
- Swings, J., De Vos, P., den Mooter, M. V., De Ley, J.,** 1983. Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the Genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981) comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 33(2), 409-413.

- Tada, T., Miyoshi-Akiyama, T., Dahal, R. K., Mishra, S. K., Shimada, K., Ohara, H., ... Pokhrel, B. M.,** 2014. Identification of a novel 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase, AAC (6')-Iak, from a multidrug-resistant clinical isolate of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(10), 6324-6327.
- Takahashi, N., Kameoka, Y., Tagawa, H., Fujishima, N., Saitoh, H., Hirokawa, M., Enomoto, K.,** 2011. Fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(6), 858-862.
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Walsh, T. R.,** 2006. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century. *Microbiology and molecular biology reviews*, 70(2), 296-316.
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Bennett, D. M., Jones, R. N., Walsh, T. R.,** 2007. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerging infectious diseases*, 13(4), 559.
- Tunçel, T.,** 2018. *Stenotrophomonas maltophilia*'nin neden olduğu bakteriyemilerde tedavi ve prognostik faktörlerin retrospektif olarak analizi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, Bursa.
- Taşçılar, M. O., Habip, Z., Özekinci, T., Koçoğlu, M. E.,** 2020 Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antimikrobiyal Direnci Açısından İncelenmesi, 50(1):44-8
- Türkyılmaz, S., Esendal, Ö.,** 2002. Polimeraz zincir reaksiyonu ve mikrobiyolojide kullanım alanları. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(1), 71-76.
- URL-1,** 2020. [https://www.aquast.org/uploads/pdf\\_320.pdf](https://www.aquast.org/uploads/pdf_320.pdf)/ Dünyada su ürünleri yetiştiriciliği ve ülkemizin geleceğine bakış. 15 Ocak 2022
- URL-2,** 2003. Kadir Dogan, Türkiye'de Su Ürünleri Yetiştiriciliği ve Pazarlaması.pdf/ Tarım İstanbul TKB İstanbul İl Müdürlüğü Yayın Organı. 15 Ocak 2022.
- URL-3,** 2017. Ünlü Deniz Ürünleri İhracatçı Ülkeler- Haberler-Shanghai Yangqi Industry & Trade Corp (halal-seafood.com)/ 10 Ünlü Deniz Ürünleri İhracatçı Ülkeleri. 15 Ocak 2022.
- URL-4,** 2021. [https://arastirma.tarimorman.gov.tr/Tarim Ürünleri Piyasaları Su Ürünleri](https://arastirma.tarimorman.gov.tr/Tarim_Urunleri_Piyasaları_Su_Urunleri) 23 Nisan 2022.
- URL-5,** 2021. Su Ürünleri.pdf (tarimorman.gov.tr)/ Tarım Ürünleri Piyasaları. 15 Ocak 2022.
- URL-6,** 2020. Su Ürünleri Ürün Raporu 2020-317 TEPGE.pdf (tarimorman.gov.tr)/ Su Ürünleri Ürün Raporu. 15 Ocak 2022.

- URL-7,** 2019. Wayback Machine (archive.org)/ Su Ürünleri Yetiştiricilik Tesisleri. 15 Ocak 2022.
- URL-8,** 2021. Dünyada ve Türkiye'de balık yetiştiriciliği artıyor-Son Dakika Haberleri (trthaber.com)/ Dünyada ve Türkiye'de balık yetiştiriciliği artıyor. 15 Ocak 2022.
- URL-9,** 2017. Türkiye ve Dünya'da su ürünlerinin mevcut durumu (archive.org)/ 15 Ocak 2022.
- 30 Ocak 2024.
- URL-10,** 2019. Su-Urunleri-Tesisleri-2019.pdf (tarimorman.gov.tr)/ Su Ürünleri Yetiştiricilik Tesisleri. 15 Ocak 2022.
- URL-11,** 2022. [https://www.google.com/search?q=g%C3%B6kku%C5%9Fa%C4%B1%C4%B1+alabal%C4%B1%C4%B1&bih=657&biw=1366&hl=tr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiUz5XrpbD4AhXAR\\_EDHfUKDI0Q\\_AUoAXoECAIQAw](https://www.google.com/search?q=g%C3%B6kku%C5%9Fa%C4%B1%C4%B1+alabal%C4%B1%C4%B1&bih=657&biw=1366&hl=tr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiUz5XrpbD4AhXAR_EDHfUKDI0Q_AUoAXoECAIQAw) 15 Ocak 2022.
- URL-12,** 2020. <https://biruni.com.tr/e-kutuphane/bilimsel-bultenler/mikrobiyolojik-tanimlamada-maldi-tof> Mikrobiyolojik tanımlamada MALDI-TOF MS. 22 Mart 2022.
- URL-13,** 2021. <https://www.bakteriler.gen.tr/bakteri-identifikasyonu.html>. 22 Mart 2022.
- URL-14,** 2022. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Alabal%C4%B1k>. 23 Nisan 2022.
- URL-15,** 2021. TÜİK, 2021. Su Ürünleri İstatistikleri <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=97&locale=tr>. 22 Mayıs 2022.
- URL-16,** 2024. [https://www.google.com/search?q=alabal%C4%B1klara+bakterilerin+bula%C5%9Fma+yollar%C4%B1&oq=alabal%C4%B1k&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUqCAGDEEUyJxg7Mg4IABBFgCcYOxiABBiKBTIKCAEQLhixAxiABDIGCAIQRrhAMggIAxBFGCcYOzIHCAQQABiABDIHCAUQABiABDIHCAYQABiABDIHCACQABiABNIBCjExNzgwajBqMTWoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=alabal%C4%B1klara+bakterilerin+bula%C5%9Fma+yollar%C4%B1&oq=alabal%C4%B1k&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqCAGDEEUyJxg7Mg4IABBFgCcYOxiABBiKBTIKCAEQLhixAxiABDIGCAIQRrhAMggIAxBFGCcYOzIHCAQQABiABDIHCAUQABiABDIHCAYQABiABDIHCACQABiABNIBCjExNzgwajBqMTWoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8) 30 Ocak 2024.
- URL-17,** 2024. <https://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=balik-hastaliklari-2015.pdf> 22 Ocak 2024.
- Usta, E., Eroğlu, C., Yanık, K., Karadağ, A., Güney, A. K., Günaydın, M.,** 2015. Klinik Stenotrophomonas maltophilia izolatlarında sınıf 1, 2, 3 integron varlığının ve antibiyotik direnci ile ilişkilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 49(1), 35-46.
- Valdezate, S., Vindel, A., Loza, E., Baquero, F., Cantón, R.,** 2001. Antimicrobial susceptibilities of unique Stenotrophomonas maltophilia clinical strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1581-1584.



- Valdezate, S., Vindel, A., Saéz-Nieto, J. A., Baquero, F., Canton, R., 2005.** Preservation of topoisomerase genetic sequences during in vivo and in vitro development of high-level resistance to ciprofloxacin in isogenic *Stenotrophomonas maltophilia* strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(1), 220-223.
- Valdezate, S., Vindel, A., Martin-Davila, P., Del Saz, B. S., Baquero, F., Canton, R. 2004.** High genetic diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* strains despite their originating at a single hospital. *Journal of clinical microbiology*, 42(2), 693-699.
- Vartivarian, S. E., Papadakis, K. A., Anaissie, E. J., 1996.** *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) maltophilia urinary tract infection: a disease that is usually severe and complicated. *Archives of internal medicine*, 156(4), 433-435.
- Vazquez, S. C., Rios Merino, L. N., MacCormack, W. P., Fraile, E. R., 1995.** Protease-producing psychrotrophic bacteria isolated from Antarctica. *Polar Biology*, 15(2), 131-135.
- Wainwright, C. E., France, M. W., O'Rourke, P., Anuj, S., Kidd, T. J., Nissen, M. D., Fennelly, K. P., 2009.** Cough-generated aerosols of *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative bacteria from patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 64(11), 926-931.
- Wakino, S., Imai, E., Yoshioka, K., Kamayachi, T., Minakuchi, H., Hayashi, K., Itoh, H., 2009.** Clinical importance of *Stenotrophomonas maltophilia* nosocomial pneumonia due to its high mortality in hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 13(3), 193-198.
- Waters, V. J., Gomez, M. I., Soong, G., Amin, S., Ernst, R. K., Prince, A., 2007.** Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infection and immunity*, 75(4), 1698-1703.
- Wayne, P. A., 2013.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Third informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 56(9), 1301-1309.
- Westblade, L. F., Jennemann, R., Branda, J. A., Bythrow, M., Ferraro, M. J., Garner, O. B., ... Burnham, C. A. D., 2013.** Multicenter study evaluating the Vitek MS system for identification of medically important yeasts. *Journal of clinical microbiology*, 51(7), 2267-2272.
- Wieser, A., Schneider, L., Jung, J., Schubert, S., 2012.** MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Applied microbiology and biotechnology*, 93(3), 965-974.
- Wilkinson, K. G., Dixon, K. W., Sivasithamparam, K., Ghisalberti, E. L., 1994.** Effect of IAA on symbiotic germination of an Australian orchid and its production by orchid-associated bacteria. *Plant and soil*, 159(2), 291-295.

- Windhorst, S., Frank, E., Georgieva, D. N., Genov, N., Buck, F., Borowski, P., Weber, W.,** 2002. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11042-11049.
- Winther, L., Andersen, R. M., Baptiste, K. E., Aalbæk, B., Guardabassi, L.,** 2010. Association of *Stenotrophomonas maltophilia* infection with lower airway disease in the horse: A retrospective case series. *The Veterinary Journal*, 186(3), 358-363.
- Wu, P. S., Lu, C. Y., Chang, L. Y., Hsueh, P. R., Lee, P. I., Chen, J. M., Huang, L. M.,** 2006. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in pediatric patients: a 10 year analysis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 39(2), 144-149.
- Yaztürk, Ş.,** 2007. Pan-antibiyotik dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı son seçenek ajanlardan biri olan kolistin in vitro etkinliğinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.
- Yılmaz, S., Duyan, S., Artuk, C., Diktaş, H.,** 2014. Mikrobiyolojik Tanımlamada MALDI-TOF MS Uygulamaları. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(5).
- Zer, Y., Karaoğlu, İ., Çevik, S., Erdem, M.,** 2009. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Derg*, 22(1), 21-4.
- Zhang, L. I., Li, X. Z., Poole, K.,** 2000. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(2), 287-293.
- Zhong, W. P.,** 1990. Identification and classification of 204 strains of gram negative organisms isolated from poultry eggs. *Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*, 24(5), 257-260.
- Zuravleff, J. J., Yu, V. L.,** 1982. Infections caused by *Pseudomonas maltophilia* with emphasis on bacteremia: case reports and a review of the literature. *Reviews of infectious diseases*, 4(6), 1236-1246.