

Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden üretilen *S. maltophilia* izolatlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin karşılaştırılması

Comparing the biofilm formation properties of *S. maltophilia* isolates obtained from the pulmonary and extrapulmonary samples

Kemal BİLGİN¹ (ID), Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI¹ (ID), İlknur BIYIK¹ (ID), Demet GÜR VURAL¹ (ID), Elif Gülsüm TORUN² (ID), Asuman BİRİNCİ¹ (ID)

ÖZET

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia*, toplum kökenli enfeksiyonlarda bildirilmiş olmakla birlikte, genellikle çoklu ilaç direncine sahip nozokomiyal bir patojendir. *S. maltophilia*'nın etkeni olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek olan antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazoldür. Hastanede yatan hastalarda solunum yolu, en sık izole edildiği vücut bölgesidir. Bakteri hakkında, plastik yüzeylere tutunabilme yeteneği sayesinde biyofilm oluşumuna neden olduğu bilinmekle birlikte, virülans faktörleri açısından nispeten az şey bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden üretilen *S. maltophilia* izolatlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 37 adet pulmoner, 41 adet ekstrapulmoner örnekten izole edilmiş olan toplam 78 adet *S. maltophilia* izolatı dahil edilmiştir. Suşların identifikasyonu Vitek MS otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır. Ayrıca disk difüzyon yöntemi kullanılarak antibiyotik duyarlılık testi çalışılmıştır. Tüm izolatlar, mikrotitrasyon plak yöntemi ile biyofilm oluşturma yönünden araştırılmıştır. Örneğin pulmoner veya ekstrapulmoner olmasının biyofilm üretimi ile

ABSTRACT

Objective: *Stenotrophomonas maltophilia* is commonly a nosocomial pathogen with multiple drug resistance, although it has been reported in community-acquired infections. Trimethoprim-sulfamethoxazole is preferred as the first antibiotic in the treatment of *S. maltophilia* infections. In hospitalized patients, the respiratory tract is the body area that it is most frequently isolated. Although it is known about the bacteria that it causes the formation of biofilms due to its ability to attach to plastic surfaces, relatively little is known in terms of virulence factors. The aim of our study is to compare the property of biofilm formation of pulmonary and extrapulmonary isolates of *S. maltophilia*.

Methods: A total of 78 *S. maltophilia* isolates isolated from 37 pulmonary and 41 extrapulmonary specimens were included in the study. The identification of the isolates were performed in Vitek MS (bioMérieux, Fransa) automated system. In addition, antibiotic susceptibility was tested using the disc diffusion method. All isolates were investigated for biofilm formation by microtitration plate method. The relation of the pulmonary or extrapulmonary specimens with the

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Samsun

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kahramanmaraş



İletişim / Corresponding Author : Kemal BİLGİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Samsun - Türkiye

E-posta / E-mail : kemal.bilgin@omu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 13.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 17.10.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.09365

Bilgin K, Tanrıverdi-Çaycı Y, Bıyık İ, Gür-Vural D, Torun EG, Birinci A. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden üretilen *S. maltophilia* izolatlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(2): 147 - 152

ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Tüm izolatlar trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Toplam 78 *S. maltophilia* izolatının 68 (%87,2)'inde biyofilm oluşumu saptanmıştır. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının biyofilm oluşturma yetenekleri sırasıyla; 35/37 (%94,6), 33/41 (%80,5) şeklinde bulunmuştur. *S. maltophilia*'nın üretildiği örneğin pulmoner veya ekstrapulmoner olması, biyofilm oluşturma özelliği ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen tüm suşların önemli bir kısmının (%87,2) biyofilm oluşturduğu görülmüştür. Pulmoner örneklerdeki biyofilm aktivitesinin ekstrapulmoner örneklerle göre oransal olarak daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden izole edilen suşlar arasında biyofilm oluşumu yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca trimetoprim-sülfametoksazole karşı bir direnç gelişiminin söz konusu olmadığı görülmektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı yeni çalışmaların yapılması *S. maltophilia*'nın virülans mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: *S. maltophilia*, biyofilm, virülans faktörü

biofilm formation was statistically investigated.

Results: All of the isolates were found susceptible to trimetoprim-sulphametaxazole. Biofilm formation was detected in 68 of 78 (87.2%) *S. maltophilia* isolates. Biofilm formation of *S. maltophilia* isolates that isolated from pulmonary and extrapulmonary specimens were detected as 35/37 (94.6%), 33/41 (80.5%), respectively. There was no statistical relationship between pulmonary or extrapulmonary samples and biofilm forming capability.

Conclusion: It was observed that a significant part (87.2%) of all strains included in the study were formed biofilms. It was seen that the biofilm activity of the pulmonary specimens was proportionally higher than extrapulmonary specimens. However, there was no significant difference in terms of biofilm formation between the strains isolated from pulmonary and extrapulmonary specimens. It was also detected that there was no development of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. New comprehensive studies on this subject may contribute to a better understanding of the virulence mechanisms of *S. maltophilia*.

Key Words: *S. maltophilia*, biofilm, virulence factor

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok antibiyotiğe karşı intrensek direnç nedeniyle tedavisi oldukça güç olabilen bir mikroorganizmadır (1, 2).

S. maltophilia toplum kökenli enfeksiyonlarda da etken olarak bildirilmiş olmakla birlikte, genellikle nozokomiyal bir patojendir (3). Hastanede yatan olgularda sıklıkla solunum sisteminden izole edilmektedir. Pnömoni dışında; kan akımı enfeksiyonları, cilt ve cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, endokardit, menenjit,

intraabdominal enfeksiyonlar ve endoftalmit gibi farklı klinik tablolar da gösterebilmektedir (4).

Santral venöz kateter, üriner sistem kateterleri ve kardiyak kapaklar gibi materyaller üzerinde biyofilm oluşturma *S. maltophilia*'nın önemli bir özelliğidir (4). Biyofilm; mikroorganizmanın, bir yüzey, ara yüzey ya da birbirlerine geri dönülmez olarak bağlayan, ekstrasellüler polimerik maddeden oluşan bir matris içerisine yerleşmesi olarak tanımlanabilmektedir (5).

Antibiyotik ilaç dozları belirlenirken biyofilm yapıları göz ardı edilerek, planktonik formlara göre

düzenlendiği için, çoğu hastalığın tedavisinde etken tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Bu nedenden dolayı biyofilm yapısının, doğasının ve moleküler mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir (6).

S. maltophilia'nın olası virülans faktörleri hakkında nispeten az şey bilinmekte ve etkili enfeksiyon stratejilerinin geliştirilmesi için bakterinin bulaşma yolları hakkında daha fazla bilgi edinilmesi gerekmektedir (3).

Çalışmamızın amacı, pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden izole edilen *S. maltophilia* izolatlarının biyofilm oluşturma özelliklerinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzolatlar

Çalışmaya Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında çeşitli servislerden gönderilen, 37 adet pulmoner, 41 adet ekstrapulmoner örnekten izole edilmiş olan toplam 78 adet *S. maltophilia* izolatı dahil edildi. Kontrol suşu olarak biyofilm oluşturmayan *Escherichia coli* ATCC 25922 ve biyofilm oluşturan *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen izolatların tanımlanması, konvansiyonel yöntemler (gram boyama ve oksidaz testi) ve Vitek-MS (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanılarak yapıldı.

Antibiyotik Duyarlılık

Tüm izolatların trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) (Oxoid; 25 µg) duyarlılıkları The European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı (7).

Biyofilm Varlığının Araştırılması

Biyofilm varlığı mikrotitrasyon plak yönetimi kullanılarak araştırıldı. Bunun için kanlı agar (Himedia, Hindistan) üretilen *S. maltophilia* suşları %0,25 glukoz içeren Tryptic Soy Broth (TSB) (BD, Fransa) besiyerine ekildi ve 36°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 1/20 dilüe edildi ve

96 kuyucuklu düz tabanlı polistren mikrotitrasyon plağına, her kuyucuğa 200 µl olacak şekilde eklendikten sonra 36°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işlemi sonunda kuyucuklardaki besiyeri boşaltıldı, 3 kez steril distile su ile yıkandı ve ters çevrilip kurutuldu. Kuyucuklara hazırlanan %1'lik kristal viyole (Merck, China) solüsyonundan 100'er µl dağıtıldı ve 15 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Boyama işleminden sonra plak 3 kez steril distile su ile yıkandı ve ters çevrilerek kurutuldu. Üzerine boyayı çözmek için hazırlanan etanol/aseton (80:20) solüsyonundan 200'er µl dağıtıldı ve 10 dakika boyanın çözülmesi beklendi. Bu işlemden sonra plaklar 492 nm dalga boyunda ELISA (ChroMate, Amerika) okuyucuda okutuldu (8, 9).

Mikrotitrasyon plak yöntemiyle her izolat 3 kez çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif kontrol izolatlarının optik dansite değerlerine göre yorumlanarak değerlendirildi (9, 10).

İstatistiksel Analiz

S. maltophilia'nın izole edildiği örneğin pulmoner veya ekstrapulmoner olmasının biyofilm üretimi ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. Veriler SPSS Statistic 21 programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlarının karşılaştırılmasında Pearson Kikare testi kullanıldı ve önem düzeyi p<0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 78 *S. maltophilia* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların 37'si pulmoner, 41'i ekstrapulmoner örneklerden izole edilmiştir. Pulmoner örneklerden 20'si balgam, 17'si trakeal aspirat olmak üzere iki çeşit örnek bulunmaktadır ve bunların tamamı yatan hastalardan izole edilmiştir. Pulmoner dışı örneklerin ise en sık 17'si kan 7'si idrar, 5'i kateter ucu olacak şekilde diğer örnekler de azalarak sıralanmıştır. Örnek dağılımı Tablo 1'de toplu olarak görülmektedir.

Yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda, tüm izolatlar SXT'ye duyarlı olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen toplam 78 *S. maltophilia* izolatının 68 (%87,2)'inde mikrotitrasyon plak yönetimi ile biyofilm oluşumu saptanmıştır. Pulmoner 37 örneğin 35 (%94,6)'inde biyofilm üretimi saptanmıştır. Pulmoner dışı 41 örneğin 33 (%80,5)'ünde biyofilm

üretimi saptanmıştır.

S. maltophilia'nın izole edildiği örneğin pulmoner veya ekstrapulmoner olması biyofilm oluşturma özelliği ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır.

Tablo 1. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden elde edilen izolatların dağılımı

Örnek türü		n (%)
Pulmoner	Balgam	20 (25,6)
	Trakeal Aspirat	17 (21,8)
Ekstrapulmoner	Kan	17 (21,8)
	İdrar	7 (8,9)
	Kateter ucu	5 (6,4)
	Yara	4 (5,1)
	Diyalizat	2 (2,6)
	Mayi	2 (2,6)
	Abse	1 (1,3)
	Açlık mide suyu	1 (1,3)
	Safra	1 (1,3)
	Vücut sıvısı	1 (1,3)

TARTIŞMA

Nozokomiyal enfeksiyonlarda sıklıkla karşımıza çıkan *S. maltophilia*, antibiyotiklere yüksek oranda çoğul direnç gösterebilmektedir (11). Sıklıkla solunum sistemi örneklerinden izole edilmekle birlikte, üriner sistem enfeksiyonları, kulak-burun-boğaz enfeksiyonları ve bakteriyemilerde de sorumlu etken olabileceği bilinmektedir (4, 11).

Taşçılar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 105 *S. maltophilia* izolatının %12,6'sını SXT'ye dirençli bulmuşlardır (12).

Hazırolan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2008-2016 yılları arasında izole edilen 195 *S. maltophilia* izolatını retrospektif olarak incelemişlerdir. Sekiz yıllık süreçte SXT direnç ortalamasını %4,08 (0-13,58) olarak tespit etmişlerdir (13).

Tanrıverdi Çaycı ve arkadaşları Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz yoğun

bakım ünitelerindeki yatan hastalardan izole edilen *S. maltophilia* suşlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu tarihlerde izole edilen 22 *S. maltophilia* suşunun 21 (%95,45)'inin SXT'ye duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızın sonucunda, çalışmaya dahil edilen tüm *S. maltophilia* izolatları SXT'ye duyarlı olarak bulunmuştur. Tanrıverdi Çaycı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla karşılaştırıldığında, hastanemizde izole edilen *S. maltophilia* izolatlarında SXT'ye karşı bir direnç gelişiminin söz konusu olmadığı görülmektedir.

Özkaya ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SXT'ye dirençli *S. maltophilia* izolatlarında, bu dirence neden olduğu bilinen sul1, sul2, dfrA9, dfrA10, dfrA20 genlerinin ve sınıf I, II integron gen kasetlerinin araştırılmasını amaçlamışlardır. Sonuç olarak çalışmalarında, *S. maltophilia*'da SXT direncine yol açabilen sul1 geninin varlığını göstermişlerdir. Sul1 saptanan izolatın dışındaki izolatlarda görülen fenotipik direncin nedeninin efluks pompa sistemi,

biyofilm oluşturma gibi farklı mekanizmalardan kaynaklanabileceği ya da henüz tanımlanmamış gen bölgelerinin varlığına bağlı olarak oluşabileceği görüşünü ortaya koymuşlardır (15). Aslında direkt olarak bir direnç mekanizması olmayan biyofilm üretim özelliği, antimikrobiyal ajanlara karşı direnci arttırabilmektedir (4).

Di Bonaventura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *S. maltophilia*'nın iki saatlik inkübasyondan sonra polystyrene bağlandığı ve biyofilm oluşumunun zamanla artarak 24 saatte maksimum büyümeye ulaştığı gösterilmiştir (16).

Biocanın ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada üçüncü basamak bir çocuk hastanesinden izole edilen 88 adet *S. maltophilia* suşlarının biyofilm oluşturma aktivitesinin çeşitli özellikleri araştırılmıştır. Araştırmacılar bu izolatların %89,8'inin biyofilm oluşturduğunu sadece 9 suşun biyofilm aktivitesinin negatif olduğunu açıklamışlardır (17).

Flores ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 73 (%61,3)'ü solunum yolu örneği olan toplam 119 *S. maltophilia* izolatının biyofilm oluşturma özelliği araştırılmıştır. Tamamı biyofilm üretmiş olan izolatların 57 tanesi zayıf (%47,9), 46 tanesi orta (%38,7) ve 16 tanesi güçlü (%13,4) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada aynı zamanda klonal ilişki Pulsed-field Gel Electrophoresis (PFGE) yöntemi ile araştırılmış ve 89 farklı PFGE tipi tanımlanmıştır (18).

Pompilio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 85 adet *S. maltophilia* izolatının biyofilm oluşturma özelliği ve PFGE yöntemiyle klonal yakınlıkları araştırılmıştır. Altmışdört farklı PFGE tipinin tanımlandığı çalışmada, izolatların %88,2'si biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca kistik fibrozis hastalarından elde edilen suşların, hem solunum yolu hem de kan örneklerinde kistik fibrozis olmayan hastalardan elde edilen suşlardan daha düşük

biyofilm ürettiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar biyofilm üretiminin duyarlı bakteriler için bir hayatta kalma mekanizması olarak işlev görebildiğini ve klinik izolatların biyofilm oluşumu yönünden rutin incelenmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır (19).

Sun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı hastanelerin cerrahi servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde, nozokomiyal enfeksiyonu olan hastalardan elde ettikleri 51 klinik *S. maltophilia* izolatını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu izolatların 42'sinde biyofilm oluşumu saptamışlardır. Ayrıca çalışmaya dahil ettikleri izolatlarda biyofilm oluşumunun levofloksasin hariç test edilen birçok antibiyotige duyarlılığı büyük ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir (20).

Çalışmaya dahil edilen tüm *S. maltophilia* izolatlarının önemli bir kısmının (%87,2) biyofilm oluşturduğu görülmüştür. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının biyofilm oluşturma aktiviteleri sırasıyla; 35/37 (%94,6), 33/41 (%80,5) şeklinde bulunmuştur. Pulmoner örneklerdeki biyofilm aktivitesinin ekstrapulmoner örneklere göre oransal olarak daha fazla olduğu görülmektedir. Bununla birlikte pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerden izole edilen suşlar arasında biyofilm oluşumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen izolat sayısının istenilen düzeyde olmaması ve moleküler olarak tiplendirilememiş olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen *S. maltophilia* izolatlarının SXT'ye karşı bir direnç gelişimi olmadığı görülmekle birlikte, önemli bir virülans faktörü olan biyofilm oluşumuna yüksek oranda rastlanmıştır. Konu ile ilgili yapılacak geniş kapsamlı çalışmaların *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisine ve virülans mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma Etik Kurul İzni gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. 4th ed. İzmir: Asya Tıp Kitapevi, 2005.
2. Arabacı Ç, Yanılmaz Ö, Uzun B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2019; 33 (2): 58-64.
3. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clinical Microbiology Reviews, 1998; 11 (1): 57-80.
4. Kandemir Ö. *Stenotrophomonas maltophilia*. Yoğun Bakım Dergisi, 2007; 7 (1): 151-7.
5. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev, 2002; 15 (2): 167-93.
6. Diani M, Ariafar MN, Akçelik N. İnsan ve hayvan sağlığı açısından risk oluşturan enterokokal biyofilm yapısının doğası. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73 (1): 71-80.
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://eucast.org>.
8. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. J Clin Microbiol, 1985; 22 (6): 996-1006.
9. Milletli Sezgin F, Çoban AY, Günaydın M. Investigation of biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* isolates and their colistin susceptibilities in biofilm. Int J Antimicrob Agents, 2013; 41 (2): 199.
10. Us D. Serolojik Tanı Yöntemleri. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2006.
11. Dülger D, Berktaş M. *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Klinik Önemi. Van Tıp Dergisi, 2007; 14 (3): 90-5.
12. Taşçılar MO, Habip Z, Özekinci T, Koçoğlu ME. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal direnci açısından değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg, 2020; 50 (1): 44-8.
13. Hazırolan G, Araz H, Kocagül Çelikbaş A, Aksu N. Dikkat! Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direncinde belirgin artış var (2008-2016). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg, 2018; 48 (2): 134-40.
14. Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Birinci A. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg, 2015; 45 (4): 170-4.
15. Özkaya E, Aydın F, Bayramoğlu G, Buruk CK, Sandallı C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul, 2014; 48 (2): 201-12.
16. Di Bonaventura G, Spedicato I, D'Antonio D, Robuffo I, Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: Modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime. Antimicrob Agents Chemother, 2004; 48 (1): 151-60.
17. Bioçanın M, Madı H, Vasiljević Z, Kojić M, Jovčić B, Lozo J. Temperature, pH and trimethoprim-sulfamethoxazole are potent inhibitors of biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. Pol J Microbiol, 2017; 66 (4): 433-8.
18. Flores-Trevin S, Gutierrez-Ferman JL, Morfin-Otero R, Rodriguez-Noriega E, Estrada-Rivadeneira D, Rivas-Morales C, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. JJ Med Microbiol, 2014; 63: 1524-30.
19. Pompilio A, Savini V, Fiscarelli E, Gherardi G, Di Bonaventura G. Clonal diversity, biofilm formation, and antimicrobial resistance among *Stenotrophomonas maltophilia* strains from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. Antibiotics, 2020; 9 (15): 2-16.
20. Sun E, Liang G, Wang L, Wei W, Lei M, Song S, et al. Antimicrobial susceptibility of hospital acquired *Stenotrophomonas maltophilia* isolates biofilms. Braz J Infect Dis, 2016; 20 (4): 365-73.