

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN İZOLE EDİLEN BURKHOLDERIA CEPACIA SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇİ*

Mehmet PARLAK, Aytekin ÇIKMAN, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Mustafa BERKTAŞ,
Abdullah BEKTAŞ

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

ÖZET

Burkholderia cepacia, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ölümcül infeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Çalışmada, hastanemiz yoğun bakım unitesinden izole edilen B.cepacia suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 43 B.cepacia suşu konvansiyonel yöntemlerle idantifiye edilmiş, tür düzeyinde tiplendirme ve antibiyotik duyarlılıklar için BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sisteminde (Becton Dickinson, ABD) yararlanılmıştır. Suşların izole edildiği örnek türüne göre dağılımı; 23 kan, 12 idrar, 4 trakeal aspirat, 4 diğer (yara, kateter) olarak tespit edilmiştir. Antibiyotiklere direnç oranları ise meropeneme % 5, levofloksazine % 7, trimetoprim-sulfametoksazole % 7, seftazidime % 9 ve kloramfenikole % 32 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite nedeni olan B.cepacia suşları için elde ettiğimiz direnç oranları, yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Ancak CLSI'nin önerdiği antibiyotik sayısının kısıtlı olması nedeniyle B.cepacia infeksiyonları dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Burkholderia cepacia, yoğun bakım unitesi

SUMMARY

Resistance of *Burkholderia cepacia* Strains Isolated from Intensive Care Unit to Various Antibiotics

Burkholderia cepacia is an important pathogen that particularly causes fatal infections in intensive care units. In this study, we aimed to determine the resistance rates to various antibiotics of B.cepacia strains isolated in intensive care unit of our hospital.

Forty-three B.cepacia strains isolated from various clinical specimens sent from intensive care unit were included in the study. After microorganisms had been identified as non-fermentative by conventional methods, BD Phoenix automated microbiology system (Becton Dickinson, USA) was utilized for species level identification and for antibiotic susceptibility tests. The distribution of isolated 43 B.cepacia strains according to the sample types was determined as 23 from blood, 12 from urine, 4 from tracheal aspirate, 4 from other specimens (wound, catheter). Resistance rates for antibiotics were as follows: 5 % for meropenem, 7 % for levofloxacin, 7 % for trimetoprime-sulfamethoxazole, 9 % for ceftazidime and 32 % for chloramphenicol.

As a result, obtained resistance rates for B.cepacia which is associated with high mortality in intensive care units, were found lower compared to the other studies. However, because of the limited number of antibiotics recommended by CLSI, B.cepacia infections should be carefully evaluated.

Keywords: antibiotic resistance, Burkholderia cepacia, intensive care unit

İletişim adresi: Mehmet Parlak. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

Tel: (0432) 216 47 11, GSM: (0505) 223 40 36

e-posta: mehmetparlak65@hotmail.com

Alındığı tarih: 25.12.2011, yayına kabul: 18.01.2012

*26.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.51 (18-22 Mayıs 2011, Kızılağaç-Manavgat)

GİRİŞ

Non-fermentatif Gram negatif basiller içerisinde yer alan *Burkholderia cepacia*, son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda artan oranlarda görülen fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır^(4,11). Daha önce *Pseudomonas cepacia* olarak isimlendirilmiş olan *B.cepacia*, bakteremi, üriner sistem infeksiyonu, septik artrit, peritonit ve solunum yolu infeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁹⁾. Virülsansı düşük olarak kabul edilmesine rağmen özellikle kronik granülomatöz hastalığı olanlar ile lökositlerde mikroorganizma öldürülmesi için gerekli süperoksit ve reaktif oksidanları yapamayan primer immun yetmezliği olan hastalarda infeksiyona neden olur. Ayrıca kistik fibrozlu hastalarda infeksiyona sık neden olan mikroorganizmalar arasında yer almaktadır⁽¹³⁾.

Su kaynakları, pastörize edilmemiş süt, toprak, sebze ve meyve gibi bitkilerde bulunabilen *B.cepacia*, antibiyotik ve dezenfektanlara karşı intrensic direnç gösterebilmesi nedeni ile hastanelerde farmasötik ilaçlar, nebulizör, ventilatör sistemleri, monitörler, duş başlıklarları, diyaliz makinaları gibi tıbbi malzemelerde kontaminan olarak önemli yer tutmaktadır^(7,12).

B.cepacia suşlarının birçok antibiyotiğe dirençli olması, bu bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır⁽¹⁰⁾. *B.cepacia*, aminoglikozitler ve polimiksinne intrensek direnç göstermektedir. İndüklenebilir beta-laktamaz veya değişen penisilin bağlayan protein (PBP) yapıları nedeniyle beta-laktamlara, metallo-beta-laktamazlar sayesinde başta imipenem olmak üzere karbapenemlere, efluks pompa sistemleri ve geçirgenliğin azalması nedeniyle de aminoglikozitlere direnç göstermektedirler⁽⁹⁾.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık, fazla ve akılçılık olmayan kullanımları sonucu bu bakteriler antibiyotiklere çoklu direnç geliştirmiştir, hatta hastanelerde zaman zaman panrezistan kökenlerle karşılaşılmaya başlanmıştır⁽¹³⁾. Çalışmada, hastanemiz yoğun bakım ünitesinden izole edilen *B.cepacia* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006 - Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden gönderilen ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen 43 *B.cepacia* suşu çalışmanın gereçini oluşturmuştur.

Laboratuvara gelen klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar ve EMB agara ekilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Kan kültürü örnekleri BacT/Alert 3D (bioMerieux, Fransa) tam otomatik kan kültürü sisteminde çalışılmıştır. EMB agarda laktoz negatif olduğu belirlenen, sitokrom oksidaz testleri pozitif ve non-fermentatif olduğu saptanan mikroorganizmaların *B.cepacia* olabileceği düşünülmüş, tür düzeyinde tiplendirme ve antibiyotik duyarlılıklarını için BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize mikrobiyoloji sisteminden yararlanılmıştır.

BULGULAR

Izole edilen 43 *B.cepacia* suşunun örnek türüne göre dağılımı; 23 (% 53) kan, 12 (% 28) idrar, 4 (% 9) trakeal aspirat, 2 (% 5) yara, 1 (% 2) kateter, 1 (% 2) üretral materyal olarak belirlenmiştir. *B.cepacia* suşlarının CLSI 2010 klavuzunda⁽²⁾ belirtilen ilaç gruplamaları esas alınarak önerilen antibiyotiklere göre direnç oranları değerlendirildiğinde en etkili antibiyotiğin meropenem olduğu saptanmıştır. Suşların antibiyotiklere direnç oranları tabloda verilmiştir.

Tablo. Burkholderia cepacia suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Grup*	n	R	Direnç (%)
Trimetoprim-sulfametoksazol	A	43	3	7
Meropenem	B	41	2	5
Levofloksasin	B	30	2	7
Seftazidim	B	43	4	9
Kloramfenikol	B	28	9	32

*CLSI 2010 klavuzunda belirtilen ilaç grupları (A: rutin olarak bildirilmesi uygun olan ilaçlar, B: önem taşıyan ve öncelikli olarak test edilmesi gereklili olan ilaçlar), n: test edilen suş sayısı, R: dirençli suş sayısı.

TARTIŞMA

Son yıllarda non-fermentatif Gram negatif bakteriler, başta hastane infeksiyon etkeni olmak

üzere sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok antibiyotiğe doğal dirençli olan bu bakteri ile gelişen infeksiyonların tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır⁽⁶⁾. Ayrıca son zamanlarda hastanelerde ortaya çıkan salgınlara bakıldığından *B.cepacia* infeksiyonlarının öneminin giderek arttığı görülmektedir⁽⁸⁾. Virülansının az olması nedeniyle *B.cepacia*'ya bağlı infeksiyonların morbidite ve mortalitesi düşüktür. Buna karşın kistik fibrozisli hastalarda ve kronik granülomatöz hastlığı olanlarda ciddi akciğer infeksiyonları ve bakteremi ile karşımıza çıkmaktadır^(8,9). Özellikle kistik fibrozisli hastaların solunum örneklerinde *B.cepacia* izolasyonu kötü прогноз kriteri olarak kabul edilmektedir⁽¹⁵⁾.

Yapılan çalışmalarında *B.cepacia* suşlarının sıklıkla kan, solunum veya idrar örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Yurt dışı kaynaklı bir çalışmada Gales ve ark.⁽⁵⁾ bakteriyi kan örneklerinden % 63, solunum örneklerinden % 30 ve idrar örneklerinden % 4 oranında izole ettilerini bildirmiştir. Ülkemizde ise Dizbay ve ark.⁽³⁾ % 59 oranında pnömonili, % 26 oranında bakteremili, % 5 oranında ise üriner infeksiyonlu hastalardan elde etmişlerdir. *B.cepacia* suşları çalışmamızda da, bu sonuçlarla uyumlu olarak en sık kan (% 53), idrar (% 28) ve trakeal aspirat (% 9) örneklerinden izole edilmiştir.

İmmün sistemi sağlam kişilerde infeksiyon oluşturamayan *B.cepacia*, çok fazla antibiyotik kullanan veya mekanik ventilasyondaki hastalarda nozokomiyal pnömonilere yol açmaktadır. Bu risk faktörleri ile oldukça farklı bir direnç profiline sahiptir. Penisilin, ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve aminoglikozidlere doğal olarak dirençli olmasına karşın trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), seftazidim, minosiklin ve floro-kinolonlara duyarlı olarak saptanabilmektedir⁽¹⁶⁾. *B.cepacia* suşlarının CLSI'nin önerdiği antibiyotiklere nispeten daha duyarlı olduğu, buna karşın tedavi seçeneklerinin az olduğu bilinmektedir⁽²⁾. Sader ve Jones⁽¹⁴⁾ *B.cepacia* suşları için direnç oranlarını; SXT % 9, seftazidim % 11, levofloksasin % 18, meropenem % 20; Gales ve ark.⁽⁵⁾ seftazidim % 6, meropenem % 12, levofloksasin % 8 ve SXT % 29; Bonacorsi ve ark.⁽¹⁾ meropenem % 6, seftazidim % 12, SXT % 38 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise direnç oranları, meropeneme

% 5, levofloksasine % 7, SXT'e % 7 ve seftazidime % 9 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmaların sayısı kısıtlı olmakla birlikte yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Dizbay ve ark.⁽³⁾ beş yıllık çalışmalarında hastane infeksiyon etkeni olarak belirledikleri *B.cepacia* suşları için direnç oranlarını; meropenem için % 49, seftazidim için % 62, SXT için ise % 56 olarak bildirmiştirlerdir.

İnfeksiyonun başlangıcında duyarlı olarak saptanan *B.cepacia* suşları tedavi esnasında direnç kazanabilir; bu nedenle farklı zamanlarda hastalardan izole edilen her suşa duyarlılık testi yapılmalıdır⁽⁹⁾. Tedaviye iki etkili antibiyotikle, parenteral olarak başlanması önerilmektedir. Tedavi süresi klinik ve mikrobiyoloji laboratuvar sonuçları dikkate alınarak belirlenir. Antibiyogramda duyarlı bulunursa SXT ile kinolon veya SXT ile seftazidim kombinasyonu uygun bir kombinasyondur⁽¹³⁾.

Çalışmalarda antipsödomonal penisilinlerin farklı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Altta yatan hastalığına göre direnç durumları da farklılık gösterebilmektedir. İn-vitro şartlarda *B.cepacia* suşlarına etkili olan seftazidim veya tikarsilin gibi bazı antibiyotikler, özellikle kistik fibrozisli hastalarda etkili olamamaktadır⁽¹⁷⁾. Kabul edilebilir direnç oranlarına karşılık kistik fibroz olan hastalarda *B.cepacia* suşlarının direnç oranları oldukça yüksek olarak bildirilmektedir. Zhou ve ark.⁽¹⁸⁾ kistik fibrozisli hastalardan izole ettilerini *B.cepacia* suşları için direnç oranlarını; meropeneme % 48, seftazidime % 65, kloramfenikole % 85, SXT'e % 95 olarak bildirmiştir. Tekrarlayan antibiyotik tedavisi gören kistik fibrozlu hastalardan izole edilen suşlar, kullanımda olan bütün antibiyotiklere dirençli kabul edilmektedir. Çoğul dirençli kökenler ve yüksek oranlarda bildirilen direnç oranları nedeni ile *B.cepacia* suşları için sinerji çalışmalarına gerek duyulmaktadır⁽⁹⁾.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite nedeni olan *B.cepacia* suşları için elde ettigimiz direnç oranları, yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Ancak CLSI'nin önerdiği antibiyotik sayısının kısıtlı olması nedeniyle *B.cepacia* infeksiyonları dikkatle değerlendirilmelidir. *B.cepacia* izole edildiğinde, önceki salgın raporlarında da

belirtildiği gibi hastanede salgın oluşturabileceğinin gözonünde bulundurularak, çok sıkı infeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative in vitro activities of meropenem, imipenem, temocillin, piperacillin, and ceftazidime in combination with tobramycin, rifampin, or ciprofloxacin against *Burkholderia cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(2):213-7.
PMid:9925508 PMCID:89053
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement, M100-S20, CLSI, Wayne PA (2010).
3. Dizbay M, Tunçcan OG, Sezer BE, Aktas F, Arman D. Nosocomial *Burkholderia cepacia* infections in a Turkish university hospital: a five-year surveillance, *J Infect Dev Ctries* 2009;3(4):273-7.
PMid:19759490
4. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):33-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(07\)72176-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(07)72176-3)
5. Gales AC, Jones RN, Andrade SS, Sader HS. Antimicrobial susceptibility patterns of unusual nonfermentative gram-negative bacilli isolated from Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002), *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100(6):571-7.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-027620050000600011>
6. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, *Clin Infect Dis* 1998; 27(1): 93-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/514909>
PMid:9710677
7. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis, *J Clin Microbiol* 1996;34(3):584-7.
PMid:8904419 PMCID:228851
8. Lipowski D, Rzadkiewicz E, Czekalska-Lachowicz E. *Burkholderia cepacia*: a new pathogen causing nosocomial infections, *Przegl Epidemiol* 2008; 62(1):7-17.
PMid:18536220
9. LiPuma JJ, Currie BJ, Lum GD, Vandamme PAR (Çeviren: G.Emektaş). *Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Cupriavidus, Pandoraea, Brevundimonas, Comamonas, Delftia ve Acidovorax*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) (Çeviri ed: A.Başustaoğlu). *Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı*" kitabında s.749-69, Atlas Kitapçılık, Ankara (2009).
10. Loutet SA, Valvano MA. A decade of *Burkholderia cenocepacia* virulence determinant research, *Infect Immun* 2010;78(10):4088-100.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00212-10>
PMid:20643851 PMCID:2950345
11. McClean S, Callaghan M. *Burkholderia cepacia* complex: epithelial cell-pathogen confrontations and potential for therapeutic intervention, *J Med Microbiol* 2009;58(1):1-12.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.47788-0>
PMid:19074648
12. Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antisepsics and disinfectants, *Am J Infect Control* 1996;24(5):389-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553\(96\)90027-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553(96)90027-9)
13. Öztürk R. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan infeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):36-43.
14. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric gram-negative bacilli, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(2):95-109.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>
PMid:15664479
15. Sousa SA, Ramos CG, Leitão JH. *Burkholderia cepacia* complex: Emerging multihost pathogens equipped with a wide range of virulence factors and determinants, *Int J Microbiol* 2011;pii:607575. Epub 2010, Aug 3.
16. Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinde gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu, *Yoğun Bakım Derg* 2003;3(2):129-34.
17. Vahaboglu H. Çoğul dirençli nonfermentatif Gram-negatif basiller, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000;4(4):222-5.
18. Zhou J, Chen Y, Tabibi S, Alba L, Garber E, Saiman L. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Burkholderia cepacia* complex isolated from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(3):1085-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00954-06>
PMid:17158942 PMCID:1803131