



# Türkiyede Üçüncü Basamak bir Hastanede Son On Yılda *Burkholderia* Türlerinin Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Antibiotic Resistance of *Burkholderia* Species in the Last 10 Years in a Tertiary Care Hospital in Turkey

Eşe BAŞBULUT (iD), Melek BİLGİN (iD), Hacer İŞLER (iD)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Makale atfı:** Başbulut E, Bilgin M, İşler H. Türkiyede üçüncü basamak bir hastanede son on yılda *Burkholderia* türlerinin antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. FLORA 2022;27(1):103-112.

### ÖZ

**Giriş:** *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex) hastane ekipman ve malzemelerinde kontaminant olarak bulunan, pek çok antibiyotiğe dirençli olan ve son yıllarda kistik fibrozis dışı hastalar arasında da izolasyon sıklığı artan bir patojendir. Bu retrospektif çalışmada hastanemizde çeşitli klinik örneklerden son 10 yıl boyunca izole edilen *B. cepacia* complex şuşlarının antibiyotik duyarlılıklarının ve yıllar içerisindeki antimikrobiyal direnç değişimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında kistik fibrozis dışı hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *B. cepacia* complex suşu dahil edildi. Şuşların, tiplendirme ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) identifikasyon sistemiyle yapıldı.

**Bulgular:** Toplam 131 *B. cepacia* complex suşu çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması  $67.95 \pm 15.945$ ; erkek/kadın oranı 3.85'ti. Örneklerin çoğu (%42.8) solunum yolu örnekleri olup en çok yoğun bakım (%34.4) ünitesinden elde edilmiştir. En fazla izolasyonun son yıllarda (2018-2019) olduğu gözlenmiştir. *B. cepacia* complex şuşlarının %5.38'i panrezistan olarak tespit edilmiştir. Panrezistan şuşların %71.4'ü son yıllarda saptanmıştır. Beş yıllık periyotlar halinde direnç oranları karşılaştırıldığında meropenem direncinin son periyotta %64.3'ten %22.5'e düştüğü ( $p < 0.001$ ); levofloksasin direncinin son periyotta %50'ten %4.9'a düştüğü gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ). TMP-SXT direnç oranı son beş yıllık periyotta %9.5'ten %14.6'ya yükselmiştir ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak kistik fibrozis dışı hastalar arasında *B. cepacia* complex infeksiyonları son yıllarda artış göstermektedir. Tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde antimikrobiyal direnç süreyans sistemlerinin kurulması, yıllar içinde değişen direnç paternlerinin ortaya konması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Burkholderia cepacia* complex; Antibiyotik direnci; Kistik fibrozis olmayan

## ABSTRACT

### Evaluation of Antibiotic Resistance of *Burkholderia* Species in the Last 10 Years in a Tertiary Care Hospital in Turkey

Eşe BAŞBULUT, Melek BİLGİN, Hacer İŞLER

Department of Medical Microbiology, Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

**Introduction:** *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex) is a pathogen that can be found as a contaminant in hospital equipment and supplies, resistant to many antibiotics, and the isolation rate has also increased among patients other than cystic fibrosis in recent years. In this retrospective study, we aimed to evaluate the antibiotic susceptibility and antimicrobial resistance changes of *B. cepacia* complex strains isolated from various clinical specimens in our hospital for the last 10 years.

**Materials and Methods:** *B. cepacia* complex strains isolated from various clinical specimens of patients without cystic fibrosis between 2010 and 2019 were included in this retrospective study. The strains were identified and antibiotic susceptibility were performed using automated VITEK-2 (BioMérieux, France) identification system.

**Results:** A total of 131 *B. cepacia* complex strains were included in this study. The mean age of the patients was  $67.95 \pm 15.945$ ; the male/female ratio was 3.85. Most of the samples (42.8%) were obtained from respiratory tract of the patients mostly from the intensive care units (34.4). It has been observed that the most isolation was in recent years (2018-2019) Pan-resistant were detected in 5.38% of *B. cepacia* complex strains. 71.4% of the pan-resistant strains have been detected in recent years. Antibiotic resistance rates were 13% for trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT), 15.2% for levofloxacin, 26% for ceftazidime, and 35.9% for meropenem, respectively. The highest resistance rate was against meropenem (47% to 35.9%), and the lowest resistance rate was against TMP-SXT (17% to 13%). Comparing the resistance rates in five-year periods, it was observed that meropenem resistance decreased from 64.3% to 22.5% ( $p < 0.001$ ), and levofloxacin resistance decreased from 50% to 4.9% ( $p < 0.001$ ) in the last period. TMP-SXT resistance rate increased from 9.5% to 14.6% in the last 5 year-period ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, *B. cepacia* complex infections have increased in recent years among patients other than cystic fibrosis. Establishment of antimicrobial resistance surveillance systems and revealing the resistance patterns that have changed over the years are essential in determining treatment alternatives.

**Key Words:** *Burkholderia cepacia* complex; Antibiotic resistance; Non-cystic fibrosis

## GİRİŞ

*Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex), özellikle kistik fibrozis (KF) hastalarında enfeksiyonlara neden olabilen, yoğun bakım ünitelerinde yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda mortal seyredabilen; su, toprak, sebze ve meyvelerde kısaca her yerde bulunabilen bir bakteri grubudur<sup>[1]</sup>. Son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan kistik fibrozis dışı hastalar arasında da artış göstermektedir<sup>[2]</sup>. Kistik fibrozisi olmayan hastalarda *B. cepacia* complex'in solunum yolu enfeksiyonları, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonları yaptığı bilinmektedir<sup>[1]</sup>.

*B. cepacia* complex, steril (örneğin, intravenöz ilaçlar ve çözeltiler) ve steril olmayan farmasötik maddelerin (örneğin, burun spreyleri, su bazlı ürünler, gargara, preoperatif cilt çözeltileri ve el dezenfektanları) başlıca kontaminantları olarak tanımlandığından; birçok antibiyotiğe ve dezenfektanlara karşı intrensik direnc gösterbilmesi nedeniyle hastanelerde nebulizör, ventilatör sistemleri, monitörler, duş başlıkları, diyaliz makinaları gibi tıbbi malzemelerde kontaminant olarak bulunabileceğinden son 20 yılda sayısız hastane kaynaklı salgının nedeni olmuştur<sup>[3-5]</sup>. Pek çok antibiyotiğe dirençli olduğundan enfeksiyonlarının tedavisinde sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı hastanede yatan hastalar açısından önemli bir endişe kaynağıdır<sup>[6,7]</sup>.

Çeşitli çalışmalar KF hastalarında *B. cepacia* complex enfeksiyonlarının tedavisini ve etkisini bildirirse de KF dışı hastalardan bildirilen raporların çoğu hastane salgınları şeklinde rapor edilen küçük kohort çalışmalarıdır. Kistik fibrozis hastaları dışındaki popülasyonda *B. cepacia* complex enfeksiyonları epidemiyolojisi, antimikrobiyal direnc sürveyansı hakkında fazla çalışma yoktur. Bu retrospektif çalışmada, 10 yıl boyunca hastanemiz

yoğun bakım üniteleri, servis ve polikliniklerinden izole edilen *B. cepacia* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi ve yıllar içerisinde infeksiyon sıklığı ve antimikrobiyal direnç profil değişiminin izlenmesi amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizdeki yoğun bakım ünitesi, yataklı servis ve poliklinik hastalarının çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 131 *B. cepacia* complex suşu çalışmaya dahil edildi. Kistik fibrosis tanısı olan hastalar, 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kültürü yapılmak üzere gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB agara ekildi. 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Kan kültürü örnekleri BacT/Alert 3D (BioMérieux, Fransa) tam otomatik kan kültürü sisteminde çalışıldı. EMB agarda laktoz negatif, sitokrom oksidaz testleri pozitif ve non-fermentatif olduğu saptanan mikroorganizmaların tür düzeyinde tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılık testleri için VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) compact identifikasyon sisteminden yararlanıldı. *B. cepacia* complex olarak tanımlanan suşların antibiyotik duyarlılıkları minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) olarak tespit edildi. Sonuçlar; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirildi. *B. cepacia* ATCC 25608 suşu, iç kalite kontrol olarak test edildi.

Veriler hastane otomasyon sistemi ve VITEK-2 cihaz arşivinden taranarak elde edildi.

### İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizi için SPSS v22.0 (Statistical Package for Social Sciences; version 22.0, SSPS Inc, Chicago, Illinois, ABD) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, rakamsal değişkenler ortalama, standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

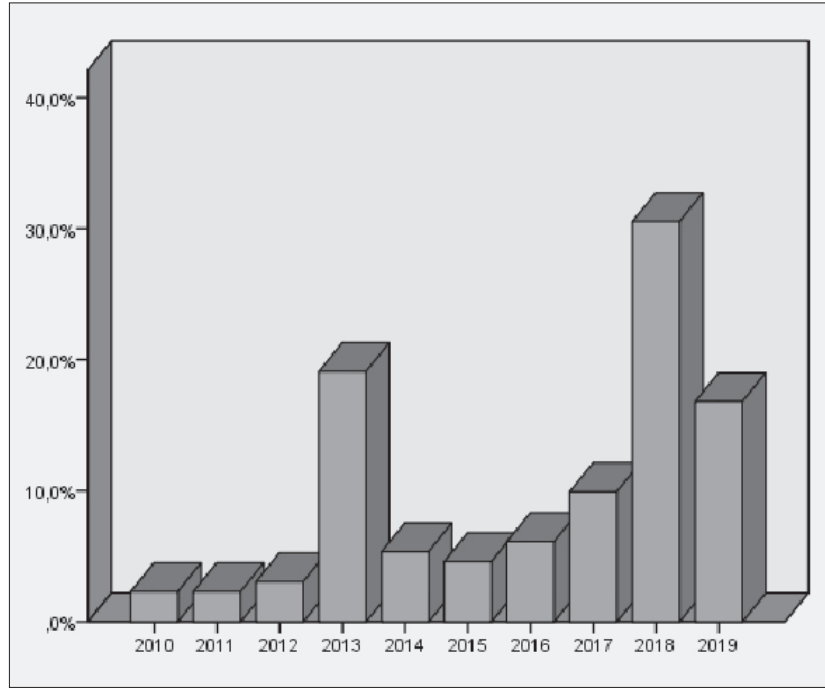
Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih 25.12.2019 ve Karar No: 2019/3/17).

### BULGULAR

Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 131 *B. cepacia* complex suşu dahil edilmiştir. İzole edilen suşların 4'ü (%3.05) *Burkholderia gladioli* olarak tanımlanmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $67.95 \pm 15.945$  ve %79.4 ü ( $n=104$ ) yatan hasta, %20.6'sı ( $n=27$ ) poliklinikten başvuran hastalardı. Örneklerin çoğunluğu yoğun bakım ( $n=45$ ) (%34.4) hastalarından elde edilmiştir (Tablo 1). İncelenen tüm örneklerin %42.8'i ( $n=56$ ) solunum yolu örnekleri (trakeal aspirat, balgam) %36.6'sı ( $n=48$ ) idrar kültürü örnekleri idi. Üreyen *B. cepacia* complex suşlarının servislere ve örnek türlerine göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Üreyen *Burkholderia cepacia* kompleks suşlarının servislere ve göre dağılımı

	Üreyen BCC sayısı n= 131	%
Servis		
Yoğun bakım	45	34.4
Yanık	3	2.3
Onkoloji	12	9.2
Dahiliye	25	19.1
Üroloji	32	24.4
Cerrahi	3	2.3
Enfeksiyon Hastalıkları	11	8.4
Örnek türü		
İdrar kültürü	48	36.6
Kan kültürü	21	16.0
Trakeal aspirat kültürü	42	31
Balgam kültürü	14	10.7
Yara kültürü	5	3.8
Dren kültürü	1	0.8



Şekil 1. Yıllara göre *Burkholderia cepacia* kompleks görülme sıklığı.

*B. cepacia* complex görülme sıklığı 10 yıl boyunca incelendiğinde en fazla artışın son yıllarda (2018-2019) ve 2013 yılında olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, yıllara göre dağılımda, *B. cepacia* complex infeksiyonları çalışmanın başlangıcında (2010-2011-2012) daha düşük iken, 2013 yılında bir pik yaptıktan sonra yavaş yavaş artış izlenmiştir (Şekil 1).

*B. cepacia* complex üreyen örnek türlerinin yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde solunum yolu örneklerinde en fazla üreme 2018 yılında rastlanırken idrar kültürü örneklerinde en fazla artış 2013 yılında olmuştur. Yatan hastalar arasında *B. cepacia* complex en çok yoğun bakım ünitelerinden (n= 45 %43.3) izole edilmiştir. Yoğun bakım hastaları (n= 45) arasında en fazla üreme 2018 (n= 22 %48.9) ve 2019 (n= 12 %26.7) yıllarındadır. Poliklinikten başvuran hastalarda ise en çok başvuru üroloji polikliniğinden %77.8'i (n= 21) olmuştur.

On yıl boyunca hastanemizde incelenen toplam 131 *B. cepacia* complex şusunun %5.38'i (n= 7) panrezistandır. Panrezistan şusların %71.4'ü (n= 5) 2018-2019 yıllarında tespit edilmiştir. Şusların %8.39'unda (n= 11) çoklu direnci mevcuttur.

Meropenem, seftazidim ve/veya levofloksasin dirençli, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) duyarlıdır. Çoklu direnci olan *B. cepacia* complex şuslarının hepsi 2013-2014 yıllarında saptanmıştır.

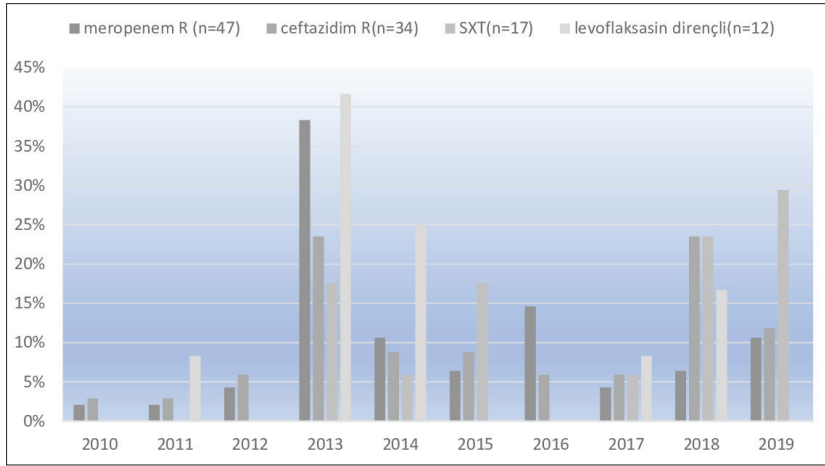
2010-2014 yılları periyot 1 ve 2015-2019 yılları periyot 2 olmak üzere beş yıllık periyotlarla antibiyotik direnci oranları incelendiğinde meropenem ve levofloksasine karşı direnci oranlarının son beş yıllık periyotta düştüğü tespit edilmiştir (p< 0.001). Seftazidime karşı direnci de son beş yılda düşme eğilimindedir. Ancak TMP-SXT'e karşı direnci son beş yılda artmıştır (p= 0.597) (Tablo 2).

Meropenem dirençli şuslar (n= 47) en fazla 2013 yılında (%38.3 n= 18), en az 2010-2011 yıllarında (%2.1 n= 1) izole edilmiştir (p< 0.001). Seftazidim dirençli şusların (n= 34) izolasyonu en fazla 2013 (%23.5 n= 8) ve 2018 (%23.5 n= 8) yıllarında daha sonra 2019 yılında (%11.8 n= 4) gerçekleşmiştir (p= 0.649). TMP-SXT dirençli *B. cepacia* complex şuslarının (n= 17) çoğu [2018 yılında %23.5'i (n= 4) ve 2019 yılında %29.4'ü (n= 5)] son yıllarda izole edilmiştir (p= 0.187). Levofloksasin dirençli şuslar (n= 12) en fazla 2013 yılında (%41.7 n= 5) en az 2010-2012-

**Tablo 2. *Burkholderia cepacia* complex şuşlarının genel duyarlılık sonuçlarının periyotlara göre değerlendirilmesi**

	1. periyot		2. periyot		p
	S % (n)	R % (n)	S % (n)	R% (n)	
Meropenem	%35.7 (15)	%64.3 (27)	%77.5 (69)	%22.5 (20)	<0.001
Ceftazidim	%64.3 (27)	%35.7 (15)	%78.7 (70)	%21.3 (19)	0.124
Levofloksasin	%50 (9)	%50 (9)	%95.1 (58)	%4.9 (3)	<0.001
TMP-SXT	%90.5 (38)	%9.5 (4)	%85.4 (76)	%14.6 (13)	0.597

S: Duyarlı, R: Dirençli, TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol.



Şekil 2. 2010-2019 yılları arasında meropenem, seftazidim, SXT ve levofloksasin direnç oranları.

**Tablo 3. Yoğun bakımda yatan hastalarda ilk 5 yıllık ve son 5 yıllık periyotlardaki antibiyotik direnç oranları**

Periyotlar	Antibiyotik adı							
	Meropenem		Ceftazidim		SXT		Levofloksasin*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
İlk periyot (n= 4)	2	50	2	50	0	0	2	50
Son periyot (n= 41)	3	7.3	5	9.8	3	7.3	0	0

\*Son periyotta test edilen levofloksasin sayısı n= 33'tür.

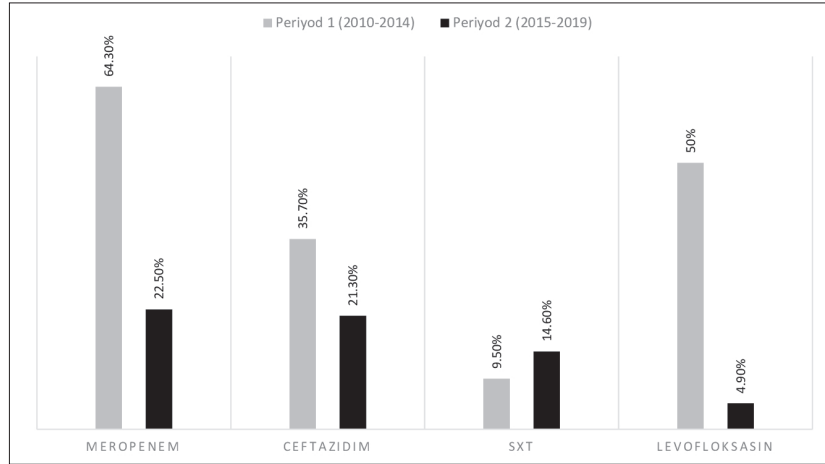
2016 ve 2019 yıllarında (%0 n= 0) gözlenmiştir (p< 0.001). 2010-2019 yılları arasında meropenem, seftazidim, TMP-SXT ve levofloksasin direnç oranları Şekil 2'de verilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasındaki direnç oranları ise sırasıyla meropenem, seftazidim, TMP-SXT ve levofloksasin için %11.11; %15.55; %6.66 ve %5.4'tür. Yoğun bakımda yatan hastaların periyotlara göre antibiyotik direnç oranları Tablo 3'de sunulmuştur. Kan ve idrar

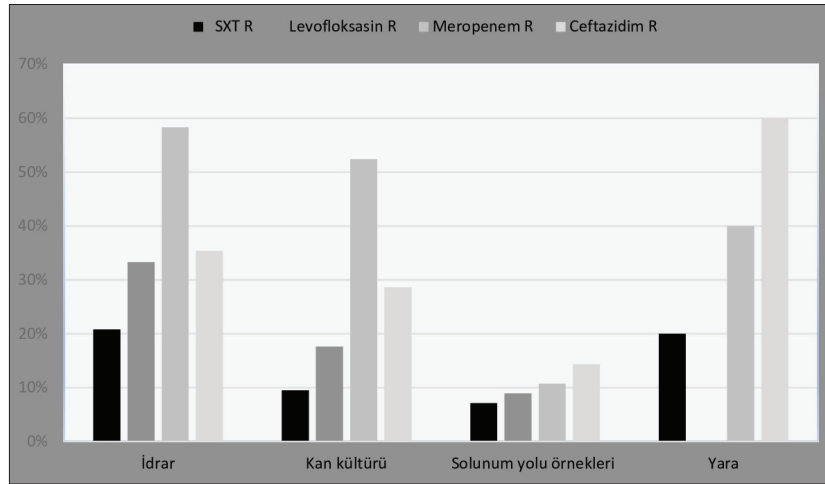
kültürlerinde üreyen *B. cepacia* kompleks şuşlarında en fazla direnç meropeneme karşı saptanırken en az direnç TMP-SXT'ye karşı tespit edilmiştir. Yara kültüründe üreyen şuşlarda levofloksasin direncine rastlanmamıştır. Örnek türlerine göre antibiyotik direnç oranları Şekil 4'de sunulmuştur

### TARTIŞMA

*B. cepacia* complex; nozokomiyal infeksiyon etkeni olan non-fermantatif gram-negatif bakteriler arasında *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudo-*



Şekil 3. 2010-2014 ve 2015-2019 yılları arasında 5 yıllık periyotlarda meropenem, seftazidim, SXT ve levofloksasin direnç oranları.



Şekil 4. Örnek türlerine göre SXT, levofloksasin, meropenem ve seftazidim direnç oranları.

*monas aeruginosa*'dan sonra gelen en yaygın etken patojenlerden biridir<sup>[2,8-10]</sup>. Lee ve arkadaşları KF olmayan hastalarda meydana gelen *B. cepacia* complex bakteriyemisine bağlı infeksiyonların %79.2'sinin hastane kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir<sup>[11]</sup>. Özellikle KF hastalarında mortal seyredabilen ciddi infeksiyonlara neden olabilmektedir<sup>[12]</sup>. Bununla birlikte, KF hastaları dışında da; idrar yolu infeksiyonu, septik artrit, peritonit, solunum yolu infeksiyonu ve kateter infeksiyonları olan hastalarda bakteriyemi nedeni olarak giderek daha fazla tanımlanmaktadır<sup>[13]</sup>. Ayrıca son zamanlarda *B. cepacia* complex'in neden olduğu toplum kökenli infeksiyonlar da bildirilmektedir<sup>[14]</sup>. Kistik fibrozis tanısı dışındaki sporadik vakaları

içeren süreyans çalışmaları literatürde kısıtlıdır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma ülkemizden bildirilen en geniş KF dışı süreyans çalışmasıdır.

İzole edilen suşların 4'ü *Burkholderia gladioli* (*B. gladioli*) idi. Her ne kadar moleküler analiz yapılmamış olsa da Segonds ve arkadaşları Vitek 2 gram-negatif identifikasyon kartının, antibiyotik duyarlılık profili ile uyumun kontrol edilmesi şartıyla *B. gladioli*'nin rutin tanımlanması için etkili olduğunu rapor etmişlerdir<sup>[15]</sup>. *B. gladioli*'ye bağlı infeksiyonlar nadirdir. Çoğu infeksiyon, kistik fibrozis ve immün yetmezliği olan hastalarda fırsatçı patojen olarak tanımlanmıştır<sup>[16]</sup>. Bu patojen KF olmayan hastalarda da tanımlanmıştır<sup>[15,17]</sup>. Çalışmamızda da *B. gladioli*'nin izole edildiği has-

talar 82 yaşında yanık hastası, 80 yaşında mesane kanseri, 65 yaşında diyaliz hastası gibi immün yetmezlikli KF tanısı olmayan hastalardı. Bununla birlikte ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada *B. gladioli* ile ilişkili artan hastane enfeksiyon sıklığına dikkat çekilmiştir<sup>[18]</sup>.

*B. cepacia* enfeksiyonunun klinik görünümünü çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. *B. cepacia* complex üyeleri, maligniteli hastalarda kateeterle ilişkili bakteriyemi ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili hastane kökenli pnömonilere neden olmaktadır<sup>[1]</sup>. Bizim çalışmamızda da yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda en çok solunum yolu örneklerinde (%60) üreme varken, üroloji servisinde yatan hastalarda en çok idrar kültüründe (%91.17), onkoloji hastalarında ise en çok kan kültürlerinde üreme (%75) olmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda kan, idrar ve solunum yolu örneklerinden en fazla *B. cepacia* complex'nin izole edildiği bildirilmiştir<sup>[9,18-20]</sup>. Bizim çalışmamızda en fazla izolasyon solunum yolu örneklerinden (%41.7) sağlanmış olup son yıllarda artış göstermektedir. Son zamanlarda özellikle yoğun bakımlarda *B. cepacia* complex'in neden olduğu solunum yolları enfeksiyonları KF hastaları dışında da giderek artan oranlarda görülen fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır<sup>[8,10]</sup>. Çalışmamızda en fazla yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan *B. cepacia* complex susunun izole edildiği (%34.4) gözlenmiştir ve bu ülkemizde bildirilen verilerle uyumludur<sup>[19,21]</sup>. Çalışmamızda solunum yolu örneklerinden sonra en fazla idrar kültürü örneklerinde *B. cepacia* complex izole edilmiştir. İdrar kültürü örneklerinde en fazla izolasyon (n= 29) üroloji bölümünden elde edilen örneklerde ve 2013 yılında yapılmıştır. Üroloji polikliniğinden başvuran hastaların 7'sinin, serviste yatan hastaların da 2'sinin izole edilen *B. cepacia* complex susularının antibiyotik direnç profili aynı olup meropenem orta duyarlı, seftazidim duyarlı, TMP-SXT duyarlıydı. Levofloksasin bu hastalarda test edilmemişti. O yıl içinde üroloji polikliniğine başvuran hastalar incelendiğinde %72.4'ünün mesane kanseri tanısıyla takip edildiği ve hastaların kısa süre önce aynı periyotta hastanemiz üroloji servisinde yatarak tedavi gördükleri ve hastalara sistoskopi gibi girişimsel bir işlemin yapıldığı tespit edilmiştir. Bütün bunlar

bize 2013 yılında sistoskopi işlemi sırasında cihaz kaynaklı bir salgın olasılığını düşündürmektedir. Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle salgın kaynak araştırması yapılamamıştır. Ülkemizde sistoskopi aletinden kaynaklanan ve *B. cepacia* complex'in etken olduğu hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu salgını bildirilmiştir<sup>[22]</sup>. Son zamanlarda hastanelerde ortaya çıkan salgınlara bakıldığında *B. cepacia* complex enfeksiyonlarının farklı servisler arasında da hızla yayılabildiği rapor edilmektedir<sup>[6]</sup>. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarı *B. cepacia* complex kaynaklı hastane salgınlarının tespitinde önemli bir görev üstlenmektedir.

Non-fermentatif gram-negatif bakteriler arasında çoklu ilaç direnci artmaktadır. *B. cepacia* complex patojenleriyle ilgili en önemli endişelerden biri, yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotige karşı intrinsek dirençleridir<sup>[23]</sup>. Özellikle son yıllarda sıklıkla kullanılan tüm antibiyotiklere direnç gösteren bir dizi suş tanımlanmıştır<sup>[10]</sup>. Bizim çalışmamızda %5.38 oranında (n= 7) panrezistan ve %8.39 oranında (n= 11) çoklu direnç gösteren *B. cepacia* complex şusu tespit edildi. Saptadığımız panrezistan şusların %71.4'ü son yıllarda saptanmış olup idrar, trakeal aspirat ve yara kültürlerinden izole edilmiştir. Kistik fibrozis hastalarında tekrarlayan antibiyotik tedavileri sonucu daha yüksek direnç oranları bildirilmiştir<sup>[24,25]</sup>. Çalışmamızda KF olmayan hastalarda da panrezistan veya çoklu dirençli şuslar tespit edilmiş olup bunun geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve akılcı olmayan kullanımlarından kaynaklı olabileceği düşüncesindeyiz.

*B. cepacia* enfeksiyonunda en yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal seçenek, trimetoprim/sülfametoksazol'dur<sup>[26]</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Aydemir ve arkadaşları<sup>[21]</sup> TMP-SXT için direnç oranını %14, Parlak ve arkadaşları<sup>[20]</sup> %7, Nazik ve arkadaşları<sup>[29]</sup> %17.4 olarak bildirmişlerdir. Son beş yıllık periyottaki antibiyotik direnç oranlarımız TMP-SXT için %14.6 olarak tespit edilmiş olup bu değerler ülkemizden bildirilen direnç oranlarına benzerdir. TMP-SXT için direnç oranı Çin'de yapılan bir çalışmada Lee ve arkadaşları<sup>[13]</sup> %7.2; Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise Chakhtoura ve arkadaşları<sup>[27]</sup> %6 olarak bildirmişlerdir. Ancak Hindistan<sup>[10,28]</sup> %25-%29 ve Irak'tan<sup>[29]</sup> %26.7 gibi yüksek direnç

oranları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda son beş yıllık periyotta TMP-SXT direnç oranının %9.5'ten %14.6'ya yükselmesi endişe vericidir.

In vitro duyarlılık verilerine dayanarak meropenem, seftazidim, TMP-SMX *B. cepacia* complex infeksiyonları için halen etkili ampirik tedavi olmaya devam etmektedirler<sup>[8]</sup>. Kistik fibrozis tanısı olmayan hastalardan izole edilen *B. cepacia* complex şuşlarının meropenem için bildirilen in vitro direnç oranlarını Lee ve arkadaşları<sup>[13]</sup> %27.7; Chakhtoura ve arkadaşları<sup>[27]</sup> %31 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde meropenem için direnç oranı 2009 yılında (%48.7) yüksek olarak rapor edilmiştir<sup>[9]</sup>. Son zamanlarda bu oran Nazik ve arkadaşları tarafından %34.8; Aydemir ve arkadaşları tarafından ise %10 olarak bildirilmiştir<sup>[9,21]</sup>. Çalışmamızda meropenem için direnç oranı 2010-2014 yıllarının içeren ilk periyotta %64.3 iken 2015-2019 yıllarını içeren son periyotta %22.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar ülkemizde benzer periyotlarda yapılan çalışmalarla uyumludur. Meropenem direnç oranının ülkemizde zamanla düşmesinin nedeninin, kısıtlı antibiyotik bildirim ve akılcı antibiyotik kullanımına bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Kistik fibrozis tanısı dışındaki hastalarda seftazidim direnç oranları değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda %9-%28 arasında değişmektedir<sup>[13,27,30]</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda seftazidim direnç oranları; Ankara'da<sup>[19]</sup> %62, pediatrik yaş grubunda<sup>[18]</sup> %78.4; Kahramanmaraş'ta<sup>[9]</sup> %61.5 gibi yüksek direnç oranları rapor edilirken Van'da<sup>[20]</sup> %9; Sakarya'da<sup>[21]</sup> %10 gibi düşük direnç oranları rapor edilmiştir. Seftazidim direnç oranları ülkemizde illere göre değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda bu oran son beş yıllık periyotta %21.3 olarak saptanmıştır. Bütün bu veriler ampirik tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde bölgesel verilerin bilinmesinin ve buna göre antibiyotik seçilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Chakhtoura ve arkadaşları KF tanısı dışındaki hastaların kan kültürlerinden izole ettikleri *B. cepacia* complex şuşlarında en fazla direnci meropenem ve seftazidime karşı bildirirlerken en az direnci TMP-SMX'e ve levofloksasine karşı rapor etmişlerdir<sup>[27]</sup>. Biz de bu çalışmaya benzer şekilde son beş yıllık periyotta en az direnç oranını levofloksasin (%4.9) sonra TMP-SMX'e (%14.6) karşı; en fazla direnç oranını ise meropenem

(%22.5) ve seftazidime (%21.3) karşı saptadık. Lee ve arkadaşları<sup>[13]</sup> ise en az dirençli antibiyotiği TMP-SMX (%7.2) olarak rapor ederken en fazla dirençli antibiyotiği levofloksasin (%35.9) olarak bildirmişlerdir. Flam ve arkadaşları<sup>[30]</sup> en duyarlı antibiyotiği TMP-SMX (%93.1) en az duyarlı antibiyotiği levofloksasin (%71.3) olarak rapor etmişlerdir. Levofloksasin direnç durumu literatürde farklı çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ilk beş yıllık periyotta levofloksasin direnci %50 iken bu oran son beş yıllık periyotta %4.9'a gerilemiştir. Ülkemizde levofloksasin için direnç oranı %7 düşük olarak bildirilmiştir<sup>[20]</sup>. Biz *B. cepacia* complex şuşlarının %8.39'unda (n=11) çoklu direnç saptadık. Bu şuşların antibiyotik profilleri meropenem, seftazidim ve levofloksasin dirençli, TMP-SMX duyarlı idi. Çoklu direnç olan *B. cepacia* complex şuşlarının hepsi 2013-2014 yıllarında saptanmıştır. İlk periyottaki yüksek levofloksasin direnç oranının bu vakalarla alakalı olabileceği düşüncesindeyiz.

*B. cepacia* complex infeksiyonlarının tedavi edilmesi, antimikrobiallerin varlığında intrinsik antibiyotik direnci nedeniyle zordur<sup>[31,32]</sup>. Başlangıçta duyarlı saptanan *B. cepacia*'nın tedavi esnasında bile direnç kazanabilmesi nedeniyle, iyileşmesi gecikmiş olgularda veya farklı zamanlarda izole edilen şuşlarda her seferinde antibiyotik duyarlılık testleri tekrarlanmalıdır<sup>[1,13]</sup>. Ancak başlanacak ampirik tedavi için *B. cepacia* complex şuşlarının direnç oranlarının bilinmesi önemlidir. Sonuç olarak bu bulgular tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde antimikrobiyal direnç sürveyans sistemlerinin kurulması, yıllar içinde değişen direnç paternlerinin ortaya konması gerekliliğini göstermekte olup bölgesel verilerin zaman içindeki değişimlerinin bilinmesi ve bu doğrultuda ampirik antibiyotik tedavisi seçilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih 25.12.2019 ve Karar No: 2019/3/17).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.



**YAZAR KATKISI**

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: EB

Veri sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: EB

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

**KAYNAKLAR**

1. Baylan, O. An opportunistic pathogen frequently isolated from immunocompromised patients: *Burkholderia cepacia* complex. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2):304-18.
2. Rajkumari N, Mathur P, Gupta AK, Sharma K, Misra MC. Epidemiology and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* infections among trauma patients of India: a five year experience. *J Infect Prev* 2015;16(3):103-10. <https://doi.org/10.1177/1757177414558437>
3. Becker SL, Berger FK, Feldner SK, Karlova I, Haber M, Mellmann A et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* complex infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution. *Euro Surveill* 2018;23:1800540. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.42.1800540>
4. Akinboyo IC, Sick-Samuels AC, Singeltary E, Fackler J, Ascenzi J, Carroll KC, et al. Multistate outbreak of an emerging *Burkholderia cepacia* complex strain associated with contaminated oral liquid docusate sodium. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:237-9. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.265>
5. Brooks RB, *Burkholderia cepacia* Workgroup, Mitchell PK, Miller JR, Vasquez AM, Havlicek J, et al. Multistate outbreak of *Burkholderia cepacia* complex bloodstream infections after exposure to contaminated saline flush syringes: United States, 2016-2017. *Clin Infect Dis* 2019;69:445-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy910>
6. Tavares M, Kozak M, Balola A, Sá-Correia I. *Burkholderia cepacia* Complex Bacteria: a Feared Contamination Risk in Water-Based Pharmaceutical Products. *Clin Microbiol Rev* 2020;33(3):e00139-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00139-19>
7. Rhodes KA, Schweizer HP. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist Updat* 2016;28:82-90. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.07.003>
8. Sfeir MM. *Burkholderia cepacia* complex infections: More complex than the bacterium name suggest. *J Infect* 2018;77(3):166-70. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.07.006>
9. Nazik S, Topal B, Şahin AR, Ateş S. Nosocomial *Burkholderia cepacia* infection in a tertiary hospital; Five-year surveillance: A retrospective cross-sectional study. *J Surg Med* 2019;3(2):121-3. <https://doi.org/10.28982/josam.442430>
10. Srinivasan S, Arora NC, Sahai K. Report on the newly emerging nosocomial *Burkholderia cepacia* in a tertiary hospital. *Med J Armed Forces India* 2016;72(Suppl1):50-3. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.03.003>
11. Mahenthalingam E, Vandamme P, Campbell ME, Henry DA, Gravelle AM, Wong LT et al. Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis* 2001;1;33(9):1469-75. <https://doi.org/10.1086/322684>
12. Gautam V, Shafiq N, Singh M, Ray P, Singhal L, Jaiswal NP, et al. Clinical and in vitro evidence for the antimicrobial therapy in *Burkholderia cepacia* complex infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:629-63. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1025056>
13. Lee YM, Park KH, Moon C, Kim DY, Lee MS, Kim T et al. Management and outcomes of *Burkholderia cepacia* complex bacteremia in patients without cystic fibrosis: a retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(11):2057-64. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03960-2>
14. Nimri L, Sulaiman M, Hani OB. Community-acquired urinary tract infections caused by *Burkholderia cepacia* complex in patients with no underlying risk factor. *JMM Case Rep* 2017;4(1):e005081. <https://doi.org/10.1099/jm-mcr.0.005081>
15. Segonds C, Clavel-Batut P, Thouverez M, Grenet D, Le Coustumier A, Plésiat P, et al. Microbiological and epidemiological features of clinical respiratory isolates of *Burkholderia gladioli*. *J Clin Microbiol* 2009;47(5):1510-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02489-08>
16. Marom A, Miron D, Wolach B, Gavrieli R, Rottem M. *Burkholderia gladioli*-associated facial pustulosis as a first sign of chronic granulomatous disease in a child-Case report and review. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(4):451-3. <https://doi.org/10.1111/pai.12884>
17. Tong Y, Dou L, Wang C. Peritonitis due to *Burkholderia gladioli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77(2):174-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.010>
18. Demirdağ TB, Özkaya PA, Aygar IS, Gülhan B, Kanık YS. Major aspects of *Burkholderia gladioli* and *Burkholderia cepacia* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(5):374-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002587>
19. Dizbay M, Tunçcan OG, Sezer BE, Aktaş 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. <https://doi.org/10.3855/jidc.124>
20. Parlak M, Çıkman A, Güdücüoğlu H, Berktaş M, Bektaş A. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Burkholderia Cepacia* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2012;26(1):16-9. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.016>
21. Aydemir Ö, Terzi HA, Karakeçe E, Köroğlu M, Aydemir Y, Çavdar G et al. *Burkholderia cepacia* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *J Biotechnol Strat Health Res* 2018;2(1),35-40.
22. Koruk ST, Bayraktar M, Koruk İ, Yılmaz L. Üriner sistoskop kontaminasyonu sonrası gelişen hastane kaynaklı *Burkholderia cepacia* salgını. *ANKEM* 2010;24(4):193-7.

23. Martina PF, Martinez M, Rivas S, Leguizamón L, Von Specht M, Ferreras J. Burkholderia cepacia complex: 11 years of surveillance in patients with Cystic Fibrosis in Posadas, Argentina. Rev Argent Microbiol 2020;52(3):176-82. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.08.002>
24. Leitao JH, Sousa SA, Cunha MV, Salgado MJ, Melo-Cristino J, Barreto MC, et al. Variation of the antimicrobial susceptibility profiles of Burkholderia cepacia complex clonal isolates obtained from chronically infected cystic fibrosis patients: a five-year survey in the major Portuguese treatment center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(11):1101-11. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0552-0>
25. Díez-Aguilar M, Ekkelenkamp M, Morosini MI, Merino I, de Dios Caballero J, Jones M, et al. Antimicrobial susceptibility of non-fermenting Gram-negative pathogens isolated from cystic fibrosis patients. Int J Antimicrob Agents 2019;53(1):84-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.001>
26. Kim KY, Yong D, Lee K, Kim HS, Kim DS. Burkholderia Sepsis in Children as a Hospital-Acquired Infection. Yonsei Med J 2016;57(1):97-102. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.97>
27. El Chakhtoura NG, Saade E, Wilson BM, Perez F, Papp-Walace KM, Bonomo RA. A 17-year nationwide study of Burkholderia cepacia complex bloodstream infections among patients in the United States Veterans Health Administration. Clin Infect Dis 2017;65(8):1253-59. <https://doi.org/10.1093/cid/cix559>
28. Gautam V, Kumar S, Kaur P, Deepak T, Singhal L, Tewari R, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of Burkholderia cepacia complex & Stenotrophomonas maltophilia over six years (2007-2012). Indian J Med Res 2015;142:492-4. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.169225>
29. Abbas AF. Antibiotic susceptibility patterns of Burkholderia cepacia isolated from different clinical specimens. JUBPAS 2017;25.2:164-144.
30. Flamm RK, Castanheira M, Streit JM, Jones RN. Minocycline activity tested against Acinetobacter baumannii complex, Stenotrophomonas maltophilia, and Burkholderia cepacia species complex isolates from a global surveillance program (2013). Diagn Microbiol Infect Dis 2016;85(3):352-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.019>
31. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. In vitro activity of seftazidime, ciprofloxacin, meropenem, minocycline, tobramycin and trimethoprim/sulfamethoxazole against planktonic and sessile Burkholderia cepacia complex bacteria. J Antimicrob Chemother 2009;64(4):801-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp253>
32. Rajendran R, Quinn RF, Murray C, McCulloch E, Williams C, Ramage G. Efflux pumps may play a role in tigecycline resistance in Burkholderia species. Int J Antimicrob Agents 2010;36(2):151-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.03.009>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Eşe BAŞBULUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Samsun-Türkiye

E-posta: eseasla@yahoo.com