

Manisa Bölgesinde Soyutlanan Salmonella ve Shigella Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları (*)

Turan GÜNDÜZ(**), Özlem TÜNGER(***), Süheyla SÜRÜCÜOĞLU(**), Beril ÖZBAKKALOĞLU(**)

ÖZET

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen 36 Salmonella ve 29 Shigella suşunun akut infeksiyöz diyarelerin ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılan ampisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol ve diğer antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, sefotaksim ve imipenem duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. En yüksek direnç oranı kloramfenikole karşı %35 olarak saptanmıştır. Ampisiline %30, trimetoprim-sulfametoksazole %30, amoksisilin-klavulanata %15 ve sefotaksime %4 oranlarında direnç saptanmış, siprofloksasin ve imipenem ise dirençli suş belirlenmemiştir. Bu sonuçlara göre Salmonella ve Shigella türlerine bağlı barsak infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların iyi bir alternatif olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler : *Salmonella, Shigella, in vitro, antibiyotiklere duyarlılık.*

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibilities of Salmonella and Shigella Strains Isolated in Manisa Region

The aim of this study was to determine the susceptibility of Salmonella (n=36) and Shigella (n=29) strains isolated in Microbiology Laboratory of Celal Bayar University Medical Faculty to antibiotics commonly used in the ampiric treatment of acute infectious diarrhea such as ampicillin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole and other antimicrobial agents like amoxicilline-clavulanate, ciprofloxacin, cefotaxime and imipenem by disc-diffusion method. The highest resistance rate was 35% to chloramphenicol. The resistance rates to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicilline-clavulanate and cefotaxime were 30%, 30%, 15% and 4%, respectively. No resistant strains to ciprofloxacin and imipenem was detected. As the result of this study it can be suggested that quinolones may be a good alternative in the treatment of enteric infections due to Salmonella and Shigella strains.

Key words: *Salmonella, Shigella, in vitro, antimicrobial susceptibility*

GİRİŞ

Salmonella ve Shigella’ların etken oldukları barsak infeksiyonlarına ülkemizde endemik olarak rastlanmaktadır. Son yıllarda bu bakterilerde primer antimikrobiyal ajanlar başta olmak üzere çeşitli antimikrobiklere karşı direnç artışından söz edilmektedir (1). Dirençli suşlar ile ortaya çıkan infeksiyonlarda görülen relaps sıklığı ve komplikasyonlar, ampirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Her merkezde periyodik olarak antimikrobiyal direncin izlenmesi ve sonuçların bildirilmesi,

uygun tedaviye ve direnç gelişimini önlemeye katkıda bulunacaktır.

Bu çalışma son üç yıl içinde Manisa Bölgesinde enterit etkeni olarak soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının çeşitli antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakterilerin izolasyonu:

Son üç yıl içinde akut infeksiyöz diyare ön tanısı ile bakteriyolojik inceleme istenen dışkı örnekleri selenit F buyyon (Oxoid), EMB Agar (Oxoid) ve SS Agara (Oxoid) ekilmiş, besiyerleri 35°C’de, aerob koşullarda, 18 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra kuşku koloniler biyokimyasal incelemeye alınmış ve API (ID32E) (Bio-Merieux) identifikasyon kitleri

(*)16. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi’nde (4-9 Haziran 2001, Belek, Antalya) sunulmuştur.

(**)Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

(***)Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

ve özgül immun serumlar (Denka Seiken Co., Ltd) ile *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakteriler tanımlanmıştır.

Antibiyotiklere duyarlılığının belirlenmesi

Suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması amacıyla NCCLS' in önerilerine uyularak Mueller Hinton agarda (Oxoid) disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır (2). Standart antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak ampisilin (10 µg), kloramfenikol (30 µg), trimetoprim- sulfametoksazol (25 µg), amoksisilin-klavulanat (30 µg), sefotaksim (30 µg), siprofloksasin (5 µg), ve imipenem (10 µg), duyarlılık araştırılmıştır. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme:

Elde edilen veriler bilgisayarda SPSS programında değerlendirilmiş, analizlerde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmada 36 *Salmonella*, 18 *Shigella flexneri*, yedi *Shigella sonnei*, dört *Shigella boydii* olmak üzere toplam 65 suş incelenmiştir.

Tablo 1'de *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının çeşitli antimikrobiklere in vitro direnç oranları gösterilmiştir.

Tablo 1. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antimikrobiklere direnç oranları

Bakteri	Salmonella		Shigella		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Amp	10	27	10	34	20	30
C	11	30	12	41	23	35
SXT	9	25	11	38	20	30
AMC	5	13	5	17	10	15
CTX	3	8	-	-	3	4
Cip	-	-	-	-	-	-
İmp	-	-	-	-	-	-

Amp : Ampisilin
SXT : Sulfametoksazol-trimetoprim
AMC : Amoksisilin-Klavulanat
CTX : Sefotaksim

C : Kloramfenikol
Cip: Siprofloksasin
İmp: Imipenem

E1- de edilen sonuçlara göre toplam 65 izolat içinde en yüksek direnç oranı %35 ile kloramfenikole karşı saptanmıştır. Diğer antimikrobiyallere direnç oranla-

rı ise sırası ile ampisiline %30, trimetoprim-sulfametoksazole % 30, amoksisilin klavulanata %15, sefotaksime %4 olarak bulunmuştur. Siprofloksasin ve imipeneme dirençli suş bulunmamıştır.

Çoklu ilaç direnci olarak tanımlanan ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazole birlikte dirençli görülen izolatların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çoklu ilaç direnci gösteren izolatların dağılımı

Bakteri	Çoklu ilaç direnci yok		Çoklu ilaç direnci var	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Salmonella spp	31	86.1	5	13.9
S. flexneri	14	77.8	4	22.2
S.boydii	4	100	-	-
S.sonnei	6	65.7	1	14.3
Toplam	55	84.6	10	15.4

p>0.05, Pearson ki-kare testi

Bakteri türleriyle antimikrobiyal direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Salmonella ve *Shigella* cinsi bakterilere bağlı barsak infeksiyonları, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yüksek morbiditeye neden olmaktadır. Bu infeksiyonların sağaltımında sıvı ve elektrolit replasmanı öncelikli olmakla birlikte, barsak mukozası invazyonu nedeni ile antimikrobiyal sağaltım da uygulanmaktadır. Son yıllarda *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerde primer antimikrobiyal ajanlar olan ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol başta olmak üzere birçok antimikrobiyeye karşı direnç artışından söz edilmektedir (1).

Direnç oranları coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin *Shigella*'larda ampisilin direnci Dakka'da %7 iken, Tayland'da %87, trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise Dakka'da %0 iken, Tayland'da %35 olarak bildirilmiştir (3). Yunanistan'da ampisilin direnci *Salmonella*'larda %36, *Shigella*'larda %62, trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise *Shigella*'lar için %42 olarak bulunmuştur (4).

Ülkemizde de bölgelere göre direnç oranları farklılık göstermektedir. Ankara'da *Shigella* suşlarının %57'si trimetoprim-sulfametoksazole, %23'ü kloramfenikole, %20'si ampisilin-sulbaktama dirençli bulunmuştur. Bu suşlarda üçüncü kuşak sefalosporin direnci %3, kinolon direnci %1 olarak bildirilirken, tümü karbapenemlere duyarlı bulunmuştur (5). Kayseri'de ise *Shigella* suşlarının %41'i ampisiline, %29'u kloramfenikole, %39'u trimetoprim-sulfametoksazole, %10'u amoksisilin-klavulanata duyarlı bulunmuş, kinolonlara dirençli suş bildirilmemiştir (6). Edirne'de iki yıl içinde *Shigella flexneri* için ampisilin direnci %45'den %81'e, kloramfenikol direnci %45'den %73'e, trimetoprim-sulfametoksazol direncinin ise %39'dan %73'e yükseldiği bildirilmiştir (7). İzmir'de *Shigella* türlerinde ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci %58, kloramfenikol direnci %33, üçüncü kuşak sefalosporin direnci ise %8 olarak belirlenmiş, kinolona direnç bulunmamıştır (8). Bu çalışmada ise incelenen 29 *Shigella* suşunda en yüksek direnç oranı %41 ile kloramfenikole karşı saptanmıştır. Diğer antimikrobiyallere direnç oranları, trimetoprim-sulfametoksazole %38, ampisiline %34, amoksisilin-klavulanata ise %17 olarak belirlenmiştir. Bu suşlarda imipenem, sefotaksim veya siprofloksasine direnç bulunmamıştır. İncelenen *Shigella* türlerinin sayısı yetersiz olduğundan türler arasındaki direnç oranlarında farklılık değerlendirilememiştir.

Son yıllarda *S. typhi* dışındaki *Salmonella* serotiplerinde antimikrobiyal ajanlara direnç artışı birçok merkezden bildirilmektedir. Bu sorunun en önemli nedeni ateşli olguların ampirik tedavisinde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve hayvanlarda antimikrobiyal ajanların büyüme faktörü olarak subterapötik dozlarda uygulanmasıdır (9, 10). Afrika, Asya ve Güney Amerika'da primer antimikrobiyal ajanlara %50'nin üzerinde direnç bildirilmiştir (9). Ülkemizde coğrafik bölgelere göre farklılıklar olmakla birlikte *S. typhi* dışındaki *Salmonella* serotiplerinde ampisilin direnci %51-100, kloramfenikol direnci %5-68, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %9-50, amoksisilin-klavulanat direnci %47-50, üçüncü kuşak sefalosporin direnci ise %9-61 olarak bildirilmiştir (8, 11, 12, 13, 14). Bu çalışmada incelenen 36 *Salmonella* suşu içinde en yüksek direnç oranı *Shigella*

suşlarında olduğu gibi %30 ile kloramfenikole karşı saptanmıştır. *Salmonella* suşlarında ampisiline %27, trimetoprim-sulfametoksazole %25, amoksisilin-klavulanata %13 ve sefotaksime %8 oranlarında bulunmuştur. *Salmonella* suşlarında üçüncü kuşak sefalosporin direncinin plazmid kaynaklı geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aktivitesine bağlı olduğu ve bakteriler arasında geçiş gösterebildiği bildirilmektedir (9, 15, 16). Manisa Bölgesinde yapılan bir çalışmada incelenen *Salmonella* türlerinin %10'da GSBL aktivitesi bulunmuştur (17). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile, üçüncü kuşak sefalosporin direncinin yaygınlaşması sonucu sistemik salmonelloz olgularının sağaltımında sorunlar ortaya çıkabilir.

Salmonella ve *Shigella* türlerinde çoklu antibiyotik direnci olarak tanımlanan ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikol direnci birçok ülkede önemli bir sağlık sorunu olarak bildirilmektedir (9, 18). Bu çalışmada incelenen bakterilerde çoklu antibiyotik direnci %15 olarak bulunmuştur. Bakteri türleri ile çoklu antibiyotik direnci arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 2). Çoklu antibiyotik direncinin giderek artışı salmonelloz ve sigelloz olgularının sağaltımında kinolonları ön plana çıkarmıştır. Kinolonlar, antimikrobiyal güçlerinin yanı sıra, oral alımdan sonra hızla emilmeleri, yüksek serum ve dışkı konsantrasyonlarına ulaşmaları, serum yarılanma ömürlerinin uzun olmaları ve barsağın anaerop florasını etkilememeleri nedeni ile bu infeksiyonlarda güvenle kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada da incelenen suşlarda kinolon direnci bulunmamıştır.

Sonuç olarak bölgemizde etken olan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarında en yüksek direnç oranı %35 ile kloramfenikole karşı saptanmıştır. Diğer antimikrobiyallere direnç oranları ise sırası ile, ampisiline %30, sulfametoksazol-trimetoprim %30, amoksisilin klavulanata %15, sefotaksime %4 olarak bulunmuştur. Siprofloksasin ve imipeneme dirençli suş bulunmamıştır. İncelenen antibiyotiklere direnç oranlarının farklılıklar göstermesi ve kinolonlara dirençli izolat saptanmaması nedeni ile bu infeksiyonların ampirik sağaltımında kinolonların iyi birer alternatif olarak uygulanabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. **Sack RB, Rahman B, Yunus M, Khan EH:** Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease, Clin Infect Dis 24 (Suppl 1): 102 (1997).
2. **National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Ninth Informational Supplement, M2-A7, NCCLS, Wayne Pennsylvania (2001).
3. **Murray BE:** Resistance of Salmonella, Shigella and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents, Rev Infect Dis 8 Suppl 2: 172 (1986).
4. **Samonis G, Maraki S, Christidou A, Georgiladakis A, Tselentis Y:** Bacterial pathogenesis associated with diarrhoea on the Island of Crete, Eur J Epidemiol 13: 831 (1997).
5. **Yousefi Rad A, Arslantürk A, Akdenizli MA, Gamberzade Ş, Bozdemir N:** Dışkı kültürlerinden izole edilen Shigella serotipleri ve bazı antibiyotiklere dirençleri, ANKEM Derg 13: 79 (1999).
6. **Sümerkan B, Sehmen E:** Shigella izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. 8. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Özet Kitabı, s. 73, (1993).
7. **Otkun M, Akata F, Karabay O, Otkun MT, Tuğrul M, Dündar V:** Edirne’de 1994 ve 1995 yıllarında izole edilen Shigella türlerinde antimikrobik direnci, İnfeks Derg 11: 11 (1997).
8. **Büke AÇ, Karakartal G, Tünger A, Kamçioğlu S, Nafie B:** 1996-1998 yılları yaz dönemindeki ishallerde Salmonella ve Shigella prevalansı ve antimikrobik duyarlılıkları, İnfeks Derg 13: 355 (1999).
9. **Miller SI, Pegues DA:** Salmonella species, including Salmonella typhi “GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases”, p2344, Churchill Livingstone, Pennsylvania (2000).
10. **Wain J, Hoa NTT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, Day NPJ, Solomon T, White NJ, Piddock LJV, Parry CM:** Quinolone resistant Salmonella typhi in Viet Nam: Molecular basis of resistance and clinical response to treatment, Clin Infect Dis 25: 1404 (1997).
11. **Dinçer N, Öner YA, Büget E, Anğ Ö:** Değişik gruplardan 80 adet Salmonella suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 25: 37 (1995).
12. **Kapuağası A, Kapuağası A, Türkyılmaz R, Apaydın N:** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Salmonella suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 13: 12 (1999).
13. **Kılıç D, Arslan H, Kurt H, Balık İ, Meço O:** Salmonella grubu bakterilerin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, İnfeks Derg 12: 191 (1998).
14. **Otkun MT, Özkan E, Öztürk D, Dündar V, Tuğrul M:** 1995-1997 yıllarında dışkıdan izole edilen Salmonella serotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, İnfeks Derg 12: 181 (1998).
15. **Blahova J, Lesicka HM, Kralikova K, Krcmery V, Krcmeryova T, Kubonova K:** Further occurrence of extended spectrum beta-lactamase-producing Salmonella enteritidis, J Chemother 10: 291 (1998).
16. **Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım İ, Avkan V:** Characterization of multiple antibiotic resistant Salmonella typhimurium strains: Molecular epidemiology of PER-1 producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone, J Clin Microbiol 34: 2942 (1996).
17. **Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Gazi H, Değerli K, Aydemir Ş:** Salmonella suşlarında antimikrobiyal direncin ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin araştırılması, ANKEM Derg 15: 40 (2001).
18. **Yıldırım T, Yazgan A, Özcengiz G:** Multiple drug resistance patterns and plasmid profiles of non-typhi Salmonellae in Turkey, Epidemiol Infect 121: 303 (1998).