

## ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA SUŞLARININ BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Arif KAPUAĞASI<sup>1</sup>, Arzu KAPUAĞASI<sup>2</sup>, Rüçhan TÜRKYILMAZ<sup>1</sup>,  
Nalan APAYDIN<sup>1</sup>

### ÖZET

Kontrolsüz antibiyotik kullanımına bağlı olarak son yıllarda *Salmonella* suşlarında da giderek artan oranlarda direnç gelişimi gözlenmektedir. Bu bakterilerin antibiyotik direnç paternlerinin düzenli aralıklarla izlenmesi, ampirik tedavide yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada Ocak 1995 - Ocak 1997 tarihlerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve serotiplendirilen 47 *Salmonella* suşunun bazı antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları araştırılmıştır.

Yirmiiki *S. paratyphi A*, 22'si *S. paratyphi B*, 3'ü ise *S. typhi* olarak tanımlanan suşların sulbaktam-ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, ofloksasin, seftriakson, kloramfenikol, doksisisiklin, amikasin ve ampisiline duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. İkisinin ampisiline dirençli olması dışında 3 *S. typhi* suşu denenen antibiyotiklere, *S. paratyphi A* suşlarının tamamı kinolonlara, *S. paratyphi B* suşlarının tamamı kinolonlara ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Ampisilin, doksisisiklin ve ampisilin-sulbaktama duyarlılığın % 45-73 arasında değiştiği *S. paratyphi A* ve *S. paratyphi B* suşlarında, diğer antibiyotiklere % 82'nin üzerinde duyarlılık saptanmıştır.

### SUMMARY

*Sensitivities of Salmonella strains isolated from various clinical specimens to some antibiotics.*

Due to the uncontrolled use antibiotics, a growing rate of antimicrobial resistance is being observed in *Salmonella* strains recently. Surveillance of the antimicrobial resistance patterns of these bacteria will be a guide in empirical therapy. In this study, sensitivities to some antibiotics of 47 *Salmonella* strains isolated and serotyped between January 1995 - January 1997 were investigated.

Of these strains, 22 were identified as *S. paratyphi A*, 22 as *S. paratyphi B* and 3 as *S. typhi*. Resistance of the strains to sulbactam-ampicillin, trimethoprim-sulphamethoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, ceftriaxone, chloramphenicol, doxycycline, amikacin and ampicillin were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method. Three *S. typhi* strains were found to be sensitive all antibiotics except ampicillin to which two strains were resistant. All *S. paratyphi A* strains were sensitive to quinolones and all *S. paratyphi B* strains were sensitive to quinolones and trimethoprim-sulphamethoxazole. In *S. paratyphi A* and *S. paratyphi B* strains the sensitivity rates were found to be between 45% and 73% for ampicillin, doxycycline and ampicillin-sulbactam and higher than 82% for other antibiotics.

## GİRİŞ

Salmonellozlar gelişmiş ülkeler de dahil tüm dünyada oldukça sık görülen, bu nedenle klinik açıdan ve halk sağlığı yönünden önemini koruyan infeksiyonlardır. *S. typhi* doğal koşullarda yalnız insanda hastalık yapar. Diğer *Salmonella* serovarları ise seyrek veya sık olarak hayvanlarda da hastalık oluşturabilirler. Salmonelloz en çok besin kaynağı olarak yetiştirilen hayvanlar arasında yaygındır. *Salmonella*'lar insana en fazla kümes hayvanları, sığır, domuz gibi hayvanlar ve bunların ürünlerinden (yumurta, et, süt vs.) ve nadir olarak kedi, köpek gibi evde beslenen hayvanlardan bulaşır (13). *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde kloramfenikol, ampisilin ve ko-trimoksazol eskiden beri en sık kullanılan antibakteriyel ajanlar olmuştur. Ancak bunlara karşı giderek artan oranda direnç gözlenmektedir (1,12). Çoğul dirençli *Salmonella* suşlarında florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinler oldukça etkili antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin kontrolsüz ve yaygın kullanımı ile son zamanlarda bunlara karşı da dirençli suşlar bildirilmektedir (12). Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Salmonella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995 ile Ocak 1997 arasında kliniğimizde yatan hastaların kan, dışkı ve idrar örneklerinden izole edilen 47 *Salmonella* suşu incelemeye alınmıştır. Standart kültür yöntemleri ve klasik biyokimyasal incelemeler ile izole edilen suşların serovarları polivalan ve monovalan bağışık serumlar (Difco) kullanılarak lam aglutinasyonu ile belirlenmiştir.

Suşların sulbaktam-ampisilin (SAM), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), siprofloksasin (CIP), ofloksasin (OFX), seftriakson (CRO), kloramfenikol (C), doksisiklin (DO), amikasin (AK) ve ampisiline (AMP) duyarlılıkları araştırılmıştır. Duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

*Salmonella* suşlarının izole edildiği muayene maddeleri tablo 1'de, çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ise tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Salmonella* suşlarının izole edildiği muayene maddeleri.

Serovarlar	Dışkı		Kan		İdrar	
	n	%	n	%	n	%
<i>S. paratyphi</i> A (n:22)	10	45	10	45	2	9
<i>S. paratyphi</i> B (n:22)	11	50	11	50	-	-
<i>S. typhi</i> (n:3)	3	100	-	-	-	-
Toplam (n:47)	24	51	21	45	2	4

Tablo 2. Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

	SAM		SXT		CIP		OFX		CRO		C		DO		AK		AMP	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S. paratyphi A	14	64	20	91	22	100	22	100	20	91	19	86	14	64	18	82	10	45
S. paratyphi B	16	73	22	100	22	100	22	100	21	95	21	95	11	50	20	91	12	55
S. typhi	3	100	3	100	3	100	3	100	3	100	3	100	3	100	3	100	1	33
Toplam	33	70	45	96	47	100	47	100	44	94	43	92	28	60	41	87	23	49

Üç *S. typhi* suşunda ampisilin dışında bir antibiyotiğe direnç saptanmamıştır. *S. paratyphi A* ve *S. paratyphi B* suşlarının tümü siprofloksasin ve ofloksasine, tüm *S. paratyphi B* suşları ayrıca trimetoprim-sulfametoksazole de duyarlı bulunmuştur. Bu iki serovarda ampisilin, doksisisiklin ve ampisilin-sulbaktam duyarlılığı (% 45-73), diğer antibiyotiklere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak suşlarımızda çoğul dirençlilik gözlenmemiştir.

### TARTIŞMA

*Salmonella*'lar insanlarda gastroenterit, sistemik infeksiyon ve lokalize infeksiyonlar yapan, ülkemizde epidemilere yol açabilen mikroorganizmalardır. Özellikle *S. typhi* dışı serovarlar ile oluşan infeksiyonlar, infekte hayvanlar ve bunların ürünleri ile bulaştığı için, klinik açıdan gelişmiş ülkeler de dahil tüm dünyada oldukça sık görülen, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan hastalıklardır (13). Ülkemizde yapılan çalışmalarda genel olarak değerlendirildiğinde *S. typhi* dışındaki serovarlardan B grubunda olanlar oldukça sık izole edilmektedir (4,5,7). Ancak sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine, iklim ve coğrafi şartlara bağlı olarak bölgesel bazı farklılıklar görülebilmektedir. Çalışmamızda *S. paratyphi A* izolasyonunun belirgin bir şekilde yüksek çıkması dikkat çekici olmuştur. Bu bölgesel olarak etken patojen sıklığının değişmesine ve/veya çalışmanın yapıldığı dönemde farkında olunmayan bir *S. paratyphi A* epidemisinin varlığına bağlanmıştır.

Kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol eskiden beri *Salmonella* infeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar olmuştur. Ancak son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile diğer bakterilerde olduğu gibi *Salmonella* suşları arasında da antibiyotiklere giderek artan oranda direnç gelişimi gözlenmektedir (12,13). Birçok yabancı yayında *S. typhi* suşlarında, klasik olarak kullanılan bu antibakteriyel ilaçlara karşı çoğul antibiyotik direnci bildirilmektedir (3,9,12). Çoğul dirençli *Salmonella* suşlarında florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlerin oldukça etkili olduğu, özellikle kinolon tedavisi ile mortalite ve morbiditede önemli ölçüde düşüş saptandığı bildirilmiştir (9,11,12). Ancak son zamanlarda bu antibiyotiklerin kontrolsüz kullanılması, ayrıca besi hayvanlarının yemlerine antibiyotik ilave edilmesi sonucu, *Salmonella* suşlarında kinolonlara karşı da direnç gelişimine neden olunmuştur. 1993 öncesi *S. typhi* izolatları nalidiksik aside duyarlı iken, daha sonraları Vietnam ve Hindistan'dan nalidiksik asit ve florokinolonlara dirençli suşlar bildirilmiştir (12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *S. typhi* suşlarında çoğul antibiyotik direnci bildirilmemiştir. Ancak *S. typhi* dışı *Salmonella*'larda % 20-40 oranında dirençlilik söz konusudur (2,5,11,14). Gün ve arkadaşlarının (8) Ankara'da yaptığı çalışmada, *Salmonella* suşlarına en etkili antibiyotiklerin kinolonlar (% 96), imipenem (% 96) ve aminoglikozitler (% 89-93) olduğu, buna karşın tetrasiklin (% 60) ve ampisiline (% 47) yüksek oranda direnç saptandığı bildirilmiştir. Erzurum'dan

bildirilen diğer bir çalışmada ise kloramfenikole % 56.7 oranında direnç saptanırken, bunu ampisilin ve tobramisin (% 36.7) direnci izlemiş, izolatların tümü ofloksasine duyarlı olarak saptanmıştır (10).

Çalışmamızda ise genel olarak *Salmonella* suşlarında ampisilin (% 51) ve doksisisikline (% 40) yüksek oranda direnç saptanırken, izolatların tümü siprofloksasin ve ofloksasine duyarlı olarak bulunmuştur. Bunun yanında seftriakson, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol ve amikasinin *Salmonella* suşlarına in-vitro oldukça etkili olduğu saptanmış, çoğul antibiyotik direnci gözlenmemiştir. Her hastanenin antibiyotik kullanma rejimlerine ve mikrobiyal florasına bağlı olarak bu sonuçlarda bazı farklılıklar gözlenebilmektedir. Çalışmamızda sulbaktam-ampisiline suşların % 70'i duyarlıyken, ampisiline yüksek oranda direnç saptanması, *Salmonella* bakterilerinin ampisiline, salgıladıkları beta-laktamaz enzimleriyle direnç geliştirdiklerini düşündürmektedir. Hastanemizde kuvvetle salmonelloz düşünüldüğü halde kültür-antibiyoqram yapılamayan durumlarda veya kültürlerinde üreme saptanamayan hastalarda trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikol, tedavide hâlâ kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Tedaviden sonra sık nüks görülmesi, bazı ülkelerde *S. typhi* suşları arasında yaygın direnç saptanması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle günümüzde kloramfenikolün kullanımı giderek azalmıştır (6,12,13). Trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikol tedavisine cevap vermeyen veya relaps gelişen hastalarda çoğul dirençli *Salmonella* suşları düşünülerek 3. kuşak sefalosporinler ve özellikle bunlara en etkili ilaç olan kinolonlar tercih edilmelidir.

Sonuç olarak ülkemiz için sorun oluşturan *S. typhi* dışı salmonellozlarda antibiyotikle direnç geliştirme hızının azaltılabilmesi için gelişigüzel antibiyotik kullanımından kaçınılması ve hayvan yemlerine antibiyotik katılmasının sınırlandırılması gerekmektedir. Genellikle poliklinik şartlarında kültür-antibiyoqram yapılamadığı için çoğu zaman hekimlerin tedaviye ampirik olarak başlaması nedeniyle, bu tür çalışmaların belirli aralıklarla yapılması yol gösterici olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Agarwal S, Madhu SV, Talwar V: The problem of emerging chloramphenicol resistance in typhoid fever: a preliminary report, *J Assoc Physicians India* 39: 443 (1991).
- 2- Arman D, Willke A, Tural D: In vitro activity of eight antibiotics against *Salmonella* and *Shigella* species, *Eur J Epidemiol* 10: 345 (1994).
- 3- Cohen FL, Tartasky D: Microbial resistance to drug therapy: A review, *Am J Infect Control* 25: 51 (1997).
- 4- Erdem B: 1987-89 yılları arasında tiplendirilen *Salmonella* serovarları, *İnfeksiyon Derg* 4: 29 (1990).
- 5- Felek R, Çelebi S, Taşyaran MA: Erzurum yöresinde tifo ve paratifo etkenlerinin kemoterapötiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 7: 18 (1993).
- 6- Felek S, Akbulut A, Ocak S, Kılıç SS: Tifo tedavisinde kloramfenikol ile siprofloksasinin karşılaştırılması, *Klinik Derg* 5: 168 (1992).
- 7- Gedikoğlu B, Göral G, Helvacı S: Bursa'da izole edilen *Salmonella* serotipleri, *İnfeksiyon Derg* 4: 17 (1990).
- 8- Gün H, Baysallar M, Başustaoğlu A, Küçükkaarslan A, Albay A: Gaita ve kan örneklerinden izole edilen *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve çoklu antibiyotik direnci, 7. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s. 270, Ürgüp (1994).

- 9- Smith MD, Duong NM, Hao NTT, Wain J, Ha HD: Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1716 (1994).
- 10- Taşyaran MA, Parlak M, Kaya A, Yılmaz Ş: Erzurum'da tifo ve paratifo olguları, *Mikrobiyol Bült* 29: 123 (1995).
- 11- Ünlü S, Arman D, Altay G: Salmonella enfeksiyonlarında ofloksasin tedavisi, *Mikrobiyol Bült* 27: 228 (1993).
- 12- Wain J, Hao NTT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ: Quinolone-resistant Salmonella typhi in Viet Nam: Molecular basis of resistance and clinical response to treatment, *Clin Infect Dis* 25: 1404 (1997).
- 13- Willke A: Tifo dışı salmonellozlar, "Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 501, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1996).
- 14- Willke A, Altay G, Erdem B: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 22: 17 (1988).