

KAN VE DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA VE SHIGELLA SUŞLARI VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI*

Mehmet PARLAK¹, Yasemin BAYRAM², Aytekin ÇIKMAN³, Mustafa BERKTAŞ²

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

³Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ERZİNCAN

ÖZET

Diğer Gram negatif bakteri türlerinde olduğu gibi Salmonella ve Shigella izolatlarının antibiyotik direnç oranlarında artışa da dikkat çekilmektedir. Çalışmada kan ve dışkı örneklerinden soyutlanan Salmonella ve Shigella cinsi bakterilerin serovarlarının ve türlerinin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2006-2011 yılları arasında kan ve dışkı örneklerinden elde edilen 46 Salmonella ve 21 Shigella cinsi bakteriye ait identifikasyon ve antibiyogram sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Kan kültür örnekleri BacT/Alert (bioMérieux, France) otomatize sistemde inkübe edilmiştir. Dışkı örnekleri selenit-F besiyerinde sekiz saat inkübasyondan sonra EMB agara ve SS agara ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat kültürü yapılmıştır. Suşlarının tür düzeyinde identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize mikrobiyoloji sisteminden yararlanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen Salmonella suşlarının 21'i S.Typhi, 20'si Salmonella spp., 4'ü S.Paratyphi A, biri S.Choleraesuis olarak tanımlanmıştır. Shigella suşlarının 12'si S.flexneri, 6'sı S.boydii, 2'si S.sonnei ve biri S.dysenteriae olarak belirlenmiştir. Salmonella ve Shigella suşlarına en etkili antibiyotikler sırasıyla siprofloksasin, seftazidim ve sefotaksim olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda Salmonella ve Shigella infeksiyonlarının tedavisinde önerilen birinci basamak ilaçlar olan kinolonlara ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları düşük olarak bulunmuştur. Ampirik antibiyotik tedavisine yön vermesi ve dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların önüne geçebilmek için antimikrobiyal direncin izlendiği buna benzer çalışmaların periyodik olarak bildirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, direnç, Salmonella, Shigella, tür

SUMMARY

Salmonella and Shigella Strains Isolated from Blood and Stool Samples and their Antibiotic Resistance Rates

Increased antibiotic resistance rates of Salmonella and Shigella isolates draw attention like with other Gram negative species. In this study we aimed to determine the serotype distribution and resistance rates to various antibiotics of Salmonella and Shigella strains isolated from blood and stool samples.

Identification and antibiogram results of 46 Salmonella and 21 Shigella strains isolated between 2006 and 2011 were retrospectively examined. Blood culture samples were incubated in the BacT/Alert (bioMérieux, France) automated system. After incubation on selenit-F medium, stool samples were cultured onto EMB and SS agar at 37°C for 18-24 h. For species identification and antibiotic susceptibility tests, BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) Automated Microbiology System was utilized.

Of the 46 Salmonella isolates 21 were identified as S.Typhi, 20 were Salmonella spp., 4 were S.Paratyphi A, 1 was S.Choleraesuis. The 21 Shigella strains were identified as 12 S.flexneri, 6 S.boydii, 2 S.sonnei and 1 S.dysenteriae. Ciprofloxacin, ceftazidim and cefotaxim were found to be the most effective antibiotics against Salmonella and Shigella strains.

Salmonella and Shigella isolates' resistance rates to quinolones recommended first-line drugs and to other antibiotics were found low. It is important that studies similar to this one should be undertaken periodically in order to guide empiric antibiotic therapy and prevent infections caused by resistant strains.

Keywords: antibiotic, resistance, Salmonella, Shigella, species

İletişim adresi: Mehmet Parlak, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

Tel: (0432) 217 76 04, GSM: (0505) 223 40 36

e-posta: mehmetparlak65@hotmail.com

Alındığı tarih: 06.07.2012; yayına kabul: 06.08.2012

*7. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. PP020 (5-8 Haziran 2012, Ankara)

GİRİŞ

Salmonella türleri, asemptomatik gastrointestinal taşıyıcılık, gastroenterit, tifo veya paratifo ve lokal organ infeksiyonları gibi farklı klinik tablolara sebep olmaktadır⁽¹²⁾. *S.Typhi* sıklıkla sepsise neden olurken diğer serovarlar sepsis dışındaki salmonelloz olgularına yol açmaktadır^(2,3). *Shigella* suşları ise kramp, tenezm, az miktarda, sık sık kanlı ve müküslü dışkılamayı içeren dizanteri sendromuna yol açan akut inflamatuvar kolit ve kanlı ishale neden olmaktadır⁽¹⁵⁾.

Gastroenteritler ve ishal gelişmekte olan ülkelerde, mortalite ve morbiditenin temel nedenleri arasında gösterilmektedir. Ülkemizde de gastrointestinal infeksiyonlar temel sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır⁽⁷⁾. Diğer Gram negatif türlerinde olduğu gibi, *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarında da artışa dikkat çekilmektedir⁽⁹⁾. Dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisi ve ampirik antibiyotik tedavisinin seçiminde her merkezin periyodik olarak antimikrobiyal direnci izlenmesi ve sonuçları bildirmesi önem taşımaktadır⁽¹⁰⁾. Çalışmada hastanemizde kan ve dışkı örneklerinden soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerin serotiplerinin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2006 - Aralık 2011 tarihleri arasında gönderilen kan ve dışkı örneklerinden elde edilen 46 *Salmonella* ve 21 *Shigella* cinsi bakteriye ait identifikasyon ve antibiyogram sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı hastadan aynı kökene ait kültürlerden sadece ilk izolatu çalışmaya dâhil edilmiştir. Kan kültür örnekleri BacT/Alert (bioMérieux, France) otomatize sistemde inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerden koyun kanlı agar ve EMB besiyerine ekilerek 18-24 saat ve 37°C'de kültürü yapılmıştır. Dışkı örnekleri selenit-F besiyerinde sekiz saat inkübasyondan sonra EMB agara ve SS agara ekilmiş, 18-24 saat ve 37°C'de kültürü

yapılmıştır. Kan kültürleri ve dışkı örneklerinde üreyen *Salmonella* ve *Shigella* morfolojisindeki şüpheli kolonilere Gram boyama, oksidaz, biyokimyasal testler uygulanmış ve antiserumlar (RSHM, Ankara) ile aglütinasyon varlığı araştırılmıştır. *Salmonella* veya *Shigella* olduğu belirlenen suşların tür düzeyinde identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize mikrobiyoloji sisteminden yararlanılmıştır. Söz konusu bakteriler için antibiyotik seçiminde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzu esas alınmıştır⁽⁴⁾.

BULGULAR

Elde edilen 46 *Salmonella* suşunun 30'u kan ve 16'sı dışkıdan izole edilirken 21 *Shigella* suşunun tamamı dışkıdan izole edilmiştir. *Salmonella* suşlarının 26'sı intaniye, 16'sı pediatri, 2'si yoğun bakım ve bireri kadın doğum ve cildiye kliniklerinden; *Shigella* suşlarının 13'ü pediatri, 3'ü intaniye, 2'si dahiliye ve bireri kadın doğum, cildiye ve göğüs hastalıkları kliniklerinden gönderilen örneklerden izole edilmiştir. *Salmonella* suşlarında en sık izole edilen serovar *Salmonella Typhi* olup suşların 20'si *Salmonella spp.* olarak tanımlanmıştır. *Shigella* suşlarında ise en sık izole edilen tür *Shigella flexneri* olarak bulunmuştur. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının serovar ve tür dağılımı [n (%)].

Salmonella (n:46)		Shigella (n:21)	
<i>Salmonella Typhi</i>	21 (46)	<i>Shigella flexneri</i>	12 (57)
<i>Salmonella spp.</i>	20 (43)	<i>Shigella boydii</i>	6 (29)
<i>Salmonella Paratyphi A</i>	4 (9)	<i>Shigella sonnei</i>	2 (10)
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	1 (2)	<i>Shigella dysenteriae</i>	1 (5)

Salmonella ve *Shigella* suşlarına en etkili antibiyotikler sırasıyla siprofloksasin, seftazimid ve sefotaksim olarak belirlenmiştir. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. *Salmonella* ve *Shigella* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.

	<i>Salmonella</i> spp.		<i>Shigella</i> spp.	
	n	R (%)	n	R (%)
Trimetoprim-sulfametoksazol	46	20 (43)	21	14 (67)
Ampisilin	40	19 (48)	19	11 (58)
Kloramfenikol	40	16 (40)	19	9 (47)
Sefotaksim	46	2 (4)	21	1 (5)
Seftazidim	46	2 (4)	21	0
Siprofloksasin	46	1 (2)	21	1 (5)

n: Test edilen suş sayısı, R: Dirençli suş sayısı ve (oranı).

TARTIŞMA

İnfeziyöz gastroenterit etkenleri arasında çeşitli bakteriler (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, barsak patojeni *Escherichia coli* suşları, *Clostridium difficile*), protozoonlar (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*), virüsler (rotavirüsler, norovirüsler, enterik adenovirüsler, enterik koronavirüsler, astrovirüsler) ve mantarlar yer almaktadır^(8,17). Diğer *Enterobacteriaceae* türlerinin aksine *Salmonella* ve *Shigella* suşları normal flora üyesi olarak bulunmazlar, ancak taşıyıcılık söz konusu olabilmektedir. *Shigella* türleri ve *S.Typhi* kesin insan patojenleri olup hayvan rezervuarları yoktur⁽¹⁵⁾. *S.Typhi* dışı serovarların ise genellikle infekte hayvanlar ve bunların ürünleri ile (yumurta, et, süt, vb.) ve nadir olarak kedi, köpek gibi evde beslenen hayvanlardan bulaştığı bilinmektedir^(2,3).

Salmonella suşları içerisinde *S.Typhi*'nin baskın olduğu göze çarpmaktadır. *Salmonella* suşlarının sıklığının belirlendiği çalışmalar incelendiğinde Balcı ve ark.⁽³⁾ kan kültürlerinden izole ettikleri 79 suşun 44'ünü (% 55.7) *S.Typhi*, 22'sini (% 27.85) *S.Paratyphi A*, 13'ünü ise *Salmonella* spp. olarak tanımlamışlardır. Zer ve ark.⁽¹⁹⁾ 56 *Salmonella* suşunda yürüttükleri çalışmalarında suşların 27'sini (% 48) *S.Typhi*, 17'sini (% 30) *S.Paratyphi A* ve 12'sini (% 21) *Salmonella* spp. olarak tanımlanmışlardır. Çiçek ve ark.⁽⁶⁾ kan kültüründen izole ettikleri 8 *Salmonella* suşunun 4'ünü *S.Typhi*, 4'ünü de *Salmonella* spp. olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bunlarla uyumlu olarak en sık izole edilen tür *S.Typhi* (% 46) olup, suşların 20'si *Salmonella* spp. (% 43) ve diğer serovarlar (% 11) olarak belirlenmiştir.

Salmonella ve *Shigella* suşlarında birinci ve

ikinci kuşak sefalosporinler, sefamisinler ve aminoglikozidler in-vitro aktif görünebilirler fakat klinik olarak etkili değildirler⁽⁴⁾. *Salmonella*'ların neden olduğu infeksiyonlarda kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprime dirençli suşların yayılımından sonra siprofloksasin ilk seçenek ilaçlar arasında yer almıştır. Siprofloksasine karşı dirençte artış ortaya çıkmaktadır. MİK düzeylerinde saptanan artış ve yeni kinolonlara karşı direnç, tedavide sorunlara yol açmakta ve alternatif tedavi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve azitromisin enterik ateşte uygun tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Ancak tifoidal salmonellozda tedavi yetersizliğine yol açan azitromisin direnci nadiren bildirmiştir^(5,11). Zer ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları çalışmalarında *Salmonella* suşlarında en yüksek direnç ampisilin için (% 34) bulunmuş, seftriakson, aztreonam, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikole karşı dirence rastlanmamıştır. Sürücüoğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ ampisiline % 54, kloramfenikole % 41, seftazidime % 27, seftriaksona % 24, trimetoprim-sulfametoksazole % 5 oranında direnç saptamışlar ve suşların tümünü siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı bulmuşlardır. Yegane Tosun ve ark.⁽¹⁸⁾ direnç oranlarını kloramfenikole % 46, ampisiline % 31, trimetoprim-sulfametoksazole % 15 olarak verirken seftriakson ve siprofloksasine karşı direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda siprofloksasin, seftazidim ve seftotaksime karşı direnç oranları düşük olarak bulunmuştur. Her ne kadar kinolonlara karşı MİK oranlarında artış olduğu bildirilse de tedavide kullanılacak uygun ajan olarak önemini korumakta olduğu görülmektedir.

Shigella türleri arasında *S.flexneri* gelişmekte olan ülkelerde hiperendemik tür olarak göze çarparken gelişmiş ülkelerde *S.sonnei* salgınlardan sorumlu ajan olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹³⁾. Pullukçu ve ark.⁽¹⁴⁾ dışkı örneklerinden izole ettikleri 439 *Shigella* suşunun 296'sını *S.sonnei* (% 67), 108'ini *S.flexneri* (% 25), 19'unu *S.dysenteriae* (% 4) ve 16'sını *S.boydii* (% 4) olarak bildirmişlerdir. Alıcı ve ark.⁽¹⁾ 115 *Shigella* suşunun 96'sını (% 83.5) *S.sonnei*, 15'ini (% 13) *S.flexneri*, 3'ünü (% 2.6) *S.dysenteriae*, 1'ini (%1.9) *S.boydii* olarak tanımlamışlardır. Çalışmamızda

bunlardan farklı olarak elde edilen 21 suşun 12'si *S.flexneri*, 6'sı *S.boydii*, 2'si *S.sonnei* ve biri *S.dysenteriae* olarak tanımlanmıştır. *S.flexneri*'nin daha fazla oranda saptanması diğer çalışmaların yapıldığı bölgelerin aksine ilimizin sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına bağlanmıştır.

Shigelloz tedavisinde ilaç direnci nedeni ile seçenekler her geçen gün sınırlanmasına rağmen birçok antibiyotik etkili olabilmektedir. Dünya çapında sülfonamidler, tetrasiklinler, ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı ortaya çıkan direnç nedeniyle bu ajanlar ampirik tedavide tavsiye edilmemektedir⁽¹³⁾. Florokinolonlar ise tedavideki yerini korumaktadır⁽⁹⁾. Pullukçu ve ark.⁽¹⁴⁾ trimetoprim-sulfametoksazole % 69, ampisiline % 24, kloramfenikole % 12 oranında direnç saptamışlar, siprofloksasin ve sefotaksime direnç saptamamışlardır. Alıcı ve ark.⁽¹⁾ trimetoprim-sulfametoksazole % 79, ampisiline % 19, sefotaksime % 1 direnç bulurken tüm suşları siprofloksasine duyarlı bulmuşlardır. Çalışmamızda ise *Shigella* suşlarında seftazidime karşı dirençli suşa rastlanmazken onu siprofloksasin ve sefotaksim takip ettiği görülmüştür.

Sonuç olarak; *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarının tedavisinde önerilen birinci basamak ilaçlar olan kinolonlara ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları bölgemizde düşük olarak bulunmuştur. Buna uygun olarak kısıtlı antibiyogram bildirim yapılarak dirençli suşların ortaya çıkmasının önüne geçilebilecektir. Ampirik antibiyotik tedavisine yön vermesi ve dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların önüne geçebilmek için antimikrobiyal direncin izlendiği buna benzer çalışmaların periyodik olarak bildirilmesi de önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alıcı Ö, Açıkgöz ZC, Gamberzade Ş, Göçer S, Karahocagil MK. Dışkı kültürlerinden 1999-2003 yılları arasında izole edilen *Shigella* türleri ve antibiyotiklere direnç oranları, *Mikrobiyol Bul* 2006;40(1):9-14. PMID:16775951
2. Bakıcı Z, Çakmaktepe S, Güney A. Bölgemizden soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* bakterileri ve antibiyotik duyarlılıkları, *Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg* 2001;23(3):141-4.
3. Balcı İ, Alkan GN, Bayram A. Kan kültürlerinde *Salmonella* sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları, *Van Tıp Derg* 1999;6(4):25-7.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement; CLSI document M 100-S20, CLSI, Wayne, Pennsylvania (2011).
5. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever, *Clin Infect Dis* 2010;50(2): 241-6. <http://dx.doi.org/10.1086/649541> PMID:20014951 PMCID:2798017
6. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):13-7.
7. Çiftçi İH, Aktepe OC, Altındiş M, Çetinkaya Z, Aşık G, Çalışkan K. *Shigella* türlerinde antimikrobiyal direnç değişimi: Sekiz yıllık izlem, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010;40(2):125-30.
8. Demirtürk N. Akut ishallerin değerlendirilmesi: 2 yıllık izlem, *ANKEM Derg* 2004;18(1):24-7.
9. Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):66-77.
10. Gündüz T, Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B. Manisa bölgesinde soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):216-9.
11. Harish BN, Menezes GA. Antimicrobial resistance in typhoidal salmonellae, *Indian J Med Microbiol* 2011;29(3):223-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.83904> PMID:21860101
12. Koneman E, Winn W, Alen S et al. Enterobacteriaceae, "Koneman's Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th Edition" s.211-302, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2006).
13. Niyogi SK. Shigellosis, *J Microbiol* 2005;43(2):133-43. PMID:15880088
14. Pullukçu H, Aydemir Ş, Sipahi OR, Yamazhan T, Tünger A. 1999-2006 yılları arasında dışkı kültürlerinden izole edilen 439 *Shigella* kökeninin tür dağılımı ve antibakteriyel direnç durumları, *ANKEM Derg* 2007;21(3):137-41.
15. Ryan KJ, Ray CG (Eds). Enterobacteriaceae. In: Sherris Medical Microbiology. Fifth edition, p:579-608, McGraw-Hill Companies, International Edition (2010).
16. Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Özbakkaloğlu Ö, Gazi

- H, Değerli K, Aydemir Ş. Salmonella suşlarında antimikrobiyal direncin ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üretimin araştırılması, *ANKEM Derg* 2001;15(1):40-5.
17. Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması, *ANKEM Derg* 2009;23(2):59-65.
18. Yegane Tosun S, Demirel M, Benzergil S. Çocuklardan izole edilen Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2003; 17(1):42-5.
19. Zer Y, Karaoğlu İ, Kılıç İH, Karagöz DI, Namıduru M. Kan kültürlerinden izole edilen Salmonella izolatlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi araştırılması, *ANKEM Derg* 2008;22(4):198-202.