

ÜLKEMİZDE SALMONELLA KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU NEDİR?

Birsel ERDEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

GİRİŞ

Ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturan *Salmonella* infeksiyonlarında, insan klinik örneklerinden sıklık sırasıyla *Salmonella enteritidis* (%64,89), *Salmonella typhimurium* (%23,04), *Salmonella paratyphi B* (%2,48), *Salmonella typhi* (%2,12), *Salmonella* serogrup C suşları izole edilmektedir (1,2).

Salmonella'lar çoğunlukla akut, kendiliğinden sınırlanan gastroenteritler oluşturmalarına karşın tifo-paratifo, septisemi ve lokal organ infeksiyonları şeklinde seyrederek barsak dışı infeksiyonlara, komplikasyon ve ölüme de yol açabilirler. *Salmonella* gastroenteritlerinde antibiyotik tedavisi önerilmez. Antibiyotik tedavisi taşıyıcılık süresini uzatır ve ilaca dirençli suşların artmasına yardım eder. Fakat kendiliğinden düzelmenin olmadığı, yüksek ateşle seyreden olgularda; hastaneye yatmayı gerektiren ağır ishallerde; bağışıklık bozukluğu olan olgularda (orak hücreli anemi, AIDS, kanser, diyabet, yeni doğan ve yaşlılık dönemi gibi) antibiyotik tedavisi önerilir. Tifo, paratifo, septisemi ve lokal organ hastalıkları gibi invaziv *Salmonella* infeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavi gereklidir (3,4).

Her *Salmonella* serotipinin kuramsal olarak insanlarda gastroenterit oluşturabileceği; tifo-paratifo gibi özel infeksiyon tablosunun ise belirli serotipler tarafından oluşturulduğu bilinir. Ancak *S. enteritidis* ve *S. typhimurium* başta olmak üzere *Salmonella* serotipleri invaziv *Salmonella* infeksiyonlarında da sıklıkla karşımıza çıkmakta ve hastaların dışkı örneği dışındaki klinik örneklerinden (kan, kemik iliği, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), pü, plevra sıvısı gibi) de sıklıkla izole edilmektedir (1,2). Kısacası, her *Salmonella* serotipi, antibiyotik tedavisi gerektiren bir infeksiyon tablosu oluşturabilir. Bu bakımdan her *Salmonella* serotipinin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnci sürekli izlenmelidir. Ayrıca halk sağlığı açısından da *Salmonella*'lar yararlı bir organizmadır ve *Salmonella* serotiplerindeki direnç diğer enterik bakterilerdeki dirençle paralel seyretmektedir.

Klasik ilaçlara direnç

Son yıllarda, ülkemizde insanlardan izole edilen ve antimikrobiyalere dirençli *Salmonella* serotipleri konusunda pekçok yayın vardır (5-11). Bu çalışmalarda, *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde klasik ilaçlar olan kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazol'e karşı yüksek oranda direnç gelişimi gösterilmiş ve *Salmonella* serotiplerinde direnç modellerinin farklı olduğu anlaşılmıştır.

Direnç modelleri ve çoklu direnç

Haziran 1992 ile Ocak 1994 tarihleri arasında Ankara, İzmir, Bursa ve Konya'da gastroenteritli hastalardan izole edilen 60 *S. typhimurium* suşunun ampisilin (A), kloramfenikol (C), gentamisin (G), kanamisin (K), streptomisin (S), sülfonamid (Su), tetrasiklin (T), trimetoprim (Tm), furazolidon (Fu) ve nalidiksik asite (Nx) karşı dirençlerinin araştırıldığı

bir çalışmada, *S. typhimurium* suşlarının 22 farklı direnç modeli taşıdığı ortaya konmuştur. En yaygın direnç modelleri ACGKSSuTTm (%30), ACGKSSuTm (%18.3) ve ACGKSu (%8.3) idi. Tüm suşlar ampisilin'e dirençli ve nalidiksik asite duyarlı idi (12). Oysa aynı dönemde, bu dört şehirde toplanan 38 *S. enteritidis* suşunun sadece 5'inin ampisiline ve birinin trimetoprim'e dirençli olduğu gösterildi (13).

Bir başka çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde 1993-1999 döneminde *S. typhimurium* (n:67) ve *S. enteritidis* (n:77) suşlarında çoklu direnç oranları belirlenmiştir. *S. typhimurium* suşlarında iki ve daha çok antimikrobiyale dirençli suşların oranı %40.4 iken *S. enteritidis*'te yalnızca %7.8'di Bu çalışmada, *S. typhimurium* suşlarında en yaygın direnç modelinin ACSSuT (ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamid, tetrasiklin direnci) olduğu da gösterilmiştir (14).

Temmuz 2000 ile Haziran 2002 arasında on şehirde (Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Eskişehir, İstanbul, İzmir, Kayseri, Konya ve Trabzon) sürdürülen, henüz bulguların analizi devam eden, çok merkezli bir sörveyans çalışmasında, *Salmonella* infeksiyonlu insanların klinik örneklerinden izole edilen 620 *Salmonella* suşunda agar dilüsyon yöntemi ile ampisilin (A), amoksisilin/klavulanik asit (A/C), sefotaksim (Cf), kloramfenikol (C), gentamisin (G), tetrasiklin (T), trimetoprim/sulfametoksazol (T/S) ve siprofloksasin (Cp)'e karşı dirençleri araştırılmıştır. Ayrıca *S. typhimurium* serotipinde streptomisin (S) ve sülfonamid (Su) direnci de belirlenmiştir (2). Bu çok merkezli çalışmamızda, tüm antimikrobiyalere duyarlı suşların oranı *S. paratyphi B*'de %35.1; *S. typhimurium*'da %14.9; *S. typhi*'de %88.9; *S. enteritidis*'de %75.0; serogrup C₁'de %57.9 ve serogrup C₂'de %38.3'dür. Tüm suşlar siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Antimikrobiyalere direnç oranları *S. typhimurium*'da çok yüksektir. Bu oranlar, A: %82.3; A/C: %78.1; Cf: %0.5; C: %79.5; G:%0.9; T:%80.0; T/S: %3.7; S:%76.2; Su:%75.8'dir (2).

Türkiye'nin on şehrinde sürdürülen bu çalışmada, *Salmonella* serotiplerinin antimikrobiyalere direnç modelleri incelendiğinde, çoklu dirençli (iki ve daha çok sayıda antimikrobiyal ilaca dirençli) suşların oranının *S. typhimurium*'da %80.9; serogrup C₂'de %46.7; *S. paratyphi B*'de %24.3; serogrup C₁'de %13,1; *S. enteritidis* ve *S. typhi*'de %11.1 olduğu belirlenmiştir (2).

Salmonella typhimurium'da ACSSuT-direnç modeli

Çok merkezli sörveyans çalışmasında *S. Typhimurium*'da en yaygın direnç modelinin AA/CCSSuT (156, %72,6) olduğu anlaşılmıştır. Bu direnç modeline sahip olan *S. typhimurium* suşları Ankara, Bursa, Edirne, Eskişehir, İzmir, Kayseri ve Konya'da izole edilmiştir (2).

Çoklu dirençli *Salmonella enterica* serotip Typhimurium Faj Tip 104 (DT 104), 1990'larda hızla yaygınlaşarak birçok Avrupa ülkesinde, Kuzey Amerika'da, Orta Asya'da, Güney Afrika'da ve Uzakdoğu'da, insan ve hayvanlarda çok büyük oranda infeksiyonlara neden olan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. *S. typhimurium* DT

104 suşları, ampisiline, kloramfenikole, streptomisine, sulfonamitlere ve tetrasikline dirençli (ACSSuT) suşlardır (15).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde 1993-1995 döneminde ACSSuT direnç modeline sahip *S. typhimurium* suşlarının oranı %13.5 iken, 1996-1999 döneminde %38.7'ye yükselmiştir, 2000-2002 döneminde ise %66.7 olduğu belirlenmiştir (2,14). Ülkemizde, on şehirde 2000-2002 yıllarında ise %72.6 olduğu belirlenmiştir (2).

Azalmış siprofloksasin duyarlılığı

Salmonella'larda ampisilin ve kloramfenikol direncinin yüksek oranlarda görülmesi, *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını ön plana çıkarmıştır. Fakat son yıllarda, *Salmonella* infeksiyonlarının siprofloksasinle tedavisinde başarısız sonuçların bildirildiği çok sayıda yayın vardır ve bu yayınlarda söz konusu olan izolatlar, NCCLS'e göre siprofloksasine duyarlı kategorisinde bulunan (MİK: duyarlı ≤ 1 mg/l ve dirençli ≥ 4 mg/l) suşlar olmalarına karşın, siprofloksasin duyarlılıkları azalmış (MİK: ≥ 0.125 mg/l) olan suşlardır. Günlük uygulamada klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında her *Salmonella* izolatının siprofloksasin için MİK değerini belirlemek pratik değildir. Bu nedenle, siprofloksasin duyarlılığı azalmış olan *Salmonella* izolatlarının belirlenmesinde tarama testi olarak nalidiksik asit direncinin araştırılması önerilmektedir (16).

Ülkemizdeki *Salmonella* izolatlarında siprofloksasine azalmış duyarlılık sorununa dikkat çeken çalışmalar vardır (17,18). 1993-1999 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çocuk Kliniği'nde elde edilen *Salmonella* suşlarında nalidiksik asit direnci %2.5 olarak bildirilmiştir (14). Oysa Haziran 1992 ile Ocak 1994 arasında Ankara, İzmir, Bursa ve Konya'da izole edilmiş 60 *S. typhimurium* ve 38 *S. enteritidis* suşlarının tümü nalidiksik asite duyarlı idi (12,13).

Türkiye'de Temmuz 2000-Haziran 2002 döneminde on şehirde sürdürdüğümüz çalışmamızda izole edilen 620 *Salmonella* suşunun NCCLS'e göre agar dilüsyon yöntemiyle siprofloksasin duyarlılığı araştırılmıştır. Üç *S. paratyphi* B suşunda (%8.1); 15 *S. typhimurium*'da (%7.0); 23 *S. enteritidis*'te (%7.8); 15 serogrup C₁'de (%39.5); ve 1 serogrup C₂'de (%6.7) azalmış siprofloksasin duyarlılığı belirlenmiş, *S. paratyphi* A ve *S. typhi*'de tüm suşların siprofloksasine tam duyarlı olduğu bulunmuştur. Siprofloksasine azalmış duyarlılık ile herhangi bir direnç modeli arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (2).

Genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar

Çocuklar ve gebelerde kinolonların kullanılması önerilmemekte, kinolonlar yerine üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha uygun olduğu bildirilmektedir. Ancak bu durumda, *Salmonella* izolatlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz enzimlerinin (ESBL) varlığı unutulmamalıdır. Ülkemizde hastane kaynaklı bir *S. Typhimurium* izolatında yeni sefalosporinlere dirençliliği sağlayan PER-1 betalaktamazının varlığı gösterilmiştir (19).

Ocak 1996-Kasım 1997 döneminde Ankara, Edirne, İzmir, Bursa ve Konya'da insanlardan elde edilen 75 *S. typhimurium*'un 22'sinde çift disk sinerji yöntemi ile ESBL varlığı gösterilmiştir. ESBL salgılayan izolatların 13'ü (%58) denenen üçüncü kuşak sefalosporinlerin (sefaperazon, seftriakson, seftazidim, sefotaksim ve seftizoksim) tümüne dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmamızda ESBL-negatif izolatların dördünde (%7.5) nalidiksik asit direnci belirlenmiştir (20).

SONUÇLAR

1. *Salmonella* serotiplerinde antimikrobiallere direnç modelleri farklıdır. Bu nedenle serotiplerin dirençleri ayrı ayrı izlenmelidir.
2. Antimikrobiallere direnç oranları *S. typhimurium*'da diğer serotiplerden daha yüksektir ve bu serotipte çoklu dirençli suşlar daha yaygındır.
3. Dünyanın pek çok yöresinde önemli bir sağlık sorunu haline gelen beş antimikrobial ajana dirençli (ACSSuT-direnç modeli taşıyan)

S. typhimurium suşları ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır ve bu klonun Ankara, Bursa, Edirne, Eskişehir, İzmir, Kayseri ve Konya'da varlığı gösterilmiştir.

4. *Salmonella*'larda ampisiline ve kloramfenikole yüksek oranda direnç gelişmesi, infeksiyonların tedavisinde kinolonların ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını ön plana çıkarmıştır.
5. Ülkemizde *Salmonella* suşlarında nalidiksik asit direncinin ve azalmış siprofloksasin duyarlılığının gösterilmesi yeni ve önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.
6. Ülkemizde ESBL üreten *Salmonella* suşlarının varlığı, özellikle çocukların invaziv infeksiyonlarında seçilecek ilaç olan üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkinliğini kısıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erdem B. 1998-2000 yıllarında serotiplendirilen *Salmonella*'lar. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15: 137-140.
2. Erdem B, Haşçelik G, Gür D, Erciş S, Gedikoğlu S, Sümerkan B, Aysev D, Tuğrul M, Tuncer İ, Tünger A, Acar N, Tatman-Otkun M, Akgün Y, Köksal İ, Gültekin M, Söyletir G. Türkiye'de *Salmonella* surveyansı: 10 ili (13 laboratuvarı) kapsayan çok merkezli bir çalışma. Yayınlanmamış bulgular, TÜBİTAK, Proje no:SBAG-2246.
3. Janda JM, Abbott SL: *The Enterobacteriaceae*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
4. Forst JRL. Typhoid and paratyphoid. In: Collier L, Balows A, Sussman M, eds. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Ninth ed. Volume 3. London: Oxford University Press, 1998:459-78.
5. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Kılıçturğay K. *Salmonella typhimurium* enfeksiyonlarının Bursa yöresindeki durumu. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24:95-102.
6. Wilke A, Altay G, Erdem B. *Salmonella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1988; 22: 17-24.
7. Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M. Klinik örneklerden izole edilen *Salmonella*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28:21-6.
8. Tibet M, Cicioğlu B, Gerçekler D, Erdem B, Yavuzdemir Ş. *Salmonella typhimurium* ve *Salmonella enteritidis* suşlarının çeşitli antimikrobiklere direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg* 1996; 53:1-5.
9. Zarakolu P, Karabıçak N, Öncül Ö, Güvener E. *Salmonella typhimurium* izolatlarının çeşitli antimikrobiklere in vitro direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 125-8.
10. Tatman-Otkun M, Özkan E, Öztürk D, Dündar V, Tuğrul M. 1995-1997 yıllarında dışkıdan izole edilen *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 1988; 12:181-5.
11. Hoşoğlu S, Ayaz C, Geyik MF, Özen A, Kökoğlu ÖF. *Salmonella typhi* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 187-90.
12. Erdem B, Threlfall EJ, Rowe B. Türkiye'de insanlardan izole edilen çoklu dirençli *S. Typhimurium* suşları. Yayınlanmamış bulgular 1994.
13. Erdem B, Threlfall EJ, Schofield SL, Ward LR, Rowe B. Plasmid profile typing provide a method for the differentiation of strains *Salmonella* phage type 4 isolated in Turkey. *Lett Appl Microbiol* 1994; 19: 265-7.
14. Aysev AD, Güriz H, Erdem B. Drug resistance of *Salmonella* strains isolated from community infections in Ankara, Turkey, 1993-99. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 420-2.
15. Threlfall EJ. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104 - a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 7-10.
16. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in non-typhoidal *Salmonellas* from humans in England and Wales - the current situation. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 130-4.
17. Wilke A, Arman D, Çoçka F, Sümerkan B, Söyletir G, Bakır M, Sırmatel F, Leblebicioğlu H, Kılıç S. Resistance of *Salmonella* and *Shigella* in Turkey [letter]. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 588-90.
18. Eşel D, Telli M, Sümerkan B, Karaca N, Aygen B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Salmonella* spp in Kayseri. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16: 335-7.
19. Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım I, Avkan V. Characterisation 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* 1996; 34: 2942-6.
20. Otkun M, Erdem B, Akata F, Tatman-Otkun M, Gerçekler D, Yağcı S, Özkan E. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 206-9.