

Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik dirençleri

Zeynep Şenses (*), Mehmet Baysallar (*), Hakan Aydoğan (*), Aylin Üsküdar Güçlü (*), Levent Doğan (*)

Özet

Bu çalışma, bakteriyoloji laboratuvarımızda 2001 ile 2004 yılları arasında dışkı örneklerinden izole edilen 21 *Salmonella* ve 31 *Shigella* izolatı ile kan örneklerinden izole edilen 30 *Salmonella* izolatının antibiyotik duyarlılıklarıyla, geniş spektrumlu beta laktamaz pozitifliklerinin saptanıp direnç paternlerinin belirlenerek tedavi protokollerine ve gelecekteki direnç gelişmelerinin izlenmesine katkıda bulunulması amacıyla yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları 2005 "Clinical and Laboratory Standards Institute" kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon test yöntemiyle belirlenmiştir. *Shigella* izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasikline %71, amoksisilin-klavulanik aside %9.7 oranında direnç gözlenmiştir. Dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında seftazidim, sefotaksim, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisin %4.8, amoksisilin-klavulanik aside %9.5, tetrasikline %33.3 direnç belirlenmiştir. Kan örneklerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında ampisiline %50, nalidiksik aside %20, amoksisilin-klavulanik aside %10, kloramfenikol, sefotaksim, trimetoprim-sülfametoksazole %6.7, gentamisin, tetrasiklin, seftazidim ve piperasilin-tazobaktam %3.3 direnç saptanmıştır. İzolatlarda geniş spektrumlu beta laktamaz pozitifliği belirlenmemiştir. Tedavi protokollerinde son yıllarda sıklıkla diğer ilaçların yerini alan kinolonlara direnç gözlenmemiş olmakla birlikte, %20 olarak belirlenen nalidiksik asid direnç oranı göz önüne alındığında, klinik başarısızlıkla

karşılaşma olasılığı nedeniyle tedavi yaklaşımlarında bu durumun göz ardı edilmemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. **Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direnci, dışkı izolatı, kan izolatı, *Salmonella*, *Shigella*

Summary

Antimicrobial resistance of *Salmonella* and *Shigella* spp. isolated from blood and feces samples

The present study was performed to contribute to the constitution of treatment protocols and to the follow up of future resistance development by determining antibiotic susceptibilities, the presence of extended spectrum beta lactamase and antimicrobial resistance rates in 21 *Salmonella* and 31 *Shigella* spp. isolated from feces samples and 30 *Salmonella* spp. isolated from blood samples at our bacteriology laboratory between 2001 and 2004. Antimicrobial susceptibilities were determined by using Kirby-Bauer disc diffusion method according to the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005. Resistance rates in *Shigella* isolates for trimethoprim/sulphamethoxazole and tetracycline were 71% and for amoxicillin/clavulanic acid was 9.7%. In *Salmonella* isolates from feces samples, resistance rates for ceftazidime, cefotaxime, trimethoprim/sulphamethoxazole and gentamicin were 4.8%, 9.5% for amoxicillin/clavulanic acid, and 33.3% for tetracycline. In *Salmonella* isolates from blood samples resistance rates were 50.0% for ampicillin, 20.0% for nalidixic acid, 10.0% for amoxicillin/clavulanic acid, and 6.7% for chloramphenicol, cefotaxime, trimethoprim/sulphamethoxazole, and 3.3% for gentamicin, tetracycline, ceftazidime, and piperasillin-tazobactam. There was no extended spectrum beta lactamase in isolates studied. Although there was no resistance for kinolons that have been frequently used instead of other antibiotics in treatment protocols recently, a clinical treatment failure risk should be kept in mind considering the resistance rate of 20.0% for nalidixic acid.

Key words: Antimicrobial resistance, feces isolates, blood-stream isolates, *Salmonella*, *Shigella*

*GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Bu çalışma, Mersin'de 16-20 Mayıs 2005'de gerçekleştirilen "IV. Ulusal Sindirim Yolu ile Bulaşan İnfeksiyonlar" isimli toplantıda sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Zeynep Şenses, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Etlik-06018, Ankara
E-mail: zsesenses@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 05.05.2007

Kabul tarihi: 05.07.2007

Giriş

Bakteriler ile ilgili araştırmaların temel konusunu oluşturan antibiyotik direnci, özellikle gram negatif basillerde görülen geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin de yaygınlaşması ile, hastane enfeksiyonlarının başarılı tedavisi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. GSBL pozitif bakteriler, sıklıkla immünitesi baskılanmış ve yoğun bakım ünitesi gibi yüksek riskli bölümlerde yatan hastalarda eradikasyonu zor enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gram negatif basil özelliğinde olan ve barsak enfeksiyonlarına neden olan *Shigella* ile aynı zamanda kan dolaşımı enfeksiyonlarına da yol açabilen *Salmonella* izolatlarının da direnç oranlarında son yıllarda dikkat çekici bir artış izlenmektedir. Dolayısıyla direnç durumlarının izlenmesi anlamlı hale gelmiştir. Ülkemizde de bazı merkezler tarafından bu patojenler için direnç profilinin izleniyor olması, ampirik tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından olumlu bir gelişmedir. Özellikle "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından 2005 yılında güncellenen antibiyotik duyarlılık test standartlarında da önerildiği gibi *Salmonella* kan izolatlarında kinolonlara direnç gözlenmemiş olsa dahi, antibiyogram sonucunun nalidiksik aside direnç varlığı dikkate alınarak bildirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Aksi halde klinik başarısızlıkla karşılaşma olasılığı söz konusu olabilecektir (1-5).

Biz de çalışmamızda, 2001 ve 2004 yılları arasındaki *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarıyla, GSBL pozitifliklerini saptayıp direnç paternlerini belirleyerek ülkemizde ileride yapılabilecek benzer çalışmalara ışık tutmayı, tedavi protokollerine ve gelecekteki direnç gelişmelerinin izlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmada, hastanemizde 2001 ile 2004 yılları arasında yatan hastaların örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Bakterioloji Laboratuvarında çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelendi. İzolasyon, kan örneklerinden Eozin Metilen Blue Agar (Salubris-Türkiye), dışkı örneklerinden ise *Salmonella Shigella* Agar (Salubris-Türkiye) besiyerleri kullanılarak yapıldı. İzolatlar Kligler Iron Agar, Simon Sitrat Agar, Üre Agar ve buyyon besiyeri (Oxoid-İngiltere) kullanılarak uygulanan konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra API ID 32 GN (Bio Merieux-Fransa) kiti kullanılarak tanımlandı (6). İzolatlar antiserumlarla (Difco-ABD) serogruplandır-

ması yapıldıktan sonra -70 °C dondurucuda boncuklu bakteri saklama viallerinde saklandı. Bu viallerden alınan birkaç boncuk Tryptic Soy Broth besiyerinde (Oxoid-İngiltere) 37 °C'lik etüvde 18-24 saat inkübasyondan sonra *Salmonella Shigella* Agar (Salubris-Türkiye) besiyerine pasajlandı. Söz konusu bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları 2005 CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile test edildi. Buna göre izolatların Tryptic Soy Broth (Oxoid-İngiltere) besiyeri içinde 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyonları hazırlandıktan sonra, Mueller Hinton Agar (Salubris-Türkiye) üzerine sürüm yöntemiyle ekimleri yapılarak, test edilen antibiyotik diskleri yerleştirildi. Duyarlılık test plakları, 35 °C'lik aerop etüvde 18-24 saatlik inkübasyonları sonunda incelendi ve 2005 CLSI kriterleri ile değerlendirildi. Dışkı izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), tetrasiklin (TE), amoksisilin-klavulanik asid (AMC), siprofloksasin (CİP), imipenem (İMP), seftazidim (CAZ), sefotaksim (CTX), gentamisin (CN), kan izolatlarında ise bu antibiyotiklere ek olarak ampisilin (AMP), kloramfenikol (C), nalidiksik asid (NA), piperasilin-tazobaktam (TZP) duyarlılığı test edildi. Tüm izolatların antibiyogram plaklarına, seftazidim-klavulanik asid (30 µg/10 µg), sefotaksim-klavulanik asid (30 µg/10 µg) diskleri de (Oxoid-İngiltere) eklendi. Bu kombine disklerin oluşturduğu duyarlılık zon çaplarının içerdikleri sefalosporinlerin tek başlarına buldukları disklerin oluşturdukları zon çaplarından 5 mm ya da daha fazla yüksek olması sinerji referans yöntemine göre GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (1).

Bulgular

Tablo I ve II'de hangi yıllara ait oldukları ve tür isimleri sunulan izolatlara, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle 2005 CLSI kriterlerine uygun olarak yapılan duyarlılık testleri sonucunda, Tablo III ve IV'de özetlenmiş olan bulgular elde edildi. İzolatlarda GSBL pozitifliği saptanmadı.

Tablo I. *Shigella* izolatlarının türlerine ve yıllara göre dağılımları

<i>Shigella</i> türü	İzolot sayısı (2001)	İzolot sayısı (2004)	İzolot sayısı (2001-2004)
<i>Shigella sonnei</i>	8	14	22
<i>Shigella dysenteriae</i>	1	5	6
<i>Shigella flexneri</i>	3	-	3
Toplam	12	19	31

Tablo II. *Salmonella* izolatlarının türlerine ve yıllara göre dağılımları

<i>Salmonella</i> türü	Kan izolatu sayısı		Dışkı izolatu sayısı		Kan+dışkı izolatu sayısı		Toplam izolatu sayısı 2001-2004
	2001	2004	2001	2004	2001	2004	
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	7	-	3	-	10	10
<i>Salmonella paratyphi A</i>	1	1	-	-	1	1	2
<i>Salmonella paratyphi B</i>	-	12	-	1	-	13	13
<i>Salmonella paratyphi C</i>	-	-	-	1	-	1	1
<i>Salmonella typhi</i>	1	1	-	-	1	1	2
<i>Salmonella choleraesuis</i>	-	5	6	2	6	7	13
<i>Salmonella arizonae</i>	1	1	1	1	2	2	4
D grubu <i>Salmonella</i>	-	-	4	-	4	-	4
C grubu <i>Salmonella</i>	-	-	2	-	2	-	2
Toplam	3	27	13	8	16	35	51

Tablo III. *Shigella* izolatlarının türlerine ve yıllara göre direnç dağılımları

Antibiyotik adı	<i>Shigella sonnei</i> (2001, n=8)	<i>Shigella sonnei</i> (2004, n=14)	<i>Shigella dysenteriae</i> (2001, n =1)	<i>Shigella dysenteriae</i> (2004, n=5)	<i>Shigella flexneri</i> (2001, n=3)	<i>Shigella spp.</i> (2001-2004, n=31)
	Dirençli izolat sayısı	Dirençli izolat sayısı	Dirençli izolat sayısı	Dirençli izolat sayısı	Dirençli izolat sayısı	Dirençli izolat sayısı (yüzdesi)
Ampisilin	1	3	-	2	2	8 (%25.8)
Seftazidim	-	-	-	-	-	-
Sefotaksim	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin-klavulanik asid	-	1	-	1	1	3 (%9.7)
Trimetoprim-sülfametoksazol	8	10	1	1	2	22 (%71)
Siprofloksasin	-	-	-	-	-	-
Tetrasiklin	7	11	-	1	3	22 (%71)
Gentamisin	-	-	-	-	-	-
İmipenem	-	-	-	-	-	-

Tablo IV. *Salmonella* izolatlarının direnç dağılımları

Antibiyotik adı	<i>Salmonella spp.</i> kan izolatu (n =30)	<i>Salmonella spp.</i> dışkı izolatu (n =21)	<i>Salmonella spp.</i> kan+dışkı izolatu (n =51)
	Dirençli (%)	Dirençli (%)	Dirençli (%)
Ampisilin	50	48	49
Seftazidim	3.3	4.8	4.05
Sefotaksim	6.7	4.8	5.75
Amoksisilin- klavulanik asid	10	9.5	9.75
Trimetoprim- sülfametoksazol	6.7	4.8	5.75
Siprofloksasin	0	0	0
Tetrasiklin	3.3	33.3	18.3
Gentamisin	3.3	4.8	4.05
İmipenem	0	0	0
Piperasilin- tazobaktam	3.3	-	-
Kloramfenikol	6.7	-	-
Nalidiksik asid	20	-	-

-: Test edilmedi

Tartışma

Birçok ülkede, gram negatif basillerde görülen antibiyotik direnci özellikle hastane enfeksiyonlarının başarılı tedavisi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (2). Gram negatif basiller içinde yer alan ve barsak patojeni olan *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının direnç oranlarındaki dikkat çekici artış ise ülkemizdeki birkaç merkez tarafından izlenmekte ve bunların sonuçları ampirik tedavi protokollerini belirlemektedir.

Özellikle, gram negatif basillerin beta laktam antibiyotiklere direncinin önemli bir mekanizmasını oluşturan GSBL üretimi enfeksiyonların tedavisini daha da zorlaştırmaktadır. Sıklıkla immünitesi baskılanmış ve yoğun bakım ünitesi gibi yüksek riskli bölümlerde yatan hastalarda eradikasyonu zor enfeksiyonlara neden olan GSBL üreten bakteriler, yetmişli yılların sonunda beta laktamaz üreten bakterilerin tedavisi için geliştirilen, geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımından kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır (3-5).

Çalışmamızda, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Bakterioloji Laboratuvarında has-

tanemizde yatan hastaların dışkı örneklerinden izole edilen *Shigella* izolatlarında %71 SXT ve TE, %25.8 AMP, %9.7 AMC direnci gözlenmiştir. Yirmi iki *Shigella sonnei* izolatının 18'inde SXT ve TE, 4'ünde AMP, 1'inde AMC, altı *Shigella dysenteriae* izolatının 2'sinde SXT ve AMP, 1'inde AMC ve TE, üç *Shigella flexneri* izolatının hepsinde TE, 2'sinde SXT ve AMP, 1'inde AMC direnci belirlenmiştir.

Arjantin'in kuzeydoğusunda yapılan bir çalışmada 1998-2002 yılları arasında izole edilen *Shigella* izolatlarından *S.flexneri* (%84.5)'de, *S.sonnei* (%31)'den daha yüksek oranda çoklu direnç bulunmuştur (7). Yüzde olarak oranlamak için yetersiz sayıda olduğundan rakamsal olarak karşılaştırıldığında çalışmamıza ait *S.flexneri* izolatlarında da *S.sonnei* izolatlarından daha yüksek direnç gözlenmiştir.

Ülkemizde *Shigella* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek üzere yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Kliniğimizde 1993 yılına ait 79 *Shigella* izolatında Haznedaroğlu ve ark. tarafından, %68.3 TE, %49.4 AMP, %48.1 SXT, %31.7 C, %30.4 sulbaktam/ampisilin (SAM), %1.3 CN direnci saptanmıştır. Söz konusu çalışmaya ait yedi *Shigella dysenteriae* izolatının 3'ünde AMP, 2'sinde SAM ve TE, 1'inde C ve CN direnci saptanmış, SXT direnci saptanmamış, 13 *Shigella flexneri* izolatının 10'unda TE, 9'unda AMP, 7'sinde SAM, SXT ve C direnci saptanmış, CN direnci saptanmamış, 19 *Shigella boydii* izolatının 15'inde AMP, 13'ünde SXT ve C, 9'unda TE, 8'inde SAM direnci saptanmış, CN direnci saptanmamış, 35 *Shigella sonnei* izolatında ise %68.4 SXT, %47.4 TE, %22.8 AMP, %11.4 SAM, %5.7 C direnci saptanmış, CN direnci saptanmamıştır (8).

Çalışmamızda dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında %48 AMP, %33.3 TE, %9.5 AMC, %4.8 CAZ, CTX, SXT ve CN direnci gözlenmiştir. Kan örneklerinden izole edilen *Salmonella* izolatlarında %50 AMP, %20 NA, %10 AMC, %6.7 CTX, SXT ve C, %3.3 CN, TE, CAZ ve TZP direnci saptanmıştır.

Suudi Arabistan'da 1999-2002 yıllarına ait dışkı örneğinden izole edilmiş 524 "non-typhoidal" *Salmonella* izolatında %22.9 AMP, %18.5 SXT, %9.9 NA, %2.3 CİP direnci belirlenmiştir (9). Belçika'da 2000-2002 yıllarına ait 1756 "non-typhoidal" *Salmonella* izolatında AMP, NA, TE ve streptomisin direnci sırasıyla %81.5, %58, %76.1 ve %76.1 oranında bulunmuştur (10).

Urbarlı ve ark. tarafından İzmir'de yapılan bir çalışmada *Salmonella typhi* izolatlarında AMP ve SXT'e karşı direnç belirlenmezken, *Salmonella typhimurium* izolatlarında AMP direnci %81, SXT direnci ise %62 olarak

bulunmuştur (11). İstanbul'da 1992-1993 yılları arasında Özgüneş ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise, 22'si (%47) D grubu *Salmonella*, 18'i (%38) B grubu *Salmonella*, 6'sı (%13) C grubu *Salmonella*, biri (%2) E grubu *Salmonella* olarak tanımlanmış olan 47 *Salmonella* izolatı için, AMP direnci %26, SXT direnci %19, ofloksasin ve CİP direnci %4 olarak bulunmuştur (12). Sümerkan ve ark. çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *Salmonella* cinsine ait 111 izolatın hepsini kinolonlara duyarlı, B grubu *Salmonella* olan 66'sının ise, %76 AMP ve %67 SXT dirençli olduklarını bildirmişlerdir (13). Kılıç ve ark. ise 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında, çeşitli türlerdeki 83 *Salmonella* izolatında %28 AMP, %5 seftriakson ve SXT direnci gözlemlemiş, CİP direnci belirlememişlerdir (14). Otkun ve ark. 53 *S.typhimurium* izolatında AMP ve amoksisiline %30 direnç saptamışlar, 2. ve 3. kuşak sefalosporin, kinolon ve SXT direnci gözlememişlerdir (15). Kliniğimizde 1993-1994 yıllarına ait 97 *Salmonella* izolatı ile Baysallar ve ark.nın yaptığı bir çalışmada %83.5 TE, %48.4 AMP, %36 SXT, %32 AMC, %29.5 C, %15.4 CAZ, %11.3 CTX, %8 CN, %4 kinolon, İMP ve NA direnci belirlenmiştir (16).

Bizim sonuçlarımızda olduğu gibi yerli ve yabancı yayınlarda da TE direncinin özellikle gastroenterit etkeni *Salmonella* izolatlarında oldukça yüksek seyrettiğinden söz edilmektedir. Çeşitli mekanizmalarla gelişimi söz konusu olan direncin nedeni olarak ise TE antibiyotüğünün hayvan yemlerine katılıyor olması ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı ile *Salmonella* bakterisinin barsak içindeki bakteriden zengin florayla savaşmak zorunda kalıyor olması gösterilmektedir. Direncin gastrointestinal sistemde patojenite gösteren *Salmonella* suşları arasında genetik olarak aktarıldığı düşünüldüğünde, direnç oranlarının yüksek olması kaçınılmaz gibi görünmektedir (17-21).

Gülay'ın araştırdığı Türkiye verilerine göre Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı 2003-2004 laboratuvar kayıtlarında *Salmonella* türlerinde %22 AM, %7 SXT direnci, %13 NA ve CİP orta duyarlılığı, Dokuz Eylül Üniversitesi 2003-2005 izolatlarında %16 AMP, %4 SXT, %4 CTX direnci, %3 NA ve CİP orta duyarlılığı belirlenmiş, C direnci tespit edilmemiştir (22). Aydemir ve ark. 2002 yılında %13.6 AMP, %8.5 SXT, %3.4 C, %2 CTX direnci, %3.4 NA ve CİP orta duyarlılığı belirlemişlerdir. Açıkgoz ve ark. %16 AMP, %3 AMC, %7.6 SXT, %0.8 NA ve CİP orta duyarlılığı belirlemişler, CTX direnci bildirmemişlerdir. Yücel ve ark. 2001-2004 izolatlarında %18.1 AMP, %7.2 SXT, %1 C direnci belirlemişler, CTX, NA ve CİP direnci bildirmemişlerdir. Selçuk Üniversitesi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı 2003-2004 kayıtlarında %53 AMP, %53 AMC, %20 SXT direnci %16 NA ve CIP orta duyarlılığı bildirilmiştir. Söz konusu yayınlarda da çalışmamıza benzer şekilde kinolonlara anlamlı düzeyde direnç gözlenmemiş olması bu antimikrobiyalın *Salmonella* infeksiyonlarında iyi bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermektedir. SXT'e karşı direnç yüzdesinin ise bir çalışmada oldukça yüksek iken bir diğerinde direnç gözlenmemiş olması farklı *Salmonella* serovarlarının farklı direnç paternleri olduğunu düşündürmekte ve tedaviye karar vermeden önce birçok bakteri türü için olduğu gibi bu bakteriler için de antibiyogram yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz AMP direnci yüzdesi ise verileri sunulan bu yayınlardaki direnç seviyeleri ile kıyaslandığında orta seviyelerde kalmakta ve tedavilerin daha doğru yönlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Salmonella izolatlarında GSBL pozitifliğini araştırmış olan yayınlar sınırlıdır. Polonya'da 1998-2000 yıllarına ait *Salmonella enterica* izolatları ile yapılan çalışmada, sıklıkla AMP direnci saptanmış, *Salmonella virchow* izolatlarında siproflaksasine %100 duyarlılık bulunmuş, *Salmonella mbandaka* ve *Salmonella* grup D izolatlarında ise CTX direnci bulunmuş ve GSBL ürettikleri düşünülmüştür. Aynı ülkede 1998-1999 yıllarına ait izolatlarda sıklıkla *Salmonella enteritidis*, *S.typhimurium*, *Salmonella hadar*, *Salmonella infantis* ve *S.virchow* identifiye edilmiş ve aynı antibiyotiklere direnç saptanmış olup, bir izolat GSBL pozitif bulunmuştur (23,24). Polonya'da yapılan 1999 yılına ait çalışmada ise bir *S.typhimurium* ile 2000 yılına ait bir *S.enteritidis* izolatı GSBL pozitif olarak bildirilmiştir (25).

Türkiye'de Vahaboğlu ve ark.nın 1993 yılına ait çalışmalarında, birisi hastane kaynaklı yenidoğan menenjit, öteki toplumdan edinilmiş gastroenteriti olan iki ayrı olgudan izole edilmiş ve "extended broad-spectrum beta-lactamases" (EBS-Bla) yaptığı ilk kez saptanan iki *Salmonella paratyphi B* izolatından bahsedilmiştir (26). Kılıç ve ark. 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında çeşitli *Salmonella* türlerini içeren 84 izolattan dört (%5) *S.typhimurium* izolatında GSBL pozitifliği saptarlarken (14), Otkun ve ark. ise çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 *S.typhimurium* izolatını incelemiş ve 22 tanesinin (%29) GSBL ürettiğini gözlemlemişlerdir (15). Tek merkezin verilerini içeren Kılıç ve ark.nın çalışmasında *Salmonella* izolatlarında oldukça düşük oranda GSBL pozitifliği saptanırken, çok merkezli bir çalışma olan Otkun ve ark.na ait çalışmada oldukça yüksek bir oran saptanmıştır. Bu oranlar GSBL özelliğinin bölgesel, hatta aynı bölgede bile hastaneden hastaneye değişiklik gösterebildiğini vurgulayan örneklerdir.

Çalışmamızda test edilen izolatlarda GSBL üretiminin saptanmamış olması yüz güldürücü bir sonuç olmakla birlikte, bu durumun korunması için tedavilerin antibiyogram sonuçlarına göre yönlendirilmesi uygun olacaktır.

Çoklu antibiyotik direnci taşıyan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının, bazı coğrafik bölgelerde anlamlı derecede yüksek olmak üzere, tüm dünyada yaygınlaştığı bildirilmektedir. Kan izolatı *Salmonella* türlerinde Kanada'da %03, ABD'de %04 gibi düşük oranlara karşılık, Avrupa'da %15, Latin Amerika'da %20, Batı Pasifik'de %27 oranında GSBL pozitifliği belirlenmiştir (3). Bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak artan oranlarda ortaya çıkan dirençli ve GSBL pozitif izolatların daha çok ekonomik seviyesi düşük ülkelerde görüldüğü dikkati çekmektedir. Bu ülkelerde GSBL pozitif izolatların sıklığı morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve tedavi maliyetlerini yükselterek büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada hastanelerde sık kullanılan antibiyotik çeşitlerine bağlı olarak hastane enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaların ve dirençlerinin farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Dünya çapında elde edilen değerler analiz edildiğinde, antibiyotik dirençlerindeki coğrafi farklılıkların ülkeler ve hatta ülkelerin değişik bölgelerindeki antibiyotik reçetelendirme alışkanlıkları ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Patojen sıklığı ve antimikrobiyal direnç oranları dramatik bir şekilde artarak önüne geçilemez hale dönüşebilir. Bu nedenle özellikle hastane enfeksiyonu etkeni olan yaygın patojenlerin evrensel olarak izlenmesi, uygun tedavi politikalarının belirlenmesi, antibiyotik kullanımının denetlenerek kısıtlanması ve dirençli bakterilerin yayılışının önüne geçmek için kolonize hastaların belirlenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerekmektedir. Açıktır ki, antimikrobiyal direnç takibi enfeksiyon hastalıklarının başarılı tedavisi için son derece önemlidir ve GSBL pozitifliğinin rutin antibiyogram testleri sırasında belirlenerek tedavi politikalarının bu test sonuçlarına göre yönlendirilmesi gerekmektedir.

Hastanemizin antibiyotik kullanım politikaları gereği ampirik tedavilerde yıllık verilere dayalı antibiyotik seçimleri sonucunda, eski yıllarda ilk seçenek olan SXT, TE, C ajanlarının direnç oranlarında azalma görülmesi dikkat çekici bulunmuştur. Tedavi protokollerinde son yıllarda bu ilaçların yerini alan kinolonlarda direnç gözlenmemiş olmakla birlikte, NA'deki %20'lik direnç oranı göz önüne alındığında, klinik başarısızlıkla karşılaşma olasılığı nedeniyle tedavi yaklaşımlarında bu durumun göz ardı edilmemesi gerektiği ortaya çıkmak-

tadır. Çalışmamızın, ileride yapılacak çalışmalara karşılaştırma ve epidemiyolojik verilerin belirlenmesi açısından ışık tutacağına inanmaktayız.

Teşekkür

Çalışmamızda incelemeye alınan bazı izolatların konfirmasyonunu yapan Refik Saydam Hfızssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü'ne ve Uzm.Dr. Belkıs Levent'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Fifteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S15. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
2. Lyon DJ, Scheel O, Adeyemi-Doro FA, Ling TK, Cheng AF, Norrby SR. Antimicrobial susceptibility and extended-spectrum beta-lactamases of Hong Kong isolates of Enterobacteriaceae. *Scand J Infect Dis* 1996; Suppl 101: 17-20.
3. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): 94-103.
4. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G. The Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 196-202.
5. Wong-Beringer A. Therapeutic challenges associated with extended-spectrum, beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 583-592.
6. Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, Wells JG, Strockbine NA. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington D.C.: ASM Press, 2003: 654-671.
7. Merino LA, Hrenuk GE, Ronconi MC, Alonso JM. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Shigella* spp. in northeastern Argentina. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15: 219-224.
8. Haznedaroğlu T, Baysallar M, Küçükkaarslan A, Gün H. Akut diareli olgulardan izole edilen *Shigella* türlerinin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1993; 4: 172-180.
9. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Ghamdi AM. Emerging nalidixic acid and ciprofloxacin resistance in nontyphoidal *Salmonella* isolated from patients having acute diarrhoeal disease. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 332-336.
10. Wybot I, Wildemauwe C, Godard C, Bertrand S, Collard JM. Antimicrobial drug resistance in nontyphoid human *Salmonella* in Belgium: trends for the period 2000-2002. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 152-160.
11. Urbarlı A, Özgenç O, İnan N, Erdenizmenli M, Oran E. *Salmonella* ve *Shigella* bakterilerinin in vitro olarak bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 1997; 3: 45-47.
12. Özgüneş N, Üçışık AC, Yazıcı S, Ceylan N, Gündeş S, Ceylan T. 1992-1993 yıllarında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen *Salmonella*, *Shigella* suşları ve antibiyotik duyarlılıkları. *Göztepe Tıp Dergisi* 1995; 10: 208-210.
13. Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M. Klinik örneklerden izole edilen *Salmonella*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28: 21-26.
14. Kilic D, Tulek N, Tuncer G, Doganci L, Willke A. Antimicrobial susceptibilities and ESBL production rates of *Salmonella* and *Shigella* strains in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 341-342.
15. Otkun M, Erdem B, Akata F, et al. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *Salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 206-209.
16. Baysallar M, Küçükkaarslan A, Albay A, Başustaoglu AC, Gün H. Dışkı ve kan örneklerinden izole edilen *Salmonella* serotiplerinin insidansı ve çoklu antibiyotik direnci. *Klimik Dergisi* 1995; 8: 32-35.
17. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10: 122-129.
18. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance amongst hospital-acquired urinary tract infections and pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *J Hosp Infect* 2005; 60: 191-200.
19. Andersson DI. Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 452-456.
20. Chiew YF, Yeo SF, Hall LM, Livermore DM. Can susceptibility to an antimicrobial be restored by halting its use? The case of streptomycin versus Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 247-251.
21. Kariuki S, Gilks CF, Kimari J, Muyodi J, Waiyaki P, Hart CA. Plasmid diversity of multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolated from children with diarrhoea in a poultry-farming area in Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91: 87-94.
22. Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *Ankem Dergisi* 2005; 19 (Ek 2): 66-77.
23. Szych J, Cieslik A, Paciorek J, Kaluzewski S. Multidrug resistance to antibacterial drugs of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* strains isolated in Poland in the 1998-1999 period. *Med Dosw Mikrobiol* 2001; 53: 17-29.
24. Szych J, Cieslik A, Paciorek J, Kaluzewski S. Antibiotic resistance in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* strains isolated in Poland from 1998 to 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 37-42.
25. Baraniak A, Sadowy E, Hryniewicz W, Gniadkowski M. Two different extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in one of the first ESBL-producing *Salmonella* isolates in Poland. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1095-1097.
26. Vahaboğlu MH, Mülazımoğlu L, Dodanlı S ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz yapan *Salmonella paratyphi B* suşları. *Klimik Dergisi* 1993; 6: 9-12.