

Gastroenteritli Çocuk Hastalardan İzole Edilen Salmonella Suşlarında Antibiyotik Duyarlılığı

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY IN SALMONELLA STRAINS ISOLATED FROM CHILDREN WITH DIARRHEA

Hasan ÇETİN*, Canlenir KARACAN**, Aydın ECE***, H. Tahsin TEZİÇ****, Şengül ÖZKAN***

Dr. Suk'vanı Demirci İl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri A.D., İSPARTA
Dr. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Pediatri Uzmanı, ANKARA
*İd. Dr. Celal İnar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri A.D., MANİSA
İ. İ. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Klinik Şefi.
İ. İ. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Mikrobiyoloji Uzmanı, ANKARA

O/et

Haziran-1990 ile Nisan 1994 tarihleri arasında gastroenteritli hastalardan alınan gaita kültürlerinden izole edilen Salmonella suşları incelendi. Bu süre içerisinde saptanan Salmonella suşlarının oranı 250'dir. Kültür ortamı olarak hastane dışı karalın tıması, 58'i nozokomiya. Salmonella enfeksiyonları. İzole edilen Salmonella suşlarının, 7 Salmonella typhimurium, 38 Salmonella paratyphi B vs 7 Salmonella typhimurium idi. Hastalanan gaita kültür sonuçları değerlendirilmiştir: ampicilin, ampicilin-sulbaktam, amikasin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), gentamisin, liozamin, ulusal, amikasin, piperasiline, aztreonam, selitriksone sefolaksim, selitriksone sefolaksime karşı olan duyarlılık incelendi. 154 Salmonella typhimurium'dan 2'si incelenen tüm antibiyotiklere duyarlı (1.3%). 142'si (92%) uullirezislau idi. 105 Salmonella Paratyphi B susundan 99'ü (94%) uullirezislau idi. Salmoutditi typhimurium ve Salmonella paratyphi B ile luçlur amnyotiy duyarlılık 100 olarak saptanırken Salmonella typhi olgularından 7 (13.5%) inilenen tüm antibiyotiklere duyarlı idi. S. typhi suşlarında gentamisin, selitriksone ve selitriksone duyarlılık %100 olarak tespit edildi. (ilgaların çoğunu otuşı/rau nomi/oi'dal Salmonella enfeksiyonlarıyla ampirik tedaviye sık olarak kullandım. amikasin, klortulenikole "a, 21. trimetoprim-sulfametoksazole "i, 21 ve 3. kuşak sefalosporinlerden selitriksone %37. selitriksone "i, 29 ve selitriksone "i, 54 duyarlılık saptandı.

Anahtar Kelimeler: Salmonella türleri.

Antibiyotik duyarlılığı

T Kim Pediatri 1998, 7:59-63

Salmonella enfeksiyonları, halen çocukluk çağının önemli sağlık sorunlarından birisidir.

Geliş Tarihi: 51.05.1996

Yazışma Adresi: Dr. Hasan ÇETİN

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Pediatri A.D., İSPARTA

Ekim 1998, 7:59-63

Summary-

During four years from June-1990 to April-1994, 280 Salmonella were isolated from children with diarrhea. Infection was community-acquired in 173 cases (62%), nosocomially acquired in 107 cases (38%). We examined susceptibilities of 21 S. typhi, 154 S. typhimurium and 105 S. paratyphi B strains against ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanic acid, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ), aminoglycosides and 3rd generation cephalosporins. Eight S. typhi (3.8%) were susceptible to all antibiotics tested. All isolated S. typhi were susceptible to gentamicin, cefotaxime, ceftriaxone, amikacin, ceftazidime (100%). Only 2 S. typhimurium strains (1.3%) were susceptible to all antibiotics. One hundred and forty two S. typhimurium strains (92%) and 99 S. paratyphi B strains (94%) were resistant. There wasn't 100% susceptibility for any of the antibiotics in S. typhimurium and S. paratyphi B strains. For nontyphoidal Salmonella strains, antibiotic susceptibility was: ampicillin 6%, to ceftriaxone 29%, to TMP-SMZ 2%, to ceftriaxone 37%, to cefotaxime 29%, and to cefoperazone 54%.

Key Words: Salmonella strains. Antibiotic susceptibility

T Klin J Pediatr 1998, 7:59-63

Salmonella enfeksiyonlarının yaygınlığının halen devam etmesinin değişik nedenleri vardır. Bunların başında toplumun geri kalmışlığıyla paralel olarak primer sağlık hizmetlerindeki yetersizlik, okul, kreş ve yuvalar gibi insanların toplu yaşadıkları yerlerin giderek artması ve hazır gıda teknolojisinin gelişmesiyle bulaşma hızının artmış olması

gelmektedir. Önemli bir sağlık sorunu olan Salmonella enfeksiyonu devam ederken, bir yandan da Salmonella grubu mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı olan dirençlerinde de giderek artış olduğu gözlenmektedir. Antibiyotiklere karşı gelişen bu direncin bilinmesi ve sık aralarla kontrol edilmesi, Salmonella enfeksiyonlarında izlenecek olan antibiyotik tedavisi protokolünün belirlenmesinde önemlidir.

Antimikrobiyal kemoterapi dönüşülen Salmonella enfeksiyonlarında ampirik olarak ilk seçilen antibiyotiklerin başında ampisilin, kloramfenikol, trimetoprin-sulfametoksazol gelmektedir. Genellikle bu antibiyotiklerin invitro ve invivo etkinlikleri birbirine yakındır (1).

Ancak 1972 yılında Meksika'da kloramfenikole dirençli suşlarla oluşan salgından sonra ve son zamanlarda bildirilen çoklu dirençli Salmonella suşlarından sonra, Salmonella enfeksiyonlarında ampirik tedavide ilk seçilecek antibiyotik tartışılmaya başlanmıştır (2).

Türkiye'deki çocukluk çağı Salmonella enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalardan antibiyotik direncini ortaya koyabilmek için bu çalışmayı planlanmıştır.

Gereç-Yöntem

Çalışma Haziran 1990 ile Nisan 1994 arasında Salmonella gastroenteriti saptanan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya poliklinikte gastroenterit tanısıyla izlenmekte olan, gastroenterit tanısıyla servise yatırılan ve serviste yattığı süre içerisinde gastroenterit geliştiren ve gaita kültürlerinde salmonella izole edilen hastalar alındı.

Hastanede yatan hastalar için; hastaneye yatıştaki ya da yatışından itibaren ilk iki gün içinde gastroenteriti çıkıp, alınan gaita kültürlerinde Salmonella suşu izole edilen olgular hastane dışı kazanılmış Salmonella gastroenteriti olarak, hastaneye yatışlarından itibaren 3.gün ve daha sonra gastroenterit gözlenen ve alınan gaita kültürlerinde Salmonella suşu izole edilen olgular ise nozokomiyal Salmonella gastroenteriti olarak değerlendirildi (3)

Salmonella gastroenteriti ile birlikte Salmonella septisemisi, tifoid ateş, Salmonella menenjitisi olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarında gaita örnekleri SS ağız, EMB ağız ve %5 kanlı ağız besiyerlerince ekilmiştir. Kültürler 37 derecede 24 saat enkübe edildikten sonra laktöz negatif koloniler TSİ ve üreli besiyerlerine pasajlanmıştır. IMVIC ve diğer biyokimyasal deneylerle çalışılarak saf kültürler elde edilmiştir. Spesifik anti serumlar kullanılarak lam agglutasyonu ile Salmonella suşları tanımlanmıştır. Elde edilen suşların antibiyotiklere duyarlılıkları Kriby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir (4). Beş veya fazla antibiyotiğe karşı dirençli olan suşlar multirezistan olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Haziran 1990 ile Nisan 1994 arasında toplam 309 salmonella enfeksiyonu saptandı. Bunlarda 280 olgu gastroenterit nedeniyle polikliniğe gelen veya serviste yattığı süre içerisinde gastroenterit geliştiren ve gaita kültürlerinde Salmonella izole edilen hastalardı. Geri kalan 29 olgu ise gastroenterit dışı Salmonella enfeksiyonları idi. Gastroenteritli olgulardan 21'i (%7.5) Salmonella typhi, 105'i(37.5) Salmonella paratyphi B ve geri kalan 154'ü (%55) Salmonella typhimurium olarak tiplendirildi. Salmonella gastroenteriti olan 280 hastadan 173 (%62) hastanede dışı kazanılmış Salmonella gastroenteriti ve 107'si (%38) ise nozokomiyal Salmonella gastroenteriti idi. Salmonella serotiplerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yirmibir S.typhi olgusunun hepsi hastane dışı kazanılmış enfeksiyondur. İzole edilen S. typhi serotipinin tümü gentamisin, seftaksim, seftriksion ve seftazidime duyarlı bulunurken, 8'i (%38) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. S. typhi'ye ait antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Salmonella serotiplerinin dağılımı

	Olgu sayısı	Hastane dışı enfeksiyon	Nozokomiyal	Olguların oranı
S. typhi	21	21	0	7.5
S. paratyphi B	105	53	52	37.5
S. typhimurium	154	99	55	55.0
Toplam	280	173	107	100

terilmişir. Tablo 2'de görüldüğü gibi *S. typhi* için en düşük duyarlılık oranı %38 ile ampisilmedir. TMP-SMZ'c kloramfenikole duyarlılık oldukça yüksek orandadır.

Nontifoidal Salmonella'larda ise hastane dışı kazanılmış ve nozokomiyal enfeksiyonlarda antibiyotik duyarlılığı ayrı ayrı incelendi. Genel olarak nozokomiyal Salmonella enfeksiyonlarında

Tablo 2. *S. typhi* suşlarının antibiyotik duyarlılığı

	Duyarlılık Oranı %
Ampisilin	38
Ampisilm-Sulbaktam	79
Amoksisilin-Klovulonat	58
Kloramfenikol	95
TMP-SMZ	90
Gentamisin	100
Tobramisin	84
Netilmisin	95
Amikasin	95
Piperasilin	63
Aztreonam	90
Seftriakson	100
Sefotaksim	100
Seftizoksime	95
Seftazidim	100
Sefoperazon	74

Tablo 3. Hastane dışı kazanılmış nontifoidal Salmonella enfeksiyonlarından izole edilen Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları

	<i>S. typhimurium</i> (n=99) Duyarlılık %	<i>S. paratyphi B</i> (n=53) Duyarlılık %
Ampisilin	2	17
Ampisilin-Sulbaktam	9	19
Amoksisilin-Klovulonat	14	32
Kloramfenikol	15	32
TMP-SMZ	18	26
Gentamisin	59	79
Tobramisin	52	66
Netilmisin	76	89
Amikasin	85	81
Piperasilin	11	25
Aztreonam	38	49
Seftriakson	41	53
Sefotaksim	36	43
Seftizoksime	27	43
Seftazidim	40	53
Sefoperazon	28	49

Tablo 4. Nozokomiyal nontifoidal Salmonella enfeksiyonlarında izole edilen Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları

	<i>S. typhimurium</i> (n=55) Duyarlılık %	<i>S. paratyphi B</i> (n=52) Duyarlılık %
Ampisilin	2	0
Ampisilin-Sulbaktam	0	0
Amoksisilin-Klavulonat	9	4
Kloramfenikol	0	6
TMP-SMZ	0	10
Gentamisin	53	73
Tobramisin	49	39
Netilmisin	80	85
Amikasin	93	85
Piperasilin	2	0
Aztreonam	16	12
Seftriakson	36	17
Sefotaksim	15	15
Seftizoksime	4	6
Seftazidim	26	15
Sefoperazon	35	33

antibiyotik duyarlılığı hastane dışı kazanılmış enfeksiyonlara göre daha düşük bulundu. Hastane dışı kazanılmış nontifoidal Salmonella'nın antibiyotik duyarlılığı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Hastane dışı kazanılmış nontifoidal Salmonella enfeksiyonlarında 2 suş (*S. typhimurium*) değerlendirilen tüm antibiyotiklere duyarlı, 16 suş (10 *S. typhimurium*, 6 *S. paratyphi B*) dört ve daha az antibiyotiğe dirençli, 134 suş (%88) ise multi-rezistan idi. Hastane dışı kazanılmış nontifoidal Salmonella'larda en yüksek duyarlılık aminoglikozid antibiyotiklere karşı, ikinci sıklıkta ise 3. kuşak sefalosporinlere karşı bulundu. *S. typhimurium*'ların duyarlılık oranı genel olarak daha düşük bulundu.

Nozokomiyal Salmonella enfeksiyonlarından izole edilen Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılığı Tablo 4'e gösterilmiştir.

Nozokomiyal nontifoidal Salmonella suşlarının hepsi multi-rezistan bulundu. Nozokomiyal nontifoidal Salmonella suşlarının antibiyotik duyarlılık oranı en yüksek aminoglikozid antibiyotiklere, ikinci sıklıkta ise 3. kuşak sefalosporinlere karşı bulundu.

Tartışma

Salmonella gastroenteritlerinin tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler ampicilin, kloramfenikol, TMP-SMZ, 3.kuşak sefalosporinlerden seftriksondur. Ancak son yıllarda bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi tedavide başarısızlıklara neden olmaktadır. Çoklu antibiyotik direnci özellikle nontifoidal Salmonella'larda gözlenmektedir. İntestinal Horada bulunan bazı mikroorganizmalarda çoklu antibiyotik direnci vardır. Antibiyotiklere duyarlı Salmonella'lar plazmidler aracılığıyla intestinal Horadaki dirençli mikroorganizmalardan bu dirençli karakterini kazanabilmektedir (5). Aynı şekilde Salmonellalar arasında da direnç faktörünün aktarımı söz konusu olabilir. Örneğin trimetoprim ve dirençli S.typhimurium. bu özelliği trimetoprim ve duyarlı S.lyphi susuna aktarabilmektedir (6).

Villke ve arkadaşları Ankara'da yapmış oldukları bir çalışmada S. typhi'nin ampicilin, kloramfenikol ve TMP-SMZ'e karşı %100 duyarlı olduğunu saptamışlardır (7).

Yine Ankara'da yapılan bir çalışmada Erbaş ve arkadaşları S.typhi'nin ampiciline %82.5, kloramfenikole %90, TMP-SMZ'e %80 duyarlı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada S.typhi'nin olloksasin, amikasin, seftriksan, sefotaksim ve seliazitlimc karşı %100 duyarlı olduğu saptanmıştır (8).

Bir çalışmada ise Akalın ve arkadaşları S.typhi'nin ampiciline %82.3, kloramfenikole %100, TMP-SMZ'e karşı %88 duyarlı olduğunu göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda S.typhi'nin ampiciline %38, kloramfenikole %95, TMP-SMZ'e %90, amikasin %95 ve 3.kuşak sefalosporinlerden seftriksan, sefotaksim ve seftazidime karşı %100 duyarlı olduğunu saptadık. Çalışmamızda ampiciline karşı düşük olan duyarlılık hariç, diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Antibiyotik direncinin S.lyphi için ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmadığını görmekteyiz.

Nontifoidal salmonellalar için antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nontifoidal Salmonella'lar için antibiyotik duyarlılığı ampisi-

line karşı %30, kloramfenikole %45, TMP-SMZ'e %35, amikasin %95, seftriksan %193, seftoksime %95, seftazidime %95 ve olloksasin karşı %97 olarak bulunmuştur (8).

(İc dikoğlu ve arkadaşları ise Bursa'dan yaptıkları bir çalışmada nontifoidal Salmonella'larda ampiciline karşı %4.5, kloramfenikole %5.7, TMP-SMZ'e %7.1, amikasin %60, seftriksan %52.5, seftoksime %51.2 ve olloksasin %75.5 oranında duyarlılık saptanmıştır (10).

Yeni Zelanda'dan Elefman 1122 insan kaynaklı Salmonella susunda antibiyotik duyarlılığı ampiciline karşı %97.5, kloramfenikole %98, TMP-SMZ'e %99, gentamisine %99 ve olloksasin karşı ise %100 olarak bulunmuştur. Ancak buradaki 1122 Salmonella'nın sadece 734'ü (%65) nontifoidal Salmonella sığı olup, antibiyotik duyarlılığı genel olarak değerlendirilmiştir (11).

Maiorini ve arkadaşlarının ise Buenos Aires'de 75 nontifoidal Salmonella gastroenteritli çocukta yaptıkları çalışmada ampicilin genliğinin ve tobramisine karşı duyarlılık saptanmamış, kloramfenikole %94.7, amikasin %72, seftoksime %4, seftazidime karşı %22.7 duyarlılık saptanmış, imipenem, meropenem ve kolistim ise %100 duyarlılık saptanmıştır (2).

Çalışmamızda hastane dışı ve nozokomiyal nontifoidal Salmonella'lar arasında antibiyotik duyarlılığını ampiciline %4-%1, kloramfenikole %21-%3, TMP-SMZ'e %21-%7, amikasin %84-%98, seftriksan %45-%27, seftoksime %39-%15, seftazidime %45-%20 ve seftaperazona karşı %36-%34 olarak saptadık. Erbaş ve İc dikoğlu'nun çalışmalarında da olduğu gibi en yüksek duyarlılığı aminoglikozid antibiyotikler ve 3.kuşak sefalosporinlere karşı saptadık.

Antibiyotik direncindeki bu artışta çocukluk çağındaki gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının payı büyüktür. İntestinal Horada nontifozistan mikroorganizma artmakta ve bu direnç plazmidler vasıtasıyla Salmonella'lara aktarılmaktadır.

Sonuç: Salmonella'lara karşı direnç gelişimi giderek önem kazanmaktadır. Invitro duyarlılık testlerinde yüksek oranda direnç gösteren antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması tedavide başarısızlıklara neden olabilmektedir. Özellikle

çocukluk çağında gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte Türkiye'nin değişik yörelerinde eşzamanlı ve çok merkezli çalışmaların belli aralıklarla yapılarak antibiyotik duyarlılık oranları belirlenmeli ve ampirik tedavide seçilecek antibiyotikler değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mauicll (İl. Douglas *RiL* İkameti I:J. Prnciples and Practise ot'İnfeeliions Diseases Churchill Livinuslone 1990: 171 1-1.k
2. Vazojuez V. Cakleron. Rodnquez RS. Chlotainplienieol rezistansıl sıralns o! Salmonella ivpliosa. \ Egs .1 Med 1972: 2S6: 12:o
3. Barelıman PS. Epidıology ot' nosoeonıeal infeetiıns. İn Bennet JW. Braeiıman PS (etis). Hospital İnfeetiıns. Boston. Toronto: Little A: Brown t'o. 19N6' 5.
4. Murra! I'R. Drew \VL. Kobayashi (İS. Tompson İİ4. Medical microbiology. London: Wollie Publishing. 1993: 109-12
5. tiangaiosa İİ. Bennett JV, Wyatt C, el al. An epidemic associated episonie. J Infect Dis 1972: 120:2)5.
6. Ward LR. Rowe. Threlfall EJ. Incidence of trimethoprim rezistanc in Salmonella isolaed in Bnlaiiu Lancet 19S2: 2:'05-(i.
7. Willkc A. Altay Ci. Erden B, Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyo Bul 19SS; 1:22. 17-23.
8. Erbaş O, Acar N. Akdılı N. Işık E. Ekıkanııııı M. Bazı Salmonella Sıışlarıııda İnvilro Antibiyotik duyarlılıııı. Cıastroenter 1991: 2(3):3()9-12.
9. Akalın EH. (iner V. Baykal .VI. Entetik ateş etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. İç Hast Dei 19K6: 1:5, 123-4.
- 10.(iedikoğli) S. Kılıçturgay K. Gökııınak E ve ark. S. Iyphimırıııum sıışlarıııda antibakteriel direne sorııııı. AN İs.HM 198S; 2:2. 156.
- 11.Heffernan HM. Antibiotic resistance among Salmonella from human and other source in New Zeland. Epidemiol Infect 1991: 106:17-23.
- 12.Maiorini E, Lopez EL, et al. Vlulıııpl rezıstant nonlyphoidal Salmonella gastroenteritis in children. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:139-44.