

# KAN VE DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

## ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF SALMONELLA STRAINS ISOLATED FROM BLOOD AND FAECES SAMPLES

M. Hamidullah UYANIK, Halil YAZGI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

### İletişim / Correspondence:

M. Hamidullah UYANIK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Tel: 0442 236 12 12 / 1553 - 1806 - Faks: 0442 236 13 01

E-mail: mhuyanik@hotmail.com - mhuyanik@atauni.edu.tr

### ÖZET

Bu çalışma, Mayıs 2004-Eylül 2007 tarihleri arasında Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan ve dışkı örneklerinden izole edilen 35 *Salmonella* suşunun serotiplendirilmesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

İzole edilen 35 suşun *Salmonella* antiserumları (Denka Seiken, Japonya) ile tiplendirilmesi yapıldı. Bu suşların trimetoprim-sülfametoksazol, ofloksasin, ampisilin, kloramfenikol, seftriakson ve nalidiksik aside karşı duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir.

*Salmonella* suşlarının 26'sı (%74.3) *Salmonella* Typhimurium, sekizi (%22.9) *Salmonella* Enteritidis ve biri *Salmonella typhi* olarak serotiplendirildi. İzole edilen 35 suşun 17'sinde (%48.6) sadece ampisiline direnç saptanırken, diğer isolatlar test edilen antibiyotiklerin tamamına duyarlı olarak saptandı. Uzun zamandır salmonelloz tedavisinde kullanılan kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolon grubu antibiyotiklerin tedavi seçenekleri arasındaki yerini koruduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhi, antibiyotiklere duyarlılık

### SUMMARY

The present study was performed to determine the serotype and antimicrobial susceptibilities of 35 *Salmonella* spp. isolated from blood and faeces samples in Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory, between May 2004-September 2007.

Thirty-five *Salmonella* strains were sero-typed with *Salmonella* antisera (Denka Seiken, Japan). The sensitivities of these strains to trimetoprim-sulfamethoxazole, ofloxacin, ampicilline, chloramphenicol, ceftriaxone and nalidixic acid were evaluated with disc diffusion method.

Twenty-six (74.3%) of *Salmonella* strains isolated were *Salmonella* Typhimurium, eight (22.9%) were *Salmonella* Enteritidis and one was *Salmonella typhi*. Among the 35 *Salmonella* strains isolated; 17 (48.6%) were resistant to only ampicilline, other isolates were sensitive to all antibiotics tested. This study showed that chloramphenicol, trimetophrim-sulfamethoxazole and quinolones are still choice in the treatment of *Salmonella* infections as in the past.

**Key words:** *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhi, antimicrobial susceptibility

## GİRİŞ

*Salmonella*, sıklıkla insan ve hayvan çıkartıları ile kontamine olmuş gıda, su ve sütün yenmesi veya içilmesi ile bulaşır. *Salmonella* türleri insanlarda gastroenterit, bakteremi veya septisemi, Enterik ateş ve taşıyıcılık şeklinde klinik görünümüne neden olan dört farklı tablo oluşturabilirler. Amerika Birleşik Devletlerinde en sık izole edilen *Salmonella* serotipleri *Salmonella* Typhimurium (%22) ve *Salmonella* Enteritidis (%18) olarak bildirilmektedir (1). Türkiye'de de en sık izole edilen serotipler *S. Typhimurium* ve *S. Enteritidis*'dir (2). *Salmonella* türleri birçok ülkede önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Her yıl dünya genelinde milyonlarca insan *Salmonella* infeksiyonu geçirmekte ve binlerce insan da bu nedenle hayatını kaybetmektedir.

Son yıllarda artan antibiyotik direncine bağlı olarak, Salmonellozun sıklığının arttığı ve klinik seyirin ağırlaştığı ve bu duruma bağlı olarak da önemli bir halk sağlığı problemi oluşturduğu bildirilmektedir (3). *Salmonella* infeksiyonları 2006 yılında ABD de 2.5 milyar dolarlık ekonomik zarara neden olmuştur (4). *Salmonella* gastroenteriti haricindeki salmonelloz olgularında kinolonlar, 3. kuşak sefalosporinler, kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin yada trimetoprim-sulfamethoxazole gibi antibiyotikler tedavide kullanılmaktadır (5). Özellikle florokinolonları ve 3. kuşak sefalosporinleri de içine alan çoklu ilaca dirençli *Salmonella* suşlarının klinik örneklerde görülmesindeki artışa bağlı olarak tedavide sorunların ortaya çıktığı rapor edilmektedir (3).

Çalışmamızda 2004-2007 yılları arasında kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* suşlarının serotiplendirilmesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2004-Eylül 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi rutin Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan ve dışkı örneklerinden (24'ü dışkıdan 29'u kan kültüründen olmak üzere) toplam 53 *Salmonella* suşu incelenmiştir. Aynı kişiye ait kan ve dışkı örneğinde üreme olması durumunda izolatlardan yalnızca kanda üreyenler dikkate alındı. Onsekiz kişiye ait kan ve dışkı örneklerinin her ikisinde üreme olduğu için 53 izolatın 35'i çalışma kapsamına alınmıştır.

Bactec (Becton Dickinson) kan kültürü şişelerinde üreme saptanan kan kültürü örnekleri %5 koyun kanlı ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar besiyerlerine, dışkı örnekleri ise Selenit F ve *Salmonella*-Shigella (SS) agar besiyerlerine ekilmiştir. Bu besiyerlerinde üreyen şüpheli kolonilere oksidaz testi yapıldı. Oksidaz negatif olarak saptanan izolatlardan TSI agar, Simon Sitrat Agar, Üre Agar, Hareket v.b biyokimyasal test besiyerine ekimler yapılmıştır. Biyokimyasal özellikleri *Salmonella*'lar ile uyumlu olan suşlar antiserumlarla (Denka-Seiken, Japonya) serotiplendirilmesi yapıldıktan sonra -70 °C'lik derin dondurucuda boncuklu bakteri saklama viallerinde saklanmıştır.

Söz konusu bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları 2006 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir (6). Buna göre izolatların Tryptic Soy Broth (Oxoid-İngiltere) besiyeri içinde 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyonları hazırlandıktan sonra, Mueller Hinton Agar üzerine sürüm yöntemiyle ekimleri yapılarak, test edilen antibiyotik diskleri yerleştirildi. Duyarlılık test plakları, 35 °C'lik aerop etüvde 18-24 saatlik inkübasyonları sonunda değerlendirildi. Çalışmada Oxoid (İngiltere) tarafından üretilen diskler kullanıldı. Dışkı izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), ofloksasin (OFX), ampisilin (AMP) kan izolatlarında ise bu antibiyotiklere ek olarak kloramfenikol (C), seftriakson (CRO) duyarlılığı test edildi. Ayrıca CLSI M100-S16 da *Salmonella* kan izolatlarında kinolonlara direnç gözlenmemiş olsa dahi, nalidiksik aside direnç yönünden test edilmesi gerektiği; Florokinolonlara duyarlı, nalidiksik aside dirençli izolatlarda klinik başarısızlığın sözkonusu olabileceği belirtildiğinden nalidiksik asid (NA) duyarlılığı test edilmiştir (6).

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 35 izolatın 26'sı *S. Typhimurium*; sekizi *S. Enteritidis* ve biri *Salmonella typhi* olarak tanımlanmıştır. 26 *S. typhimurium*'un 13'ü hem kan hem dışkı, dokuzu sadece kan ve dördü sadece dışkı; *S. Enteritidis* suşlarının beşi hem kan hem dışkı, biri sadece kan ve ikisi sadece dışkı örneklerinden izole edilmiştir. *S. typhi* suşu ise sadece kan örneğinden izole edilmiştir.

İzolatların serotiplere göre dağılımı ve test edilen antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1. de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *Salmonella* izolatlarının direnç dağılımı

Serotip	N (%)	C		CRO		AM		SXT		OFX		NA	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. Typhimurium</i>	26 (74.3)	0	-	0	-	16	(61.5)	0	-	0	-	0	-
<i>S. Enteritidis</i>	8 (22.9)	0	-	0	-	1	(12.5)	0	-	0	-	0	-
<i>S.typhi</i>	1 (2.8)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

N: toplam suş sayısı, n: dirençli suş sayısı

Duyarlılık testi yapılan 35 suşun 17 (%48.6)'sinde ampisiline direnç saptanırken, diğer antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Salmonellozis sık ve yaygın görülen gıda kaynaklı infeksiyon hastalıklarından biridir. Birçok ülkede önemli halk sağlığı problemlerine ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Son yıllarda *Salmonella*'ya bağlı infeksiyonların sıklığının arttığı ve tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranının arttığı bildirilmektedir.

İnsanlarda nontifoidal *salmonella* (NTS) infeksiyonları genellikle *salmonella*'larla kontamine et, tavuk, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalarla meydana gelmektedir. İnsanlarda oluşan *salmonella* infeksiyonlarında en sık izole edilen serotipler *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium* dur (7). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada toplam 620 *salmonella* suşu incelenmiş ve suşların %47.7'si *S. Enteritidis* ve %34.7'si ise *S. Typhimurium* bulunmuştur (8). Çalışmamızda ise *S. Enteritidis* %22.9, *S. Typhimurium* ise %74.3 oranında izole edilmiştir.

Bölgemizde Felek ve ark. (9) tarafından 1993 yılında 60 *Salmonella* suşu ile yapılan çalışmada suşların %83'ü *S. Typhimurium*, %13'ü *S. typhi*, %4'ü ise *Salmonella paratyphi A* olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da en sık izole edilen serotip yaklaşık benzer oranlarda *S. Typhimurium* (%74.3) olarak bulunmuştur. Aradan geçen süre içinde *S. Typhimurium* izolasyon oranlarında önemli bir değişiklik olmazken *S. typhi* oranlarında önemli oranda düşme saptanmış, *S. paratyphi A* ise çalışmanın yürütüldüğü son üç yıllık dönemde izole edilememiştir. Bölgede doksanlı yılların başında *S. Enteritidis* izole edilmemiş olmasına rağmen, 2004-2007 yılları arasında yaklaşık %23 oranında *S. Enteritidis* izole edilmiştir. *S. Enteritidis*'in doksanlı yılların başında NTS etkenleri arasında yer

almazken günümüzde yer alıyor olması özellikle son yıllarda artan tavuk eti ve ürünlerinin tüketiminin artması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kimura ve ark. (10) 2004 yılında yaptığı çalışma bu konudaki düşüncelerimizi desteklemektedir.

Erdem ve ark. (11) 2000-2002 yılları arasında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *S. Enteritidis* serotiplerinde ampisiline %16.6, Ciprofloksasine %0.3, kloramfenikole %9.3, SXT'ye %1, sefotaksime %0.7; *S. Typhimurium* serotiplerinde aynı antibiyotik sırası ile %82.3, %0.9, %79.8, %3.7, %0.9 oranında direnç saptanmıştır.

Gülay (12)'in Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı 2003-2004 laboratuvar kayıtlarından aldığı verilere göre, *S. Enteritidis* serotiplerinde ampisiline %7 direnç saptanmışken, siprofloksasin ve SXT'ye direnç saptanmamıştır. Aynı verilerde *S. Typhimurium* serotiplerinde ampisiline %86 direnç bildirilmişken, siprofloksasin ve SXT'ye direnç saptanmamıştır. Gülay'ın derleme türündeki bu çalışmasında gerek ülkemiz gerekse diğer ülkelerde yapılan çalışmaları değerlendirmiş ve *S. Typhimurium* gibi bazı *Salmonella* serotiplerinde direnç oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da *S. Typhimurium* serotiplerindeki direnç oranları daha yüksek bulunmuştur.

Şenses ve ark. (13) 2001-2004 yılları arasında izole ettikleri *salmonella* suşlarında ampisiline %49, SXT ye %5.6, kloramfenikole %6.7 direnç saptanmıştır. Siprofloksasine direnç saptanmamış, ancak nalidiksik asite %20 oranında direnç varlığı rapor edilmiştir.

Felek ve ark. (9) nın yaptıkları çalışmada *S. Typhimurium*'da ampisiline %38, kloramfenikole %58 ve SXT ye %60 oranında direnç saptanmıştır. *S. typhi* için bu oranları sırasıyla %25, %50 ve %50 bulunmuştur. 14 yıl sonra aynı bölgede tarafımızca yapılan bu çalışmada *S. Typhimurium*'da ampisiline %61.5 oranında direnç tespit edilirken, kloramfenikole ve SXT ye karşı direnç saptanmamıştır. Direnç

oranlarında meydana gelen bu değişiklik yıllar içinde ampisilin salmonelloz tedavisinde sürekli, klo-ramfenikol ve SXT nin çok daha düşük sıklıkla kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir.

Kenya'da yapılan bir çalışmada 1994-1997 yılları arasında NTS suşlarında Amoksisilin direnci %69.2, SXT direnci %68.4 bulunmuş, aynı bölgede 2002-2005 yılları arasında aynı antibiyotiklere direnç oranı %11 ve %13'e indiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada tüm NTS suşları siprofloksasin ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur. Araştırmacılar direnç oranlarında meydana gelen bu düşüşün bölgede antibiyotik kullanımının disiplin altına alınmasına bağlamışlardır (14).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak bölgemizde NTS'lere bağlı olarak gelişen Enterik ateş ve sepsis klinik tablolarında antibiyotik duyarlılık sonuçları çıkıncaya kadar ki sürede yapılacak tedavide erişkinlerde kinolonları ve 3. kuşak sefalosporinleri, çocuk yaş grubunda ise SXT ve 3. kuşak sefalosporinlerin kullanımının uygun olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 251-258.
2. Otkun M, Erdem B, Akata F, Tatman-Otkun M, Gerceker D, Yagci S, Ozkan E. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *Salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:206-209.
3. World Health Organisation (WHO): Drug-resistant *Salmonella*. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>]
4. The Economic Research Service: Foodborne Illness Cost Calculator. [<http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>]
5. Dündar İH. (Çeviri ed.) Wilson WR, Sande MA (eds). *Escherichia coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türlerinin sebep olduğu enteritler, "Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi", İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2004: 559-566.
6. Clinical and Laboratory Standarts Institute. *Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement*. CLSI document M100-S16 [ISBN 1-56238-588-7]. Clinical and Laboratory Standarts Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006).
7. Miller SI, Pegues DA. *Salmonella* Species, Including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000: 2344-2363.
8. Erdem B, Haşçelik G, Gedikoğlu S, Gür D, Ercis S, Sümerkan B, Aysev AD, Tuncer I, Tuğrul M, Tatman Otkun M, Tünger A, Akgün Y, Acar N, Köksal I, Gültekin M, Söyletir G, Elhan A. *Salmonella enterica* serotipleri ve *Salmonella* enfeksiyonları: Türkiye'de on ili kapsayan çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 173-186.
9. Felek R, Çelebi S, Taşyaran MA. Erzurum Yöresinde Tifo ve Paratifo Etkenlerinin Kemoterapötiklere Duyarlılığı. *Ankem Derg*. 1993; 7: 18-21.
10. Kimura AC, Reddy V, Marcus R, Cieslak PR, Mohle-Boetani JC, Kassenborg HD, Segler SD, Hardnett FP, Barrett T, Swerdlow DL; Emerging Infections Program FoodNet Working Group. Chicken consumption is a newly identified risk factor for sporadic *Salmonella enterica* serotype Enteritidis infections in the United States: a case-control study in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004; 15; 38 Suppl 3:S244-252.
11. Erdem B, Haşçelik G, Gür D ve ark. Türkiye'de *Salmonella* sürveysi: 10 ili, 13 laboratuvarı kapsayan çok merkezli bir çalışma, TÜBİTAK Proje No. SBAG-2246-199S224, Ankara (2003).
12. Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *Ankem Derg* 2005; 19(Ek 2): 66-77.
13. Şenses Z, Baysallar M, Aydoğan H, Güçlü AÜ, Doğancı L. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik dirençleri. *Gülhane TD* 2007; 49: 141-146.
14. Kariuki S, Revathi G, Kiiru J, Lowe B, Berkley JA, Hart CA. Decreasing prevalence of antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* isolated from children with bacteraemia in a rural district hospital, Kenya. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28: 166-171.