

# Çocuklarda Son Üç Yılda Gaita Örneklerinden İzole Edilen *Salmonella* ve *Shigella* Suşlarının Antimikrobik Direncinin Araştırılması (2008-2011)

Recep KEŞLİ \*, Hüseyin BİLGİN \*\*, Özgür PİRGON \*\*, Bahadır FEYZİOĞLU \*\*\*, Asuman GÜZELANT \*

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı\* ve Çocuk Hastalıkları Kliniği\*\*, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Salmonelloz ve shigelloz gelişmekte olan ülkelerde ve özellikle çocuklarda önemli sağlık sorunudur. Çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması, gelişmekte olan ülkelerde bu bakterilere karşı antimikrobiklerin maliyet-etkinliğinde önemli bir sorundur. Bu çalışmada, ilaç direncindeki artış nedeniyle Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının dağılımlarının ve antimikrobik direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Gaita örneklerinden 1 Nisan 2008 ve 31 Mart 2011 yılları arasında izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşları konvansiyonel yöntemler ve otomatik tanımlama sistemi (Phoenix 100, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) kullanılarak tanımlandı. Antimikrobik duyarlılık testleri, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından belirlenen kılavuzlara göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Bakteriye gastroenterit şüphesiyle hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 3883 gaita örneklerinden 326'sında (%8.4) *Salmonella* türleri izole edildi. İzole edilen *Salmonella* türlerinin dağılımları ise *Salmonella* serotip Enteritidis 171 (%52.4), *Salmonella* serotip Typhimurium 143 (%43.9), *Salmonella* serotip Gallinarum yedi (%2.1), *Salmonella* serotip Paratyphi A beş (%1.5) olarak belirlendi. *Salmonella* suşlarının antimikrobik ajanlara direnç paternleri incelendiğinde; ampicilin'e direnç en yüksek olduğu bunu azalan oranlarla kloramfenikol, sefuroksim, seftriakson, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin ve meropenem izlediği belirlendi. Bütün *Salmonella* suşlarının amikasin ve sefazoline duyarlı olduğu görüldü. *Shigella* türleri için izolasyon oranı %3.2 (126) olarak saptandı. *Shigella* suşları arasında en sık rastlanan tür %36.5 oranında *S. boydii* iken, bunu %27 oranında *S. dysenteriae*, %23.8 oranında *S. sonnei* ve %12.7 oranında *S. flexneri* takip etti. *Shigella* suşlarının test edilen antimikrobiklere direnç oranları sırasıyla; kloramfenikol %85.7, ampicilin %76.2, sefuroksim %71.4, sefazolin %71.4, tetrasiklin %41.3, trimetoprim-sulfametoksazol %11.1, siprofloksasin %11.1, meropenem %11.1, amikasin %9.5 ve seftriakson %9.5 olarak belirlendi.

**Sonuç:** Yöremizde yaygın kullanılan antimikrobik ilaçlara direnç göreceli olarak düşük olmakla beraber çok ilaca direnç oranının yüksek bulunması ciddi bir sorun olarak algılanmalıdır. *Salmonelloz* veya *shigelloz* şüphesi olan vakaların tedavisinde uygun empirik antimikrobik ilaçların seçimi için direnç paternlerinin izlenmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, antibiyotik direnci

## SUMMARY

**Investigation of Antimicrobial Resistance in *Salmonella* and *Shigella* Strains Isolated from Fecal Samples in Children During 2008-2011**

**Objective:** Salmonellosis and shigellosis are among the major infectious disease problems in developing countries, especially in children. The emergence of multiple resistance to the cost-effective antimicrobials used against these bacteria is a matter of concern in developing countries. This study was aimed to determine the distribution rates of serotypes and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* and *Shigella* strains isolated in Konya Training and Research Hospital, Turkey.

**Materials and Methods:** In this study, *Salmonella* and *Shigella* strains isolated from stool samples between 1st April 2008 and 31st March 2011 were analyzed in terms of serotypes and antimicrobial resistance rates. The strains were identified by using conventional methods and automated identification system (Phoenix 100, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA). Antibiotic susceptibility testing was performed with the Kirby-Bauer disk diffusion method according to the guidelines established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results:** In 326 (8.4 %) of 3883 stool samples obtained from patients with initial diagnosis of bacterial gastroenteritis, *Salmonella* species were isolated. Distribution of the serotypes of the *Salmonella* species were as follows: *Salmonella* serotype Enteritidis 171 (52.4%), *Salmonella* serotype Typhimurium 143 (43.9%), *Salmonella* serotype Gallinarum seven (2.1%) and *Salmonella* serotype Paratyphi A five (1.5%). The highest rate of resistance was determined against ampicillin, followed by chloramphenicol, cefuroxime, ceftriaxone, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin and meropenem. All *Salmonella* strains were sensitive to amikacin and ceftazidime. The isolation rate for *Shigella* species was 3.2% (126). The most common species of *Shigella* was *S. boydii* (36.5%), followed by *S. dysenteriae* (27%), *S. sonnei* (23.8%) and *S. flexneri* (12.7%). The rates of resistance among *Shigella* strains were: chloramphenicol 85.7%, ampicillin 76.2%, cefuroxime 71.4%, ceftazidime 71.4%, tetracycline 41.3%, trimethoprim-sulfamethoxazole 11.1%, ciprofloxacin 11.1%, meropenem 11.1%, amikacin 9.5% and ceftriaxone 9.5%.

**Conclusion:** The data of this study indicated that rates of resistance to commonly-used antimicrobial drugs was relatively low among *Salmonella* and *Shigella* isolates in our region. However, high rates of multidrug-resistant *Salmonella* and *Shigella* deserve attention. Continuous monitorization of resistance is necessary for the choice of appropriate empirical antimicrobial drugs in the therapy of *Salmonella* and *Shigella* suspected cases.

**Key words:** *Salmonella* species, *Shigella* species, antimicrobial resistance

Alındığı tarih: 10.04.2012

Kabul tarihi: 20.05.2012

Yazışma adresi: Hüseyin Bilgin, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Konya

e-posta: hubilgin@hotmail.com

## GİRİŞ

Çocukluk çağı akut gastroenteritleri, dünyada görülme sıklığı ve çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında üst solunum yolları enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer alır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık dört milyon çocuk ishal nedeniyle ölmektedir. Bu ülkelerdeki çocukların %15'i henüz üç yaşına gelmeden ishal nedeniyle kaybedilmektedir<sup>(1)</sup>. Ülkemizde de yapılan çalışmalar, beş yaş altındaki çocukların yılda en az bir akut gastroenterit atağı geçirdiğini göstermektedir<sup>(2)</sup>. Çocukluk çağındaki akut gastroenteritlerde enfeksiyon etkeni olarak pek çok enteropatojenle karşılaşılmaktadır. Bunlar arasında bakteriler, virüsler ve parazitler yer alırken, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin yol açtığı akut bakteriyel gastroenteritler önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir.

*Salmonella* serotipleri; gastroenterit, tifo, bakteriyemi, fokal enfeksiyonlar veya yaşam boyu taşıyıcılık gibi geniş bir hastalık spektrumuna yol açabilmektedir. Dünyada her yıl *Salmonella*'ya bağlı 16 milyon tifoid ateş, 1.3 milyon gastroenterit ve üç milyon ölüm görülmektedir<sup>(3)</sup>.

*Shigella* türleri, tropikal ve subtropikal birçok ülkede basilli dizanteri olgularının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. *Shigella* türleri, gelişmekte olan ülkelerde beş yaşın altındaki 3-5 milyon arasındaki çocukta gastroenterit kaynaklı ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir<sup>(4)</sup>.

*Shigella* ile *Salmonella* türleri ciddi sağlık sorunlarına yol açarken, özellikle son yıllarda bu bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarındaki artış önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakterilerin antibiyotiklere direnç durumunun düzenli çalışmalarla takip edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla yürütülmüş çalışmalarda, salmonelloz ve shigelloz tedavisinde sık kullanılan kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin ve trimetoprim-sulfometaksazole karşı direnç oranlarında artma olduğu bildirilmektedir<sup>(5,6)</sup>. Zamanla tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak, yakın zamanda *Salmonella* ve *Shigella* suşlarında üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı da direnç gelişmiş hatta geniş spektrumlu  $\beta$  laktamaz (GSBL) üreten suşlar saptanmaya başlamıştır. Çoklu ilaç direnci ve GSBL nede-

niyle kullanılacak alternatif antibiyotikler azalmış ve özellikle çocuk yaş grubunda, kullanımı tartışmalı olan kinolon grubu antibiyotikler mecburi seçenek haline gelmiştir. Öte yandan bu grup antibiyotiklere karşı da direnç gelişmeye başladığı bilinmektedir<sup>(7,8)</sup>.

Dirençli kökenler ile ortaya çıkan enfeksiyonlarda tekrarlanma sıklığı ve komplikasyonlar ampirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Bu nedenle direnç durumunu periyodik aralıklarla gözden geçirmek faydalı olacaktır. *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonları çocukluk yaş grubunda daha ağır seyretmektedir ve tedavi için antibiyotik seçimi erişkin hastalara göre daha hassas bir durumdur. Bu nedenle çalışmamızda, Konya bölgesinde çocuk yaş grubunda, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin görülme sıklığını tespit etmeyi ve bunların antibiyotiklere direnç durumunu belirlemeyi amaçladık. Elde edeceğimiz veriler ile güncel durumu raporlamayı ve ileride yapılabilecek benzer çalışmalara ışık tutmayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Nisan 2008 ve 31 Mart 2011 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çocuk yaş grubuna ait dışkı örnekleri incelendi. Her hastaya ait tek örnek değerlendirmeye alındı ve 3883 örnek üzerinden çalışma yürütüldü. Laboratuvara gelen örnekler eozin metilen blue (EMB) agar ve salmonella-shigella (SS) agara (Becton Dickinson, GmbH, Heidelberg, Germany) ve zenginleştirme amacıyla selenit F sıvı besiyerine (BBL Selenit F Broth, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) ekildi. Katı vasatlarda bir gece, selenit F besiyerinde sekiz saat uygun koşullarda inkübe edildi. Hem direkt ekilen, hem de selenit F besiyerinden yapılan pasajlarda (EMB ve SS agar) üreyen laktoz negatif bakteri kolonilerini tanımlamak için; konvansiyonel yöntemler (Triple Sugar Iron Agar, Simon Sitrat Agar, Üre Agar ve buyyon besiyerleri; Oxoid, Hampshire, UK) ve tam otomatik bakteri tanımlama sistemi Phoenix 100 (Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) beraber kullanıldı.

Tanımlama sonucunda *Salmonella* olduğu belirlenen mikroorganizmaların serotip tayinleri O ve H antijenlerine (Difco, Sparks, MD, USA) göre yapıldı.

Somatik O antijenleri, anti O serumları ve faktör serumları kullanılarak lam aglütinasyonu ile belirlendi. Kirpik H antijenleri geliştirilmek üzere suşlar birkaç kez Craigie besiyerine pasajlandıktan sonra Gard besiyerine ekildi. Bu besiyerinde H antijenlerinin birinci fazları ve daha sonra birinci faz antijenleri, uygun antiserumlarla nötralize edildikten sonra başka Gard besiyerinde ikinci faz antijenleri belirlendi. Somatik O ve kirpik H antijenleri belirlenen suşlar, Kauffmann-White şemasındaki antijenik formüllerine uygun olarak adlandırıldı<sup>(9,10)</sup>.

Tanımlama sonucunda *Shigella* olduğu belirlenen mikroorganizmaların, tür spesifik anti-serumlar (Difco Shigella Antisera Poly, Sparks, MD, USA) kullanılarak serolojik doğrulaması ve serogruplandırması yapıldı.

*Salmonella* ve *Shigella* türü bakteri tanısı konan suşlar, Kirby -Bauer disk difüzyon yöntemiyle antimikrobik duyarlılık deneyine alındı. Besiyeri olarak Müeller-Hington agar (Oxoid, Hampshire, UK) kullanılırken, antibiyotik duyarlılık testlerinde ampisilin (AMP), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), tetrasiklin (TE), kloramfenikol (C), siprofloksasin (CIP), amikasin (AMK), sefazolin (SEF), sefuroksim (SFU), seftriakson (SFT) ve meropenem (MER) diskleri (Oxoid, UK) kullanıldı. Kalite kontrol amacıyla standart suş olarak *Eshcherichia coli* ATCC 25922 kullanıldı. Duyarlılık plakları 24 saat boyunca 35-37°C'de inkübe edildi. Disklerin etrafında oluşan inhibisyon zonlarının (üreme olmayan alan) çapları milimetre

olarak ölçülerek "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) çizelgesine göre duyarlı veya dirençli olarak değerlendirildi<sup>(11)</sup>.

## BULGULAR

Bakteriyel gastroenterit şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen 3883 gaita örneğinde *Salmonella* türleri için izolasyon oranı %8.4 (326) olarak bulundu. *Salmonella* serotip Enteritidis %52.4, *Salmonella* serotip Typhimurium %43.9, *Salmonella* serotip Gallinarum %2.1, *Salmonella* serotip Paratyphi A %1.5 olarak tespit edildi (Tablo 1).

*Shigella* türleri için izolasyon oranı %3.2 (126) olarak saptandı. *Shigella* suşları arasında en sık rastlanan tür %36.5 oranında *S. boydii* iken bunu %27 oranında *S. dysenteriae*, %23.8 oranında *S. sonnei* ve %12.7 oranında *S. flexneri* takip etti (Tablo 2).

*Salmonella* suşlarının antimikrobik ajanlara direnç paternleri incelendiğinde; AMP'e direncin %62.6 oranıyla en yüksek olduğu, bunu azalan oranlarla C %60.7, SFU %56.4, SFT %49.4, TE%8.3, SXT%3.4, CIP%3.1 ve MER %2.4 takip ettiği gözlemlendi. Bütün *Salmonella* suşlarının AMK ve SEF'e duyarlı olduğu görüldü. *Salmonella* türleri için elde edilen antimikrobik ajanlara direnç oranlarının dağılımları Tablo 3'te özetlendi.

*Shigella* suşlarının antimikrobik ajanlara direnç oranları sırasıyla; C %85.7, AMP %76.2, SFU %71.4,

**Tablo 1. Gaita örneklerinden izole edilen 326 *Salmonella* suşlarının yıllara göre dağılımı.**

Türler	Yıllar				Toplam (n=326)	
	2008	2009	2010	2011	N	%
<i>Salmonella</i> serotip Enteritidis	6	30	73	62	171	52.4
<i>Salmonella</i> serotip Typhimurium	5	26	65	47	143	43.9
<i>Salmonella</i> serotip Gallinarum	-	2	2	3	7	2.1
<i>Salmonella</i> serotip Paratyphi A	-	2	1	2	5	1.5

**Tablo 2. Gaita örneklerinden izole edilen 126 *Shigella* suşlarının yıllara göre dağılımı.**

Türler	Yıllar				Toplam (n=126)	
	2008	2009	2010	2011	N	%
<i>Shigella boydii</i>	2	6	20	18	46	36.5
<i>Shigella dysenteriae</i>	2	6	18	8	34	27
<i>Shigella sonnei</i>		6	14	10	30	23.8
<i>Shigella flexneri</i>		2	8	6	16	12.7

Tablo 3. *Salmonella* türlerinde antibiyotik direnç dağılımı.

	<i>Salmonella</i> serotip Enteritidis (171)		<i>Salmonella</i> serotip Typhimurium (143)		<i>Salmonella</i> serotip Gallinarum (7)		<i>Salmonella</i> serotip Paratyphi A (5)		Toplam 326	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AMP	103	60.2	91	63.6	6	85.7	4	80	204	62.6
SXT	5	2.9	4	2.8	2	28.6	-	-	11	3.4
TE	13	7.6	10	7	3	42.9	1	20	27	8.3
C	111	64.9	79	55.2	5	71.4	3	60	198	60.7
CIP	5	2.9	4	2.8	1	14.3	-	-	10	3.1
SFU	93	54.4	82	57.3	4	57.1	5	100	184	56.4
SFT	79	46.2	75	52.4	3	42.9	4	80	161	49.4
MER	5	2.9	3	2.1	-	-	-	-	8	2.4

Tablo 4. *Shigella* türlerinde antibiyotik direnç dağılımı.

	<i>S. boydii</i> (46)		<i>S. dysenteriae</i> (34)		<i>S. flexneri</i> (16)		<i>S. sonnei</i> (30)		Toplam (126)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AMP	36	78.3	22	64.7	14	87.5	24	80	96	76.2
SXT	2	4.3	6	17.6	6	37.5	-	-	14	11.1
TE	22	47.8	20	58.8	8	50	2	6.7	52	41.3
C	42	91.3	28	82.3	14	87.5	24	80	108	85.7
CIP	2	4.3	6	17.6	6	37.5	-	-	14	11.1
AMK	2	4.3	4	11.8	6	37.5	-	-	12	9.5
SFT	2	4.3	4	11.8	6	37.5	-	-	12	9.5
SFU	26	56.5	20	58.8	16	100	28	93.3	90	71.4
SFZ	26	56.5	20	58.8	16	100	28	93.3	90	71.4
MER	2	4.3	6	17.6	6	37.5	-	-	14	11.1

SFZ %71.4, TE %41.3, SXT %11.1, CIP %11.1, MER %11.1, AMK %9.5 ve SFT %9.5 olarak tespit edildi (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Birçok gelişmekte olan ülke gibi ülkemizde de gastroentestinal enfeksiyonlar temel sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Gastroentestinal enfeksiyonların su, gıda, hijyen, sanitasyonla ilişkili olduğu ve çoğunlukla fekal-oral aktarımla ortaya çıktığı bilinmektedir<sup>(12,13)</sup>. Dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, çocuk yaş grubunda gastroentestinal enfeksiyonlardan %0.4-19.5 oranları arasında *Salmonella* türlerinin sorumlu olduğunu gösterirken, *Shigella* türleri için bu oran %0-12.6 aralığındadır<sup>(14-20)</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0.5-5 *Salmonella* türleri, %0-9.8 *Shigella* türleri etken olarak belirlenmiştir<sup>(14,21)</sup>. Çalışmamızda, bölgemizde üç yıllık süre içinde, gastroenterit nedeniyle başvuran hastalardan alınan örneklerde %8.4 oranında *Salmonella*, %3.2 oranında da *Shigella* tespit edil-

miştir. Bu çalışmada saptanan %8.4'lük görülme oranı ülkemizde çocuk yaş grubunda *Salmonella* türleri için belirlenen en yüksek değerdir. İlerleyen teknoloji ve gıda güvenliği önlemlerine rağmen, *Salmonella* gastroenteritinin bölgemizde bu boyutlara ulaşması; irdelenmesi, yeni çalışmalarla kontrol edilmesi gereken önemli bir husustur. Ülkemizin farklı yerlerinden elde edilecek yeni bilgiler ile ulusal stratejilerin geliştirilmesi, halk sağlığı ve gıda güvenliği ile ilgili yeni prensiplerin tartışılması bir gereksinim olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmamızda *Shigella* türlerinin gastroenterit etiolojisindeki rolü ulusal ve uluslararası verilere paraleldir<sup>(22)</sup>. Dışkı ve diğer atıkların uygun kanalizasyon sistemlerine atılması, içme ve kullanma sularının temiz ve denetimli olması, yiyecek ve içeceklerin sağlık koşullarına uygun hazırlanması ve portörlerin tespit edilerek tedavi edilmesi gibi tedbirlerin alınmasıyla *Shigella* kaynaklı enfeksiyonların azalması beklenmektedir. Diğer taraftan, gelişen dünyaya ve düzelen şartlara rağmen, bu türlerin halen önemini koruması ve yıllar içerisinde yapılan çalışmalarda

azalma göstermemesi arzulanmayan bir durumdur. Çalışmamızdaki yeni veriler de bunu teyit etmiştir.

Çalışmamızda, *Salmonella* serotip Enteritidis %52.4, *Salmonelle* serotip Typhimurium %43.9, *Salmonella* serotip Gallinarum %2.1, *Salmonella* serotip Paratyphi A %5 oranlarında tespit edildi. *Salmonella* serotip Enteritidis ve *Salmonelle* serotip Typhimurium ülkemizde ve dünya genelinde de en sık izole edilen tiplerdir <sup>(21)</sup>.

*Shigella* için en yüksek oranda belirlendiğimiz tür %36.5 oranında *S. boydii* iken, bunu %27 oranında *S. dysenteriae*, %23.8 oranında *S. sonnei* ve %12.7 oranında *S. flexneri* takip etmiştir. Alıcı ve ark. <sup>(23)</sup> 2006 yılında ve Pullukçu ark. <sup>(24)</sup> 2007 yılında rapor ettiği ulusal çalışmalarda *S. sonnei* yüksek oranda ilk sırada yer alırken onu *S. flexneri* izlemiştir ve *S. boydii* bu literatürlerde %0.9-16 oranlarında en az tespit edilen köken olmuştur. Çelik ve ark. <sup>(25)</sup> 2002-2011 yılları arasında yaptığı çalışmada %54 oranında *S. sonnei*, %32 oranında *S. flexneri*, %13 oranında *S. boydii* ve %1 oranında *S. dysenteriae* tespit etmiştir. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda da *S. boydii* en az belirlenen köken olarak rapor edilmiştir <sup>(26,27)</sup>. Daha çok Güneydoğu Asya ve özellikle Hindistan'da endemik olan *S. boydii*'nin çalışmamızda en sık belirlenen köken olması ilginçtir. *Shigella* türlerinin ve özellikle *S. boydii*'nin *Escherichia coli* ile olan genetik ve antijenik benzerlikleri çalışmamızda tanısal interferans için sorgulanması gereken bir durum olarak değerlendirilmiştir <sup>(28)</sup>.

Non tifoidal salmonelloz (NTS) tedavisinde hastalığın kliniğine göre ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, karbapenemler ve kinolonlar kullanılmaktadır. Ancak, yıllar içinde bölgesel farklar göstermekle birlikte tüm antibiyotik gruplarına karşı direnç gelişmiştir. Afrika, Asya ve Güney Amerika'dan %50'nin üzerinde kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol ve ampisilin direnci bildirilmektedir <sup>(29)</sup>. NTS'ler 1980'lerde antibiyotiklere karşı duyarlı mikroorganizmalar iken, 1990'larda ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci giderek artmış daha sonra da çoklu ilaç direnci ortaya çıkmıştır. *Salmonelle* serotip Typhimurium definitif faj tip 104'ün kromozomal direnç taşımasıyla streptomisin ve tetrasikline karşı olan duyarlılık da kaybolmuş, daha sonra da floroki-

nolon direnci ortaya çıkmıştır <sup>(30)</sup>. Beta laktamaz üreten suşlarla, üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımına girmesinden sonra karşılaşmıştır.

Romanya'dan Miriagou ve ark. <sup>(31)</sup> sefalosporinaz üreten *Salmonelle* serotip Typhimurium suşları bildirmektedir. Suudi Arabistan'da 1999-2002 yıllarına ait dışkı örneğinden izole edilmiş 524 NTS izolatında %22.9 ampisilin, %8.5 trimetoprim-sulfametoksazol, %9.9 nalidiksik asit, %2.3 siprofloksasin direnci belirlenmiştir <sup>(32)</sup>. Belçika'da 2000-2002 yıllarına ait 1756 NTS izolatında ampisilin, nalidiksik asit, tetrasiklin ve streptomisin direnci sırasıyla %81.5, %58, %76.1 ve %76.1 oranında bulunmuştur <sup>(33)</sup>. Ashtiani ve ark. <sup>(34)</sup> elde ettikleri 700 *Salmonella* izolatında %72.7 ampisilin, %39.2 trimetoprim-sulfametoksazol, %23.4 seftazidim, %12.8 siprofloksasin, %12.7 seftriakson, %11.4 gentamisin, %9.2 amikasin direnci tespit etmiştir. Samsun'dan Günaydın ve ark. <sup>(35)</sup> %82, İzmir'den Serdaroğlu ve ark. <sup>(36)</sup> %40 oranında sefotaksim direnci bildirmektedir. Şenses ve ark.'nın <sup>(37)</sup> yaptıkları çalışmada %48 ampisilin, %33.3 tetrasiklin, %9.5 amikasin, %4.8 seftazidim, sefotaksim, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisin direnci gözlenmiştir. Baysallar ve ark.'nın <sup>(38)</sup> 1993-1994 yıllarına ait 97 *Salmonella* izolatı ile yaptığı bir çalışmada %83.5 tetrasiklin, %48.4 ampisilin, %36 trimetoprim-sulfametoksazol, %32 amikasin, %29.5 kloramfenikol, %15.4 seftazidim, %11.3 sefotaksim, %8 gentamisin, %4 siprofloksasin direnci bulunmuştur. İmipenem ve nalidiksik asit direnci görülmemiştir. Kayseri'den Eşel ve ark. <sup>(39)</sup> NTS üremesi olan izolatlarda %68 ampisilin, %62 kloramfenikol, %9 nalidiksik asit direnci saptarken, seftriakson, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol direncine rastlamamıştır. Araştırmamızda toplam 326 NTS suşunda %62.6 ampisilin, %3.4 trimetoprim-sulfametoksazol, %8.3 tetrasiklin, %60.7 kloramfenikol, %3.1 siprofloksasin, %56.4 sefuroksim, %49.4 seftriakson ve %2.4 meropenem direnci saptanmıştır. Araştırmamızda amikasin ve sefazolin direnci görülmemiştir.

*Shigelloz* düşünülen hastalara dışkı kültürünün sonucu çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Yapılan birçok çalışmada ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotik çeşitlerine bağlı olarak enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların ve dirençlerinin farklılıklar gösterdiği görülmektedir.

Shigeloz tedavisinde ilk olarak tetrasiklin ve sülfonamidlerle başlayan ampirik tedaviler, gelişen direnç nedeniyle artık seçenек olmaktan çıkmıştır. Ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı gelişen direnç plazmid aracılı olup, bakteriler arasında çok kolay geçiş gösterebilmektedir. Yurtdışından yapılan yayınlarda, shigeloz tedavisinde kullanılan ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazole direnç gelişiminin giderek arttığı bildirilmektedir.

Bangladeş'ten yapılan bir çalışmada 16 000 *Shigella* suşunun antibiyogramı yapılmış ve ampisilin direncinin %13'ten %58'e, trimetoprim-sulfametoksazol direncinin %23'ten %44'e çıktığı gösterilmiştir. Bu durumda nalidiksik asit tedaviye girmiş, ancak başlangıçta %0.8 olan direnç, beş yıl içinde %20'ye çıkmıştır<sup>(40)</sup>. Hindistan'dan Dutta ve ark.<sup>(8)</sup> 166 *Shigella* suşunda %67 ampisilin, %90 trimetoprim-sulfametoksazol, %46 kloramfenikol, %90 tetrasiklin ve %29 nalidiksik asit direnci bulmuştur. Siprofloksasin direnciyle karşılaşmamıştır<sup>(8)</sup>. Pullukçu ve ark.'nın<sup>(24)</sup> yaptığı çalışmada %12 kloramfenikol, %24 ampisilin, %69 trimetoprim-sulfametoksazol direnci görülmüştür, ancak siprofloksasin ve sefotaksim direncine rastlanmamıştır. Haznedaroğlu ve ark.<sup>(41)</sup> tarafından yapılan çalışmada %68.3 tetrasiklin, %49.4 ampisilin, %48.1 trimetoprim-sulfametoksazol, %31.7 kloramfenikol, %30.4 sulbaktam/ampisilin, %1.3 gentamisin direnci saptanmıştır. Türkiye'de Altun ve ark.<sup>(42)</sup> tarafından 1999-2010 yılları arasında izole edilen 605 *Shigella* izolatında antibiyotik direnç profili incelenmiştir. Bu izolatlarda %24.3 ampisilin, %74.2 trimetoprim-sulfametoksazol, %3.6 sefotaksim, %4.6 nalidiksik asit direnci tespit edilmiş, ancak siprofloksasin direnciyle karşılaşmamıştır. Çiftçi ve ark.<sup>(43)</sup> tarafından yapılan çalışmada %63.7 ampisilin, %23.3 trimetoprim-sulfametoksazol, %12.3 tetrasiklin, %8.9 kloramfenikol ve %4 siprofloksasin direnci tespit edilmiştir. Çelik ve ark.<sup>(25)</sup> izole ettikleri *Shigella* suşlarında %72 trimetoprim-sulfametoksazol, %39 ampisilin, %2 sefotaksim ve %4 siprofloksasin direnci tespit etmiştir. Çalışmamızda izole edilen 126 *Shigella* suşunda %76.1 ampisilin, %11.1 trimetoprim-sulfametoksazol, %41.2 tetrasiklin, %85.7 kloramfenikol, %11.1 siprofloksasin, %9.5 amikasin, %9.5 seftriakson, %71.4 sefuroksim, %71.4 sefazolin ve %11.1 meropenem direnci saptanmıştır.

Dünya çapında elde edilen değerler analiz edildiğinde, antibiyotik dirençlerindeki coğrafi farklılıkların ülkeler ve hatta ülkelerin değişik bölgelerindeki antibiyotik reçetelendirme alışkanlıkları ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda serotiplerin görülme sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları yıllar içinde değişiklik göstermektedir. Yerel direnç şekillerinin belirlenmesi, yıllar içindeki değişikliklerin saptanması, bölgede çalışan hekimlere bildirilmesi ve tedavi protokollerinin buna göre düzenlenmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızın ileride yapılacak çalışmalara karşılaştırma ve epidemiyolojik verilerin belirlenmesi açısından ışık tutacağına inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Mitchell DK, Pickering LK. Gastroenteritis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, eds. *Krugman Infectious Diseases of Children*. 10th ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998:116-39.
2. Ergöçmen BA. Anne ve çocuk sağlığı, ishalin yaygınlığı ve tedavisi. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye, Ekim 1999:117-21.
3. Şireli UT. *Salmonella* enfeksiyonlarına genel bakış ve yasal uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2010; 1:114-20.
4. Urvashi, Saxena S, Dutta R. Antimicrobial resistance pattern of *Shigella* species over five years at a tertiary-care teaching hospital in North India. *J Health Popul Nutr* 2011; 29:292-5. <http://dx.doi.org/10.3329/jhpn.v29i3.7878> PMID:21766566 PMCID:3131131
5. Aysev AD, Guriz 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. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540152029873> PMID:11450860
6. Aysev AD, Guriz H. Drug resistance of *Shigella* strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:351-3. <http://dx.doi.org/10.1080/00365549850160620>
7. Ang-Küçüker M, Tolun V, Helmuth R, et al. Phage types, antibiotic susceptibilities and plasmid profiles of *Salmonella* typhimurium and *Salmonella enteritidis* strains in Istanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:593-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00132.x> PMID:11168062
8. Dutta S, Rajendran K, Roy S, et al. Shifting serotypes, plasmid profile analysis and antimicrobial resistance pattern of *Shigella* strains isolated from Kolkata, India during 1995-2000. *Epidemiol Infect* 2002; 129:235-43. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268802007240> PMID:12403099 PMCID:2869882
9. Le Minor L, Rohde R. Guidelines for the preparation of *Salmonella* antisera. Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, 1989:1-67.
10. Le Minor L. *Salmonella* lignieres. In: Krieg NR, ed. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Volume 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984:427-58.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement, M100-S18. Wayne PA: CLSI, 2008.
12. Huttly SR, Morris SS, Pisani V. Prevention of diarrhea in young children in developing countries. *Bull World Health Organ* 1997; 75:163-74. PMID:9185369 PMCID:2486931
13. Curtis V, Cairncross S, Yonli R. Domestic hygiene and diarrhea pinpointing the problem. *Trop Med Int Health* 2000; 5:22-32.

- http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3156.2000.00512.x  
PMid:10672202
14. **Ateş-Yılmaz A, Tuğrul HM.** Edirne'de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Infeks Derg* 2005; 19:53-9.
  15. **Taş E, Ardıç N.** Akut gastroenteritli olgularda termofilik *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 ve rotavirus sıklığı. *Klinik Derg* 2004; 17:186-90.
  16. **Chen SM, Ni YH, Chen HL, Chang MH.** Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:964-70.  
http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60280-1
  17. **De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al.** Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001; 154:666-74.  
http://dx.doi.org/10.1093/aje/154.7.666  
PMid:11581101
  18. **Gascón J, Vargas M, Schellenberg D, et al.** Diarrhea in children under five years of age from Ifakara, Tanzania: a case-control study. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4459-62.  
PMid:11101580 PMCid:87621
  19. **Öngen B.** Türkiye'de ishal etkenleri. *Ankem Derg* 2006; 20 (Ek 2):E122-34.
  20. **Orrett FA.** Prevalence of *Shigella* serogroups and their antimicrobial resistance patterns in Southern Trinidad. *J Health Popul Nutr* 2008; 26:456-62.  
PMid:19069625 PMCid:2740689
  21. **İnce E.** Tez çalışması: Çocukluk çağı akut gastroenteritlerinde *Salmonella* ve *Shigella* sıklığı, antibiyotik direnci ve serotiplendirme. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 2003.08.09.092, Ankara 2003.
  22. **Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AO.** Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. *Ankem Derg* 2009; 23:59-65.
  23. **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; 40:9-14.  
PMid:16775951
  24. **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; 21:137-41.
  25. **Çelik C, Güzel MG, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı MZ.** 2002-2011 yılları arasında dışkı örneklerinden izole edilen *Shigella* türleri ve antibiyotiklere direnç dağılımları. *Ankem Derg* 2012; 26:143-7.
  26. **Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP and Shigella Study Group.** Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101:245-50.  
http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000300003  
PMid:16862316
  27. **Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G.** A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:85-90.  
http://dx.doi.org/10.1023/A:1022528205793  
PMid:12705628
  28. **Yang F, Yang J, Zhang X, et al.** Genome dynamics and diversity of *Shigella* species, the etiologic agents of bacillary dysentery. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:6445-58.  
http://dx.doi.org/10.1093/nar/gki954  
PMid:16275786 PMCid:1278947
  29. **Miller SI, Pegues DA.** *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill- Livingstone 2000:2344-63.
  30. **Cleary TG.** *Salmonella* Species. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd edition, Philadelphia: Churchill- Livingstone, 2003: 830-5.
  31. **Miriagou V, Filip R, Coman G, Tzouveleakis LS.** Expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains in Romania. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4334-6.  
http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.11.4334-4336.2002  
PMid:12409424 PMCid:139699
  32. **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; 24:332-6.  
PMid:15573842
  33. **Wybot I, Wildemaue 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; 59:152-60.  
PMid:15462512
  34. **Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Kashi L.** Trends in antimicrobial resistance of fecal *Shigella* and *Salmonella* isolates in Tehran, Iran. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52:52-5.  
http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.44964  
PMid:19136781
  35. **Günaydın M, Saniç A, Leblebicioğlu H, Pirinççiler M.** Gaita örneklerinden izole edilen *Salmonella* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı. *Mikrobiyol Bült* 1994; 28:352-6.
  36. **Serdaroğlu E, Ersoy B, Atlıhan F, Aydoğan A, Serçin B.** *Salmonella* infeksiyonlu 127 olgunun değerlendirilmesi. *Infeks Derg* 1996; 10:333-6.
  37. **Şenses Z, Baysallar M, Aydoğan H, Güçlü AÜ, Doğançlı L.** Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik dirençleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49:141-6.
  38. **Baysallar M, Küçükkaarslan A, Albay A, Başustaoğlu AC, Gün H.** Dışkı ve kan örneklerinden izole edilen *Salmonella* serotiplerinin insidansı ve çoklu antibiyotik direnci. *Klinik Dergisi* 1995; 8:32-5.
  39. **Eşel D, Telli M, Sümerken B, Karaca N, Aygen B.** Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Salmonella* spp. in Kayseri. *Infeks Derg* 2002; 16:335-7.
  40. **Bennish ML, Salam MA, Hossain MA et al.** Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1055-60.  
http://dx.doi.org/10.1093/clinids/14.5.1055
  41. **Haznedaroğlu T, Baysallar M, Küçükkaarslan A, Gün H.** Akut diareli olgulardan izole edilen *Shigella* türlerinin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Gaziantep Üniv Tıp Fak Derg* 1993; 4:172-80.
  42. **Altun B, Gür D.** Hacettepe üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde 1999-2010 yılları arasında dışkı örneklerinden izole edilen *Shigella* türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bült* 2011; 45:609-16.  
PMid:22090291
  43. **Çiftçi İH, Aktepe OC, Altındış M, Çetinkaya Z, Aşık G, Çalıskan K.** *Shigella* türlerinde antimikrobiyal direnç değişimi: sekiz yıllık izlem. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40:125-30.