

1999-2006 YILLARI ARASINDA DIŞKI KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN 439 SHIGELLA KÖKENİNİN TÜR DAĞILIMI VE ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ DURUMLARI

Hüsnü PULLUKÇU*, Şöhret AYDEMİR**, Oğuz Reşat SİPAHİ*, Tansu YAMAZHAN*,
Alper TÜNGER**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR
**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR

ÖZET

Shigella türleri tüm dünyada en sık gastroenterit etkenleri arasındadır. Dirençli kökenler ile ortaya çıkan infeksiyonlarda tekrarlama sıklığı ve komplikasyonlar, empirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Bu çalışmada bakteriyoloji laboratuvarımıza 1999-2006 yılları arasında gönderilmiş ve *Shigella* kökenleri üremiş dışkı örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İzole edilen 439 adet *Shigella* kökenininin 16'sı *S.boydii* (% 4), 19'u *S.dysenteriae* (% 4), 108'i *S.flexneri* (% 25) ve 296'sı *S.sonnei* (% 67)'dir. Trimetoprim/sülfametoksazol, ampisilin ve kloramfenikole direnç oranları sırasıyla % 69, % 24 ve % 12 olarak saptanmıştır. Siprofloksasin ve sefotaksime direnç saptanmamıştır. Bölgemizde ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazolün empirik tedavideki rollerini kaybettikleri görülmüştür. Bununla birlikte izole edilen kökenlerde siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç görülmemesi oldukça sevindiricidir.

Anahtar sözcükler: dışkı kültürü, direnç, gastroenterit, *Shigella*

SUMMARY

Species Distribution and Antibacterial Resistance Patterns of 439 *Shigella* spp. Strains Isolated from Stool Cultures Between 1999-2006

Shigella species are among the most common gastroenteritis agents worldwide. Relapses and complications in infections with resistant strains increase the importance of appropriate antibiotic selection in treatment. In this study results of all stool cultures yielding *Shigella* performed in our hospital's bacteriology laboratory between 1999 and 2006 were investigated retrospectively. Of 439 *Shigella* strains 16 (4 %) were *S.boydii*, 19 (4 %) *S.dysenteriae*, 108 (25 %) *S.flexneri* and 296 (67 %) *S.sonnei*. Rates of resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole, ampicillin and chloramphenicol were 69 %, 24 % and 12 %, respectively. Resistance to ciprofloxacin and cefotaxime was not detected. As a result, it was seen that in our region ampicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole lost their roles in the empirical treatment. By the way it is pleasing that no resistance was detected to ciprofloxacin and cefotaxime.

Keywords: gastroenteritis, resistance, *Shigella*, stool culture

GİRİŐ

Shigella türleri dünyanın her tarafında endemiktir. Gelişmekte olan ülkelerde yılda yaklaşık 163 milyon olgu, endüstrileşmiş ülkelerde

ise 1.5 milyon olgu görülmektedir⁽¹¹⁾. Şigelloza bağlı yılda yaklaşık olarak 1.1 milyon ölüm görülmektedir⁽¹¹⁾.

Kanlı ishal, Dünya Sağlık Örgütü'nün ishal kontrol programı (Diarrheal Diseases Control

Yazışma adresi: Hüsnü Pullukçu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR
Tel.: (0232) 390 45 10
e-posta: husnup@yahoo.com

Alındığı tarih: 15.06.2007, revizyon kabulü:19.07.2007

*22.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No:61 (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)

Program of The World Health Organization) tarafından antibiyotik kullanımını gerektiren sınırlı endikasyonlardan birisidir⁽¹⁴⁾. Etkin tedavi ile bulaşın azalması, hastalığın seyrinin kısılması, şiddetinin azalması ve ölümcül komplikasyonların önlenmesi mümkündür⁽¹²⁾. Bununla birlikte *Shigella* türlerinin antibiyotiklere kolayca direnç geliştirebilmesi mümkündür⁽¹⁵⁾. İlk tercih edilen antibiyotikler arasında bulunan trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMX) ve ampisiline artan direnç nedeniyle yeni tedavi protokolleri gündeme gelmeye başlamıştır. Dirençli kökenler ile ortaya çıkan infeksiyonlarda tekrarlama sıklığı ve komplikasyonlar empirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini artırmaktadır. Bu nedenle direnç durumunu periyodik aralıklarla gözden geçirmek faydalı olacaktır.

Bu çalışmada hastanemizde 1999 yılından 2006 yılı sonuna kadar dışkı kültürlerinden izole edilen *Shigella* cinsi bakterilerin serotiplerinin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen dışkı örnekleri EMB (Eozine Metilen Blue) agar, GN buyyonu besiyerine ve hektoen enterik besiyerine ekildikten sonra 35-37°C'de enkübe edilmiştir. Dört-altı saat sonra GN buyyonundan hektoen enterik agara subkültürler yapılmış ve 35-37°C'de 18-24 saat enkübe edilmiştir. Elde edilen subkültürlerdeki laktoz olumsuz koloniler, *Shigella* türleri açısından konvansiyonel biyokimyasal testler ve lam aglutinasyon testi (*Shigella* antisera, Denka, Seiken

Co. Ltd, Tokyo) uygulanarak identifiye edilmiştir. Üreyen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk diffüzyon testi ile belirlenmiştir⁽⁵⁾. CLSI önerilerine uygun olarak TMP-SMX 1.25/23.75 µg, ampisilin 10 µg ve siprofloksasin 5 µg (Oxoid, İngiltere) diskleri kullanılmıştır. Diğer antibiyotik diskleri (kloramfenikol 30 µg, sefotaksim 30 µg, Oxoid, İngiltere) Türkiye'deki direnç oranları göz önünde bulundurularak duyarlılık testlerine eklenmiştir. Kontrol kökeni olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

1999-2006 yılları arasında laboratuvar verilerimiz retrospektif olarak taranarak sonuçlar Microsoft Excell programına kaydedilmiştir. Aynı hastadan aynı kökene ait kültürlerden sadece biri çalışmaya dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için ki-kare testi uygulanmıştır. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1999-2006 yıllarında çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilmiş olan 26137 dışkı örneği (yıllara göre gönderilen örnek sayısı 1999:2343, 2000:2842, 2001:3505, 2002:3675, 2003:3357, 2004:3291, 2005:3521, 2006:3603'tür) kültüründe toplam 439 adet *Shigella* kökeni üremiştir. Bu kökenlerin dağılımı şöyledir: 16 *S.boydii* (% 4), 19 *S.dysenteriae* (% 4), 108 *S.flexneri* (% 25), 296 *S.sonnei* (% 67). Yıllara göre izole edilen köken sayısı tablo 1'de, tüm kökenlerin ampisilin, kloramfenikol, siprofloksasin, TMP-SMX ve sefotaksime duyarlılıkları tablo 2'de gösterilmiştir. TMP-SMX direnci oldukça yüksektir (% 69). Bunu ampisilin ve kloramfenikol direnci takip etmektedir (sırasıyla % 24 ve % 12). Siprofloksasin ve sefotaksime direnç saptanmamıştır. Ampisi-

Tablo 1: İzole edilen *Shigella* kökenlerinin yıllara dağılımı.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Toplam (%)
<i>S.sonnei</i>	15	28	119	66	16	21	25	6	296 (67)
<i>S.flexneri</i>	12	12	15	28	14	7	13	7	108 (25)
<i>S.dysenteriae</i>	1	2	1	5	5	3	1	1	19 (4)
<i>S.boydii</i>	0	2	0	1	2	8	1	2	16 (4)
Toplam	28	44	135	100	37	39	40	16	439

Tablo 2: İzole edilen *Shigella* kökenlerinde yıllara göre çeşitli antibiyotiklere direnç [dirençli köken sayısı n(%)].

	1999 n=28	2000 n=44	2001 n=135	2002 n=100	2003 n=37	2004 n=39	2005 n=40	2006 n=16	Toplam n=439
Ampisilin	11 (39)	17 (39)	26 (19)	22 (22)	11 (30)	6 (15)	8 (20)	3 (19)	104 (24)
Kloramfenikol	5 (18)	7 (16)	11 (8)	16 (16)	7 (19)	4 (10)	4 (10)	0	54 (12)
TMP-SMX	15 (54)	30 (68)	117 (87)	57 (57)	19 (51)	28 (72)	26 (72)	12 (75)	304 (69)
Siprofloksasin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sefotaksim	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 3: *S.sonnei* kökenlerinde yıllara göre ampisilin, kloramfenikol ve TMP-SMX'e direnç (%).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Toplam
Ampisilin	13	18	11	3	0	5	4	0	8
Kloramfenikol	0	4	1	2	0	0	0	0	1
TMP-SMX	80	86	93	68	63	95	80	100	84

Tablo 4: *Shigella* kökenlerinde çoklu ilaç* dirençli köken sayısının yıllara göre dağılımı.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Toplam
<i>S.sonnei</i>	1	4	9	2	0	0	0	0	16
<i>S.flexneri</i>	8	10	10	15	7	4	8	2	64
<i>S.dysenteriae</i>	0	1	1	2	2	0	0	0	6
<i>S.boydii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	9	15	20	19	9	4	8	2	86

*Ampisilin, kloramfenikol, TMP-SMX'ten ikisine veya üçüne birden dirençli kökenler.

lin ile kloramfenikol, ampisilin ile TMP-SMX, kloramfenikol ve TMP-SMX toplam direnç oranları açısından birbiriyle karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Yıllara göre direnç oranları birbiriyle karşılaştırıldığında sadece TMP-SMX direncinde 2001 ile 2002 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). 1999-2002 ile 2003-2006 periyotları birbiriyle karşılaştırıldığında sadece TMP-SMX direncinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (1999-2002'de % 72, 2003-2006'da % 64, $p<0.05$). *S.sonnei* ve *S.flexneri* kökenleri çalışma grubunun büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu kökenlerin ayrı bir grup olarak direnç oranları incelendiğinde: *S.sonnei* kökenlerinde TMP-SMX'e % 84, ampisiline % 8, kloramfenikole % 1 direnç; *S.flexneri* kökenlerinde ise TMP-SMX'e % 42, ampisiline % 65, kloramfenikole % 44 direnç görülmektedir. *S.sonnei* kökenlerinin yıllara göre direnç oranları tablo 3'de gösterilmiştir.

Ampisilin, kloramfenikol, TMP-SMX'ten ikisine veya üçüne birden dirençli 86 köken saptanmıştır. Çoklu ilaç direnci bulunan kökenlerin yıllara göre dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız Türkiye'de yapılmış en geniş köken sayısına sahip çalışmalardan biridir. Hastanemizde 1999-2006 yılları arasında toplam 439 *Shigella* kökeni izole edilmiştir. Sıklık sırası *S.sonnei* % 67, *S.flexneri* % 25, *S.dysenteriae* % 4, *S.boydii* % 4 olarak görülmektedir. Yıllar içerisindeki dağılıma bakıldığında 2006 yılı dışında tüm yıllarda *S.sonnei*'nin izolasyon oranı en yüksektir. 1999-2000 yıllarında bu oran % 50 civarında iken 2001 de % 88'e çıkmıştır. Daha sonra tekrar % 40-50 arasında seyretmeye devam etmiştir. 2006 yılına bakıldığında ise, köken sayısı az olmakla birlikte, *S.sonnei* ve *S.flexneri*'nin

Shigella kökenleri arasındaki payı yaklaşık olarak aynıdır. Ülkemizde son yıllarda yapılmış diğer çalışmalara bakıldığında yine *S.sonnei*'nin en sık rastlanan *Shigella* türü olduğu görülmektedir^(2,9). Yurt dışında yapılan çalışmalarda da *S.sonnei* ve *S.flexneri*'nin en sık izole edilen kökenler olduğu bildirilmektedir^(10,13). Öte yandan bölgemizde yer alan bazı ülkelerde *S.flexneri*'nin daha sık izole edildiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır⁽⁷⁾.

Çalışmamızda siprofloksasine ve sefotaksime karşı direnç saptanmamıştır. Benzer şekilde bölgemizde yapılan bir çalışmada Gündüz ve ark.⁽⁶⁾ sefotaksime dirençli köken bildirmişlerdir. Yine 1998 yılında Birengel ve ark.⁽³⁾'ün çalışmasında seftriaksona direnç gözlenmemiştir. Bununla birlikte Ankara'da yapılan bir çalışmada Özmert ve ark.⁽⁹⁾ 1995-2002 yılları arasında toplam 142 *Shigella* kökeninde % 1.1 seftriakson direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli kökenlerin tümü *S.sonnei*'dir (91 kökenden 2'si dirençlidir). Özkalp⁽⁸⁾ de 2000 yılında yayımlanan çalışmasında 92 *Shigella* kökeninin 5'inde (% 5.4) seftriaksona karşı direnç olduğunu belirtmiştir. Yukarıdaki çalışmalarda siprofloksasine direnç bildirilmemiştir. Sadece Birengel ve ark.⁽³⁾'ün çalışmasında bir *S.flexneri* kökeninde siprofloksasin direnci bildirilmiştir.

Kloramfenikol son yıllarda yan etkileri nedeniyle kullanımı azalmış olmakla birlikte uzun yıllardır kullanımda olan bir antibiyotiktir. Çalışmamızda kloramfenikole karşı % 12 direnç gözlenmiştir. Ülkemizde yapılmış olan çeşitli çalışmalarda bu antibiyotiğe direnç oranları % 20-40 civarındadır^(3,4,6,8,9). Ağel ve ark.⁽¹⁾ 1999 yılında 26 *Shigella* kökeninde % 54, Yazgı ve ark.⁽¹⁶⁾ da 2001 yılında 32 kökende % 81 gibi yüksek oranlar bildirmişlerdir. Geçmiş yıllardaki çalışmalardaki yüksek oranlar bölgesel farklılıktan ve o dönemde kloramfenikolün kullanımının daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak bu durumun karşılaştırılabilmesi için daha fazla sayıda kökenle yapılmış çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda ampisilin ve TMP-SMX'e yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Ampisilin için direnç oranları

% 41-78 arasındadır^(1,3,4,8,16). Bununla birlikte fazla köken sayısı olan çalışmalarda, bu çalışmadaki % 24 oranına benzer şekilde, Özmert ve ark.⁽⁹⁾ % 22.6, Alıcı ve ark.⁽²⁾ % 19.1 oranında ampisilin direnci bildirmişlerdir. Yine bölgemizden yapılan başka bir çalışmada % 34 ampisilin direnci olduğu görülmektedir⁽⁶⁾. TMP-SMX direnci ise daha ciddi boyutlardadır. Özellikle 2001 yılında direnç oranı % 87'ye kadar çıkmıştır. Bu durumun oluşmasında, belirtilen yılda izole edilen *S.sonnei* kökenlerinin grubun büyük çoğunluğunu oluşturması ve bu kökenlerin TMP-SMX'e karşı olan yüksek direnç oranları etkili olmuş olabilir (Tablo 3). 1999-2002 ile 2003-2006 periyotları arasındaki direnç oranları da istatistiksel olarak anlamlıdır. TMP-SMX kullanımının son yıllarda özellikle azalmış olması ve kısıtlı endikasyonlara kaymış olması bu direnç oranındaki azalmada etkili olmuş olabilir. Yine TMP-SMX'e yüksek oranda direnç gösteren *S.sonnei* kökenlerinin son yıllarda izole edilen *Shigella* kökenleri içindeki oranlarının azalması bu ajana karşı direnç oranında azalmaya yol açmış olabilir. Çalışmamızdaki direnç oranına (toplamda % 69) benzer şekilde ülkemizde son yıllarda yapılmış olan çalışmalardaki TMP-SMX direnci % 70-87.5 arasındadır^(2,4,9,16). Yurt dışından bildirilen çalışmalarda da yine % 90 gibi yüksek oranlar bulunmaktadır^(10,13).

Sonuç olarak gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan ülkemizde, kanlı ishaller halen ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu tablonun oluşmasına neden olan etkenler arasında *Shigella* türleri ilk sıralarda bulunmaktadır. Tedavilerin büyük bir kısmının empirik olarak başladığı göz önünde bulundurulursa bu patojenlerin direnç durumlarının belli periyotlarla takip edilmesi faydalı olacaktır. Bölgemizde TMP-SMX'in ve bunu takiben ampisilin'in şigelozun empirik tedavisinde rollerini kaybettikleri görülmektedir. Bununla birlikte izole edilen kökenlerde siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç görülmemesi oldukça sevindiricidir.

KAYNAKLAR

1. Ağel HE, Durmaz B, Refik M, Aşgın N: Dışkı

- kültürlerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antibiyotik direnç durumları, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1999;6(4):313-6.
2. Alıcı O, Açıkgöz ZC, Gamberzade S, Göçer S, Karahocagil MK: Antibiotic resistance rates of *Shigella* species isolated from stool cultures in the years 1999-2003, Mikrobiyol Bült 2006;40(1-2):9-14.
 3. Birengel S, Kurt H, Boşça A, Erdem B, Tekeli E: *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1998;12(4):471-6.
 4. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Sözen TH: 1997-1999 yıllarında dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının ampicilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol ve siprofloksasine karşı duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2004;18(1):65-8.
 5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 15th Information Supplement, Document M100-A15, CLSI, Wayne, Pa (2005).
 6. Gündüz T, Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakaloğlu B: Manisa bölgesinde soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):216-9.
 7. 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(1):85-90.
 8. Özkalp B: *Shigella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılık durumu, İnfeksiyon Derg 2000;14(4):515-7.
 9. Özmert EN, Göktürk B, Yurdakök K, Yalçın SS, Gür D: *Shigella* antibiotic resistance in central Turkey: comparison of the years 1987-1994 and 1995-2002, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40(3):359-62.
 10. Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP, *Shigella* Study Group: Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp. from Brazil, Mem Inst Oswaldo Cruz 2006;101(3):245-50.
 11. Penatti MP, Hollanda LM, Nakazato G et al: Epidemiological characterization of resistance and PCR typing of *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* strains isolated from bacillary dysentery cases in Southeast Brazil, Braz J Med Biol Res 2007;40(2):249-58.
 12. Salam MA, Bennish ML: Antimicrobial therapy for shigellosis, Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 4):S332-41.
 13. Talukder KA, Islam Z, Dutta DK et al: Antibiotic resistance and genetic diversity of *Shigella sonnei* isolated from patients with diarrhoea between 1999 and 2003 in Bangladesh, J Med Microbiol 2006;55(9):1257-63.
 14. World Health Organization: The treatment and prevention of acute diarrhoea: Practical guidelines, WHO, Geneva (1989).
 15. World Health Organization: Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera, and campylobacteriosis, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.8
 16. Yazgı H, Ertek M, Erol S, Aktaş O: Erzurum yöresinde izole edilen *Shigella* türleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001;31(3-4):169-73.