

DIŞKI KÜLTÜRLERİNDEN 1999-2003 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN SHIGELLA TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI[§]

ANTIBIOTIC RESISTANCE RATES OF *SHIGELLA* SPECIES ISOLATED FROM
STOOL CULTURES IN THE YEARS 1999-2003

Özlem ALICI*, Z. Cibali AÇIKGÖZ**, Şöhret GAMBERZADE***
Safiye GÖÇER****, M.Kasım KARAHOCAGİL*****

ÖZET: Bu çalışmada 1999-2003 yılları arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 5396 adet dışkı kültüründen klasik yöntemlerle izole edilen ve tanımlanan 115 *Shigella* suşunun tür dağılımı, mevsimsel izolasyon sıklıkları ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. İzolatların 96'sı (%83.5) *S.sonnei*, 15'i (%13) *S.flexneri*, 3'ü (%2.6) *S.dysenteriae*, 1'i (%1.9) *S.boydii* olarak tanımlanmıştır. Kümülatif olarak en yüksek izolasyon oranlarının yaz ve sonbahar aylarında, özellikle Ağustos, Eylül ve Ekim'de (sırasıyla, % 24, % 40, % 17) olduğu belirlenmiştir. Antibiyotik direnci açısından trimetoprim-sülfametoksazol %79.1 oranı ile ilk sırayı almış, ampisilin %19.1 oranı ile onu izlenmiştir. Her iki antibiyotiğe eş zamanlı direnç gösteren izolat oranı %12.2 olarak saptanmıştır. Hiçbir izolatta siprofloksasin direnci görülmemiş, sadece bir *S.sonnei* izolatında çift disk sinerji yöntemi ile geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, siprofloksasin şigelozis tedavisinde güvenilir ampirik tedavi olma özelliğini korumaktadır. Ancak ileride bu seçeneği kaybetmemek için, antibiyogram kılavuzluğunda olmak kaydıyla, halen %80 etkinliğe sahip görünen ampisilinin öncelikli tedavi seçeneği olarak benimsenmesi uygun olacaktır. Öte yandan, *Salmonella*'lardan sonra *Shigella* suşlarında da GSBL üretiminin ortaya çıkması, uygunsuz antibiyotik kullanımının tehlikeli sonuçları konusunda uyarıcı bir veri olarak algılanmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Shigella*, antibiyotik direnci, dışkı kültürü.

ABSTRACT: In this study, species distribution, seasonal isolation rates and antibiotic susceptibility patterns of 115 *Shigella* spp, isolated from 5396

§ Bu çalışma, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (Kuşadası, Aydın, 2004) poster olarak sunulmuştur.

* Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

** T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

*** Özel Akay Hastanesi, Ankara.

**** Özel Lokman Hekim Hastanesi, Ankara.

***** T.C. Sağlık Bakanlığı Oltu Devlet Hastanesi, Erzurum.

stool samples in our microbiology laboratory between 1999 and 2003, were investigated. Of the isolates, 96 (83.5%) were *S.sonnei*, 15 (13%) were *S.flexneri*, 3 (2.6%) were *S.dysenteriae* and 1 (1.9%) was *S.boydii*. Maximum isolation rates were observed at summer and fall seasons, especially in August, September and November (24%, 40%, 17%, respectively). The resistance rates against trimetoprim-sulphamethoxazole and ampicillin were 79.1% and 19.1%, respectively. The rate of co-resistance against these two drugs was 12.2 percent. No isolate was found to be resistant to ciprofloxacin. Only one *S.sonnei* isolate had extended spectrum beta-lactamase detected by double-disk synergy test. In conclusion, ciprofloxacin is the drug of choice for empirical treatment of shigellosis. However, to avoid the loss of this choice, ampicillin which still has an high effectivity rate, should be preferred for the treatment of shigellosis with the guidance of antibiogram results. On the other hand, emergence of ESBL production among *Shigella spp.* after *Salmonella spp.* should warn us about the unexpected results of inappropriate antibiotic therapy.

Key words: Shigella, antibiotic resistance, stool cultures.

G İ R İ Ş

Shigella cinsi bakteriler kanlı ishal, karın ağrısı ve tenesmus ile kendini gösteren basilli dizanteri (şigelozis) hastalığının etkenidirler. Şigelozis tüm dünyada endemik olarak görülebilen ve halk sağlığı açısından önemini korumaya devam eden bir hastalıktır¹. Hastalığın süresini ve ciddiyetini azaltarak letal komplikasyonların gelişmesini önlediği için, etken saptanıncaya kadar, ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilir. Ancak *Shigella* cinsi bakterilerde antibiyotiklere karşı giderek artmaya başlayan direnç, ampirik antibiyotik kullanımında karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır¹.

Bu çalışmada hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarlarında 1999-2003 yılları arasında dışkı kültürlerinden izole edilen *Shigella* suşlarının tür dağılımları, mevsimsel izolasyon sıklıkları ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarlarında 1999-2003 yılları arasında gerçekleştirilen 5396 dışkı kültürü dahil edildi. Bu örneklerden klasik yöntemlerle izole edilen *Shigella* cinsi bakteriler Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'nden sağlanan antiserumlarla tiplendirildi. Tür düzeyinde tanımlanan izolatların ampisilin, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) duyarlılık durumları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi (Oxoid, UK) ile belirlendi². Ayrıca tüm izolatlarda, çift disk sinerji yöntemi ile sefotaksim ve amoksisilin-klavulanik asit kullanılarak, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi araştırıldı³. Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde yıllara göre, ayrıca kümülatif olarak aylara göre *Shigella* izolasyon sıklıkları belirlendi. Sonuçlar SPSS 10.0 programında χ^2 testi ile analiz edildi.

BULGULAR

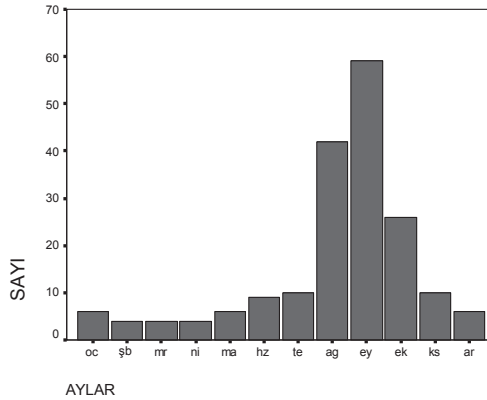
Çalışmamızda 5396 dışkı kültürünün 115'inden (%2.1) *Shigella* türleri izole edilmiştir. İzolatların türlere göre dağılımı Tablo I'de, yıllara göre izolasyon sıklığı ise Tablo II'de gösterilmiştir. En yüksek izolasyon oranları yaz ve sonbahar aylarında, özellikle Ağustos (n: 27, %24), Eylül (n: 46, %40) ve Ekim (n: 19, %17)'dedir (Şekil 1). Yüzde 27'si erişkin olan hastaların %9.6'sının hastaneye yatırılması gerekmiştir. İzolatların antibiyotiklere direnç oranları Tablo III'te verilmiştir. Sadece bir *S.sonnei* izolatında (%0.8) GSBL varlığı belirlenmiştir³.

Tablo I. *Shigella* İzolatlarının Tür Dağılımı

Tür	Sayı	%
<i>S.sonnei</i>	96	83.5
<i>S.flexneri</i>	15	13.0
<i>S.dysenteriae</i>	3	2.6
<i>S.boydii</i>	1	0.9
Toplam	115	100

Tablo II. 1999-2003 Yılları Arasında *Shigella* İzolasyon Oranları

Yıl	Sayı	%
1999	25	2.3
2000	4	0.3
2001	48	5.1
2002	32	2.9
2003	6	0.6



Şekil 1: Aylara göre *Shigella* izolasyon oranları.

Tablo III. *Shigella* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotik	Direnç n (%)	<i>S.sonnei</i> n	<i>S.flexneri</i> n	<i>S.dysenteriae</i> n	<i>S.boydii</i> n
Ampisilin	22 (19.1)	8	12	1	1
TMP-SMX	91 (79.1)	84	5	1	1
Ampisilin + TMP-SMX	14 (12.2)	10	3	0	1
Siprofloksasin	0	0	0	0	0
Sefotaksim (GSBL)	1 (0.8)	1	0	0	0

TARTIŞMA

Hastanemizde beş yıllık bir dönemde dışkı kültürlerinden izole edilen *Shigella* türlerinin dağılımının, mevsimsel izolasyon sıklığının ve antibiyotik direnç oranlarının araştırıldığı bu çalışmada, *S.sonnei* en sık izole edilen tür olarak bulunmuştur. Literatüre göre ABD’nde görülen kontamine su ve pişmemiş gıda ile oluşan şigelozis olgularının %64-75’inin, Avrupa’da ise %80’inin etkeni *S.sonnei*’dir¹. *S.flexneri* gelişmekte olan, *S.sonnei* ise gelişmiş ülkelerde en sık izole edilen türler olarak bilinmektedir^{1,4}. Türkiye’de 1990’a kadar en sık izole edilen tür *S.flexneri* iken, sonraki yıllarda *S.sonnei* ilk sıraya yerleşmiş, *S.flexneri* ikinci sıraya gerilemiştir⁵. Ülkemizde Özmert⁶, Yurdakök⁷ ve Aysev⁸’in yaptığı çalışmaların bulguları da bizim bulgularımızla uyumludur. Ülkemizdeki sosyoekonomik şartlardaki nisbi iyileşmeler *S.sonnei* izolasyonundaki artışı açıklayabilir. Hastanemize başvuran hasta popülasyonunun sosyoekonomik düzeyinin genelde iyi olması da, belirlediğimiz yüksek *S.sonnei* oranının nedenlerinden biri olarak düşünülebilir. Türkiye’den Ergönül ve arkadaşlarının⁵ çalışmasında ise en sık saptanan izolat *S.flexneri* olarak rapor edilmiş ve bu durumun çalışmanın yapıldığı hastaneye başvuran hastaların sosyoekonomik düzeyinin düşüklüğünden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Önceleri salgın ayları Temmuz-Ağustos gibi yaz ayları iken, son yıllarda salgınlar yağışların daha sık görüldüğü Eylül-Ekim gibi aylara kaymıştır^{9,10}. Nitekim bu çalışmada da *Shigella* suşlarının %80’i Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında izole edilmiş, Eylül ayı %40 ile ilk sırayı almıştır.

Türkiye ve dünyada yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, *Shigella* türlerinde yüksek ampisilin direnci rapor edilmektedir^{5,7,11-13}. Ancak Türkiye’de yapılan bazı çalışmalar, ampisilin için bu yüksek direnç oranlarında kısmen de olsa bir gerilemenin olduğunu göstermektedir. Ergönül⁵’ün çalışmasında 20 yıl içinde ampisilin direncinin %64’ten %42’ye düştüğü, Yurdakök⁷’ün çalışmasında ise 1987’de %81 olarak bulunan ampisilin direncinin 1993 yılında %32’ye gerilediği gösterilmiştir. Aysev⁸’in çalışmasında da %27.7 ampisilin direnci bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki ampisilin direnci %19.1 olarak bulunmuştur. Sunduğumuz çalışma, yukarıdaki üç çalışma ile birlikte ampisilin direncindeki düşme eğilimine kuvvetle işaret etmektedir. Ampisilin direncindeki bu düşme eğiliminin nedeni, yeni ve daha etkili olduğu düşünülen siprofloksasin gibi antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle ampirik ampisilin kullanımının azalması olabilir.

Literatürde, 1940'lı yıllarda çok etkili bir antibiyotik olan TMP-SMX'e karşı 1960-1980 arasında yaygın direnç ortaya çıktığı ve bu yüksek direnç kalıbının günümüzde de etkisini hala sürdürdüğü belirtilmektedir¹⁴. Tüm dünyadan ve Türkiye'den bildirilen TMP-SMX direnç oranlarına bakıldığında sonuçların %55.7-89.3 arasında değiştiği görülmektedir^{1,7,8,11,12}. Bizim çalışmamızda bulduğumuz tüm suşlardaki %79'luk direnç oranı da literatür sonuçları ile uyumludur.

Shigella türleri arasında antibiyotik duyarlılıkları açısından göreceli farklılıklar bulunabilmekte ve bu farklılıklar bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, bakterilerin antibiyotik etki mekanizmaları ile ilgili genlerinde saptanan birtakım mutasyonlar olabileceği belirtilmiştir⁴. Bu çalışmada da ampicilin direnci en sık *S.flexneri* izolatlarında saptanırken, TMP-SMX direnci en sık *S. sonnei* izolatlarında bulunmuştur. Ülkemizdeki çalışmalarda da, bizim bulgularımızla uyumlu olarak ampicilin direncinin en fazla *S.flexneri* izolatlarında saptandığı ifade edilmektedir^{5,6}. Chompook ve arkadaşlarının⁹ çalışmalarında da ampicilin direnci en fazla *S.flexneri* izolatlarında bulunmuştur. TMP-SMX direncinin ise *S.sonnei* suşları arasında daha yaygın olduğu yine bu çalışmalarda^{5,6,9} görülmektedir ki, bu sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda siprofloksasine dirençli suş saptanmamıştır^{5,6,8}. Bizim çalışmamızda da *Shigella* türlerinin hiçbirinde, bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Yurt dışında Fulla ve arkadaşlarının¹² çalışmasında siprofloksasin direnci saptanmazken, Chu ve arkadaşları⁴ ile Nyugen ve ark.larının¹¹ yaptığı çalışmalarda, *S.flexneri* hariç diğer *Shigella* türlerinin hiç birinde siprofloksasin direnci gösterilmemiştir. Bahsedilen bu son iki çalışmada *S.flexneri* türlerinde sırasıyla %2.1 ve %3.6 oranında siprofloksasin direnci saptanmıştır^{4,11}.

Bu çalışmada toplam 115 *Shigella* izolatın arasında sadece bir *S.sonnei* izolatında sefotaksim direnci saptanmıştır. Bu izolat ülkemizde ilk, dünyada 5. suş olarak belirlenmiş, CTX-M 3 tipi GSBL ürettiği gösterilmiş ve yurt dışı yayın olarak kabul edilmiştir¹⁵. *Salmonella*'lardan sonra *Shigella* suşlarında da GSBL üretiminin ortaya çıkması uygunsuz antibiyotik kullanımının tehlikeli sonuçları konusunda uyarıcı olarak algılanmalıdır¹³⁻¹⁶. Yüksek TMP-SXT direncine GSBL'ye bağlı beta-laktam direnci de eklendiğinde kinolonlar tek alternatif ilaç olarak kalacaklardır ki, bu da beraberinde ciddi tedavi problemleri getirebilecek bir durumdur.

Sonuç olarak, dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de *Shigella* türlerinin etken olduğu basilli dizanteri bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Çoklu ilaç direnci şigelozis tedavisinde dikkate değer bir sorundur. Tedavi sırasında bile direnç gelişimi söz konusu olabildiğine göre, şigelozis tedavisinde uygun antibiyotik seçimine dikkat etmek gerekmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre de siprofloksasin şigelozis tedavisinde hala en güvenilir ampirik tedavi seçeneğidir. Ancak bu seçeneği zaman içinde kaybetmemek için, hala %80 etkinliğe sahip görünen ampicilini, antibiyogram kılavuzluğunda, tercih etmenin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Niyogi SK. Shigellosis. J Microbiol 2005; 43: 133-43.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. 20th Informational Supplement. Approved Standard M100-S12. 2002, NCCLS, Wayne, PA.
3. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988; 10: 867-78.
4. Chu YW, Houang ETS, Lyon DJ, Ling JM, Ng TK, Cheng AF. Antimicrobial resistance in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in Hong Kong, 1986 to 1995. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 440-3.
5. Ergonul O, Imre A, Celikbas A, Dokuzoguz B. Drug resistance of *Shigella* species: changes over 20 years in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 527-8.
6. Ozmert EN, Gokturk B, Yurdakok K, Yalçın SS, Gur D. *Shigella* antibiotic resistance in central Turkey: comparison of the years 1987-1994 and 1995-2002. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 359-62.
7. Yurdakok K, Sahin N, Ozmert E, Berkman E. *Shigella* gastroenteritis: clinical and epidemiological aspects, and antibiotic susceptibility. Acta Paediatr Jpn 1997; 39: 681-4.
8. Aysev AD, Guriz H. Drug resistance of *Shigella* strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996. Scand J Infect Dis 1998; 30: 351-3.
9. Chompook P, Samosornsuk S, Von Seidlein L, et al. Estimating the burden of shigellosis in Thailand: 36-month population-based surveillance study. Bull World Health Organ 2005; 83: 739-46.
10. Agtini MD, Soeharno R, Lesmana M, et al. The burden of diarrhoea, shigellosis, and cholera in North Jakarta, Indonesia: findings from 24 months surveillance. BMC Infect Dis 2005; 5: 89.
11. Nguyen TV, Le PV, Le CH, Weintraub A. Antibiotic resistance in diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* strains isolated from children in Hanoi, Vietnam. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 816-9.
12. Fulla N, Prado V, Duran C, Lagos R, Levine MM. Surveillance for antimicrobial resistance profiles among *Shigella* species isolated from a semirural community in the northern administrative area of Santiago, Chile. Am J Trop Med Hyg 2005; 72: 851-4.
13. Huang IF, Chiu CH, Wang MH, Wu CY, Hsieh KS, Chiou CC. Outbreak of dysentery associated with ceftriaxone resistant *Shigella sonnei*: First report of plasmid-mediated CMY-2-type Amp C beta lactamase resistance in *S.sonnei*. J Clin Microbiol 2005; 43: 2608-12.
14. Turkmen A, Erbay A, Yeter T, Esener H, Dokuzoguz B. Shigellozis olguları: epidemiyolojik özellikleri ve direnç sorunu. Ankem Derg 1999; 13: 139.
15. Acikgoz ZC, Gulay Z, Bicmen M, Gocer S, Gamberzade S. CTX-M-3 extended spectrum beta lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: first report from Turkey. Scand J Infect Dis 2003; 35: 503-5.
16. Chehung TKM, Chu YW, Tsang GKL, Ngan JYW, Hui ISC, Kam KM. Emergence of CTX-M-type B lactam resistance in *Shigella spp* in Hong Kong. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 350-3.