

## Çoklu İlaç Direnci Gösteren *Salmonella typhimurium*'un Neden Olduğu Salmonelloz Olgusu

*A Case of Salmonellosis Caused by a Multidrug-Resistant Strain of Salmonella typhimurium*

Mehmet Uluğ<sup>1</sup>, Mustafa Kemal Çelen<sup>2</sup>, Celal Ayaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

### Özet

Salmonelloz gelişmekte olan ülkelerde epidemik ve endemik formlarda görülebilen bir halk sağlığı problemidir. Tifo dışı *Salmonella* serotipleri gastroenterit, bakteriyemi ve focal infeksiyonlara yol açan genellikle yiyecek kaynaklı patojenlerdir. Bu bakteriler özellikle kanser ile kortikosteroid veya kemoterapi alan hastalarda daha ağır klinik tablolara yol açabilirler. Bu çalışmada, kliniğimizde tüberküloz menenjit tanısıyla takip ve tedavisi yapılan 21 yaşındaki bayan bir hastada *Salmonella typhimurium*'a bağlı gelişen salmonelloz olgusu sunuldu.

*Klimik Dergisi 2009; 22(2): 69-71.*

**Anahtar Sözcükler:** Salmonelloz, *Salmonella typhimurium*, ilaç direnci.

### Abstract

Salmonellosis occurs both in epidemic and endemic forms and remains a public health problem in developing countries. Non-typhoidal *Salmonella* are important foodborne pathogens that cause gastroenteritis, bacteremia, and subsequent focal infection. Resistant bacteria are especially problematic in a wide variety of immunocompromised individuals, including patients with malignancy, and those receiving corticosteroid therapy or treatment with other immunotherapy agents. In this study, a 21 year old female patient with tuberculous meningitis who developed salmonellosis due to *Salmonella typhimurium* was presented. *Klimik Dergisi 2009; 22(2): 69-71.*

**Key Words:** Salmonellosis, *Salmonella typhimurium*, drug resistance.

### Giriş

Enterik patojenlerden *Salmonella*'lara bağlı infeksiyonlar ülkemizde sıkça görülmektedir. Bu infeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde klinik ve epidemiyolojik açıdan sorunlar oluşturmaktadır. Hastane kaynaklı *Salmonella* infeksiyonlarının büyük kısmında (%85) insanlar bakterileri kirli gıda ve sularla alırlarken, %10 kadarında da çapraz infeksiyon söz konusudur (1). Çapraz infeksiyon, akut enterokolitli veya asemptomatik taşıyıcı hastaların yatırılması ile veya kontamine su ve yiyeceklerle bakterilerin hastaneye girmesi ile yerleşir. Daha sonra hastane personelinin elleri veya giyecekleri ile hastadan hastaya taşınabilir.

*Salmonella* bakterileri enterik ateş, gastroenterit, bakteriyemi, lokal infeksiyonlar ve asemptomatik taşıyıcılık olmak üzere beş farklı klinik tabloya neden olabilirler (2). Son yıllarda tifo dışı *Salmonella* infeksiyonlarında çok belirgin bir artış görülmektedir. Bununla beraber, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de antibiyotiklere dirençli *Salmonella* suşlarının insidansındaki artış önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (3). Çoklu ilaç direnci gösteren *Salmonella typhimurium* suşlarının izolasyonu ülkemizde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (3-5). Bu çalışmada, çoklu ilaç direnci gösteren *S. typhimurium*'un etken olduğu salmonelloz olgusu sunulmaktadır.

XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın)'nde bildirilmiştir.

Presented in the XXXI<sup>th</sup> Turkish Congress of Microbiology (19-23 September 2004, Kuşadası, Aydın).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Mehmet Uluğ, Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye  
Tel./Phone: +90 274 444 42 75 Faks/Fax: +90 274 224 44 33 E-posta/E-mail: mehmetulug21@yahoo.com

## Olgu

Kliniğimizde tüberküloz menenjit tanısıyla takip ve tedavi edilen 21 yaşındaki bayan hastada, tedavisinin 37. gününde ateş, karın ağrısı, ishal ve bulantı gelişti. Hasta anti-tüberküloz tedavi olarak izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, etambutol 2 gr/gün ve pirazinamid 2 gr/gün almaktaydı. Ayrıca hastanın oküler tutulumu olduğu için prednizolon 1 mg/kg başlanmıştı ve kademeli olarak azaltılmaktaydı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateşi 38.3°C, TA 100/60 mmHg, nabız 90/dakika, solunum sayısı 18/dakika idi. Yapılan gastrointestinal sistem muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet ve barsak seslerinde artış tespit edilirken diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 11.8 gr/dl, hematokrit %39, total beyaz küre 7600/mm<sup>3</sup> (%88 PNL), C-reaktif protein 112 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 67 mm/saat olarak saptandı. Biyokimyasal incelemede karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastaya kontrol lomber ponksiyon yapıp beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelendi ve anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Hastanın yapılan dışkı mikroskopisinde her sahada 3-4 lökosit ve serolojik tetkiklerde *Salmonella typhi* (O) aglütinineri 1/160 titrede pozitif saptandı. Bu arada hastanın kan, idrar, dışkı ve BOS kültürleri alındı ve hastaya ampirik olarak oral siprofloksasin 1 gr/gün başlandı.

Alınan BOS, dışkı ve idrar örneklerinin "eosin-methylene-blue" (EMB) ve %5 kanlı agar besiyerlerine ekimi yapıldı. Ekimler 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Dışkı ve idrar örneklerinin ekiminin yapıldığı EMB agarda tespit edilen Gram-negatif, şeffaf, laktöz-negatif ve hareketli koloniler konvansiyonel yöntemler ve Sceptor otomatize sistemi (Becton-Dickinson, Maryland, USA) ile *S. typhimurium* olarak tanımlandı. İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile test edildi (6). Bu testte bakterinin ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), tetrasiklin, siprofloksasin, amoksisilin-klavulanik asid, sefotaksim, seftazidim, amikasin ve meropenem duyarlılıklarına bakıldı. Ayrıca antibiyogram plaklarına, seftazidim-klavulanik asid (30 µg/10 µg) ile sefotaksim-klavulanik asid (30 µg/10 µg) diskleri (Oxoid, İngiltere) de eklendi. Bu kombine disklerin oluşturduğu duyarlılık zon çaplarının içerdikleri sefalosporinlerin tek başlarına buldukları disklerin oluşturdukları zon çaplarından 5 mm ya da daha fazla yüksek olması sinerji referans yöntemine göre GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi. Bu testler neticesinde izole edilen bakterinin sadece meropenem ve amikasine duyarlı olduğu ve GSBL ürettiği tespit edildi. Dolayısıyla hastanın tedavisi meropenem 2 gr/gün olarak değiştirildi. Bu dönem içinde alınan kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Tedavinin dördüncü gününde hastanın ateşi düştü ve kan tablosu düzeldi. Alınan kontrol kültürlerinde üreme olmadı ve tedavi 10 güne tamamlanarak kesildi.

## İrdeleme

Tifo dışı *Salmonella* infeksiyonlarının görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu bakteriler gastroenterit, bakteriyemi ve fokal infeksiyonlara yol açan genellikle yiyecek kaynaklı önemli patojenlerdir (7). Bunlar hücre içinde etkinlik gösterdiklerinden sağaltımı için hücrel immünitenin sağ-

lam olması gerekmektedir. Bu nedenle insan immün yetmezlik virusu, diabetes mellitus, çeşitli maligniteler, uzun süreli kortikosteroid tedavisi ve kemoterapi uygulaması gibi hümmoral ve/veya hüresel immün sistemi baskılayan veya immün yetmezliğe neden olan durumların salmonelloz gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (2,8). Çalışmada sunulan olgu da tüberküloz menenjit nedeniyle hastanede yatmakta olup, prednizolon tedavisi almakta olan bir hastaydı. Bununla beraber, bakterinin serotipi, virülans durumu ile organizmanın o andaki savunma gücünün bozulması gibi faktörler de infeksiyonun gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Bu tip salmonelloz olgularında en sık izole edilen serotipler *Salmonella paratyphi C*, *Salmonella choleraesuis* ve *S. typhimurium*'dur (8).

*Salmonella* bakterileri ile taşıyıcılık konusu olabilmektedir. Sunulan hastanın gastrointestinal semptomlarının ve etkenin dışkıdan izole edilmiş olması taşıyıcılığı akla getirmekle beraber infeksiyonun kaynağının çevresel olabileceğini de düşündürmüştür. Ancak hastaya bakan kişilerin dışkı kültürlerinde *Salmonella* izolasyonu yapılamamış olması, hastanın kan kültüründe üreme olmaması ve prednizolon tedavisi alırken hastalığın gelişmesi taşıyıcılık konusunu daha ağırlıklı düşünmemize neden olmuştur.

Gram-negatif bakterilerde görülen geniş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üretiminin yaygınlaşması, bu bakterilerin neden olduğu hastane infeksiyonlarının tedavisinde büyük sorunlar oluşturmaktadır. Son yıllarda *Salmonella* izolatlarında görülen direnç oranlarındaki artış dikkat çekicidir (9). Bu nedenle *Salmonella* infeksiyonlarında tedavide başarısızlıkla karşılaşmamak için izolatlarda mutlaka GSBL pozitifliği ve kinolon direnci araştırılmalıdır.

Her ne kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Salmonella* kan izolatlarında kinolon direnci gözlemlememiş olsa dahi (6), Şenses ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada %20 oranında nalidiksik asid direnci saptanmıştır. Günümüzde *S. typhi* izolatlarının %50'den fazlası kloramfenikol, ampisilin ve TMP-SMX'a dirençli olduğu için tifo şüphesinde sağaltımda öncelikle siprofloksasin kullanılmaktadır (10). Kinolon direnci olan durumlarda tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler de kullanılabilir. Gerek ülkemiz gerekse de yurtdışında yapılan çalışmalarda özellikle *S. typhimurium* gibi bazı *Salmonella* serotiplerinde direnç oranlarının ve GSBL üretiminin daha yüksek olduğu görülmektedir (10). Çoklu ilaç direnci *S. typhimurium* serotipinde Erdem ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada %80, Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı 2003-2004 laboratuvar verilerinde (10) %86 oranında tespit edilmiştir. Bununla beraber, Otkun ve arkadaşları (5) tarafından yapılan, çeşitli klinik örneklerden elde edilen 75 *S. typhimurium* izolatının incelendiği çalışmada 53 *S. typhimurium* izolatında %30 oranında ampisilin direnci gözlenirken; ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon ve TMP-SMX direnci gözlenmemiştir. Ancak geri kalan 22 izolatın (%29) GSBL ürettiği tespit edilmiştir. Çoklu ilaç direnci gösteren *Salmonella* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda meropenem başarıyla kullanılmaktadır (12,13). Ayrıca Anil ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada yenidoğan ünitesinde çoklu ilaç direnci gösteren *S. typhimurium* salgınında meropenem tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Sunulan olguda izole edilen suş-

lar da GSBL-pozitif idi ve sadece meropenem ile amikasin duyarlılığı mevcuttu ve meropenem tedavisi ile alınan sonuç başarılı idi.

Sonuç olarak ülkemizde sık görülen *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisi, bakterilerin oluşturdukları dirence göre değişiklikler gösterebilmektedir. Ülkemizde halen bu infeksiyonların tedavisinde kinolonlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır ancak son yıllarda kinolonlara ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli tifo-dışı *Salmonella* suşlarının tespit edilmesi gelecekte tedavi sorunlarının ortaya çıkmasına neden olacaktır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Yorgancıgil B, Uçkan F, Tezere D, Balaban N, Öztürk S. Gaita kültürlerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg.* 1995; 2(1): 15-9.
2. Gürdoğan K, Dizbay M, Arman D, Aktaş F, Erdem B. *Salmonella typhimurium*'un etken olduğu bir septik artrit olgusu. *Klinik Derg.* 1999; 12: 119-20.
3. Erdem B, Tekeli A, Şahin F, Koyuncu E, Bayramova M, Karasartova D. Türkiye'de izole edilen *Salmonella enterica* serotip typhimurium suşlarının plazmit profilleri ve randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analizi. *İnfeks Derg.* 2007; 21(3): 105-15.
4. 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(6): 420-2.
5. Otkun M, Erdem B, Akata F. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *Salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20(3): 206-9.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS document M2-A7. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
7. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(2): 263-9.
8. Sesli-Çetin E, Kaya S, Arıdoğan-Cicioğlu B, Demirci M, Erdem B. Metastatik meme kanserli hastada sakral dekübitis üzerinden *Salmonella enteritidis* izolasyonu. *Türk Klin J Med Sci.* 2006; 26: 704-6.
9. Şenses Z, Baysallar M, Aydoğan H, Güçlü-Üsküdar A, Doğançlı L. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik dirençleri. *Gülhane Tıp Derg.* 2007; 49(3): 141-6.
10. Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *Ankem Derg.* 2005; 19(Ek 2): 66-77.
11. Erdem B, Haşçelik G, Gür D, et al. Türkiye'de *Salmonella* Sürveyansı 10 ili, 13 laboratuvarı kapsayan çok merkezli bir çalışma, TÜBİTAK Proje No: SBAG-2246-199S224, Ankara: 2003 (Kaynak 10'da site edilmiştir).
12. Yoon HJ, Cho SH, Kim SH. A case of multi-drug resistant *Salmonella enterica* serovar typhi treated with a bench to bedside approach. *Yonsei Med J.* 2009; 50(1): 147-51.
13. Aslan A, Eser O, Coşar M, Albayrak R. *Salmonella*-infected chronic subdural haematoma. *Turk J Med Sci.* 2009; 39(1): 139-42.
14. Anil M, Helvacı M, Ozkalay N, et al. An outbreak caused by *Salmonella typhimurium* in a neonatal unit in Turkey. *Indian J Pediatr.* 2009; 76(6): 629-33.