

PATOJEN ENTERİK BAKTERİLERDE ANTİBAKTERİYEL DUYARLILIK DURUMU

Melahat Onul*

M. Emin Tekeli**

Başar Özuygur***

Asırımızın başında (1906) ilk kez Ehrlich ile başlayan kemoterapi kavramı günümüze dek gelişen evrelerden geçmiştir. Sayılarına her gün bir yenisi ilave olunan antibakteriyel ilaçlarla bakteri dünyası ve bunların karşılaşma alanı olan canlı organizmada çeşitli yönlerde değişimler saptanmaktadır. Bu nedenle konunun canlılık ve hareketliliği sürekli. Amacı insan sağlığına kısa sürede hizmet ve kesin etkin sonuç alma olan tedavi edici hekimlikte bu konunun yakından izlenerek bilimsel pozitif veriler ışığında hizmet etme zorunluğu vardır.

Günümüz bakteri infeksiyonlarında düzensiz ve gelişigüzel antibakteriyel uygulamanın getirdiği sorunlar yinelenerek ülkemizde ve de bütün dünyada bildirildi. Sorun çözülmüş değildir. Özellikle ülkemizde isabetsiz, gereksiz veya usulüne uygun olmayan antibiyotik tedavisine günlük uğraşlarımızda büyük sıklıkla rastlıyoruz. Medikal, sosyal ve ekonomik koşullar elverdiğinde en sağlıklı antibakteriyel tedavi kuşkusuz laboratuvar dayanaklarına göre uygulanamıdır. Yalnız ülkemiz koşullarında bu her zaman realize edilemez veya hastanın durumu acil bir tedavi gerektirebilir. Bu durumlarda en olumlu antibiyotik türünün seçimi, gerekli tedavi dozları ve süresinde uygulanması, yan etkilerin dikkate alınarak hastaya yarar yerine zarar verilmesinden kaçınılması şüphesiz ilk düşünülmesi gereken noktalardır. Antibakteriyel etkinlik belirli faktörlerle değer taşır.

- a) Etiyolojik etkenin bilinen duyarlı antibiyotiği
- b) Toplumlarda, coğrafya ve yaşam koşulları ile yakından ilişkili farklılık veya ayrıcalıklar
- c) Zaman aşımı içinde mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılık değişimleri.

Bu nedenle toplumların kendi özellikleri ile ilişkili bu değişimleri belirli zaman dilimleri içinde bilimsel, kitlesel incelemelerle yansıtmaya, tedavide isabeti sağ-

* A.Ü. Tıp Fak. İnfeksiyon Hast. Kürsüsü Profesörü

** A.Ü. Tıp Fak. İnfeksiyon Hast. Kürsüsü Doçenti

*** A.Ü. Tıp Fak. İnfeksiyon Hast. Kürsüsü Tıbbî Teknoloğu

lar inancındayız. Yoksa bir antibakteriyel maddenin ilk bulunduğu zamanlardaki etkin olduğu mikroorganizma türlerinde gözü kapalı kullanılan devamlılığı her zaman isabetli olmadığı gibi yarar yerine zarar verme olasılığı da vardır.

Barsak infeksiyonları ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerin güncel sorunları olma özelliğini halen korumaktadır. Kaldıki günümüz hareketli dünyasında hijyen ve sosyo-ekonomik koşulları yerinde, uygar ülkeler dahi kendi yerli heterolog infeksiyonları yanında grup infeksiyonların import vakalarından tümüyle kurtarılamamıştır. Tedavi edici ve koruyucu hekimlik yönünden bu tür prognostiği ciddi, akut infeksiyonlarda erken ve etkin tedavi öncelik taşır. Ülke-miz ve yaşadığımız coğrafya içinde barsak infeksiyonlarının antibakteriyel tedavi uygulanan major grupları salmonella, şigella infeksiyonları ve koleradır.

Bu bakteriyel infeksiyonlarda 30 yıldır antibakteriyel bir tedavi uygulanmaktadır. Yukarıda belirtildiği üzere bu uygulama bölgesel özellikler çerçevesinde makro ve mikro organizma yönünde hareketli bir değişim tablosu göstermektedir. Bu nedenle belirli infeksiyonlar için klasik kitapların öneri veya ilaç üreticilerinin deneysel yargılarından çok kendi öz gözlem ve deneylerimizin yararlı olduğu inancındayız. Konu ülkemiz insanları biyolojik, fizyolojik, immünolojik özellikleri ve bunlarla beraber olan bakteri dünyasının özellikleri ile değişim ve ayrıcalıklar göstermektedir. Bu konuda in vivo gözlemler yalnız başına bilimsel bir pozitivite taşımadığı gibi sadece hasta veya portörlerden izole edilen bakterilerde uygulanan duyarlılık testleri üzerinde yön saptamakta yeterli değildir. İn vitro ve in vivo gözlem ve bulgular birarada tartışılmalıdır. Zira bir antibakteriyel ile deneyde karşılaştırılan mikroorganizma insan vücudu ortamında farklı reaksiyon ve sonuçlar verebilmektedir. Bununla beraber belirli zaman dilimleri içindeki in vitro laboratuvar incelemeleri ile alınan sonuçların bildirilmesi, laboratuvarlı veya laboratuvarsız çalışan tedavi edici hekime ışık tutar kanısındayız. Bu nedenle bir yıldanberi Kliniğimizde yatan intestinal infeksiyonlu hastalardan izole edilen patojen bakterilerin en çok kullanılan veya kullanılabilir antibiyotikler karşısındaki duyarlılıklarını incelemeyi amaç edindik.

MATERYAL METOD

Bir yıl süre ile Kliniğimizde yatırılarak tedavi gören, ayrıca polikliniğimize başvuran enterik bakteriyel infeksiyonlu hastalarda kan, idrar, dışkı gibi çeşitli muayene materyeli incelendi. Etyolojik etken bakteriyolojik tanı yöntemleri ile belirtildi.

Üç büyük patoloji grubunu oluşturan bu bakteriler :

1 — Salmonella, 2 — Şigella, 3 — Kolera vibriyonu grupları halinde toplandı.

Bu bakterilerin izolasyonu ve idantifikasyonu klasik yöntemlerle yapıldı.

Bu amaçla EMB agar, Mac Conkey agar (Difco), SS agar (Difco), Endo agar, Peptonlu su ve Alkiş besiyerleri kullanıldı. Ayrıca idantifikasyon spesifik grup ve tip serumları ile teyid edildi.

Sansibilite deneylerinde bu infeksiyon etkenlerinin genellikle az veya çok duyarlı olduğu ve birçokları halen tedavide kullanılmakta olan antibiyotik ve kemo-terapötik grupları seçildi. Bunlarla izole edilen bakterilerde antibiyotik duyarlık testleri yapıldı. Kullanılan yöntem Disk Diffuzyon tekniğidir ve Kirby-Bauer metodunun bir modifikasyonudur. Araştırmada kullanılan besiyeri ise Muller-Hinton-Medium agar (Difco) dur.

Denenen çeşitli antibiyotikleri aşağıda belirlenen dilusyonlarda içeren diskler laboratuvarıda tarafımızdan hazırlanmıştır.

Streptomisin	10 mikrogram
Kanamisin	30 »
Kloramfenikol	30 »
Ampisilin	10 »
Gentamisin	10 »
Terramisin (Oksi tetrasiklin)	30 »
TMP/SMX	30 »

Disk çevresinde üreyen bakterinin antibakteriyel diskinde olan mesafe ölçülmüş, değerlendirme buna göre yapılmıştır. Disk çevresinde üreme gösteren bakteriler o antibiyotiğe dirençli sayılmış bunun dışındakiler ise aşağıdaki sayılar içinde değerlendirilmiştir. Her antibakteriyelde etkilene ve konsantrasyonla ilgili ufak farklılıklar gösteren sıralamamız şöyle özetlenebilir.

D U Y A R L I L I K

Antibakteriyel	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Streptomisin	<11 mm	12-14 mm	>14 mm
Kanamisin	<13 mm	14-17 mm	>17 mm
Kloramfenikol	<12 mm	13-17 mm	>17 mm
Ampisilin	11 mm	12-13 mm	>13 mm
Gentamisin	-	-	>18 mm
Terramisin	<14 mm	15-18 mm	>18 mm
TMP/SMX			>16 mm

İncelemeye tabi tutulan bakteri sayısı 105 olup, grup dağılımı aşağıdaki gibidir.

Salmonella				Şigella		V. El-Tor
S. tifi	S. para A	S. para B	S. Boydii	S. Diz.	S. Flex	İnaba
15	3	15	1	1	56	14

İncelenen bakteri gruplarındaki antibiyotiklere duyarlılık durumu tablolarda gösterildiği gibidir. (I,II,III)

TABLO : I
S A L M O N E L L A G R U B U

	S. tifi			S. Paratifi-B			S. Paratifi-A		
	D	O	R	D	O	R	D	O	R
Streptomisin	2	7	6	10	4	1	2	1	—
Kanamisin	3	7	5	1	12	2	1	2	—
Kloramfenikol	13	—	2	13	2	—	33	—	—
Ampisilin	8	2	5	2	2	11	2	—	1
Gentamisin	15	—	—	15	—	—	3	—	—
Terramisin	12	3	—	9	5	1	2	1	—
TMP/SMX	15	—	—	15	—	—	3	—	—

D : Duyarlı

O : Orta duyarlı

R : Rezistan

TABLO : II
Ş İ G E L L A G R U B U

	Flexneri			Boydii			Dizanteria		
	D	O	R	D	O	R	D	O	R
Streptomisin	8	19	28	1	—	—	—	—	1
Kanamisin	3	18	35	—	1	—	—	—	1
Kloramfenikol	46	6	4	1	—	—	1	—	—
Ampisilin	12	14	30	1	—	—	1	—	—
Gentamisin	56	—	—	1	—	—	1	—	—
Terramisin	45	9	2	1	—	—	—	1	—
TMP/SMX	56	—	1	1	—	—	1	—	—

D : Duyarlı

O : Orta duyarlı

R : Rezistan

TABLO : III
V. EL TOR - INABA

	DUYARLI	O. DUYARLI	REZİSTA
Streptomisin	6	3	5
Kanamisin	2	8	4
Kloramfenikol	14	—	—
Ampisilin	—	—	14
Gentamisin	14	—	—
Terramisin	10	4	—
TMP/SMX	14	—	—

Bu tabloların incelenmesinde değişik bakteri gruplarından alınan sonuçlar şöyle özetlenebilir :

a) Salmonella grubunda alınan sonuçların değerlendirilmesinde ortak özellikler olarak 1. derecede duyarlılığın TMP/SMX ve Gentamisin'e 2. derecede Kloramfenikol'e olduğu göze çarpmaktadır. Bunu Tetrasiklin, 3. derecede de Ampisilin izlemektedir. Yalnız S. tifi, S. paratifi A ve B grupları arasında dahi dikkat çekici bazı ayrıcalıklar mevcuttur. Ampisilin'e karşı duyarlı S. tifi de in vitro denemelerde yarı yarıya bir oran gösterirken S. paratifi B de bu antibiyotiğe dirençlilik daha baskın durumdadır. Buna karşın bu grupta Streptomisin duyarlılığı daha önde görülmektedir.

b) Şigella grubunda ülkemizde hakim olan tip Flexner diğerleriyle 56/2 gibi yüksek bir oranda izole edilmiştir. Tersine kaba bir değerlendirim ile toplumumuz içinde dizanteri oluşturan bakteriyel etkenlerin 90 % a yakın bir oranının S. Flexneri ile oluştuğu söylenebilir. Bu grubun antibakteriyel değerlendirilmesinde ise Gentamisin ve TMP/SMX 1. planda yer almakta olup, Kloramfenikol ve Tetrasiklin 2. sıraya düşmektedir. Ampisilin'e dirençlilik 50 % nin üzerine çıkmaktadır.

c) 14 El-tor suşlarından yapılan duyarlılık testinde Kloramfenikol, TMP/SMX, Gentamisin'e duyarlılık, Ampisiline ise 100 % gibi yüksek oranda bir dirençlilik mutlak sayılarda ters bir görüntü içindedir.

TARTIŞMA

Son 10 yıl içinde enterik patojen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı dirençlilik kazandığına dair dünyanın çeşitli ülkelerinden bölgesel özelliklerle ilgili yayınlar yapılmaktadır. Stephan ve ark. öncelikle hayvan orijinli Salmonellalar üzerinde geniş bir araştırma getirmektedir. Berlin Veteriner Laboratuvarında izole edilen 2563 Salmonella suşu bizim düzenlediğimiz antibakteriyellere yakınlık göste-

ren bir grup içerisinde duyarlılık testine tabi tutulmuştur (1). Bunlardan 11.4 % ü Kloramfenikol, Tetrasiklin, Ampisilin, Kanamisin, Gentamisin, Trimetoprim grubuna dirençli bulunmuştur. Rezistan suşların 36.0 % i S. tifi murium'dan oluşmaktadır. Genel dirençli suşların dışında değişik ölçülerde değişik antibiyotiklere rezistans determinantları bulunmuş, bu arada bizim sonuçlarımıza paralel olarak Gentamisin ve Trimetoprim'e dirençliliğe rastlanamamıştır.

ABD de 305 adet insandan izole edilen 152 hayvan orijinli *Salmonella* suşu üzerinde bulaşıcı rezistans (R faktörü) ve antimikrobiyel duyarlılık olgusu incelenmiş (2), bunlar arasında en yüksek insidans S. tifi murium serotipi olarak saptanmış, global olarak insan orijinli suşlarda antibakteriyel rezistans oranı 16 % , hayvanlardan izole edilenlerde ise 21 % bulunmuş. En yüksek rezistans Streptomisin ve Tetrasikline karşı bulunmuş, buna mukabil insan hekimliğinde çok kullanılan Kanamisin, Ampisilin ve Sefalotin'e büyük oranda rezistans saptandığı halde Nalidiksik asit, Gentamisin, Tobramisin, Rifampin ve Trimetoprim'e rezistans görülmemiştir. Ayrıca insan suşlarının 65 % sinin hayvan suşlarının 60 % sinin ise rezistanslarını kısmen veya total olarak bulaştırdıkları da bir seri deneyle anlaşılmıştır.

Hindistan'da (3) yapılan bir incelemede Üniversite Kliniğinde 1957 den beri *Salmonella* vakalarında 3 misli bir artış görüldüğünden bahsedilmekte olup, bunlardan S. Heidelberg ve S. Derby'nin hastane infeksiyonları özelliğini taşımaları ilginçtir. Ayrıca faj tipleri de incelenen bu bakterilerde değişik antibiyotiklere karşı duyarlılık denemeleri yapılmış S. tifi de 1964 den beri Streptomisin dışında hiçbir antibiyotiğe rezistans oluşmadığı saptanmıştır. Buna mukabil 1970 den itibaren diğer *Salmonella* türlerinde göze çarpar şekilde çeşitli antibiyotiklere bir rezistan oluşumu ve artışı belirtilmektedir. Yukarda bahsedilen serotiplerin özellikle hastane suşları olarak yayımında, antibiyotik kullanılmasının suçlanabileceği sonucuna varılmıştır.

İtalya'da yapılan diğer bir incelemede (4) çocuk ve erişkin *Salmonella* infeksiyonlarında çeşitli serotiplerin insidansı kıyaslanmakta bunlarda en yüksek rezistans Ampisilin, Kanamisin, Streptomisine karşı görülmektedir. Bu incelemede ilginç olan husus değişik serotiplerin gösterdiği rezistans değişiklikleridir.

Yine Hindistan'da yapılan diğer bir araştırmada (5) çeşitli kaynaklı 704 *Salmonella* suşunda değişik antibiyotik duyarlılık testleri uygulanmıştır. Bunlardan 95.4 % ü Kloramfenikol'e duyarlı bulunmuş, kullanılan teknikte besiyerinin her mm³ ü için 10 mikrogram Kloramfenikol kullanılmış, bu oranın 2-4 mikrogram olduğu konsantrasyonlarda suşların duyarlılığı ayrıca saptanmıştır. Özellikle kanatlı hayvanlardan izole edilen suşların hiçbirinde rezistans saptanmamıştır. Araştırmacılar, dünyanın diğer taraflarında olduğunun aksine bu grup bakterilerde Kloramfenikole karşı bir rezistans oluşmadığı sonucuna varmışlardır.

Son yıllarda orta Amerika ve Meksika'da Kloramfenikol'e dirençli *Salmonella* ve *Şigella* infeksiyonlarının oluşumu dikkatleri çekmiştir (6). Aslında ABD de Kloramfenikol'ün çok kullanıldığı yıllarda bir rezistan oluşumundan bahsedilmektedir. Bu antibiotik bugün ancak hastanede, parenteral yoldan uygulanan bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Barsak infeksiyonlarında ağızdan kullanılan Streptomisin, Neomisin ile, akneler ve erişkin bronşitleri için kullanılan Tetrasiklin ile bu antibiyotiklere karşı da rezistans oluşumunun artışından bahsedilmektedir. *Salmonella* infeksiyonlarında Kloramfenikol'e karşı rezistans oluşumu ise ilacın çok kullanıldığı yerlerde diğer barsak bakterilerinden bulaşıcı R faktörün alınması veya rezistans suş infeksiyonları dağılımı ile yorumlanmaktadır. Bu incelemede rezistan *salmonella* suşlarının *E. Coli* ve diğer barsak bakterileri ile aynı özelliği gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca Kloramfenikol'e rezistan plasmidlerin stabil olmadığı 25 % inde R faktörünün pasajlarla kaybolduğu da bildirilmektedir. Bu olgu Ampisilin ve aminoglikosidlere ait rezistansdan ayrı bir fenomendir, zira bu gruptaki rezistans devamlıdır.

Salmonella infeksiyonlarında antibakteriyel tedavi altında portörlük süresi de ayrı bir tartışma konusudur (7,8,9). Özellikle *Salmonella* gastroenteritlerinden 66 vaka üzerinde yapılan incelemelerde (10) invaziv olmayan infeksiyonlarda kemoterapinin portörlük süresini etkilemediği belirtilmektedir.

Finland ve ark. ise bir diğer araştırmada (11) incelemeyi daha geniş ölçüde tutarak *Salmonella* ve *Şigella* grubu bakterilerin 57 adet antibakteriyel karşısındaki duyarlılıklarını incelemişlerdir. Bu arada büyük grup olarak Penisilinler (16 tür), Sefalosporinler (8 tür), Makrolit grubu ve türevleri (6 tür), Aminoglikosid grubu ve türevleri (13 tür), geniş spektrumlu antibiyotikler ve polimiksin grubu (15 tür) deneyde kullanılmıştır. 1971 ve 72 yıllarında izole edilen suşlarla yapılan bu araştırmada *Salmonella* ve *Şigella* suşlarının çoğunluğunun birbirinden ufak ayrıntılarla beraber bu grup antibiyotiklere az çok duyarlı olduğu sonucu verilmektedir. Sonuçlar bu bakterilerin 1950 yıllarındaki duyarlılıkları ile benzerlik gösterir niteliktedir. *Salmonellalardan* bir kısmının Penisilin, Tetrasiklin ve Streptomisine rezistan, *sigellaların* ise bir bölümünün Tetrasiklin ve Sulfametoksazole rezistan olduğu diğer taraftan Penisilinler, Sefalosporinler ve diğer teste tabi tutulan antibiyotiklere karşı duyarlılık bulunduğu genellikle saptanmıştır. Konu daha çok uygar ülkelerin sorunlarından olan hayvan yemlerine ilave edilen antibiyotikleri yönlendirme bakımından ayrı bir yöntem ve amaç taşımaktadır. Dünya Sağlık Teşkilâtının yeni bir bildirisinde multirezistan suşların ülkelerdeki dağılım oranları farklıdır (13). Bu olgu genellikle *S. tifi murium* suşlarında, diğer salmonellara nazaran daha fazladır. Bu ankette 1971 de *S. Dublin*'in Streptomisin'e 90 % oranında rezistans kazandığı saptanmış WHO ve FAO'nun Batı Berlin'de 1971 - 76 yılları arasında yaptıkları geniş çaptaki bir araştırmada *S. tifi murium*'da önce bir rezistans artışı sonra azal-

ması görülmüştür. Bu 6 yılda genellikle Tetrasiklin'e dirençlilik saptandığı nedenle uygar ülkelerin önemli bir uygulamaları olan hayvan yemlerine Tetrasiklin ilavesi işlemlerinden vazgeçilmiştir. Aynı yayında Kloramfenikol'e direncin 50 %, Kanamisine 25 % oranında olduğu bildirilmektedir. ABD de 1967 - 75 perodu içinde rezistansın global olarak 2 misline çıktığı ve rezistan suş oranının 22-50 % arasında olduğu belirtilmektedir. En az 6 antibiyotiğe dirençli görülen multipl rezistan suş oranının 0.8 % den 9.2 % e yükseldiği bunun da genetik bulaşıcı rezistans ile yorumlanabileceğinden bahsedilmektedir.

Şigella infeksiyonlarında ilk kullanılan ilaç Sulfonamidler olmuş bugün için terk edilmiştir. Daha sonra geniş spektrumlu antibiotikler dönemine geçilmiş özellikle barsaktan rezorbsiyonu olmayan türler tüm bırakılmıştır. Bugün için ülkelerin izledikleri tedavi yöntemleri bu konularda değişiktir. Bakterinin Tetrasikline duyarlılığı nedeniyle Yugoslavya'daki bir uygulamada tek doz 2.5 gr lık Tetrasiklin ile çok iyi sonuçlar alındığından bahsedilmektedir (12). Genellikle bütün dünyada basilli dizanteride antibakteriyel tedavi uygulanıp uygulanmaması tartışmalıdır. Hastalığın kendiliğinden şifa bulması, sadece supportif tedavinin yeterliliği dayanağı yanında bakteride oluşan bulaşıcı rezistans en önemli kuşkulardan biridir. Ayrıca WHO nun 1978 raporlarında dünya ülkelerinde çeşitli yıllara göre değişik sonuçlar verilmektedir. Örneğin İngiltere'de 1970 *Şigella* suşları Ampisiline dirençli bulunurken 1973 de New York'da yapılan bir incelemede Tetraksiklin ve Streptomisine rezistans 48 - 54 % oranında bulunmuştu. Oysa değişik denemelerde Kloramfenikole belirli bir rezistans saptanamamıştır. Yine bu raporda dikkat çekici bu önemli noktalardan biri de Cezayir, Yeni Gine, Pasifik ülkeleri gibi az gelişmiş ülkelerde *Şigella* suşlarında oluşan rezistansın gelişmiş ülkelere oranla çok düşük düzeyde oluşudur (13). ABD de çocuk infeksiyonlarında Amoksisilin ile Ampisilin kıyaslanmakta Ampisilin'in daha etkin olduğu görülmektedir (14).

Kolera 1960 yılı başlarından itibaren Güney Doğu Asya'dan başlayıp Orta, Yakın Doğu, Balkanlara aşamalı uzanan epidemilerle aktüel olmuş ve patojenezine uygun tedavi prensiplerinin tesbiti ile mortalite oranı çok düşürülmüş eskinin korkulan infeksiyonlarından. Elektrolit ve su dengesinin ayarlanması asidozun düzeltilmesi esas prensiplerinin yanında antibakteriyel tedavide Tetrasiklin, Kloramfenikol grubu antibiyotikler başarı ile uygulanmıştır. Bu konuda esas teşkil eden supportif tedavi yanında antimikrobiel tedavi tartışma konusu olmamış esasen sıvı-elektrolit-asidoz tashihi ile kısa sürede düzenlenen toksiiinfeksiyonda hastalığın uzaması, rezistans oluşumu gibi konular hekimliği uğraştırmamıştır. Ancak bazı yayınlarda (15) Tetrasiklin grubundan olan Doksisiklin'in tek dozluk tedavisi ile yapılan kıyaslamalarda büyük fark veya üstünlük görülememiştir.

Salmonella, *Şigella* ve Kolera infeksiyonlarının antibakteriyel tedavilerinde in vivo ve in vitro değerlendirmeleri içeren kendi gözlemlerimiz zaman aralıkları ile belirtilmiştir (16,17,18,19,20).

SONUÇ

Bu incelemeler ışığında sonuç olarak aşağıdaki esasları sıralamak isteriz :

1 — Patojen enterik bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları zaman aşımı içinde bir değişim göstermektedir.

2 — Antibakteriyel duyarlılık konusunun coğrafya, ülkeler, toplumlar ve yaşam koşulları ile yakın ilişkileri vardır. Gerek in vivo uygulamalar gerekse in vitro incelemeler uygar ülkelerle, az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu ayrıcalıkları vurgular niteliktedir.

3 — Salmonella grubu infeksiyonlarında değişik tedavi alternatifleri oluşmuştur. Kloramfenikol halen, klinik uygulamasında bir kontrendikasyon olmadığı sürece en etkin antibiyotiktir. Bu gibi infeksiyonlarda halen 2. antibiyotik olarak kullanılan Ampisilin'e karşı tabloda belirtildiği gibi dirençlilik oranı artmaktadır. 33 suştan 17 inde saptanan bir oran göstermekte olup çarpıcı niteliktedir. Bununla beraber günde 8 gr lık doz uygulamaları ile yeterli süredeki tedavilerde klinik gözlemlerimize göre başarılı sonuçlar alınmaktadır.

TMP/SMX e karşı bütün suşların in vitro duyarlılık göstermeleri bu kemoterapötığın yine de 3. bir ilaç olarak kullanılma olasılığını engelleyemez. Zira akut, toksik seyirli ciddi komplikasyonları olan bu grup hastalıklar da en etkin tedavi yöntemini seçmek zorundayız. Yan etkileri, kullanım süresi ve alanının kısıtlılığı nedeniyle radikal etkin acil tedavilerde 1. plana zorunluk olmadığı sürece alınmaması inancındayız.

4 — Şigella infeksiyonlarında günümüzde antibakteriyel tedavi uygulaması tartışmalıdır. Sulfonamidlerin çeşitli tür ve türevlerinin uygulandığı dönem geride kalmıştır. Ardından Tetrasiklin derivelere ve Kloramfenikol'e bir dönüş olmuştur. Bunun uygulama sonuçlarında ise öncelikle Angloamerikan ülkesinde infeksiyonun kendiliğinden de düzelebileceği düşüncesi, ayrıca bu grup ilaçlara karşı oluşan rezistans, rezistan suşlarla oluşan yeni infeksiyonlar ve portörlük sorunu nedeniyle antibakteriyel uygulanmaması, yetersizliği ve sakıncaları yargısına varılmıştır. Kanımızca, bazı literatür bilgilerinde de verildiği gibi sorun gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde bazı ayrıcalıklar göstermektedir. Birçok enterik infeksiyonlarda olduğu gibi ülkemizde de bu grup infeksiyonlar yaygındır. Antibiyotik tedavilerimizde in vivo uygulamalarımızda hastalığın kısa sürede düzeldiğini sonradan tekrarlanarak yapılan portörlük incelemelerinde böyle bir sorunun oluşmadığını saptadık. İn vitro incelemeye tabi tutulan 59 şigella grubu bakteriden 57'si ülkemizde genel olan Flexner tipindendir. 59 tipin tümünde Gentamisin'e duyarlı bulunmuş bunu TMP/SMX kombinasyonu izlemiştir. Bu kemoterapötığe duyarlı görünen bir suşla oluşan bir

infeksiyonda, TMP/SMX tedavisinden 2 hafta sonra bir nüks oluşmuş bu kez izole edilen bakterinin yapılan antibiyogramın da rezistans saptanmıştır.

59 suşun kloromfenikol'e dirençlilik oranı 4/59, tetrasikline ise 2/59 oranında olup, halen bu tür infeksiyonlarda kullana geldiğimiz bu grup antibiyotiklere duyarlılığın devam ettiğini klinik uygulamaların başarılı olması yanında kanıtlayıcı pozitif laboratuvar dayanaklarıdır.

Dizanteri basillerinde Ampisilin ile ilişkili durum bir değişim içindedir, 59 suşdan 30'unda Ampisiline dirençlilik saptanmıştır. Bu olgu özellikle son yıllarda geniş ölçüde ve gelişigüzel uygulanmakta olan bu antibiyotik yönünden uyarıcı niteliktedir. Ciddi yan etkilerinin azlığı ve kolay uygulanırlığı nedeniyle çok kullanılan bu ilaç ile dirençli suşların yayımı, portörlük ve nüks olgularının artması beklenebilir kanısındayız. Basilli dizanteri vakalarında ciddi bir kontrendikasyon olmadığı takdirde Kloramfenikol ve Tetrasiklin'in halen en geçerli antibakteriyel grubu olduğunu tekrarlamak isteriz.

5 — Ülkemizde 1965 yılındanberi üzerinde yeniden eğilmek zorunda kalınan El-tor infeksiyonlarında sportif tedavinin önde gittiği ve esası teşkil ettiği tartışılmaz. Lâkin bu arada etkene yönelik bir antibiyotik seçiminde, son bir yıl içinde hastalardan izole edilen 14 suşun antibakteriyel duyarlılığında Kloramfenikol, TMP/SMX ve 3. olarak Tetrasikline duyarlılığın sürdüğü gösterilmiştir. Şimdiye kadarki klinik uygulamalarda kullanılan ilk 2 antibiyotiğe ilaveten TMP/SMX in de kullanılabileceği yargısını getirmek isteriz.

6 — Bütün bu inceleme ve yargılar ülkemizde son yılların enterik infeksiyonlarının Kliniğimize yansıyan vakalarına ait bakteri grubunu içermektedir. Başlangıçtaki düşüncelerimizin tekrarı ile hastane veya pratikte laboratuvarsız veya laboratuvar sonuçlarını beklemeye zaman olmayan koşullardaki ilaç seçimine ışık tutacak pozitif in vitro sonuçlar olduğu inancındayız. Belirli zaman aralıkları ile tekrarlanmasından yarar umarız.

ÖZET

Bakteriyel enterik infeksiyonlarda antibakteriyel tedaviye, zaman aşımı ve değişik koşullarda ışık tutmak amacı ile 33 Salmonella, 59 Şigella ve 14 El-tor suşu üzerinde duyarlı oldukları veya kullanılmakta olan çeşitli antibiyotiklere karşı sensibilitate testleri incelenmiştir. Günümüzde ülke ve toplum özelliklerimizle bağlantılı ayrıcalıklar belirtilmiştir.

SUMMARY

Antibacterial Sensitivity of the Pathogen Enteric Bacteria

In an effort to cast light upon antibacterial treatment directed at bacterial enteric infections with lapse of time or under varying conditions, 33 *Salmonella*, 59 *Shigella* and 14 El-Tor strains were tested with respect to sensitivity to various antibiotics in current use or to dose which they were sensitive to their variations with relation to the prevailing characteristics in our country and society were pointed out.

LİTERATÜR

- 1 - Stephan, R., Bulling A. Steinbeck. : Die Entwicklung der antibiotikaresistenz von salmonellabakterien trierischer heikunft in der Bundesrepublik Deutschland einschliesslich Berlin (West), Zbl. Bakü. Hyg. I. Abt. Org. 237 : 264 - 273, 1977
- 2 - Antoine, F.S., W.E. Farrar. : Antimicrobial Resistance and R Factors in *Salmonella* isolated from humans and animals in Georgia and South Carolina South Med. J. 3 : 70, 305 - 308, 1977
- 3 - French, G.L., S.D. King, P. St. Louis. : *Salmonella* serotypes, *Salmonella typhi* phage types and antimicrobial rezistance at the University Hospital of the West Indies, Jamaica, J. Hyg. Camb. 79 : 5 - 15, 1977
- 4 - Benci, G. : Antibiotico - rezistenza di spih di *Salmonella* isolate da recorveriti in reparti pediatrici, Minerva pediatrica 29 : 867 - 872, 1977
- 5 - Seith, S.K., S. Anoud A. Bingh, D.V. Vadekna. : Resistance of *Salmonella* serotyphes to Chroramphenicol. Bull. WHO 54 : 3527, 1967
- 6 - Cherubin, C.E., H.C. Neu, C.J. Rahal, L.D. Sabath. : Emergence of Resistance to Chloramphenicol in *Salmonella* : J. of Inf. Diseases. 135 : 807 - 812, 1977
- 7 - Aserkoff, B, J.V. Bennet. : Effect of antibiotic therapy in acute Salmonellosis on the fecal excretion of *Salmonellae*, New Eng. J. Med., 1969, 28, 636
- 8 - Dinbar, A., G. Altmann, D.B. Dielcinsky the treatment of chronic biliary *Salmonella* carries, Amer. J. Med. 47 : 236, 1969
- 9 - Dixon, J.M. : Effect of antibiotic treatment on duration of excretion of *S. typhi* murium inc children, Brit. Med. J. 11 : 1343, 1965

- 10 - Keller, H. : Chemotherapie der Salmonellosen und Dauer der Rekonvaleszenz - Ansscheider hims, Schweiz. Med. Wschr, 104 : 1419 - 1422, 1974
- 11 - Finland, M., C. Garuer, C Wilcox, L.D. Sabath. : Salmonellosis and Shigellosis at Boston City Hospital, JAMA 229 : 1309 - 1312, 1974
- 12 - Hoeprich, P.D. : Infectious Diseases Sec. Edition 1977, 554.
- 13 - La Surveillance, Moyen de Prévenir et de réduire les risques pour la santé associés aux enterobactériés antibioresistantes : Rapport d'une réunion de l'OMS, 1978, Seri No. 624
- 14 - Nelson, J., K.C. Hattahh. : Amoxicillin dess effective than ampisillin against Shigella in vitro and in viyo : Relation ship of effcacy to activity in serum : J. Infec. Dis. 129 (suppl) : 222 - 227 1974
- 15 - Chandhuri. S.A., P. Dutta S.P. Pal Doxycyline in the treatment of Cholera : Bull. WHO 54 : 3505, 1976
- 16 - Onul, M. : Antibiotik tedavisi karşısında tifonun bugünkü durumu, A.Ü.T.F. Mec., 15 No 2 den Suppl., 1962
- 17 - Onul, M., B. Onul. : Die komplikationen und die Prognose des typhus abdominalis unter heutigen therapie, V. Inter. Kor. Infek. Wlen, A : 11/5 - 21, 1970
- 18 - Onul, M. : Acil ve ağır infeksiyonlarda antibiyotik tedavisi ve özellikleri. Türkiye Tıp Akad. Mec., 7 : 1 - 3, 1 - 42, 1972.
- 19 - Kandilci, S., M. Onul. : Tifo tedavisinde değişik antibakteriyel ilaçların tesiri. A.Ü.T.F. Mec., 25 : 4533 - 45, 1972
- 20 - Onul, M., B. Onul. : Die antibakterielle therapie Moglichkeiten bei den Salmonellosen. VI. Inter. Kong. Infect. Pares. Dis. Varxova 1974, S. 63