

Dışkı Patojenlerinde Direnç Mekanizmaları ve Duyarlılık Testleri

Betigül Öngen





Sunum Planı

- Sık karşılaşılan dışkı patojenleri: *Salmonella* ve *Campylobacter*
- Klinik önemi olan antibiyotiklere direnç ve direnç mekanizmaları
- Amerikan ve Avrupa komitelerinin *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* için önerdiği duyarlılık testleri
- Yaygın kabul gören duyarlılık testi standartlarının karşılaştırılması

Disease	Number of confirmed ¹ human cases
Campylobacteriosis	214,268
Salmonellosis	91,034
VTEC infections	5,671
Listeriosis	1,642
Q fever	643
Brucellosis	328
Trichinellosis	301
West Nile fever	232
Rabies	2

Figure SU1. Reported notification rates of zoonoses in confirmed human cases^{1,2} in the EU, 2012

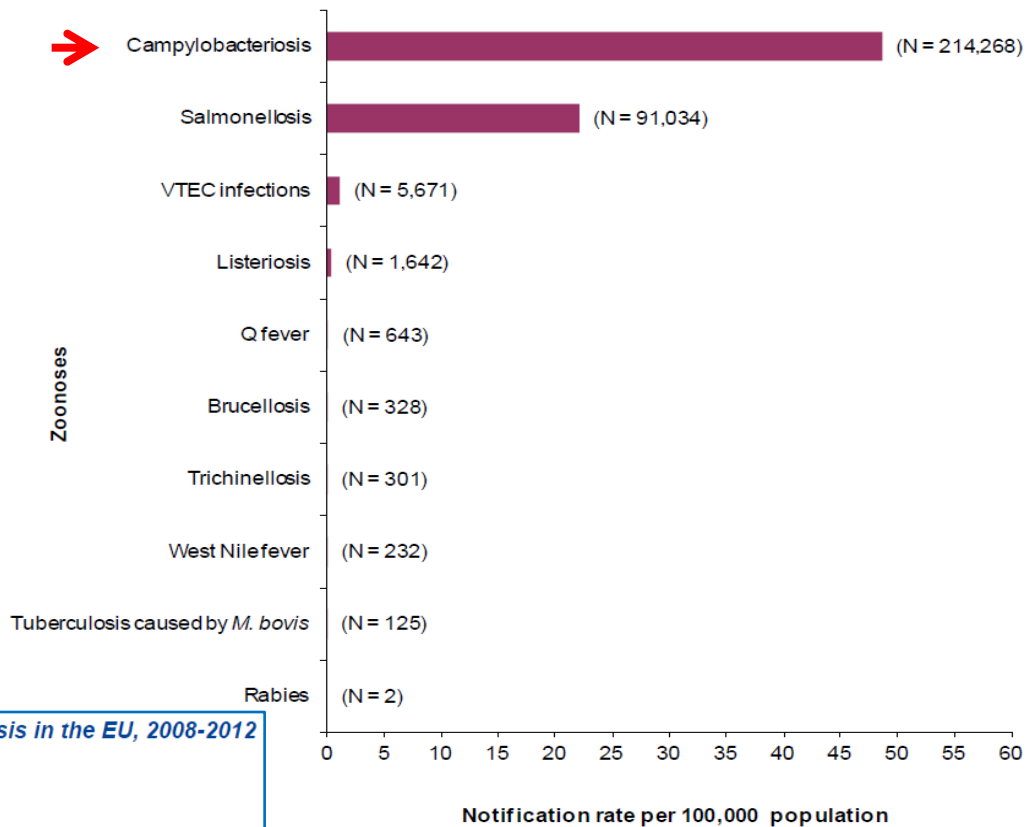
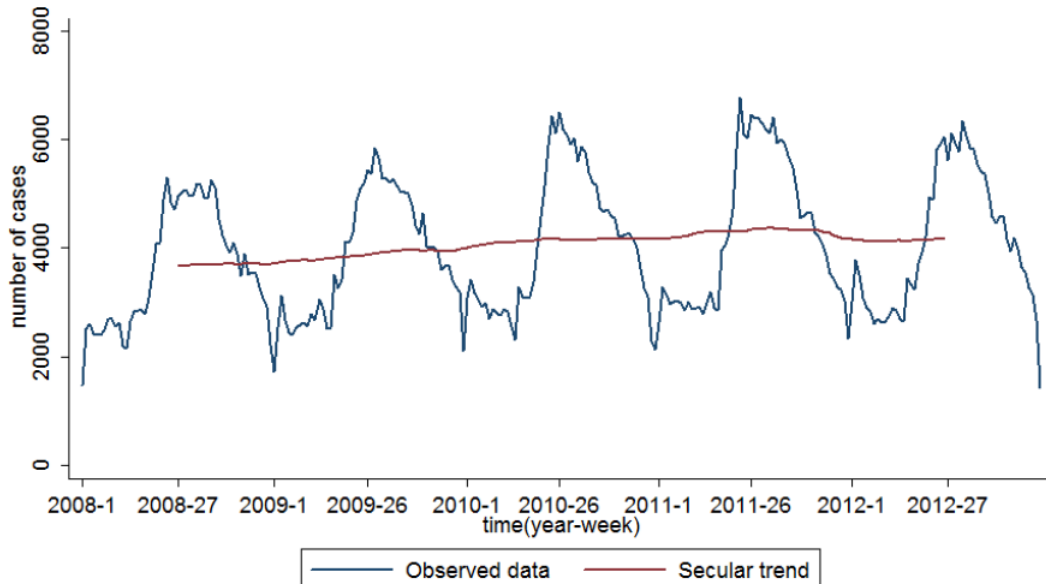


Figure CA2. Trend in reported confirmed cases of human campylobacteriosis in the EU, 2008-2012

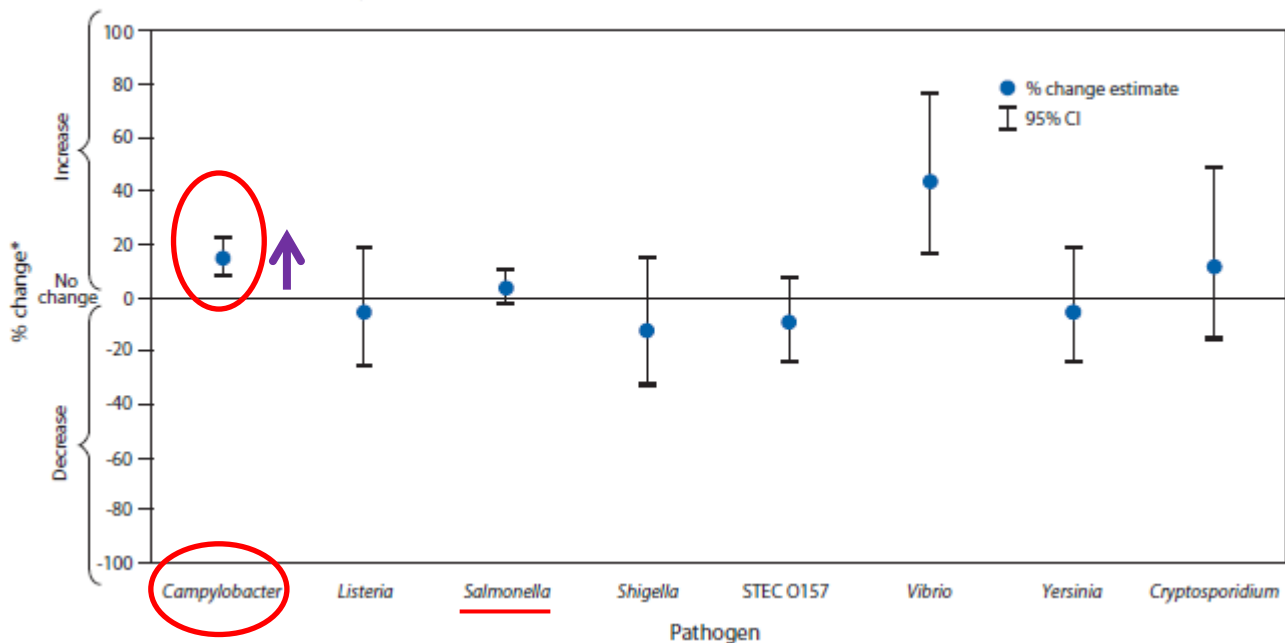


Avrupa

TABLE 1. Number of cases of bacterial and parasitic infection, hospitalizations, and deaths, by pathogen — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, United States, 2012*

Pathogen	Cases			Hospitalizations		Deaths	
	No.	Incidence [†]	Objective [§]	No.	(%)	No.	(%)
Bacteria							
<i>Campylobacter</i>	6,793	14.30	8.5	1,044	(15)	6	(0.09)
<i>Listeria</i>	121	0.25	0.2	116	(96)	13	(10.74)
<i>Salmonella</i>	7,800	16.42	11.4	2,284	(29)	33	(0.42)
<i>Shigella</i>	2,138	4.50	N/A [¶]	491	(23)	2	(0.09)
STEC O157	531	1.12	0.6	187	(35)	1	(0.19)
STEC non-O157	551	1.16	N/A	88	(16)	1	(0.18)
<i>Vibrio</i>	193	0.41	0.2	55	(29)	6	(3.11)
<i>Yersinia</i>	155	0.33	0.3	59	(38)	0	(0.00)
Parasites							
<i>Cryptosporidium</i>	1,234	2.60	N/A	236	(19)	6	(0.49)
<i>Cyclospora</i>	15	0.03	N/A	3	(20)	0	(0.00)
Total	19,531			4,563		68	

FIGURE 1. Estimated percentage change in incidence of laboratory-confirmed bacterial and parasitic infections in 2012 compared with average annual incidence during 2006–2008, by pathogen — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, United States



TÜRKİYE

EDİRNE'DE İSHAL ETKENLERİ ARASINDA *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN YERİNİN VE ANTİMİKROBİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Asiye ATEŞ-YILMAZ¹

H. Murat TUĞRUL²

İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*) 2005; 19 (1): 53-59

RUTİN DİŞKİ KÜLTÜRLERİNDE ÜRETİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI: 5 YILLIK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Betigül ÖNGEN, Hasan NAZİK, Ilgın KAYA

ANKEM Derg 2007;21(1):37-41

RUTİN DİŞKİ KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* CİNSİ BAKTERİLERİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI: 3 YILLIK SONUÇLAR

Betigül ÖNGEN, Ilgın KAYA, Mehmet İLKTAÇ

ANKEM Derg 2008;22 (Ek 1)

AKUT GASTROENTERİTLİ OLGULARIN DİŞKİ ÖRNEKLERİNDE BAZI BAKTERİ VE VİRÜSLERİN ARAŞTIRILMASI*,**

Vesile YAZICI*, Berna GÜLTEKİN**, Neriman AYDIN**, Yusuf Ziya ARAL***, Avvaz AYDOĞDU***, Ali Önder KARAOĞLU****

ANKEM Derg 2009;23(2):59-65

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eğitim Hastanesi'nde Akut Bakteriyel Gastroenterit Etkenleri Arasında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*'nin Yeri ve Bunların Antimikrobiklere Duyarlılıklarının Araştırılması

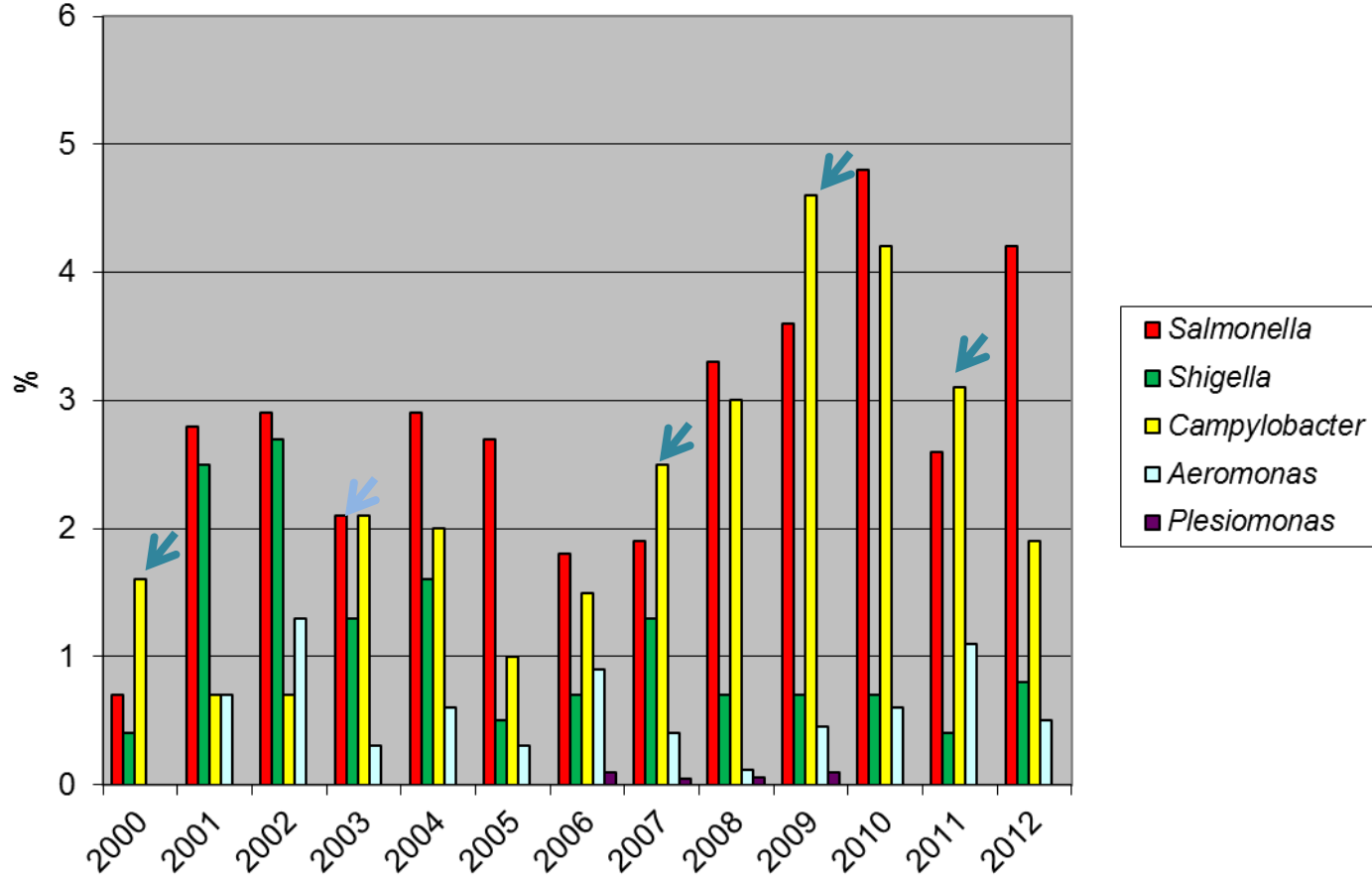
Mustafa Güney¹, Ahmet C. Başustaoğlu²

Türk Mikrobiyol Cem Derg (2010) 40 (3): 183 - 192

Türkiye

İTF sonuçlar - son 13 yıl

2000-2012 yılları arasında enteropatojen izolasyon oranı (%)





Direnç mekanizmaları

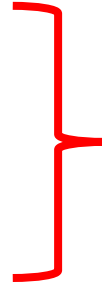
Salmonella spp.

- Gastroenterit - Antibiyotik tedavisine çoğunlukla gerek duyulmaz (ekstrem yaşlar, uzamış inf., vb. hariç)
 - Tifo, paratifo
 - İnvaziv enfeksiyonlar (Tifo dışı *Salmonella* ile)
- son yıllarda sık
- Antibiyotik tedavisi kritik öneme sahiptir

Salmonella spp.'de antibiyotik direnci

Geleneksel antimikrobiyaller

Kloramfenikol
Ampisilin
Ko-trimoksazol



Direnç önemli ölçüde artmıştır
(Bazı bölgelerde direnç %70)

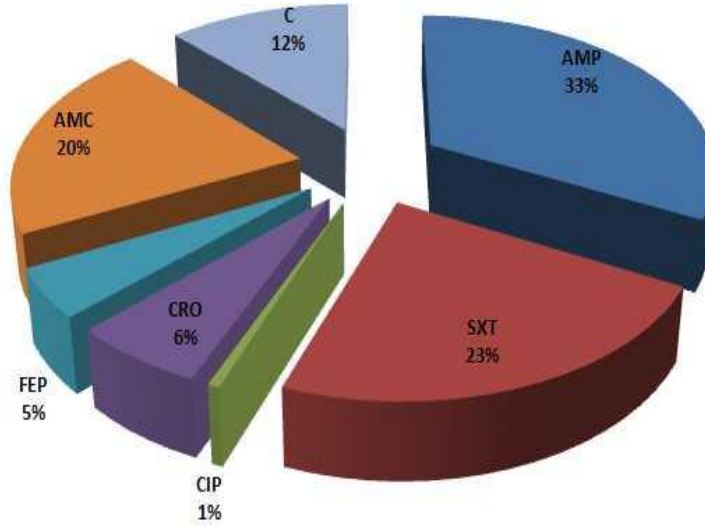
- Etkili alternatifler olan florokinolonlar ve geniş spektrumlu sefalosporinlere de direnç gelişmiştir

Bazı ülkelerde kaygı verici boyutlarda

Taiwan'da *S. Choleraesuis* suşlarında 2000'de ortaya çıkan florokinolon direnci; 2003'de ~ % 70
2006'da % 96

Salmonella spp. Direnç (İTF 2008-2010)

Direnç
3 yıllık ortalama



Çoklu Direnç

% 12.6 (2009)

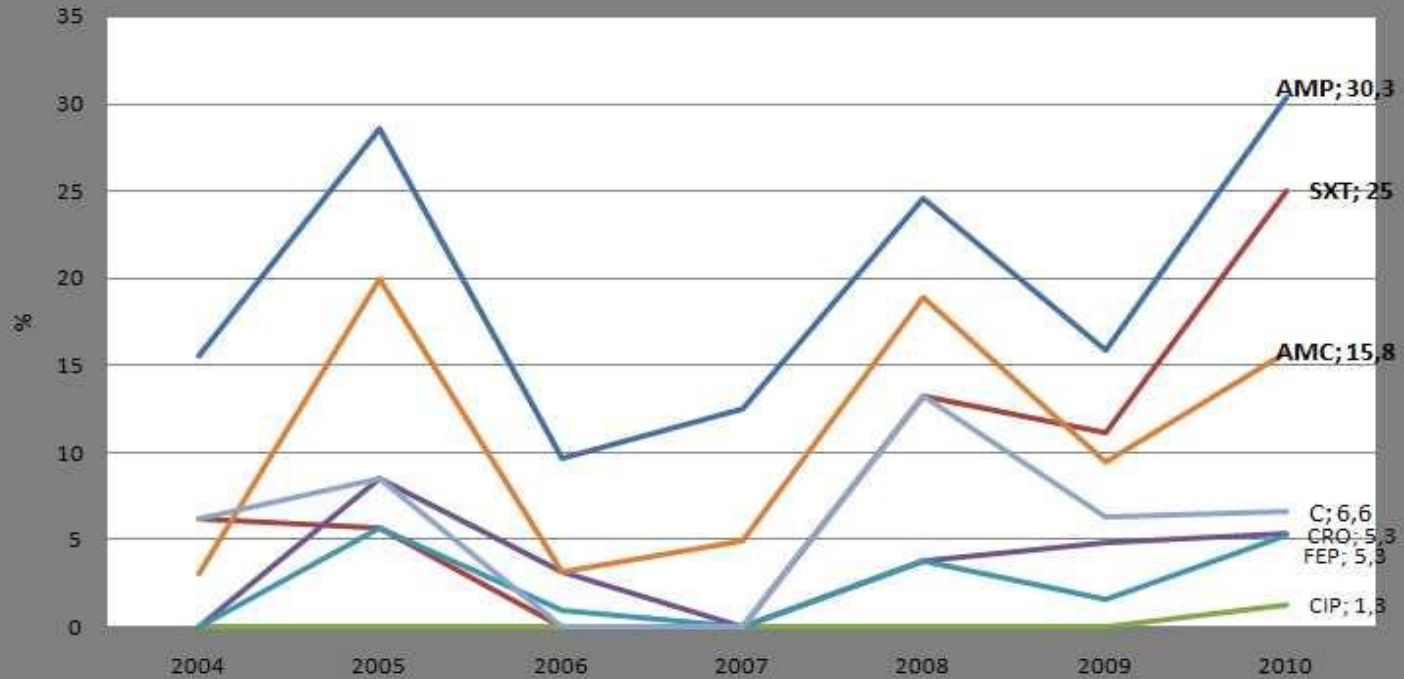
% 22.3 (2010)

2010

AMP/SXT % 6.6

AMP/AMC/SXT % 5.2

Salmonella spp. Direnç (İTF 2004-2010)



Salmonella spp.' de antibiyotik direnci

- Son zamanlarda **siprofloksasine azalmış duyarlılık gösteren** suşlarla tedavi başarısızlıkları da bildirilmeye başlamıştır

Parry CM, Threlfall EJ. Curr Opin Infect Dis 2008;21(5):531.

- *G. Afrika*'da invaziv enfeksiyon etkeni tifo dışı *Salmonella* serotiplerinin sıklıkla hem GSBL oluşturduğu hem de florokinolon direnci göstermesi tedavide karbapenem veya azitromisin kullanımını gündeme getirmiştir

.Harish BN, Menezes GA. Indian J Med Microbiol 2011;29(3):223.

.Feasey NA, Gordon MA. In: Manson's Tropical Diseases 23th ed. (2014)

Florokinolonlara direnç mekanizmaları

Kinolonların hedefi:

- DNA giraz (*gyrA* ve *gyrB*)
- Topoizomeraz IV (*parC* ve *parE*)



Ortak hareket ederek bakteriyel DNA replikasyonu, transkripsiyon, rekombinasyon ve DNA'nın tamirinde rol oynarlar

Salmonella'da kinolonlara direnç gelişiminde bugüne kadar tanımlanmış üç önemli mekanizma vardır:

1. Hedefin inaktivasyonu
2. Antibiyotiğin pompalanması
3. Plazmitle ilişkili direnç

1. Florokinolonun hedefinin inaktivasyonu:

. *gyrA* (kinolonların birincil hedefi) genindeki nokta mutasyonları

"kinolon direncini belirleyen bölgede (QRDR)" → 67-106. aminoasitlerin arasındaki gen ürünü bölgede meydana gelir

. Ser-83 veya Asp-87
(Nal R'li suşlarda en sık)

. Bu bölgede (83 ve 87) ikili mutasyonlar da bildirilmiştir (Stm-DT204)

Hedef genlerdeki modifikasyonlar bakteriyi kinolonların etkisinden korur

. Diğer sıklıkla saptanan mutasyon bölgeleri

-*gyrB* 'de (464. kodon)

-*parC* 'de (57, 80, 84. kodonlar)

-Yakın zamanda *parE* 'de de çeşitli kodonlarda mutasyonlar bildirilmiştir

Florokinolon direncinin özelliđi

Basamaklı olarak gelişmesidir

- Tek bir mutasyon nalidiksik aside dirence, florokinolonlara ise sadece azalmış duyarlılığa neden olabilir
- Florokinolonlara tamamen direnç aynı anda ikili veya daha fazla mutasyon mevcut olduğunda ortaya çıkar

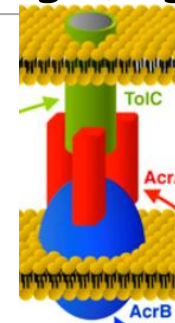
2. Antibiyotiğin pompalanması

. Yüksek düzey florokinolon direncinin gelişmesi için hedef gendeki mutasyonlarla birlikte aktif pompa sistemlerinin (**AcrAB-TolC**) aşırı üretilmesi gereklidir

- AcrAB-TolC 'yi kodlayan genlerin inaktivasyonu
- Aktif pompa inhibitörü (Phe-Arg- β -naftilamit) kullanılarak

Florokinolonlara direnç düzeyi
16-32 kat azalabilmektedir
(Stm DT204)

- . İki regülatör sistemi (**marRAB** ve **soxRS**) çoğul antibiyotik direnci ile ilişkili bulunmuştur
- *marA* ve *soxS* genleri
 - AcrAB-TolC pompa sistemini düzenleyen homolog proteinleri kodlar
 - *micF* üretimini düzenler (OmpF sentezinin redükleyerek dış membran geçirgenliğinde azalma)



3. Plazmitle ilişkili direnç

Farklı genler tarafından sağlanmaktadır

- Kinolonun hedefini koruyucu özellikteki QNR proteinlerini (**QnrA QnrS, QnrB QnrC, QnrD, QnrVC**) kodlayan genler
- Bazı florokinolonların modifikasyonuna yol açan bir asetiltrasferazı (**AAC(6')-Ib-cr**) kodlayan gen
- Aktif pompaları kodlayan (**QepA veya OqxAB**) genleri

Plazmid aracılı kinolon direnci hızla yayılmış ve bugün Avrupa, ABD, Afrika ve Asya'da birçok ülkede ortaya çıkmıştır

.Gay K, et al. Clin Infect Dis 2006;43(3):297.

.Sjölund-Karlsson M, et al. Emerg Infect Dis 2010;16(11):1789.

.Van TT, et al. Int J Food Microbiol 2012;154(3) :98.

Geniş spektrumlu beta-laktamlara direnç mekanizmaları

Salmonella

■ TEM-tipi beta-laktamazlar (BL)

- bla_{TEM-1} ve $bla_{TEM-135}$ (sınıf 2b)
(geniş spektrumlu penisilinazlar)

- $bla_{TEM}(-3, -4, -20, -27, -52, -63, -131)$ (sınıf 2be)
(oksiimino sefalosporinleri ve monobaktamları da inaktive eder)

■ SHV-tipi BL

- bla_{SHV-2} , bla_{SHV-2a} , bla_{SHV-5} , bla_{SHV-9} ,
 bla_{SHV-12} , ..

■ PSE-1 BL (CARB-2)

(karbenisilini hidrolize eden bir penisilinaz)

- bla_{PSE-1} geni (kaset kaynaklı) *Salmonella* genomik adası 1 içindeki çoğul direnç gen kümesi içinde yer alır

- bla_{CARB-8} (kaset kaynaklı)

■ OXA-tipi BL

(oksasilin ve kloksasiline karşı artmış aktivite)

- bla_{OXA-1} , bla_{OXA-2} , bla_{OXA-9} ,
 bla_{OXA-10}
(genellikle kaset kaynaklı)

■ PER BL

(bla_{PER-1} ve bla_{PER-2})
(genellikle plazmit kaynaklı)

■ CTX-M BL

$bla_{CTX-M-2}$, -3, -4, -5, -6, -7, -9,
-14, -15, -17, -18, -27, -28, -32

Geniş spektrumlu beta-laktamlara direnç mekanizmaları

Salmonella

▪ AmpC BL

(Karbapenemler hariç tüm beta-laktamları hidrolize edebilen sefalosporinazlar)

.CMY- BL

-*bla*_{CMY-2} (*Salmonella enterica* 'da en yaygın olanı)

-*bla*_{CMY-4}

-*bla*_{CMY-7}

.AAC- BL (*bla*_{ACC-1})

.DHA-BL (*bla*_{DHA-1})

▪ KPC-2 (serin-karbapenemaz) (Bush grubu 2f)

Aynı suşta iki ya da üç farklı tipte beta-laktamazları kodlayan *bla* genleri bulunabilmektedir

Karbapenemler, siprofloksasin ve seftriaksona dirençli *Salmonella*'nın neden olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotiklerdendir

- 2010 yılında idrar yolu enfeksiyonu olan bir hastadan karbapeneme dirençli *S. Typhimurium* izole edildi
- Bu hastadan izole edilen seftriaksona dirençli suşun başlangıçta konjugatif Incl 1 plazmidi üzerinde bulunan ve *bla_{CMY-2}* genini barındıran **Tn6092**'yi taşıdığı, ayrıca orijinal **OmpD defektine** ek olarak ertapenem tedavisi sırasında **OMPC kaybının** da geliştiği ve bu nedenle karbapeneme dirençli hale geldiği bildirilmektedir



Campylobacter jejuni / coli'de antibiyotik direnci



Florokinolon direnci

- Antibiyotiklerin insanda gelişigüzel kullanılması, hayvancılıkta tedavi amaçlı veya büyüme faktörü olarak da kullanılması başta florokinolonlar olmak üzere antibiyotiklere dirençli *Campylobacter* enfeksiyonlarında önemli bir artışa yol açmıştır

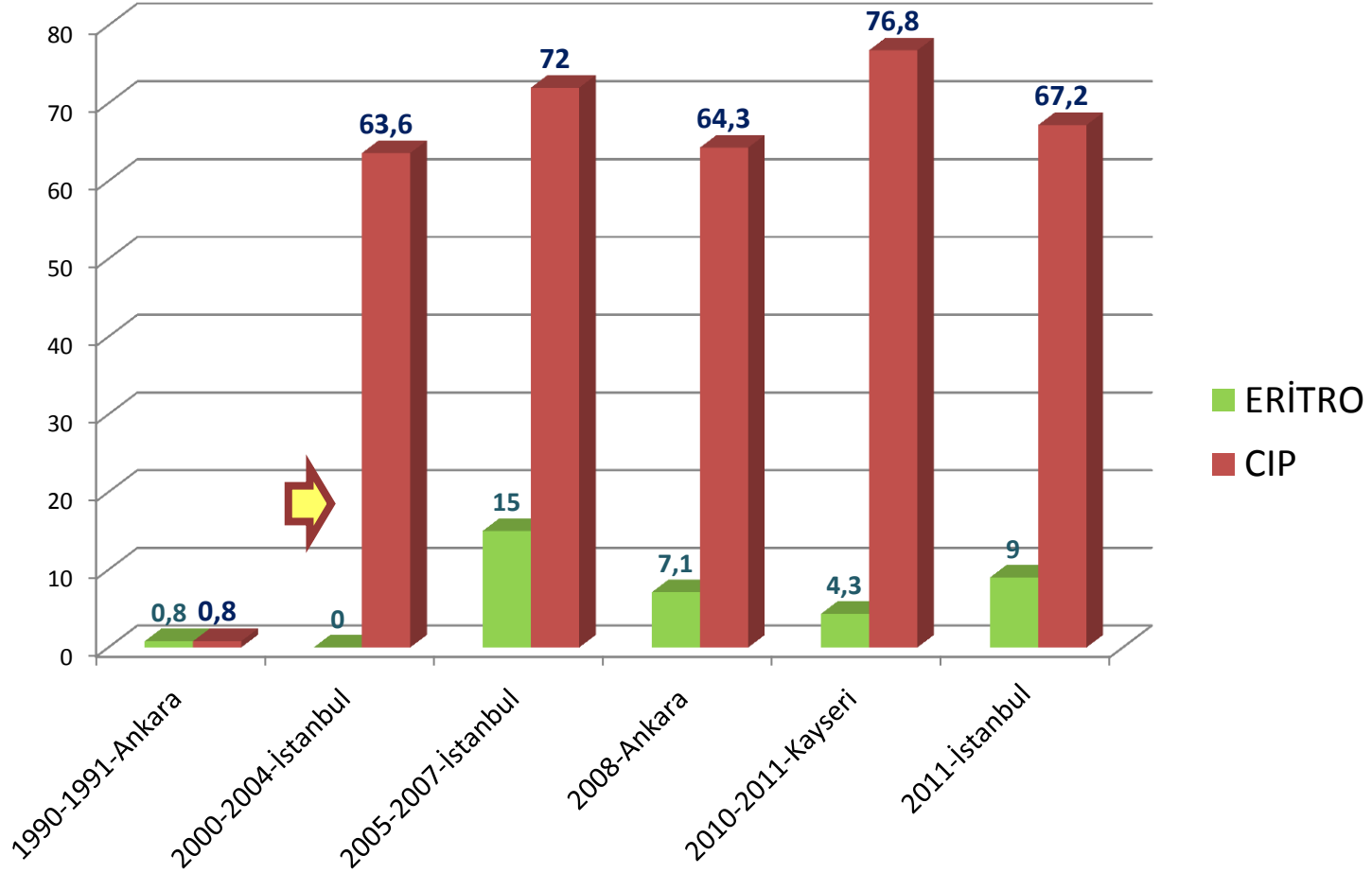
Florokinolon direnci

- .ABD'de - % 19-47 (insan izolatu)
- .Avrupa'da %17-99 (insan ve hayvan izolatu)
- .Özellikle Afrika ve Asya'da da yaygın
- .Tayland ve Hong Kong'da %80'leri aştı

Campylobacter'de
florokinolon direnci
klinik olarak büyük
endişe kaynağı
haline gelmiştir

Campylobacter

TÜRKİYE 1990-2011



Arıkan Akan Ö, ve ark. Mikrobiyol Bült 1994; 28:122.

Öngen B, ve ark. ANKEM Derg 2007;21(1):37.

Öngen B ve ark. ANKEM Derg 2008;22 (Ek 1):39.

Güney M, Başustaoğlu AC. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40(3):183.

Kayman T, ve ark. 1. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi P-126, 2011.

Campylobacter jejuni / coli'de antibiyotik direnci

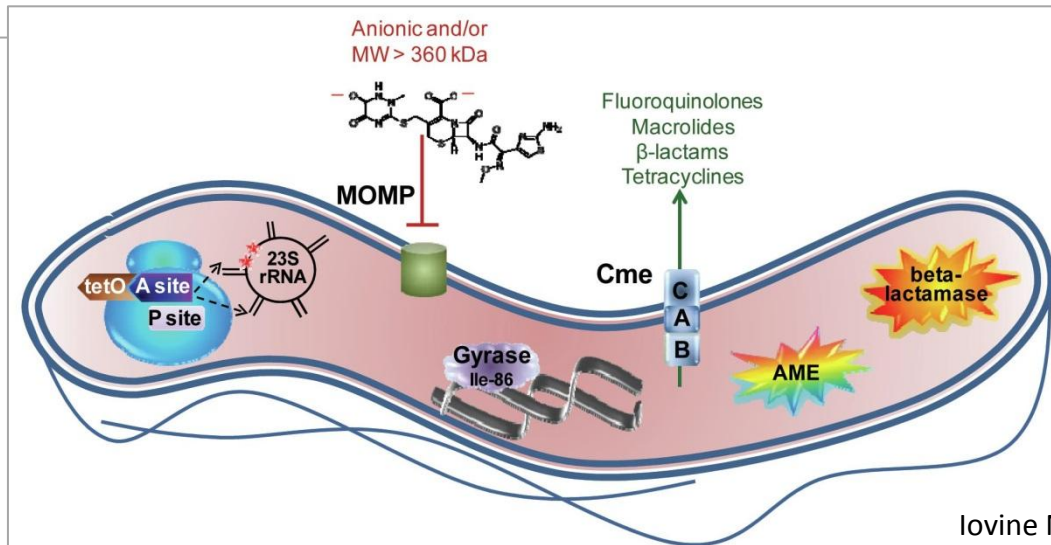
Makrolid direnci

- İnsandan izole edilen *Campylobacter* suşlarında genel olarak düşük olup henüz stabil seyretmektedir
- Sürveyans bilgilerine dayanarak genellikle *C. coli* suşları *C. jejuni* suşlarına göre makrolidlere daha dirençlidir
- Özellikle hayvan kaynaklı *C. coli* suşlarında makrolidlere direnç oranları ABD'de >%40, Avrupa'da ve Asya'da daha da yüksek oranlarda

Florokinolonlara direnç mekanizmaları

Campylobacter'de florokinolon direncine neden olan tanımlanmış iki önemli mekanizma vardır:

1. Florokinolonun hedefinin inaktivasyonu
 2. Antibiyotiğin pompalanması
- Bu iki mekanizma birlikte sinerjistik olarak çalışır



Campylobacter

1. Florokinolonun hedefinin inaktivasyonu:

Kinolonların hedefi:

- DNA giraz (*gyrA* ve *gyrB*)
- Topoizomeraz IV (~~*parC*~~ ve ~~*parE*~~)

C. jejuni ve *C. coli*'de *parC* ve *parE* genlerinin olmadığı gösterilmiştir

- Direnç *gyrA* geninin QRDR bölgesinde belirli **nokta mutasyonları** aracılığıyla gerçekleşir
[En sık Thr-86-Ile (C257T)]
- *gyrA*'da daha az görülen Asp-90-Asn ve Ala-70-Thr mutasyonları orta düzey florokinolon direncine neden olur
- *gyrB*'de meydana gelen mutasyonlar florokinolon direncine yol açmazlar

Campylobacter

1. Florokinolonun hedefinin inaktivasyonu:

Salmonella'da görülen basamaklı dirençten farklıdır

(Yüksek düzey direnç QRDR'de basamaklı olarak birkaç nokta mutasyonu gerektirir)

Dirençli mutantlar hızlı bir şekilde ortaya çıkabilmektedir

- *Campylobacter*'de **gyrA**'daki tek bir mutasyon yüksek düzeyde nalidiksik asit ve florokinolon direncine yol açabilmektedir
- İlginç olarak daha az rastlanan Thr-86-Ala mutasyonu sadece yüksek düzey nalidiksik asit direncine yol açarken florokinolon direncine neden olmaz
- *gyrA*'da ikili mutasyonlar (Asp85Tyr ile Asp90Asn veya Pro104Ser) da bildirildi

2. Antibiyotiğin pompalanması:

- **CmeABC atım pompası** (kromozomal olarak kodlanır)
Florokinolon direnci (ayrıca makrolidler ve diğer çeşitli antibiyotiklere direnç)
- *C. jejuni*'de toplam 14 olası atım pompası tanımlanmıştır
(çoğu fonksiyonel olarak tanımlanmış değil)
- Pompa yüksek düzey florokinolon direncinin oluşmasında *gyr* mutasyonları ile uyum içinde hareket eder

Sadece DNA giraz mutasyonları taşıyan suşlarda orta düzeyde florokinolon direnci görülürken beraberinde CmeABC de ifade edildiğinde yüksek düzeyde direnç ortaya çıkar

Klinik açıdan anlamlı bir dirence yol açabilmesi için aşırı ifade edilmesi gereken diğer pompa mekanizmalarından farklı olarak **CmeABC'nin bazal düzeyde ve konstitütif ifadesi** florokinolon direncine aracılık etmesi için yeterlidir

Makrolidlere direnç mekanizmaları

- Makrolidler bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesindeki P bölgesine reversibl olarak bağlanarak protein sentezini inhibe ederler

- *Campylobacter'* de makrolid direnci üç temel mekanizmayla ortaya çıkmaktadır:

1. hedef modifikasyonu

2. pompa aktivitesi

3. membran permeabilitesinde değişiklik.

} Sinerjistik olarak hareket ederek yüksek düzey makrolid direncine yol açarlar

Makrolidlerin enzimatik modifikasyonu *Campylobacter'* de bildirilmemiştir

1. Hedef modifikasyonu:

- *Campylobacter* kromozomu 23S rRNA geninden üç kopya içerir
 - Dirençli suşlar genellikle tüm kopyalarda makrolid direnci ile ilişkili mutasyonları taşırlar
 - Yüksek düzey dirençte en yaygın nokta mutasyonları:

23S rRNA geninin her üç kopyasında da 2074 ve 2075 pozisyonlarında meydana gelen baz yer değişiklikleri (A2074C, A2074G ve A2075G)

- Makrolidler için MİK'i düşük bulunan bazı suşlarda kopya genlerden sadece ikisinin mutasyona uğradığı belirlenmiştir (gen dozu etkisi)
- Direnç ribozomal proteinlerin (L4 ve L22) modifikasyonundan da kaynaklanabilir (düşük düzey direnç)

- Eritromisine direnç söz konusu ise diğer makrolidlere de çapraz direnç gelişeceği unutulmamalıdır !

Campylobacter

Tedavide makrolid antibiyotiklerin (florokinolon antibiyotikler ile karşılaştırıldığında) tercih edilen ilaçlar olmasında etkinliğinin dışındaki en önemli iki faktör :

- makrolid direnci gelişmesi için hem ilaca maruz kalma süresinin daha uzun olması
- spontan mutasyon oranının düşük ($\sim 10^{-10}$ /hücre) olmasıdır

- *Campylobacter*'de makrolid direncinin gelişmesi için oluşan bariyerin florokinolon direnci için olandan çok daha yüksek olduğu söylenebilir

2. Antibiyotiğin pompalanması:

- Yüksek düzey makrolid direncinin oluşmasında pompa aktivitesi ve mutasyonların karşılıklı etkileşimi önemlidir
- **CmeABC atım pompası**
- CmeG aktif pompasının da rolü vardır

3. Membran permeabilitesinde değişiklik:

- Majör dış membran porinini (**MOMP**) kodlayan kromozomal *porA* 'nın ifade edilmesi yoluyla dış membran permeabilitesinin değiştirilmesidir

Tetrasikline direnç mekanizmaları

İki mekanizma rol oynar:

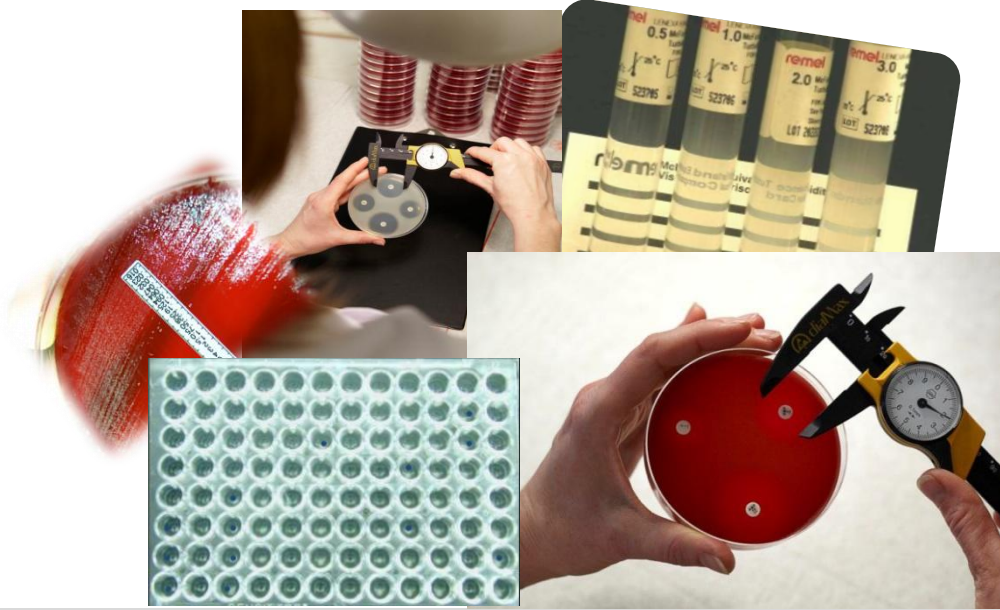
- Tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişiklik
- Dışa atım mekanizması

-Tetrasikline direncin temel mekanizması bakterinin ribozomları koruyan proteinleri [RPP (Ribosomal protection protein)] kodlamasıdır

.TetO proteini ribozomal A bölgesine bağlanarak ribozomları koruma altına alır

.tetO geni esas olarak aktarılabılır plazmitler üzerinde kodlanmaktadır; kromozomda da kodlanabilir

.Campylobacter'de tetO dışında başka bir tet direnç geni bulunmamıştır



Duyarlılık Testleri

Duyarlılık testleri için sınır değerlere (breakpoints) gereksinim vardır

Sınır değerler sınır değer komitelerini gerektirir

Sınır değer komitelerinin gereksinimleri ise MİK testi kuralları, sokak tipi MİK dağılımları ve ECOFF değerleri, direnç mekanizmaları, klinik bilgilerin değerlendirilmesidir

Gunnar Kahlmeter

Sınır değer (breakpoint)
Komiteleri

- CLSI - ABD
- BSAC - İngiltere
- CA-SFM - Fransa
- CRG - Hollanda
- SRGA - İsveç
- NWGA - Norveç
- EUCAST şemsiyesi altında
- BSAC, CA-SFM,
CRG, SRGA, NWGA

DUYARLILIK TESTLERİ Standartlar



BSAC
İngiltere

DIN
Almanya

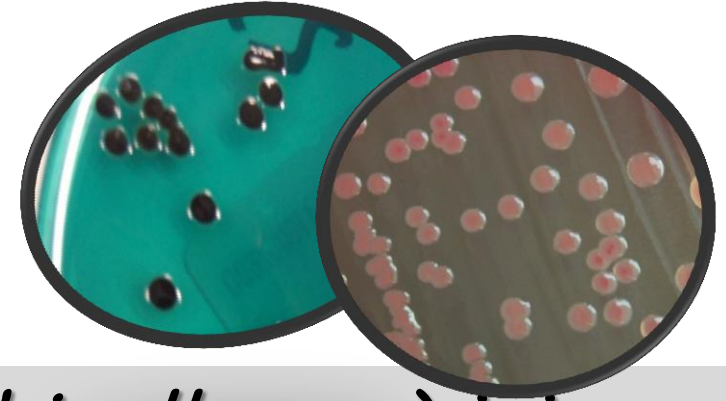
CA-SFM
Fransa

CRG
Hollanda

SRGA
İsveç

NWGA
Norveç

Günümüzde hem aynı ülke içinde hem de farklı ülkeler arasında bir standardizasyon sorunu olduğu söylenebilir



Salmonella (ve *Shigella* spp.) için duyarlılık testleri

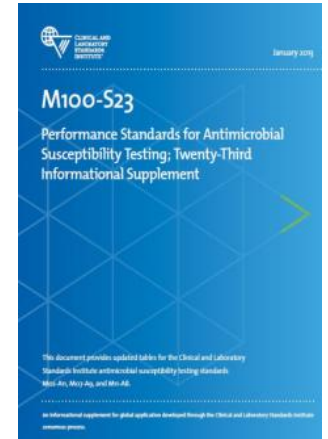
Salmonella (ve *Shigella* spp.)

CLSI (M100-S23) Standartları

**Disk difüzyon
yöntemi**

**Mikrodilüsyon
yöntemi**

**Agar dilüsyon
yöntemi**



Salmonella
shigella

Test koşulları

(Besiyeri, inokulüm, inkübasyon)

Besiyeri

Disk difüzyon: Mueller-Hinton agar (MHA)

Agar dilüsyon: Mueller-Hinton agar (MHA)

Sıvı dilüsyon: Katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu (CAMHB)

İnokulüm

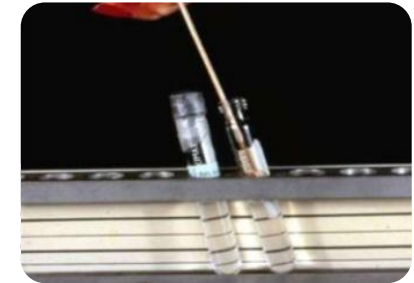
- Üreme yöntemi veya DKS yöntemi
- 0.5 McFarland

İnkübasyon

- 35 ± 2 °C'de normal atmosfer

Disk difüzyon yöntemi için 16-18 saat

Dilüsyon yöntemleri için 16-20 saat



Kalite Kontrol: *Escherichia coli* ATCC 25922

CLSI - Kurallar

- **Dışkıdan** izole edilen suşların antimikrobik duyarlılık testi yapıldığında;

Rutin olarak bildirilecekler:

- Ampisilin
- Florokinolon
- Ko-trimoksazol



CLSI - Kurallar

- Barsak dışı izolatlar için;

Bir 3. kuşak sefalosporin test edilmeli ve bildirilmelidir



İstenirse, kloramfenikol de denenebilir



Salmonella
Shigella

CLSI - Kurallar

~~1. ve 2. kuşak
sefalosporinler~~

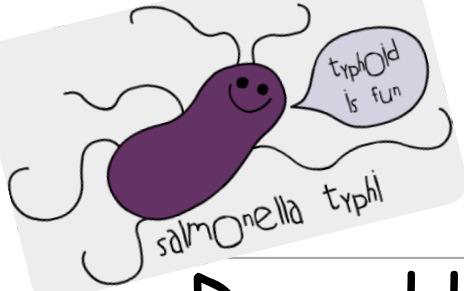
~~Sefamisinler~~

~~Aminoglikozitler~~

Bu antibiyotikler klinik olarak etkili değildir

İn-vitro duyarlılık deneylerinde duyarlı bulunsalar
bile raporda duyarlı olarak bildirilmemelidir

CLSI, 2013 yılında *Salmonella*'ların duyarlılık testi için (ayrıca) yeni bir yaklaşım getirmiştir



- Duyarlılık testinin **tifo etkeni** *Salmonella*'lar (*S. Typhi* ve *S. Paratyphi* A-C dahil) için yapılması gerektiği vurgulanmaktadır
- Barsaktan izole edilen **tifo dışı** *Salmonella*'lar için rutin duyarlılık testi yapılmasını önermemektedir

- CLSI ilk olarak **2012** standartlarında (M100-S22) *Salmonella* (*S. Typhi* ve ekstraintestinal *Salmonella*) ve diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri için **siprofloksasin sınır değerlerini ayırmıştır**

FLUOROQUINOLONES			Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)			MIC Interpretive Criteria (µg/mL)		
NOTE: Reevaluation of fluoroquinolones is ongoing. See comment (2).			S	I	R	S	I	R
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16-20	≤15	≤1	2	≥4
B	Levofloxacin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥31	21-30	≤20	≤0.06	0.12-0.5	≥1

Enterobacteriaceae (*S. Typhi* ve ekstraintestinal *Salmonella* spp. hariç) için test edilir ve bildirilir.

Sadece *S. Typhi* ve ekstraintestinal *Salmonella* spp. için bildirilir.

- Kriterler **2013** yılında yeniden gözden geçirilerek (M100-S23) *Salmonella* spp. için **levofloksasin ve ofloksasin için MİK değerleri eklenmiştir**

FLUOROQUINOLONES			Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)			MIC Interpretive Criteria (µg/mL)		
NOTE: Reevaluation of fluoroquinolones is ongoing. See comment (2).			S	I	R	S	I	R
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16-20	≤15	≤1	2	≥4
B	Levofloxacin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥31	21-30	≤20	≤0.06	0.12-0.5	≥1
B	Levofloxacin	-	-	-	-	≤0.12	0.25-1	≥2
B	Ofloxacin	-	-	-	-	≤0.12	0.25-1	≥2

Salmonella spp. hariç *Enterobacteriaceae* için test edilir ve bildirilir.

***Salmonella* spp. (*S. Typhi* ve *S. Paratyphi* A-C dahil) için test edilir ve bildirilir**

- Kriterler 2013 yılında yeniden gözden geçirilerek (M100-S23) *Salmonella* spp.'ye uygulanmak üzere levofloksasin ve ofloksasin için MİK değerleri eklenmiştir

FLUOROQUINOLONES		Disk Content	Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)			MIC Interpretive Criteria (µg/mL)		
NOTE: Reevaluation of fluoroquinolones is ongoing. See comment (2).			S	I	R	S	I	R
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥21	16-20	≤15	≤1	2	≥4
B	Levofloxacin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥31	21-30	≤20	≤0.06	0.12-0.5	≥1
B	Levofloxacin	-	-	-	-	≤0.12	0.25-1	≥2
B	Ofloxacin	-	-	-	-	≤0.12	0.25-1	≥2

Salmonella spp. hariç *Enterobacteriaceae* için test edilir ve bildirilir

Salmonella spp. (*S. Typhi* ve *S. Paratyphi A-C* dahil) için test edilir ve bildirilir

MİK testinin yapılamaması durumunda veya laboratuvarlar mevcut yorumlama kriterlerini uygulayabilene kadar azalmış florokinolon duyarlılığının saptanabilmesi için **nalidiksik asit** diskleri kullanılabilir

Salmonella spp. - Nalidiksik asit

- Nalidiksik aside dirençli *Salmonella* suşları ile gelişen infeksiyonlarda florokinolonlarla tedavide geç yanıt alınabilir, klinik başarısızlık görülebilir
- Nalidiksik asit florokinolonlara karşı direnç mekanizmalarının tamamını saptayamayabilir
- Florokinolonların değerlendirilme kriterleri ile ilgili çalışmalar sürmektedir

Salmonella
Shigella

CLSI

3. kuşak sefalosporinler

Florokinolonlar



I veya R



Sonucu bildirmeden önce
duyarlılık deneyini doğrulayınız

**Salmonella
shigella**

EUCAST Kriterleri

Ocak 2014 (sürüm 3.0)

(*Enterobacteriaceae* için önerdiği standartlara göre)

**Disk difüzyon
yöntemi**



➔ Disk difüzyon yöntemi standartları belirlenmiş durumda

**Mikrodilüsyon
yöntemi**



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

*Salmonella
shigella*

Test koşulları (Besiyeri, inokulüm, inkübasyon)

Besiyeri

Disk difüzyon: Mueller-Hinton agar (MHA)

Sıvı dilüsyon: Katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu (CAMHB)

İnokulüm

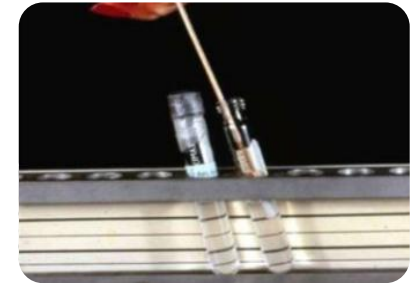
- DKS yöntemi
- 0.5 McFarland

İnkübasyon

- 35 ± 1 °C'de normal atmosfer

Disk difüzyon yöntemi için 16 - 20 saat

Dilüsyon yöntemleri için 18 ± 2 saat



Kalite Kontrol

- *Escherichia coli* ATCC 25922

[duyarlı, sokak tipi
(wild type)]

NCTC 12241, CIP 7624, DSM 1103,
CCUG 17620, CECT 434

- Bu suşların değerlendirileceği antibiyotikler için kalite kontrol sınır değerleri (zon çapı/MİK) de oluşturulmuştur

[Hedef değerler EUCAST tarafından hesaplanmış, kabul edilebilir aralık değerler ise ISO 20776-1: 2006'ya göre ve EUCAST tarafından belirlenmiştir]

Salmonella
shigella

EUCAST

Yorumlar ve uzman kurallar

- Nalidiksik asit, *Salmonella* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae*'de giderek yaygınlaşan *qnr* veya diğer plazmit aracılı düşük düzey florokinolon direncini saptayamamaktadır
- Nalidiksik asit zon çaplarını sınır değer tablolarından çıkarmıştır



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Salmonella
Shigella

EUCAST

Yorumlar ve uzman kurallar

Uzman kurallarının yeni versiyonlarında siprofloksasinin MİK değerleri temelinde florokinolon duyarlılık sonuçları modifiye edilmiştir



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Uzman kural (Kural No.13.6)

- *Salmonella* spp.'nin siprofloksasin için MİK'i > 0.06 mg/L ise tüm florokinolonlara dirençli bildirilmelidir
- Düşük düzey siprofloksasin direnci olan *Salmonella* spp.'nin sebep olduğu sistemik enfeksiyonlarda siprofloksasine yanıtın zayıf olduğuna ilişkin klinik kanıtlar vardır
- Mevcut verilerin genel olarak *S. Typhi* ile ilişkili olduğu ancak diğer *Salmonella* türleri ile de zayıf yanıt alındığına dair olgu bildirimleri olduğu bildirilmektedir

Screening for fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. with pefloxacin 5 µg.
Tentative quality control criteria for users and disk manufacturers.

EUCAST recommends pefloxacin 5 µg as screen for fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. (see excerpt from EUCAST breakpoint table v 4.0 below).

Pefloksasin (5 µg) ile tarama testi

		S	I	R
Pefloksasin	5 µg	≥ 24	-	< 24

- *E. coli* ATCC 25922 kontrol suşu;
pefloksasin (5 µg) için;
hedef zon çapı: 28 mm
zon aralığı: 25-31 mm

- Şu an için yeterli kanıt olmadığından *Salmonella* dışındaki diğer *Enterobacteriaceae* üyelerine uygulanmamalıdır (Uzman kural 13.6)

Son yıllarda *S. Typhi* ve *Shigella* spp. enfeksiyonlarının tedavisinde azitromisin sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır

Sjölund-Karlsson M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3985.

Azitromisin listelere girmiş olmakla birlikte
[sokak tipi (WT) kökenler] için $MİK \leq 16$ mg/L)
için sınır değer çalışmaları devam etmektedir

<http://www.eucast.org>

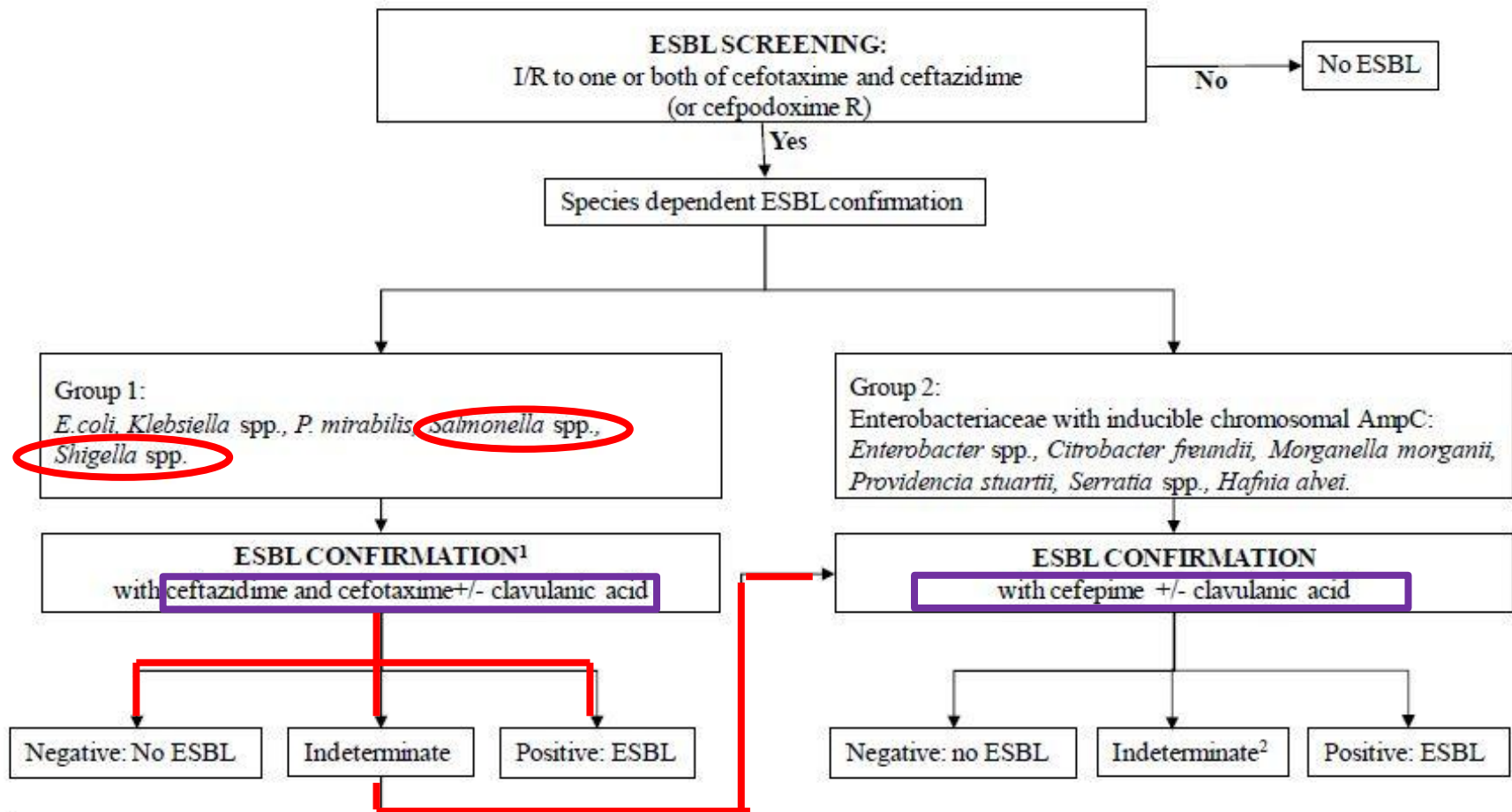
Salmonella/Shigella spp.'de önerilen antibiyotikler için CLSI (M100-S23)
ve EUCAST (01.01.2014) yorumlama kriterlerinin karşılaştırılması

Antibiyotik	Zon çapı (mm)					MİK sınır değeri mg/L		
	Disk içeriği	S	I	R		S	I	R
AMP*								
CLSI	10 µg	≥ 17	14-16	≤ 13		≤ 8	16	≥ 32
EUCAST	10 µg	≥ 14	-	< 14		≤ 8	-	> 8
SXT								
CLSI	1.25/23.75 µg	≥ 16	11 - 15	≤ 10		≤ 2/38	-	≥ 4/76
EUCAST	1.25/23.75 µg	≥ 16	-	< 13		≤ 2	-	> 4
CIP								
CLSI/Salmonella	5 µg**	≥ 31	21-30	≤ 20		≤ 0.06	0.12-0.5	≥ 1
CLSI/Shigella	5 µg*	≥ 21	16-20	≤ 15		≤ 1	2	≥ 4
EUCAST	Pefloksasin 5 µg	≥ 24	-	< 24		≤ 0.06	-	> 0.06
LEV/OFL								
CLSI/Salmonella	-	-	-	-		≤ 0.12	0.25-1	≥ 2
CLSI/Shigella	5 µg	≥ 17	14-16	≤ 13		≤ 2	4	≥ 8
EUCAST/LEV	5 µg	≥ 22		< 19		≤ 1	-	> 2
EUCAST/OFL	5 µg	≥ 22		< 19		≤ 0.5	-	> 1
C								
CLSI	30 µg	≥ 18	13 - 17	≤ 12		≤ 8	16	≥ 32
EUCAST	30 µg	≥ 17	-	< 17		≤ 8	-	> 8
NAL								
CLSI	30 µg	≥ 19	14 - 18	≤ 13		≤ 16	-	≥ 32
EUCAST		-	-	-		-	-	-

* AMP: ampisiin; SXT: trimetoprim-sulfametoksazol; CIP: siprofloksasin; LEV: levofloksasin; OFL: ofloksasin; C: kloramfenikol; NAL:

	Zon çapı (mm)				MİK sınır değeri mg/L		
	Disk içeriği	S	I	R	S	I	R
CIP							
CLSI/Salmonella	5 µg**	≥ 31	21-30	≤ 20	≤ 0.06	0.12-0.5	≥ 1
CLSI/Shigella	5 µg*	≥ 21	16-20	≤ 15	≤ 1	2	≥ 4
EUCAST	Pefloksasin 5 µg	≥ 24	-	< 24	≤ 0.06	-	> 0.06
LEV/OFL							
CLSI/Salmonella	-	-	-	-	≤ 0.12	0.25-1	≥ 2
CLSI/Shigella	5 µg	≥ 17	14-16	≤ 13	≤ 2	4	≥ 8
EUCAST/LEV	5 µg	≥ 22		< 19	≤ 1	-	> 2
EUCAST/OFL	5 µg	≥ 22		< 19	≤ 0.5	-	> 1

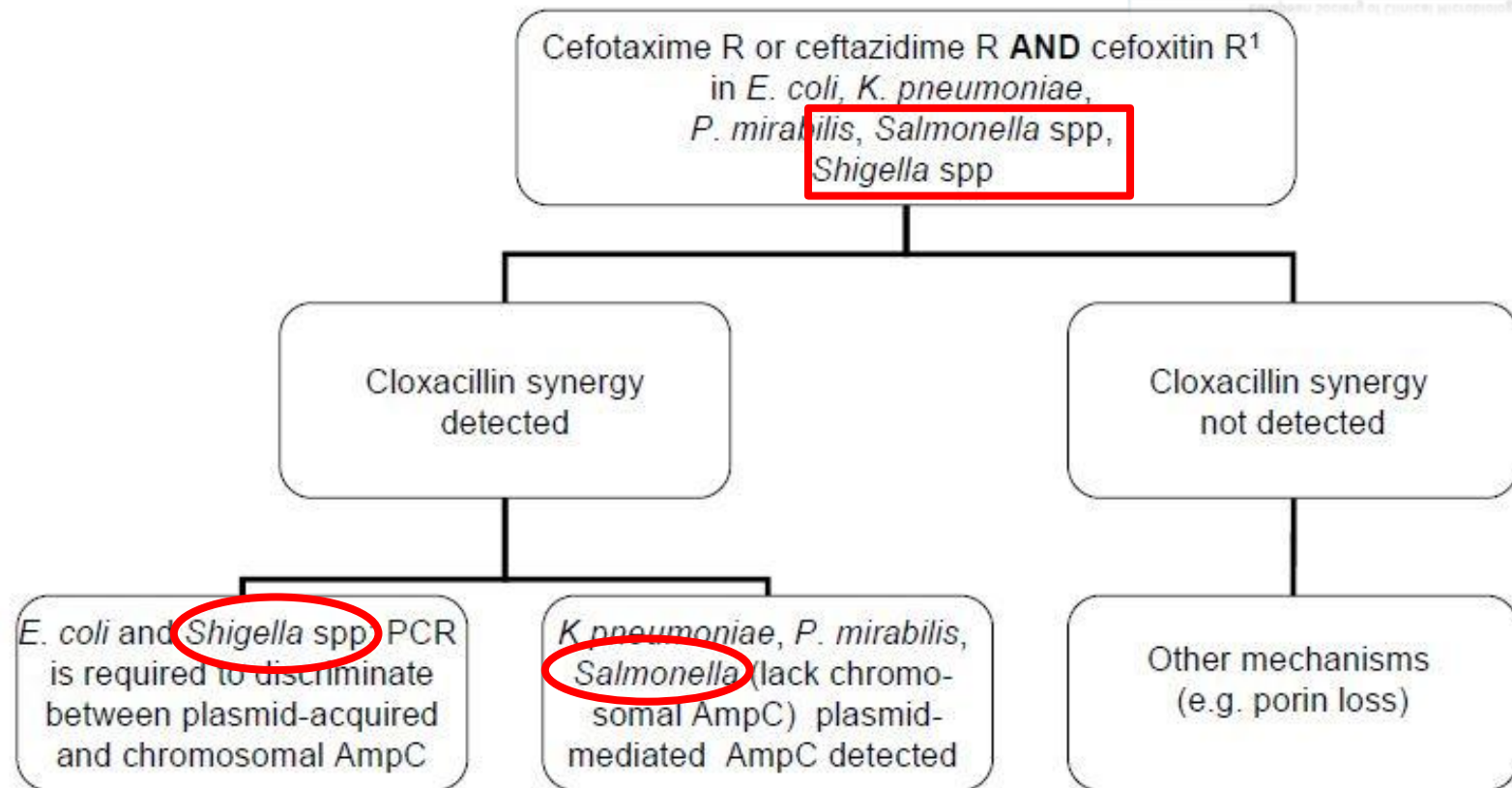
Figure 1. Algorithm for phenotypic detection of ESBLs



¹If cefoxitin has been tested and has an MIC >8 mg/L, perform cefepime +/- clavulanic acid confirmation test

²Cannot be determined as either positive or negative (e.g. if the strip cannot be read due to growth beyond the MIC range of the strip or no clear synergy in combination-disk and double-disk synergy tests). In case confirmation with cefepime +/- clavulanic acid is still indeterminate genotypic testing is required.

Figure 1. Algorithm for AmpC detection.



¹Cefoxitin R is here defined as non-wild type (MIC >8 mg/L or zone diameter <19 mm). Investigation of isolates with non-susceptibility to cefotaxime and ceftazidime is an approach with higher sensitivity but lower specificity compared with focusing on cefoxitin resistant isolates (7). AmpC can also be present in isolates with a positive ESBL-test (clavulanic acid synergy). It could therefore be relevant to carry out testing regardless of the result of the ESBL test. For laboratories not testing cefoxitin, susceptible to cefepime together with resistant to cefotaxime and/or ceftazidime is another phenotypic indicator of AmpC, although less specific.



Campylobacter için duyarlılık testleri

C. jejuni
C. coli

Campylobacter spp.

Geç ve güç üreyen bir bakteri



C. jejuni
C. coli

Duyarlılık Testleri

Campylobacter spp.

- Uzamış/ciddi semptomlar gösteren hastalar için önerilir
- Epidemiyolojik amaçlı olarak yapılabilir



C. jejuni
C. coli

Campylobacter spp.

Duyarlılık testlerinin
standardize edilmesi ancak son
yıllarda mümkün olmuştur



M45-A
Vol. 26 No. 19
Replaces M45-P
Vol. 25 No. 26

Methods for Antimicrobial Dilution and Disk
Susceptibility Testing of Infrequently Isolated
or Fastidious Bacteria; Approved Guideline

*"Nadir izole edilen veya güç üreyen
bakteriler için antimikrobiyal
dilüsyon ve disk duyarlılık testleri"*

2006 - (M45-A)

2010 - (M45-A2)



C. jejuni
C. coli

CLSI - *Campylobacter*



**Mikrodilüsyon
yöntemi**

**Disk difüzyon
yöntemi**

Ayrıca

Siprofloksasin
Eritromisin
Doksisiklin
Tetrasiklin

Yorumlama
kriterleri

CLSI M45-A2

Test koşulları (Besiyeri, inokulum, inkübasyon)

Besiyeri

mikrodilüsyon yöntemi

Lize at kanı (%2.5-5 v/v) ilave edilmiş
katyon ayarlı MHB

disk düfüzyon testi

%5 koyun kanı ilave edilmiş MHA

İnokulum

- DKS yöntemi
- 0.5 McFarland

İnkübasyon

- Mikroaerobik ortam
(%10 CO₂, %5 O₂ ve %85 N₂)
- 36-37 °C de 48 saat veya
42 °C de 24 saat

Kapalı plastik torba veya paketlerin
kullanılması önerilmemektedir

< 36 °C veya > 42 °C sıcaklıkta
yeterli üreme olmayabilir

Campylobacter

Primer olarak denenecek antibiyotikler

- Eritromisin
- Siprofloksasin



Minimum Kalite Kontrol Önerileri

■ Mirodilüsyon testi için

MİK aralıkları belirlenmiştir

• *C. jejuni* ATCC 33560

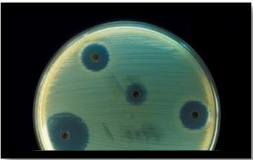
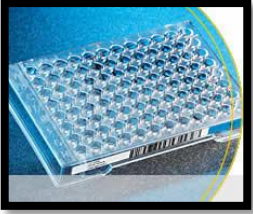
(36-37 °C de 48 saat / 42 °C de 24 saat)

Azitromisin
Siprofloksasin
Doksisiklin
Eritromisin
Gentamisin
Levofloksasin
Meropenem
Tetrasiklin

■ Disk difüzyon testi için

• *S. aureus* ATCC 25923

(MHA'da, 35-37°C de, 16-18 saat, aerop ortam)



Eritromisin ve siprofloksasin için
standardize edilen disk difüzyon testi
★ **direnç tarama testi** olarak kullanılmalıdır

Antimicrobial Class	Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter (mm) Interpretive Criteria			MIC ($\mu\text{g/mL}$) Interpretive Criteria		
			S	I	R	S	I	R
MACROLIDE								
	Erythromycin	15 μg	-	-	6	≤ 8	16	≥ 32
QUINOLONE								
	Ciprofloxacin	5 μg	-	-	6	≤ 1	2	≥ 4

diskin kenarına kadar üreme → **R**

E ve CIP disklerinin etrafında herhangi bir inhibisyon zonunun görülmesi durumunda duyarlılığın kategorizasyonu için MİK saptanması önerilmektedir

Eritromisine **R**



Azitromisin ve Klaritromisine **R**
(M45-A2)

Campylobacter

Tetrasiklin ve doksisisiklin için sadece **MİK testi** standardize edilmiştir

Antimicrobial Class	Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter (mm) Interpretive Criteria			MIC ($\mu\text{g/mL}$) Interpretive Criteria		
			S	I	R	S	I	R
MACROLIDE								
	Erythromycin	15 μg	-	-	6	≤ 8	16	≥ 32
QUINOLONE								
	Ciprofloxacin	5 μg	-	-	6	≤ 1	2	≥ 4
TETRACYCLINES								
	Tetracycline	-	-	-	-	≤ 4	8	≥ 16
	Doxycycline	-	-	-	-	≤ 2	4	≥ 8

Sadece Mik

Doksisisiklin için MİK değerleri duyarlı, orta duyarlı ve dirençli sınıflamasında tetrasikline göre birer dilüsyon daha düşüktür

E-test yöntemi

- E-test ile siprofloksasin, eritromisin ve tetrasiklin için agar dilüsyonla uyumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir

Baker CN. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15:469.

Ancak *Campylobacter*'ler için henüz standardize edilmemiştir



C. jejuni
C. coli

EUCAST - *Campylobacter*

 **EUCAST** EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Antimicrobial susceptibility testing

EUCAST disk diffusion method

Version 3.0
April 2013

- Son yayımladığı standartlara *Campylobacter*'i de eklemiştir

**Disk difüzyon
yöntemi**

**Mikrodilüsyon
yöntemi**

Disk difüzyon yönteminin standartları belirlenmiştir

Siprofloksasin, eritromisin, ve tetrasiklin için zon çapı ve MİK sınır değerleri belirlenmiştir

<http://www.eucast.org>



Campylobacter

Test koşulları (Besiyeri, inokulum, inkübasyon)



Besiyeri

disk difüzyon testi

%5 **At kanı** (mekanik yönt. defibrine edilmiş)
ve 20 mg/L **beta-NAD** eklenmiş

Mueller-Hinton agar

[MH-F agar (Mueller-Hinton Fastidious)]

mikrodilüsyon yöntemi

Defibrine edilmiş **at kanı** ve
20mg/L **beta-NAD** eklenmiş

Mueller-Hinton buyyonu (MH-F buyyonu)

İnokulum

- DKS yöntemi
- 0.5 McFarland

İnkübasyon

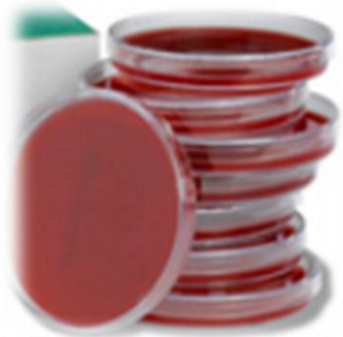
- Mikroaerobik ortam
(%10 CO₂, %5 O₂ ve %85 N₂)
- 41±1°C'de, 24-48 saat

Özellikle
C. coli

-24 saatlik inkübasyon sonunda kontrol edilir
-Yetersiz üreme varsa 40-48 saat inkübasyon

Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method

- Stok çözeltiler de dâhil olmak üzere MH-F agar ve MH-F buyyonunun hazırlanması, depolanması ve kalite kontrolü ayrıntılı olarak tarif edilmiştir





Plak gözden 30 cm
uzakta tutularak

Zon sınırları üremenin tam
olarak inhibe olduğu nokta

- **MH-F** plakları, kapakları çıkarılmış ve yansıyan ışıkla aydınlatılmış halde, plağın ön yüzünden çıplak gözle bakılarak değerlendirilmelidir

Kalite kontrol

- *Campylobacter jejuni* ATCC 33560
- NCTC 11351
- CIP 702
- DSM 4688
- CCUG 11284

Duyarlı, sokak tipi suşlar

***Campylobacter jejuni* ATCC 33560** (NCTC 11351, CIP 702, DSM 4688, CCUG 11284)

Mueller-Hinton agar + 5% horse blood and 20 mg/L β -NAD, McFarland 0.5, microaerobic environment, $41\pm 1^\circ\text{C}$, 24h. Read zone edges as the point showing no growth viewed from the front of the plate with the lid removed and with reflected light. The MH-F plates should be dried prior to inoculation to reduce swarming (at $20\text{-}25^\circ\text{C}$ over night or at 35°C , with the lid removed, for 15 min).

Antimicrobial agent	MIC (mg/L)	Disk content (μg)	Inhibition zone diameter (mm)	
	Target		Target ¹	Range ²
Ciprofloxacin	IP	5	38	34-42
Erythromycin	...	15	31	27-35
Tetracycline	IP	30	34	30-38

Hazırlık aşamasında

¹ Calculated by EUCAST

² Established and validated by EUCAST.

IP = In Preparation

EUCAST

- *C. jejuni* ve *C. coli*'de eritromisin için farklı sınır değerler (hem zon çapı hem de MİK) oluşturulmuştur
- - Azitromisin ve klaritromisin duyarlılığının belirlenmesi için **eritromisin**
- - Doksisisiklin duyarlılığının belirlenmesi için **tetrasiklin** kullanılması önerilmektedir

C. jejuni ve *C. coli*'de eritromisin, siprofloksasin ve tetrasiklin için CLSI ve EUCAST'ın yorumlama kriterlerinin karşılaştırılması

Antibiotik	Zon çapı (mm)				MİK sınır değeri mg/L		
	Disk içeriği	S	I	R	S	I	R
E*							
CLSI	15 µg	-	-	6	≤ 8	16	≥ 32
EUCAST			-				
<i>C. jejuni</i>	15 µg	≥ 20		< 20	≤ 4		> 4
<i>C. coli</i>	15 µg	≥ 24		< 24	≤ 8		> 8
CIP							
CLSI	5 µg	-	-	6	≤ 1	2	≥ 4
EUCAST	5 µg	≥ 26	-	< 26	≤ 0.5	-	> 0.5
TET							
CLSI	-	-	-	-	≤ 4	8	≥ 16
EUCAST	30 µg	≥ 30	16-20	> 30	≤ 2	2	> 2

*E: eritromisin; CIP: siprofloksasin; TET: tetrasiklin.



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

- EUCAST'in gönüllü laboratuvarlardan sağlanacak verilerle *C. jejuni* / *C. coli* ve *Salmonella* için zon çapı ECOFF değerlerini oluşturmak üzere başlattığı projesi devam etmektedir
(http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/projects_and_data_submission/) (Erişim tarihi 19.03.2014).

Sonuç olarak;

- *Salmonella* ve *Campylobacter* enfeksiyonlarının tedavisi için terapötik seçenekler gittikçe kısıtlamaktadır.
- Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik bölgesel duyarlılıklar göz önüne alınarak seçilmelidir
- Antibiyotik direncinin saptanabilmesi için **ulusal ve uluslararası standartların oluşturulması** önemlidir
- Ayrıca surveyans stratejilerinin geliştirilmesi ve direncinin kontrol edilebilmesi için antibiyotik direnç mekanizmaları ve aktarılma yollarının anlaşılması son derece önemlidir



Güle güle...

6 Mart 1927 (Aracataca – Kolombiya) - 17 Nisan 2014



ongenb@gmail.com

UEPLA (Kasım 2007- Aralık 2009)

Salmonella spp. (n: 985)

Nalidksik asit	% 12.5
Ampisilin	% 8.3
Tetrasiklin	% 7.4

Shigella spp. (n: 400)

Streptomisin	% 74.8
Kotrimoksazol	% 42.5
Tetrasiklin	% 42.5
Ampisilin	% 27

1992-2002 çeşitli çalışmalar (Türkiye)

Salmonella spp.

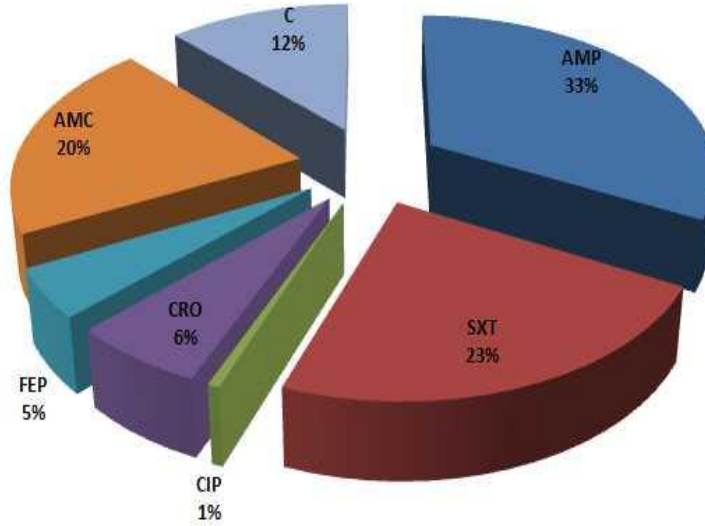
- GSBL % 0.8-4.8

Shigella spp.

- GSBL % 0-0.8

Salmonella spp. Direnç (İTF 2008-2010)

Direnç
3 yıllık ortalama



Çoklu Direnç

% 12.6 (2009)

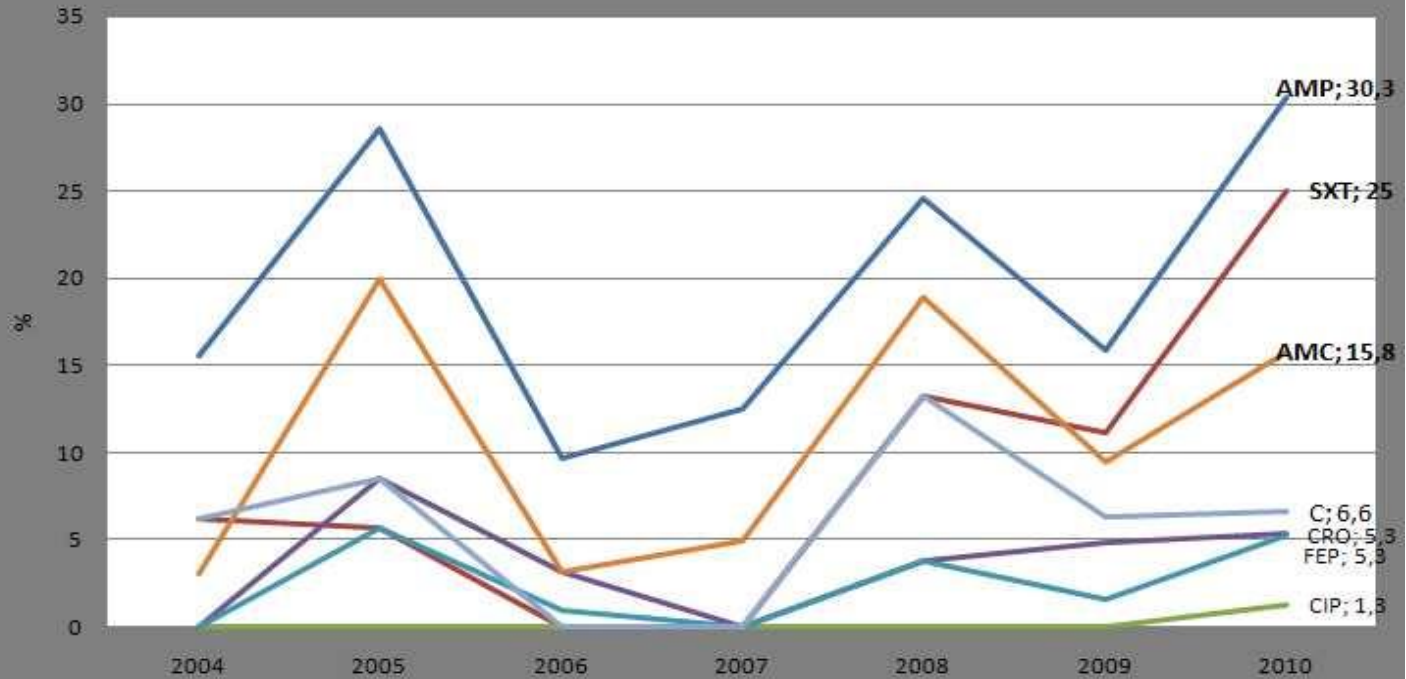
% 22.3 (2010)

2010

AMP/SXT % 6.6

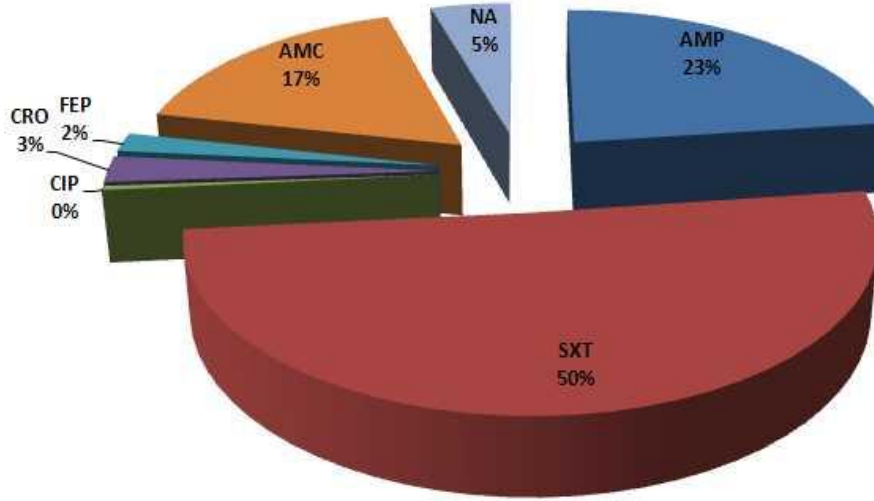
AMP/AMC/SXT % 5.2

Salmonella spp. Direnç (İTF 2004-2010)



Shigella spp. Direnç (İTF 2008-2010)

Direnç
3 yıllık ortalama



Çoklu Direnç

2009-2010 % 50

2010

AMP/AMC/SXT % 30

AMP/SXT % 10

AMP/NAL % 10

Shigella spp. Direnç (İTF 2004-2010)

