

# Salmonella ve shigella suşlarında azitromisin duyarlılığı

The antimicrobial susceptibility of azithromycin against Salmonella and shigella strains

Özlem Kurt Azap, Füsün Can, Müge Demirbilek, Ebru Oruç, Funda Timurkaynak, Hande Arslan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Diyare, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enterik patojenlerdeki direnç oranları her geçen gün arttığından tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde izole edilen Salmonella ve Shigella suşlarında azitromisin duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yirmi üç Shigella ve 35 nontyphoidal Salmonella suşunda azitromisin duyarlılığı CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre agar dilüsyon yöntemiyle çalışılmış ve MİK değerleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** Shigella suşları için MİK50 ve MİK90 değerleri 8mg/L (MİK aralığı 4-16mg/L) olarak bulunmuştur. Salmonella suşları için MİK50 değeri 8mg/L, MİK90 değeri >16mg/L (MİK aralığı 8->1-6mg/L) olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Azitromisine duyarlı Salmonella ve Shigella suşu olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada saptanan yüksek azitromisin MİK değerlerinin bu ilacın, solunum yolu enfeksiyonlarında günde tek doz ve kısa süreli kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın reçete edilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: **Salmonella, Shigella, azitromisin**

**Aim:** Diarrhea is an important cause of morbidity and mortality worldwide. The increasing rate of resistance among enteric pathogens limits the therapeutic alternatives. The aim of this study is to determine the susceptibility rates of Salmonella and Shigella strains against azithromycin.

**Materials and Methods:** A total of 23 Shigella and 35 nontyphoidal salmonella strains were tested against azithromycin. MIC values were determined by agar dilution.

**Results:** Both MIC50 and MIC90 values were 8mg/L (MIC range 4-16mg/L) for Shigella strains. MIC50 was determined to be 8mg/L and MIC 90 was >16mg/L for Salmonella strains (MIC range 8->16mg/L).

**Conclusion:** None of these strains are susceptible to azithromycin. The high azithromycin MIC values obtained in this study may be due to the common prescription of macrolides and especially azithromycin for the treatment of upper and lower respiratory tract infections because of once daily dosing and relatively shorter duration of therapy. But the number of the strains studied are too few to reach a general conclusion.

Key words: **Salmonella, Shigella, azithromycin**

Diyare, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde yılda 4.5 milyon çocuk ishal nedeniyle kaybedilmektedir(1). Enterik patojenlerdeki direnç oranları her geçen gün artmaktadır. Diyarenin önemli bakteriyel etkenlerinden olan Salmonella spp. ve Shigella spp. enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan trimetoprim-sulfametoksazol, ampicilin gibi ilaçlara direnç yüksek oranlara ulaşmıştır (1,2,3). Siprofloksasinin sık kullanılması sonucunda günümüzde nadir görülen kinolon dirençli suşlarla karşılaşma olasılığı artmaktadır. Bazı yayınlarda azitromisinin çok ilaca dirençli şigelloz ve salmonelloz tedavisinde başarıyla kullanıldığı belirtilmektedir (4,5,6). Günde tek doz ve kısa süreli kullanılabilmesi, yan etkilerinin az olması ve çocukluk çağında kullanılabilmesi azitromisini iyi bir tedavi seçeneği haline getirmektedir.

Geliş tarihi: 28.06.2005 • Kabul tarihi: 16.09.2005

Yazışma Adresi  
Dr. Özlem Kurt Azap  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara  
Tel : (212) 29 12 / 304  
E-posta : okurtazap@baskent-ank.edu.tr

Bu çalışmada, hastanemizde izole edilen Salmonella ve Shigella suşlarında azitromisin duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve yöntem

Çalışmaya Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2002-Ocak 2005 tarihleri arasında gelen dışkı örneklerinden izole edilen 23 Shigella (22 Shigella sonnei, 1 Shigella flexneri) ve 35 nontifoidal salmonella (19 D grubu, 12 B grubu, 4 C grubu Salmonella) suşu alınmıştır. Azitromisin üretici firmadan (Pfizerâ) temin edilmiştir. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri agar dilüsyon yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda belirlenmiştir (7). Üremenin olmadığı son dilüsyon MİK olarak belirlenmiştir. Azitromisin için  $\leq 2$  mg/L duyarlı,  $\geq 8$  mg/L dirençli olarak kabul edilmiştir (6). Kontrol suşu olarak Staphylococcus aureus ATCC® 25923 kullanılmıştır.

### Bulgular

Shigella türleri için MİK50 ve MİK90 değerleri 8mg/L (MİK aralığı 4-16mg/L) olarak saptanmıştır. Salmonella türleri için MİK50 değeri 8mg/L, MİK90 değeri  $>16$  mg/L (MİK aralığı 8- $>16$  mg/L) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda test edilen azitromisine duyarlı Salmonella ve Shigella suşu saptanmamıştır.

### Tartışma

Bakteriyel diyare etkenleri arasında önemli yer tutan Salmonella spp. ve Shigella spp. türlerinde direnç hem dünyada hem de Türkiye'de giderek artmaktadır. Aysev ve arkadaşlarının Salmonella suşlarında antimikrobiyal duyarlılık çalışmasında, beş ilaca (ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin, sulfonamid) Salmonella typhimurium'un direnç oranı 5 yıl içinde % 13.5'ten % 38.2'ye çıktığı gösterilmiştir(2). Aysev ve arkadaşları, Shigella suşlarında siprofloksasin, nalidiksik asit, sefalotin, ampisilin-sulbaktam ve seftriakson duyarlılığı çalışmış ve suşların % 56'sının üç veya daha çok ilaca dirençli olduğunu göstermiştir(3). Salmonella ve Shigella suşlarındaki bu direnç paterni nedeniyle bakteriyel diyarelerin tedavisinde kullanılabilecek diğer ilaçlar gündeme gelmiştir. Salmonellozda ve şigelozda, sıklıkla kullanılan

kinolon gibi antibiyotiklere alternatif olarak azitromisin kullanılabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,6,8). Frenck ve arkadaşları (5), tifo tedavisinde, çocuklarda ve erişkinlerde 5 günlük azitromisin tedavisi ile iyi sonuçlar elde etmiştir. Khan ve arkadaşları (4) çok ilaca dirençli shigella suşlarının etken olduğu şigeloz tedavisinde siprofloksasin ile azitromisini karşılaştırmış ve azitromisin etkili olduğunu göstermiştir.

Salmonella ve shigella suşları için azitromisin duyarlılığına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Isenbarger ve arkadaşlarının (1) çalışmasında Vietnam ve Tayland'dan Salmonella için bildirilen azitromisin duyarlılıkları sırasıyla %100 ve %95; Shigella için bildirilen duyarlılıklar sırasıyla %92 ve %98'dir. Vietnam'dan bildirilen diğer bir yayında azitromisine duyarlı Salmonella suşu gösterilememiştir (6). Bu çalışmada da MİK değerleri hem Salmonella hem de Shigella suşları için yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda bulunan farklı duyarlılık yüzdeleri, coğrafi farklılıklara ve antibiyotik kullanma alışkanlıklarının farklı olmasına bağlı olabilir. Bu çalışmada MİK değerlerinin yüksek bulunmasının nedeni azitromisin günde tek doz ve kısa süreli kullanım kolaylığı nedeniyle solunum yolu infeksiyonları için sık reçete edilmesi olabilir. Ancak değişik merkezlerden daha çok suş içeren çalışmalar bu durumu netleştirmeye katkıda bulunabilecektir.

Salmonella ve Shigella suşlarında MİK değerleri yüksek olmasına rağmen klinikte iyi yanıt alınmasının nedeni azitromisin hüre içinde iyi konsantrasyon olması olarak açıklanmaktadır (9).

Azitromisin, CLSI önerileri arasında enterik bakteriler için test edilmesi gereken bir antibiyotik olmadığından rutin mikrobiyoloji laboratuvarı verileri arasında Salmonella ve Shigella türleri için azitromisin duyarlılığı sonucu bulunmamaktadır. Bu çalışmanın verilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan literatür taraması sırasında Türkiye'den bildirilen verilere ulaşamamıştır. Bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından birisi ülkemizdeki diğer merkezlerden izole edilen suşların azitromisin duyarlılığının bu çalışmanın verileri ile karşılaştırılamamış olmasıdır.

Salmonella ve Shigella suşlarında azitromisin duyarlılığının farklı merkezlerden yapılan çalışmalarla belirlenmesi, bu antibiyotik tedavide kullanımı ile ilgili bilgilere kaynak oluşturacaktır.

#### Kaynaklar

1. Isenbarger DW, Hoge CV, Srijan A, et al. Comparative antibiotic resistance to diarrheal pathogens from Vietnam and Thailand, 1996-1999. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8: 175-80.
2. Aysev AD, Guriz H, Erdem B. Drug resistance of Salmonella strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1999. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33: 420-422.
3. Aysev AD, Guriz H. Drug resistance of Shigella strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996. *Scand J Infect Dis*. 1998; 30: 351-353.
4. Khan WA, Seas C, Dhar U et al. Treatment of shigellosis: Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: A double-blind, randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 697-703.
5. Frenck RW, Mansour A, Nakhla I, et al. Short course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 951-957.
6. Chinh NT, Parry CM, Ly NT, et al. A Randomised controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for the treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1855-1859.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically - Sixth Edition: Approved Standard M7-A6. NCCLS, PA, USA, 2003.
8. Frenck RW, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1134-1138.
9. Rakita RM, Palaz KJ, Murray B. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1915-1921.