

Diritromisinin *Neisseria gonorrhoeae* Suşlarına In Vitro Etkinliği

Gülseren Aktaş, M. Derya Aydın, Zehra Güvener, Özdem Anğ

Özet: Yeni makrolidlerden diritromisinin, üretrit olgularından izole edilen 105 *Neisseria gonorrhoeae* suşuna karşı minimal inhibitör konsantrasyonları, agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Suşların % 38'i diritromisine dirençli olarak saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Diritromisin, *Neisseria gonorrhoeae*.

Summary: In vitro activity of dirithromycin against *Neisseria gonorrhoeae* stains. The minimal inhibitory concentrations of dirithromycin, one of the newer macrolides, for 105 *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from cases of urethritis were investigated with the agar dilution method. 38% of strains were detected as resistant to dirithromycin.

Key Words: Dirithromycin, *Neisseria gonorrhoeae*.

Giriş

Makrolid antibiyotikler, başta eritromisin olmak üzere 1950'lerden bu yana tanınmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda eritromisinden daha gelişkin farmakokinetik niteliklere sahip çeşitli yeni makrolidler geliştirilmektedir. Roksitromisin, klaritromisin, azitromisin, fluritromisin, diritromisin gibi yeni makrolidler, asid koşullara dayanıklılıkları, yağda daha iyi çözünmeleri, polimorf çekirdekli lökosit ve makrofajlar başta olmak üzere hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri, uzun yarılanma ömürleri gibi avantajları ile eritromisine alternatif olarak gösterilmektedir (1).

Vilcutta eritromisilamine dönüşerek etki gösteren bir yeni makrolid olan diritromisin, 24 saatten daha uzun olan yarılanma ömrü sayesinde günde tek doz kullanım kolaylığına sahiptir. Diritromisinin *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* ve bazı *Neisseria gonorrhoeae* suşlarına etkili olduğu bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda üretritli hastalardan izole edilen 105 *N. gonorrhoeae* suşunun diritromisine duyarlılıkları araştırılmıştır.

Yöntemler

Çalışma, üretrit şikayetleri ile başvuran hastalardan izole edilen 105 *N. gonorrhoeae* suşu ile yapılmıştır. Standard yöntemlerle izole edilen suşların identifikasyonları koagülünasyon (Meridian) deneyi ile doğrulanmıştır.

Minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) araştırması, agar dilüsyon yöntemi ile ve NCCLS önerilerine göre araştırılmıştır (3). Besiyeri olarak % 5 defibrine koyun kanı ve Kellog suplementi eklenmiş GC besiyeri kullanılmış, Mc Farland 0.5 no'lu tüp bulanıklığına göre ayarlanmış bakteri süspansiyonlarından 1'er ml inoküle edildikten sonra 35°C'de mumlu kavanozda 18-20 saat inkübe edilmiştir. Kontrol olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve ATCC 25923 suşları kullanılmıştır. MİK belirlenmesinde antibiyotik konsantrasyon aralığı 0.004-256 µg/ml

olarak uygulanmıştır. Suşlar, MİK değerleri ≤ 2 µg/ml ise dirençli; ≥ 8 µg/ml ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir (4).

Sonuçlar

105 suştan 54'ü (% 52) duyarlı, 11'i (% 10) orta derecede duyarlı ve 40'ı (% 38) dirençli bulunmuştur (Tablo 1). Penisiline duyarlı suşların (PSNG), diritromisine direnç oranı % 36 iken, penisiline dirençli suşlarda (PRNG) % 48'dir (Tablo 2). PRNG suşlarının MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, PSNG suşlarından iki kat yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

İrdeleme

Antimikrobiyal etki spektrumlarında önemli farklılıklar olmamakla birlikte, intestinal kanaldan tahrişe yol açmaksızın hızla emilmeleri, yüksek doku ve hücre içi konsantrasyonlarına ulaşabilmeleri ve uzun yarılanma ömürlerinin sağladığı günlük tek doz kullanılabilirliği gibi farmakolojik avantajları ile eritromisine alternatif olabilecek çeşitli yeni makrolidler geliştirilmekte ve kullanıma sunulmaktadır. Bu yeni makrolidlerden özellikle azitromisin, klaritromisin, diritromisin ve roksitromisin yaygın olarak araştırılmış ve bunların bakteriyel farenjit, otit, sinüzit, akut bronşit, pnömoni ve selülit gibi infeksiyonlarda etkili oldukları ortaya konmuştur. Bakteriyel cinsel temasla bulaşan hastalıkların (CTBH) tedavisinde, majör etkenlerin hemen hepsine etkili olması, gebelerde ve penisilin allerjisi olanlarda kullanılabilmesi, eritromisini önemli seçeneklerden biri kılar. Bu nedenle yeni makrolidlerin de bakteriyel CTBH etkenlerine karşı etkinlikleri araştırılmaktadır.

Çeşitli çalışmalar diritromisinin *N. gonorrhoeae* suşları üzerine etkisinin diğer makrolidlerden daha fazla olmadığını ortaya koymaktadır (5-7). Diritromisin, eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin ve josamisinin antibakteriyel etkilerini kıyaslamalı olarak inceleyen bir çalışmada diritromisin, *N. gonorrhoeae*'ye en az etkili makrolid olarak saptanmıştır. En etkili makrolidin azitromisin olarak saptandığı çalışmada, diritromisin için MİK sınırları 0.25-4 mg/lt, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri PSNG ve PRNG suşları için 1-2 ve 2-4 mg/lt olarak saptanmıştır (5). Diğer bir çalışmada da diritromisin için MİK₅₀ değeri 2

Tablo 1. Diritromisin'in PSNG ve PRNG Suşlarına Karşı Belirlenen MİK Değerleri

| Suş | MİK Değerleri (µg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-------|-------|-----|----|----|----|----|----|----|---|
| | 0.004-0.062 | 0.125 | 0.250 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 6 |
| PSNG (n=82) | - | 7 | 11 | 5 | 13 | 10 | 7 | 9 | 13 | 7 | - |
| PRNG (n=23) | - | 1 | 2 | - | 1 | 4 | 4 | 1 | 3 | 6 | 1 |
| Toplam (n=105) | - | 8 | 13 | 5 | 14 | 14 | 11 | 10 | 16 | 13 | 1 |

romisin ve josanis'in, *C. trachomatis*'e karşı diritromisinden 8-10 kez daha aktif bulunmuştur (9). Diritromisin'in mikoplazmalara etkisi incelendiğinde, *Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonlarında etkili olan bu antibiyotik'in *U. urealyticum*'a karşı, eldeki diğer seçeneklerden daha etkili olmadığı görülmektedir (10).

Üretrit olgularından izole ettiğimiz *N. gonorrhoeae* suşlarında saptadığımız yüksek orandaki direnç, diğer çalışma sonuçları ile birlikte düşünüldüğünde, diritromisin'in *N. gonorrhoeae* ve diğer

majör etkenlere bağlı CTBH'nin tedavisinde uygun bir seçenek olamayacağını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1419-22
2. Brodgen RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 599-616
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. Villanova, Pa: NCCLS, 1990
4. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC. Dirithromycin disk susceptibility tests: interpretive criteria and quality control parameters. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl C): 27-37
5. Bauernfeind A. In-vitro activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl C): 39-49
6. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vajiko C, Mc Donald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-9
7. Yu KW, Neu H. In vitro activity of dirithromycin (LY 237216) compared with activities of other macrolide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1839-42
8. Sagreti J, Kapell KS. In vitro activity of dirithromycin against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2213-4
9. Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1634-5
10. Rennie KA, Prasad ES, Wenman WM. In vitro activity of dirithromycin: a new macrolide antibiotic against *Mycoplasma* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 20: 57-9

Tablo 2. PSNG ve PRNG Suşlarının Diritromisine Duyarlılık Sonuçları

| Suş | Duyarlı | | Orta | | Dirençli | |
|-------------------|---------|------|------|------|----------|------|
| | Sayı | (%) | Sayı | (%) | Sayı | (%) |
| PSNG (n=82) | 46 | (55) | 7 | (9) | 29 | (36) |
| PRNG (n=23) | 8 | (35) | 4 | (17) | 11 | (48) |
| Toplam (n=105) | 54 | (52) | 11 | (10) | 40 | (38) |

Tablo 3. PSNG ve PRNG Suşlarının MİK₅₀ ve MİK₉₀ Değerleri

| Suş Sayısı | MİK ₅₀ (µg/ml) | MİK ₉₀ (µg/ml) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| PSNG (n=82) | 2 | 16 |
| PRNG (n=23) | 4 | 32 |

mg/lt olarak saptanmış ve yine azitromisin en etkili makrolid olarak bulunmuştur (6). Çalışmamızda 0.125-64 mg/lt arasında saptanan MİK değerleri MİK₅₀ ve MİK₉₀ için PRNG suşlarında 2-16 ve 4-32 mg/lt olarak bulunmuştur.

Diritromisin'in, diğer iki majör bakteriyel CTBH etkeni olan *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum*'a etkisi de araştırılmıştır. MİK₉₀ değerinin 1 µg/ml olarak saptandığı bir çalışmada diritromisin, *C. trachomatis*'e karşı doksisiklinden daha az etkili bulunmuştur (8). Yine bir başka çalışmada roksit-

Düzeltilme

Klimik Derg 1997; Cilt 10, Sayı 1, s. 41-45'te yayımlanan makalenin başlığı yanlış basılmıştır. Söz konusu başlığı aşağıda görüldüğü gibi düzeltir, özür dileriz.

İdrar Sondasına Bağlı Bakteriüri Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Cengiz Uzun, Murat Tuğrul, Filiz Akata, Volkan Dündar