

# Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisilin Dirençli ve Duyarlı Stafilocok Suşlarında Fusidik Asit Direnci\*

## *Fusidic Acid Resistance of Methicillin Resistant and Sensitive Staphylococcus Strains Isolated From Clinical Specimens*

Recep KEŞLİ<sup>1</sup>, Soner CANDER<sup>2</sup>, Selahattin ÇELEBİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SSK Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya. <sup>2</sup>SSK Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Afyon. <sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Erzurum.

**ÖZET:** Bu çalışma fusidik asitin stafilocoklara in-vitro etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmaya alınan suşlar Temmuz 2001- Haziran 2002 tarihleri arasında Afyon SSK Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda değerlendirilmeye alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilmiştir. Metisilin ve fusidik asit direnci agar disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

İzole edilen 122 stafilocok suşunun 46'sı (%38) *Staphylococcus aureus*, 76'sı (%62) koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* suşlarının 29'u (%63) ve KNS'ların 50'si (%66) metisiline dirençli bulunmuştur. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının 2'si (%7), metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarının 1'i (%6), metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) suşlarının 16'sı (%32) ve metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilocok (MSKNS) suşlarının 3'ü (%12) fusidik asite dirençli bulunmuştur.

Bu sonuçlar, fusidik asitin stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde tercihte gözardı edilmemesi gereken bir antibiyotik olduğunu göstermektedir.

[Anahtar kelimeler: Stafilocok, antibiyotik direnci, fusidik asit.]

**ABSTRACT:** This study was carried out in order to determine the in-vitro effect of fusidic acid on staphylococci. The investigated strains were isolated from various clinical materials which evaluated in Microbiology Laboratory of Afyon Social Insurance Institution Hospital during the period from July 2001 to June 2002. Methicillin and fusidic acid resistance were investigated by agar disk diffusion method.

Of the isolated 122 Staphylococcus strains 46 (38%) were identified as *Staphylococcus aureus*, 76 (62%) were coagulase negative staphylococci (CNS). Twenty nine (63%) of *Staphylococcus aureus* and 50 (66%) of coagulase negative Staphylococcus strains were methicillin resistant. Two (7%) of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains, 1 (6%) of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) strains, 16 (32%) of methicillin resistant coagulase negative Staphylococcus (MRCNS) strains and 3 (12%) of methicillin sensitive coagulase negative Staphylococcus (MSCNS) strains were found to be resistant to fusidic acid.

These results indicated that fusidic has not to be excluded in preference of the antibiotic treatment of staphylococcal infections.

[Key Words: Staphylococci, antibiotic resistance, fusidic acid.]

## GİRİŞ

Stafilocoklar çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen, özellikle hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan, kümeleşme özelliği gösteren, Gram-pozitif koklardır (1). Penisilinaza dirençli penisilin türevlerinin kullanıma sunulmasından kısa bir süre sonra metisiline dirençli stafilocok suşları izole edilmeye başlanmıştır. Stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli konu metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilocokların diğer beta-laktamlara dirençli olması bu suşlar ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek yeni antimikrobik arayışlarını gündeme getir-

miştir (2). Fusidik asit *Fusidium coccineum* mantarlarından elde edilen fusidan sınıfı bir antibiyotik olup bakteriyel protein sentezi için gerekli olan elengasyon faktör G (translokaz) yi bloke etmek yoluyla bakteri ribozomuna bağlanmadan protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösterir (3,4). Etki mekanizmasındaki özgüllük fusidik asit ile diğer antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimini önler. Fusidik asitin bu özelliği metisiline dirençli stafilocoklara karşı etkin olmasına neden olmaktadır (5).

Çalışmamızda fusidik asitin metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarına in-vitro etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan stafilocok suşları, SSK Afyon Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda bir yıl içinde (Temmuz 2001-Haziran 2002) değerlendirmeye alınan, poliklinik ve servis hastalarından elde edilen çeşitli klinik örneklerden izole edildi. Stafilocok suşları koloni morfolojileri, üreme ve Gram boyanma özellikleri ile katalaz ve koagülaz testleri ile tanımlandı

Başvuru 10 Eylül 2003. Kabul 15 Aralık 2003.

Yazışma ve tıpkı basım için Dr. Recep Keşli: Kılıçarslan Mah. Rauf Denктаş Cad. Şah İskender Sok. Sera Sitesi A No:43/7 42080 Selçuklu/Konya. (e-mail: recepkeshli@yahoo.com)

\* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde Sunulmuştur (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya).

Çalışmanın Yapıldığı Kurum: SSK Afyon Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Afyon.

(6). Koagülaz testleri dry Spot Staphylect Plus (Oxoid) ile gerçekleştirildi. Duyarlılık deneylerinde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine uygun olarak Kirby- Bauer disk difüzyon yöntemi uygulandı (7). Doğrudan saf kültürden 0,5 Mc Farland bulanıklığına uygun süspansiyon hazırlanarak metisilin direnci için %4 NaCl içeren Mueller Hinton agar eküvyon ile yayılarak üzerine 1µg oksasilin (Oxoid) diski yerleştirildi. Fusidik asit için Mueller Hinton agar kullanıldı ve üzerine 10µg fusidik asit (Oxoid) diski yerleştirildi. Besiyerleri 35°C de 24 saat inkübe edildi. Oluşan inhibisyon zon çapları cetvel ile ölçülerek kaydedildi. Duyarlılık test sonuçları oksasilin direnci NCCLS' in (8), fusidik asit ise Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği Antibiyogram Komitesi' nin belirlediği kriterlere göre ( $\geq 22$  mm zon çapı duyarlı, 16-21 mm zon çapı orta duyarlı,  $\leq 15$  mm zon çapı ise dirençli ) değerlendirildi (9). Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

## BULGULAR

İzole edilen 122 stafilocok suşunun 46'sı (%38) *S. aureus*, 76'sı (%62) KNS olarak tanımlandı. *S. aureus* suşlarının 29'u (%63) metisiline dirençli, 17'si (%37) metisiline duyarlı bulundu. KNS suşlarının 50'si (%66) metisiline dirençli 26'sı (%34) metisiline duyarlı bulundu. İncelenen bütün suşlar içinde fusidik asite karşı en yüksek oranda direnç metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) suşlarında, en düşük oranda direnç metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında belirlendi. İzole edilen stafilocok suşlarının fusidik asite direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Stafilocok suşlarının fusidik asit direnci**

Bakteri (n)	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
<b>MRSA (29)</b>	26	90	1	4	2	7
<b>MSSA (17)</b>	15	88	1	6	1	6
<b>MRKNS (50)</b>	30	60	4	8	16	32
<b>MSKNS (26)</b>	21	81	2	8	3	12

**MRSA:** Metisiline dirençli *S. aureus*

**MRKNS:** Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok

**MSSA:** Metisiline duyarlı *S. aureus*

**MSKNS:** Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok

## TARTIŞMA

Stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde penisilin kullanılmaya başlandıktan kısa bir süre sonra bu antibiyotige karşı direnç gelişimi (penisilinaz) gözlen-

meye başlamıştır. Bunun üzerine penisilinaze dirençli penisilinlerden olan metisilin kullanıma girmiş maalesef kısa bir süre sonra stafilocoklarda metisiline karşı da direnç gelişimi gözlemlenmiş ve dirençli suşların sayısı günden güne artış göstermiştir. Günümüzde stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli konu kuşkusuz metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilocoklar penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer bütün beta-laktamlara dirençli olmakla birlikte beta-laktam grubu dışında çoğu kez makrolidler, kinolonlar, aminoglikozidler, klindamisin, kloramfenikol ve rifampisine de dirençli olabilmeleri bu suşlar ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçeneğini azaltmış ve tedaviyi güçleştirmiştir (8,10,11). Bunun sonucu olarak metisiline dirençli stafilocokların özellikle MRSA suşlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) öne çıkmıştır. Glikopeptidlerin olumsuz yönleri arasında; önemli yan etkilerinin olması, sadece hastanede yatan hastalarda kullanılabilmesi, tedavi maliyetinin pahalı olmasının yanısıra son on yıl içinde önce azalmış vankomisin duyarlılığı sonra ise vankomisine karşı heterojen dirençli stafilocok suşlarının (VRSA) bildirilmesi sayılabilir (12,13). Bütün bu gelişmeler metisiline dirençli stafilocokların özellikle MRSA suşlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek bir antibiyotik arayışını gündeme getirmiştir.

Fusidik asit *S. aureus*'a (metisiline dirençli suşlar dahil) en çok etkili olmasının yanısıra bilinen önemli bir yan etkisinin olmayışı, oral formda kullanılabilmesi ve tedavi maliyetlerinin düşük olması nedenleri ile çoklu dirençli stafilocokal enfeksiyonların, özellikle çoklu dirençli *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya oral ardışık tedavide iyi bir seçenek olarak gözükmektedir (14,15).

Ülkemizde fusidik asitin parenteral formu bulunmamaktadır, oral formu 1998 yılında kullanılmaya başlanmış ve bu tarihten itibaren birçok merkezde bu konu ile ilgili çalışmalar

yapılmıştır. Bu çalışmalardan: Şalcıoğlu ve ark. (16) yaptıkları çalışmada fusidik asite karşı MRSA suşlarında %3.5, MSSA suşlarında %5, MRKNS suşlarında %11.5 ve MSKNS suşlarında %4.2 oranında direnç saptamışlardır. Fusidik asite karşı en yüksek direnç oranını MRKNS suşlarında belirlemişlerdir. Öztürk ve ark. (17) toplam 1488 stafilocok suşları ile yaptıkları çalışmada sırasıyla MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarında fusidik asit direncini %1.6, %1.8, %8 ve %16.7 olarak belirlemişlerdir. Çavuşoğlu ve ark. (18) kan kültürlerinden izole ettikleri stafilocok suşları ile yaptıkları çalışmada fusidik asite karşı MRSA suşlarında %13.6, MSSA'larda %7.6, MRKNS suşlarında %20.3 ve MSKNS'larda %17.7 oranlarında direnç belirlemişlerdir. Son iki çalışmada metisiline dirençli ve duyarlı KNS suşlarında

belirlenen direnç oranlarının *S. aureus* suşlarına göre daha yüksek olması ve her üç çalışmada da en yüksek direnç oranlarına MRKNS suşlarında rastlanması dikkat çekicidir.

Kocabeyoğlu ve ark. (19) mikrodilüsyon yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada MSSA ve MSKNS suşlarında fusidik asite karşı direnç saptamazlarken, MRSA'larda %2, MRKNS'larda %4 oranında direnç saptamışlardır. Öngen ve ark. (20) yaptıkları çalışmada fusidik asite karşı direnç oranlarını sırasıyla MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşları için %5, %3, %35 ve %15 olarak belirlemişlerdir. Erdemoğlu ve ark. (21) idrardan izole ettikleri suşlar ile yaptıkları çalışmada fusidik asite karşı MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla %7.7 ve %3.2; MRKNS, MSKNS suşlarında ise sırasıyla %14.9, %10.8 oranında direnç varlığını saptamışlardır. Vardar-Ünlü ve ark. (22) ile Güdül Havuz ve ark. (23) yaptıkları iki ayrı çalışmada fusidik asite karşı çalışmaların sırasına göre MRSA suşlarında %3.8 ve %3.9, MSSA suşlarında %6.3 ve %2.4, MRKNS suşlarında %15.4 ve %15.6 ve MSKNS suşlarında %9.3 ve %11.5 oranlarında direnç belirlemişlerdir. Yine son dört çalışmada (20-23) fusidik asite karşı metisiline dirençli ve duyarlı KNS'lardaki direncin, MRSA ve MSSA'larda görülen dirence göre oldukça yüksek ve en yüksek oranda direncin MRKNS suşlarında belirlenmiş olması dikkate değerdir. 2003 yılı içinde Ülkemizde bu anlamda yapılmış diğer çalışmalarda yukarıda vurgulanan aynı sonuçları görmemiz mümkündür. Bu çalışmalardan Yazgı ve ark. (24) fusidik asite karşı metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarında sırasıyla %7.6, %6; metisiline dirençli ve duyarlı KNS suşlarında sırasıyla %15.7, %10.3 oranlarında direnç saptamışlardır. Kuzucu ve ark. (25) sadece MRSA ve MRKNS suşları ile yaptıkları çalışmada fusidik asite karşı MRSA'larda %4; MRKNS'larda %27 oranında direnç belirlemişlerdir.

Bu çalışmada fusidik asite karşı MRSA suşlarında %7, MSSA suşlarında %6; MRKNS suşlarında %32 ve MSKNS suşlarında %12 oranlarında direnç belirledik. Çalışmamızda fusidik asite karşı metisiline dirençli ve duyarlı KNS'larda bulduğumuz direnç metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarından daha yüksek bulunmuştur. En yüksek direnç oranı MRKNS'larda (%32) bulunmuştur. Bu iki önemli sonuç Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalar (16-25) ile uyumludur.

Yaptığımız çalışma ve Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalar, fusidik asitin stafilocoklara etkin olmakla birlikte; özellikle çoklu dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına daha etkili olduğunu ve bu suşlar ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde tercihte gözardı edilmemesi gereken bir antibiyotik olduğunu göstermektedir. Fusidik asitin MRSA suşları başta olmak üzere stafilocokal enfeksiyonlarda uygun

endikasyonlarda başlangıç tedavisinde veya oral olarak ardışık tedavide kullanımının yaygınlık kazanması kuşkusuz glikopeptid tüketiminin azaltılmasını sağlayacaktır. Bu ise glikopeptidlere dirençli suşların toplumda ve hastanelerde yayılmasının önlenmesine veya en azından geciktirilmesine katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Welbel SF, Winstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*, 11: 479-96, 1997.
2. Waldogel FA. *Staphylococcus aureus* (Including toxic shock syndrome). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed., New York; Churchill Livingstone, 1754-77, 1995.
3. Stratton CW. Mechanism of action for antimicrobial agents: General principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In Lorian V (ed). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4<sup>th</sup> ed., Baltimore, Maryland; Williams & Wilkins, p. 595, 1996.
4. Mandell LA. Fusidic acid. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed., New York; Churchill Livingstone, p. 278, 1995.
5. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother*, 25: 1-5, 1990.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WD, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 539-76, 1997.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests-Sixth Edition; Approved Standard. M2-A6 NCCLS, Wayne, 1997.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. M100-S11, NCCLS, Wayne, 2001.
9. Française Comite' de L'antibiogramme de la Socie'te' de Microbiologie: 18. Communiqué 1996, *Path Biol* 44: 1, 1996.
10. Gürler N. Metisiline dirençli stafilocoklar. *Aktüel Tıp Derg*, 7: 1-4, 2002.
11. Hackbart C, Achambers H. Methicillin resistant staphylococci; genetics and mechanism of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 33: 991-4, 1989.
12. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogenously resistant to vancomycin. *Lancet*, 350: 1670-3, 1997.
13. Howe RA, Wootton M, Walsh TR, Bennett PM, Macgowan AP. Heterogenous resistance to

- vancomycin in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 45: 130-2, 2000.
14. Tabak F. Ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiyotikler. In Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A. (eds). Günümüzde Antimikrobik Tedavi. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No: 12, p. 91, 1998.
  15. Shanson DC. Clinical relevance of resistance to fusidic acid. J Antimicrob Chemother, 25: 15-21, 1990.
  16. Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anđ Ö. Stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Özet Kitabı, 12-165, Antalya, 1998.
  17. Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F. Değişik klinik örneklerden üretilen oksasiline duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Özet Kitabı, 12-158, Antalya, 1998.
  18. Çavuşoğlu C, Badak Z, Zünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik asite in-vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg, 12: 467-70, 1998.
  19. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H. Türkiye’de kullanıma giren fusidik asidin stafilocok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. ANKEM Derg, 13: 48-52, 1999.
  20. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. ANKEM Derg, 14: 36-8, 2000.
  21. Erdemoğlu A, Özsoy MF, Emekdaş G, Öncül O, Pahsa A. İdrardan izole edilen oksasiline duyarlı ve dirençli stafilocok suşlarının fusidik asit ve diğer antimikrobiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 30: 6-12, 2000.
  22. Vardar-Ünlü G, Ünlü M, Şahin M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında fusidik asite direnç. ANKEM Derg, 15: 88-92, 2001.
  23. Havuz SG, Uyar Y, Çetin M, Pekbay A, Leblebicioğlu H, Günaydın M. Metisiline dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarında fusidik asite direnç. ANKEM Derg, 15: 93-7, 2001.
  24. Hazgı H, Ertek M, Aktaş O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asite duyarlılıklarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 33: 12-5, 2003.
  25. Kuzucu Ç, Dalgalar M, Durmaz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı. ANKEM Derg, 17: 7-9, 2003.