

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asid Direnci

Mustafa Kemal Çelen, Celal Ayaz, Esen Özmen, M. Faruk Geyik, Salih Hoşoğlu

Özet: Fusidik asid, *Fusidium coccineum*'dan elde edilen bir antibiyotik olup bakteri protein sentezini inhibe ederek etki etmektedir. Türkiye'de 1998 yılından beri kullanılmaktadır. Altmış dokuz metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve 56 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşunda fusidik asid duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. MRSA suşlarında disk difüzyon yöntemiyle fusidik asid direnci % 20.3 bulunurken MSSA suşlarında direnç % 3.6 olarak bulundu. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, orta ve hafif stafilokokalsik enfeksiyonların hastane dışı tedavilerinde oral bir seçenek olan fusidik asid düşük direnç oranları ile halen ülkemizde empirik tedavi olarak kombinasyon içinde seçilebilecek bir antibiyotiktir.

Anahtar Sözcükler: *Staphylococcus aureus*, fusidik asid, MRSA, MSSA.

Summary: Resistance to fucidic acid in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. Fusidic acid derived from *Fusidium coccineum* is an antibiotic which inhibites protein synthesis of bacteria and has been used in Turkey since the beginning of 1998. In vitro activity of fusidic acid was investigated in 69 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 56 methicillin-sensitive *S.aureus* (MSSA) isolates by disk diffusion method. Fusidic acid resistance was found 20.3 % in MRSA strains and 3.6 % in MSSA strains by disk diffusion test. In our country fusidic acid preserves its state of being an empirical antimicrobial agent in a combination therapy by its lower resistance rates and it is a preferred peroral drug in middle and mild staphylococcal infections of outpatient clinics.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, fusidic acid, MRSA, MSSA.

Giriş

Penisilinin tedaviye girdiği 1945 yılından itibaren *Staphylococcus aureus* suşlarında β -laktamaza bağlı penisilin direnci hızla artmıştır. Bu nedenle sefalosporinler, eritromisin ve fusidik asid gibi ilaçlar tedavi alternatifi olarak denenmeye başlamıştır (1,2). Fusidik asid, *Fusidium coccineum*'un kültür filtratlarından, 120 saatlik fermantasyon ortamında, metil izobutil keton ile ekstraksiyonundan elde edilmiştir. Bakterinin protein sentezini ribozomlara bağlanmadan inhibe eden steroid benzeri bir antibiyotik olan fusidik asidin oral formu 1962 yılında kullanıma girmiş olup, parenteral formu 1969 yılında uygulamaya başlamıştır (3-6). Fusidik asid, Gram-pozitif bakterilere, metisiline dirençli suşlar dahil, *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e etkilidir. Etki mekanizmasının özgülüğü nedeniyle diğer antibiyotiklerle fusidik asid arasında çapraz direnç görülmemektedir. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokoklar genellikle fusidik aside duyarlı olmaktadır (5). Ülkemizde yıllardan beri lokal kullanıma uygun preparatı olan ve 1998 yılı içinde oral preparatı kullanıma sunulan fusidik asidin antistafilokoksik etkinliğinde önemli bir azalma olmadığı birçok araştırmada gösterilmiştir (7-10).

Bu çalışmada hastanede yatan hastalar arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşlarının fusidik aside in vitro duyarlılıklarının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler

Şubat-Nisan 2004 arasında hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 125 *S.aureus* suşu çalışma kapsamına alındı. Gelen örneklerden üreyenlerin 112'si (%89.6) kan kültüründe üredi. Bu materyaller Bactec 9240 (Becton-Dickinson) otomatize kültür vasatında işleme alındı. Çalışmadaki izolatların izole edildiği hastaların 71'i erkek (% 57.6), 54'ü (%42.4) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 22.4 ±19.8 yıl iken kadınların yaş ortalaması 18.1±16.2 yıldır. Örneklerin tüm *S.aureus* suşlarında 1 g (Oxoid) oksasilin diskleri kullanılarak metisilin direnci araştırıldı. Tüm suşlarda NCCLS önerileri doğrultusunda 10 g (Oxoid) diskleri kullanılarak fusidik asid duyarlılığı araştırıldı (11). Disk difüzyon yönteminde oksasilin inhibisyon zon çapı ≤10 mm olanlar dirençli, ≥13 mm olanlar duyarlı ve fusidik asid inhibisyon zon çapı <15 mm olanlar dirençli, ≥22 mm olanlar duyarlı arada olanlar da orta derece duyarlı olarak kabul edildi (12,13). Bu çalışmada üretilen suşlarda sadece fusidik asid duyarlılığı değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmaya, hastanede yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 125 *S.aureus* suşu dahil edildi. Bu suşların 56'sı (%44.8) metisiline duyarlı iken 69'u (%55.2) metisiline dirençliydi. Suşlar en sık kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kateter örneklerinden izole edildi (Tablo 1). Materyallerin en fazla gönderildiği klinikler ise sırasıyla; Nöroloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Nefroloji kliniği oldu (Tablo 2). Metisiline duyarlı suşların 49'u (% 87.5) fusidik aside duyarlıyken, beşi (% 8.9) orta derecede di-

Tablo 1. *S. aureus* Suşlarının İzole Edildiği Materyaller

Materyal	MSSA	MRSA	Toplam
Apse	2	1	3
Balgam	-	1	1
BOS	3	3	6
Burun sürüntüsü	3	-	3
Kan	45	57	112
Kateter	3	1	4
Kornea sürüntüsü	-	1	1
Kulak akıntısı	-	1	1
Periton sıvısı	-	1	1
Plevra sıvısı	-	2	2
Yara	-	1	1
Toplam	56	69	125

rençli ve ikisi (%3.6) dirençliydi. İzole edilen MSSA suşlarından üçü hastane kökenli olarak saptandı. Metisiline dirençli suşların 49'u (%71) fusidik aside duyarlı, altısı (% 8.7) orta derece dirençli ve 14'ü (% 20.3) fusidik aside karşı dirençliydi (Tablo 3). Saptanan MRSA'ların 13'ü hastane kökenli iken, 56'sı toplum kökenliydi. Fusidik aside dirençli olan MRSA'ların dokuzu hastane kökenli, beşi ise toplum kökenli suşlardan oluşmaktaydı.

İrdeleme

Stafilokoklarda artmakta olan direnç nedeniyle bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisi giderek güç hale gelmiştir. Bu durum tedavide yeni seçeneklerin gündeme gelmesine yol açmıştır. Metisiline dirençli suşlarda ilk seçenek olarak glikopeptidler kullanılmaktadır. Ancak bu grup ilaçların yan etkileri ve uygulama zorlukları gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca glikopeptidlerin yaygın ve rasyonel olmayan kullanımları neticesinde ortaya çıkan direnç, oral kullanım kolaylığı olan fusidik asidin bir seçenek olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir (14).

Etki spektrumu dar olan bu antibiyotik esas olarak Gram-pozitif bakterilere etkilidir. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Clostridium* spp. ve korinebakteriler, bu antibiyotiğin en etkili olduğu bakterilerdir. Fusidik asid, antimikrobiyal etkisini esas olarak elongasyon faktör G'yi interfere etmesi sonucu protein sentezini inhibe ederek gösterir. Bu spesifik etki mekanizması sayesinde diğer antibiyotik grupları ile arasında çapraz direnç görülme olasılığının çok düşük olduğu bildirilmektedir (15,16).

Fusidik asidin proteine bağlanması yüksektir. Küçük bir miktarı aktif formda böbreklerden atılan ilacın büyük bir bölümü mikrobiyolojik olarak inaktif forma dönüşerek safra yoluyla atılmaktadır. Sistemik kullanımında intravenöz uygulama sahasında kızarıklık, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, tromboflebit, hafif gastrointestinal şikayetler, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkiler görülmektedir (16).

Vankomisin'in sık kullanımına paralel olarak *S. aureus*'ta gözlenen azalmış glikopeptid duyarlılığının Avrupa'da, Japonya'dakine benzer şekilde, % 1,3-20'ye ulaşabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle MRSA'larda vankomisin kullanımına alternatif olarak tedavide fusidik asid-rifampin veya fusidik

Tablo 2. Örneklerinden İzole Edilen *S.aureus* Suşlarının Kliniklere Göre Dağılımı

Materyal	MSSA	MRSA	Toplam
Beyin cerrahisi	3	5	8
Endokrinoloji	2	1	3
İnfeksiyon Hastalıkları	3	8	11
Gastroenteroloji	3	1	4
Hematoloji	4	1	5
Pediyatri	21	30	51
Ortopedi	2	1	3
Nefroloji	6	5	11
Nöroloji	2	10	12
Diğerleri	10	7	17
Toplam	56	69	125

asid-trimetoprim gibi çeşitli ilaç kombinasyonları önerilmiştir (17).

Özcan ve arkadaşları (18) geniş kapsamlı bir seride, yara örneklerinden izole ettikleri MSSA suşlarında fusidik asid direncini %3 olarak saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise MSSA suşlarında fusidik asid direnci %5 bulunmuştur (19). Yüzelli stafilokok suşunun incelendiği başka bir çalışmada da fusidik aside direnç oranı metisiline duyarlı *S. aureus*'larda % 1.2 olarak saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda incelenen 125 *S. aureus* suşunun 56'sı MSSA olup direnç oranı % 3.6 olarak bulundu. Bu oran daha önceki çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Fransa'da iki ayrı hastaneyi kapsayan bir çalışmada MRSA suşlarında fusidik asid direnci %14-17.6 oranında bulunmuştur (21). Malezya'da yapılan 390 *S. aureus* suşu bir çalışmada metisilin direnci %40 bulunurken, bu grupta fusidik asid direnci %3.6 olarak bulunmuş (22). Neeling ve arkadaşları (23) Hollanda'da MRSA suşlarında fusidik asid direncini % 7 olarak bildirmiştir.

Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çalışmalara göre MRSA suşlarında fusidik asid direnci %3.8-13.6 olarak bildirilmektedir (24-26). Güleröğlü ve arkadaşları (27) 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada, 145 metisiline dirençli stafilokok suşunda fusidik asid direncini % 1.4 bulmuştur. Diler ve arkadaşları (28) *S. aureus* suşlarında %28.1 oranında fusidik asid direnci bildirmiştir (28). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada; 125 *S. aureus* suşunun 69'unda (%55.2) metisiline direnç saptanırken. MRSA suşlarının 14'ünde (%20.3) fusidik asid direnci görüldü. Bizim bulduğumuz bu oran daha önce yapılmış olan çalışmalardaki oranlara göre yüksek bulundu. Çalışmamızda MRSA suşlarında fusidik asid direncinin yüksek olu-

Tablo 3. Metisiline Duyarlı ve Dirençli *S.aureus* Suşlarının Fusidik Aside Olan Duyarlılığı.

	Duyarlı (S) (%)	Orta Duyarlı (I) (%)	Dirençli (R) (%)
MSSA (n=56)	49 (87.5)	5 (8.9)	2 (3.6)
MRSA (n=69)	49 (71)	6 (8.7)	14 (20.3)

şu akılcı olmayan antibiyotik kullanımı ve yaygın olarak kullanılmaya başlanan fusidik asid monoterapisi ile ilişkili olabileceği gibi hastane ortamından elde edilen bu suşların belirli bir klondan yayılmış olabileceğini akla getirmektedir. Dirençli olan MRSA suşlarının dokuzu hastane kökenli olarak saptandı.

Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç gelişiminin önlenmesi için özellikle sistemik enfeksiyonlarda fusidik asidin diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Fusidik aside direnç gelişimi antibiyotik kullanımının süresi ve enfeksiyonun lokalizasyonuna göre farklılıklar göstermekle birlikte tedavi sırasında direnç gelişimi oranı % 0-46 arasında bildirilmektedir (29).

Fusidik asid ile yapılan in vitro çalışmalarda *S. aureus* suşlarında duyarlılığın yüksek olduğu görüldü. Özellikle sistemik enfeksiyonların tedavisinde kombine olarak kullanılması daha doğru olacaktır. Tek başına kullanımın yaygınlaşması hızla direnç gelişimine neden olacaktır. Bu nedenle komplike olmayan ve oral yolla tedavisi mümkün olan hafif-orta şiddetli enfeksiyonlarda ve kombinasyon tedavilerinde kullanımı uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and resistance. *Antimicrob Agents Chemoter* 1989; 33: 991-4
- Veach LA, Pfaller MA, Barrett M, Koontz FP, Wenzel RP. Vancomycin resistance in Staphylococcus haemolyticus causing colonization and bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2064-8
- Franklin TJ, Snow GA. *Biochemistry of Antimicrobial Action*. London: Chapman and Hall Ltd. 1971: 105
- Kendall SW, Antrum RM, Ramsden CH, Kester RC. A study of fucidin uptake in ischaemic tissues. *Drugs Exptl Clin Res* 1988; 14: 655
- Shanson DC. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemoter* 1990; 25(Suppl B): 15-21
- Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemoter* 1990; 25(Suppl B): 1
- Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Türkiye'deki stafilocokların fusidik asid ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması [Özet]. In: *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (4-9 Ekim 1998, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 12-164
- Bengisun JS, Palabıykoğlu İ, Aksu G. AÜTF İbni Sina Hastanesi Merkez Bakterioloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının tiplendirilmesi ve fusidik asid duyarlılığının invitro değerlendirilmesi [Özet]. In: *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (4-9 Ekim 1998, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 12-163
- Kuzucu Ç, Dalgalar M, Durmaz B. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocoklarda fusidik asid duyarlılığı. *Ankem Derg* 2003; 17(1): 7-9
- Şengöz G, Yıldırım F, Kart Yaşar K, Şengöz A, Nazlıcan Ö. Stafilocok suşlarının fusidik asid ve çeşitli antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg* 2004; 18(2): 105-8
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically*. Documents M7-A3, Wayne: NCCLS, 1997
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*. Approved Standard M2-A6. Villanova: NCCLS, 1996
- Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie. Communiqué 1996. *Pathol Biol* 1996; 44: 1
- O'Hare M, Reynolds PE. Novel membrane proteins present in teicoplanin-resistant, vancomycin-sensitive, coagulase-negative Staphylococcus spp. *J Antimicrob Chemoter* 1992; 30: 753
- Mandell LA. Fusidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 306-7
- Portier H. A multicentre, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemoter* 1990; 25(Suppl B): 39-44
- Geisel R, Schmitz FJ, Fluit AC, Labischinski H. Emergence, mechanism, and clinical implications of reduced glycopeptide susceptibility in Staphylococcus aureus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 685-97
- Özcan N, Durmaz ÇB, Oktar M. Yara örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması [Özet]. *Klinik Derg* 2003; 16(Suppl): 350
- Karadenizli AY, Katırcıoğlu I, Bingöl R. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında fusidik asid duyarlılığının araştırılması [Özet]. In: *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (4-9 Ekim 1998, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 12-160
- Yıldırım F, Şengöz G, Ürkmez K, Nazlıcan Ö. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asid ve diğer antimikrobiklere direncinin araştırılması [Özet]. *Ankem Derg* 2002; 16(2): 101
- Lelievre H, Lina G, Jones ME, et al. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3452-7
- Rohani MY, Raudzah A, Lau MG, et al. Susceptibility pattern of Staphylococcus aureus isolated in Malaysian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 209-13
- de Neeling AJ, van Leeuwen WJ, Schouls LM, Schot CS, van Venen-Rutgers A, Beunders AJ, Buiting AG, Hol C, Ligetvoet EE, Pettit PL, Sabbe LJ, van Griethuysen AJ, van Embden JD. Resistance of staphylococci in the Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *J Antimicrob Chemoter* 1998; 41: 93-101
- Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 1998; 12(4): 467-70
- Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asid ve diğer antimikrobik maddelere direnç. *Ankem Derg* 2000; 14(1): 36-8
- Vardar Ünlü G, Ünlü M, Şahin A. Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında fusidik aside direnç. *Ankem Derg* 2001; 15(1): 88-92
- Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teicoplanin ve fusidik asid direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankem Derg* 2002; 16(4): 457-62
- Diler M, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A. Hastane ortamı ve cihazlardan izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asid, mupirosin ve diğer antibiyotiklere direncin araştırılması [Özet]. In: *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (4-9 Ekim 1998, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 12-160
- Fantin B, Leclercq TV, Duval J, Carbon C. Fusidic acid alone or in combination with vancomycin for therapy of experimental endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemoter* 1993; 37: 2466-9