

# Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarından İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asid ve Mupirosin Duyarlılığı

Seniha Şenbayrak-Akçay<sup>1</sup>, Naz Oğuzoğlu<sup>1</sup>, Asuman Şengöz-İnan<sup>2</sup>, Metin Küçükercan<sup>1</sup>  
Faruk Çobanoğlu<sup>1</sup>

**Özet:** Stafilokoklar tüm dünyada yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olan, hastane ve toplum kaynaklı bir çok enfeksiyonun etkenidirler. Son yıllarda giderek artan metisilin direnci bu enfeksiyonların tedavisinde sorunlara yol açmakta ve yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı alan olguların klinik örneklerinden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının, tedavide önerilen fusidik asid, mupirosin, vankomisin ve teikoplanine duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. İncelenen 91 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşunda vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamış olup, mupirosin duyarlılığı %91, fusidik asid duyarlılığı %87 olarak bulunmuştur. MRSA'ların etken olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde mupirosin ve fusidik asidin tek veya glikopeptidlerle birlikte kombine kullanımlarında etkin alternatifler olabilecekleri düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** MRSA, fusidik asid, mupirosin, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

**Summary:** Fucidic acid and mupirocin sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from skin and soft tissue infections. *Staphylococci* cause community and hospital acquired infections that have high mortality and morbidity rates all over the world. In recent years, increased methicillin resistance has brought problems in treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* strains and new treatment modalities are being researched to treat staphylococci infections and to overcome their resistance problem. In this study, our aim was to investigate the susceptibilities of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains which were isolated in clinical specimens of skin and soft tissue infections of cases that were seen in our hospital of various clinics against fucidic acid, mupirocin, vancomycin and teicoplanin that were also recommended as treatment of staphylococci infections. Disk diffusion method was used for in vitro susceptibility testing. Out of 91 MRSA isolates, vancomycin and teicoplanin resistance was not encountered, mupirocin susceptibility was found as 91% and fucidic acid susceptibility as 87%. So, we can say that in the treatment of skin and soft tissue infections that are caused by MRSA, either mupirocin or fucidic acid can be used alone or in combination with glycopeptides as effective alternatives.

**Key Words:** MRSA, fucidic acid, mupirocin, skin and soft tissue infections.

## Giriş

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları her yaş grubunda görülebilen enfeksiyonlar olup, etkenler arasında *Staphylococcus aureus* ve streptokoklar ilk sıralarda yer almaktadır. *S. aureus*'un oluşturduğu deri enfeksiyonları klinikte folikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, cerrahi veya posttravmatik yara enfeksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır (1-4).

*S. aureus*'un neden olduğu gerek yüzeysel enfeksiyonların ve gerekse bu enfeksiyonlardan kaynaklanan sistemik enfeksiyonların tedavisinde günümüzde karşılaşılan en önemli sorun giderek artan metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokok suşları tüm penisilinlere,  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü

kombinasyonlarına, tüm sefalosporinlere, monobaktamlar ve karbapenemlere dirençli kabul edilmektedir. Bu suşların kolaylıkla makrolidlere, klindamisine, kloramfenikole, tetrasiklinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara da direnç kazanabileceği düşünülmektedir (5,6). Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlerin yanı sıra fusidik asid ve mupirosinde kullanılabilmektedir (7).

Fusidik asid, *Deuteromycotina* altbölümü üyesi *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen, steroid benzeri bir antimikrobiyal olup, bakterilerde protein sentezini peptidil-tRNA'nın ribozomlardaki peptidil bölgesine translokasyonunu engelleyerek inhibe eder. Translokasyonun gerçekleşmesi için guanozin trifosfat (GTP)'nin hidrolizi ve elongasyon faktör G (EF-G) gereklidir. Fusidik asid, EF-G-GDP ribozom kompleksini stabilize eder ve sonuçta GTP hidrolizi inhibe olur. Ribozomlara aminoasid transferi gerçekleşemediği için polipeptid zincirinin uzaması durur. Genellikle bakteriyostatik olmasına karşın, yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etki göstermektedir. Fusidik aside direnç kromozomal mutasyonlar ya da plazmid aracılığı ile gelişir. Özgül etki mekanizması sayesinde

(1) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Haydarpaşa-İstanbul

(2) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haydarpaşa-İstanbul

de fusidik asid ile diğer antibiyotik grupları arasında çapraz direnç görülme olasılığı oldukça düşüktür. Aerop ve anaerop mikroorganizmalar üzerine aktivite göstermesine rağmen, asil etkisi metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) üzerinedir. İntravenöz, oral ve topikal olarak kullanılabilir (8,9).

Mupirosin, *Pseudomonas fluorescens*'ten elde edilen bir ester bağı ile monik aside bağlanan kısa yağ asidi zincirleri içeren diğer antibakteriyel yapılara benzemeyen doğal bir antimikrobiyal ajandır. Antibakteriyel etkisini bakteriyel izölösitRNA sentetaz enzimine bağlanıp, RNA ve protein sentezini inhibe ederek gösterir. Mupirosinin bu özel etki mekanizması nedeniyle diğer antimikrobiallere çapraz direnç göstermediği düşünülmektedir. Primer ve sekonder deri infeksiyonlarında etken olan stafilokoklara ve streptokokların çoğuna oldukça iyi in vitro aktivite göstermektedir. Metisiline dirençli stafilokokların büyük bir kısmının mupirosine duyarlı olduğu bilinmektedir. Mupirosin *S. aureus* için, minimal inhibitör konsantrasyona (MİK) yakın düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etkili olduğu halde, %2'lik (20 000 µg/ml) formdaki pomadın topikal uygulamalarından 24-36 saat sonra elde edilen konsantrasyonlarında bakterisidal etkili olabildiği gösterilmiştir (10,11).

Bu çalışmada hastanemizde deri ve yumuşak doku infeksiyonu tanısı alan olgulardan etken olarak izole edilen MRSA suşlarının sistemik tedavisinde kullanılabilir olan vankomisin ve teikoplanin ile, topikal tedavisinde kullanılabilir ajanlar olan fusidik asid ve mupirosin duyarlılığını belirleyerek tedavi şemalarına katkıda bulunmayı amaçladık.

### Yöntemler

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına, Ocak 2002- Aralık 2003 tarihleri arasında gelen; Dahiliye, Cerrahi, Dermatoloji servisinde yatan ve polikliniklerden başvuran hastalara ait deri ve yumuşak doku örneklerinden soyutlanan, klinik değerlendirmelerle etken olduğu tespit edilen ve her biri farklı hastaya ait olan 91 MRSA suşu bu çalışma kapsamına alınmıştır. İzolatlar; koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz, koagülaz reaksiyonu ve DNaz testlerinden yararlanılarak tanımlanmıştır. BBL Crystal Gram pozitif paneller de doğrulanmıştır. Tüm suşlar çalışılncaya kadar - 20 °C de saklanmış olup; bir gece önceden çözülerek taze kültürler elde edilmiştir. Suşların metisilin/oksasilin dirençlerinin aranmasında %4 NaCl içeren

Mueller-Hinton agarı (Oxoid) ve 1µg'lık oksasilin diski (Oxoid) kullanılmıştır. Tüm suşlar etüvde 35°C'de, normal atmosferde 24 saat inkübe edilmiştir. Metisilin dirençli suşların duyarlılıkları 10 µg'lık fusidik asid, 5 µg'lık mupirosin, 30 µg'lık vankomisin ve 30 µg'lık teikoplanin (Oxoid) diskleri kullanılarak Kirby-Bauer standard disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış ve etüvde 35°C'de, normal atmosferde 18 saat inkübe edilmiştir. Oksasilin, vankomisin, teikoplanin duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M2-A8'e göre yapılp M100- S13'e göre yorumlanmıştır (12). Mupirosin inhibisyon zon çapı sınırları ≥14 mm duyarlı, ≤13 mm dirençli olarak kabul edilmiştir (13,14). Fusidik asid direnci, Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin (Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie) kriterlerine göre saptanmış olup; inhibisyon zon çapı sınırları ≥22 mm duyarlı, 17-22 orta derecede duyarlı, ≤17 mm dirençli olarak kabul edilmiştir (15). Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

### Sonuçlar

Çalışmaya alınan tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine %100 duyarlı olarak bulunmuştur. 91 MRSA suşunda mupirosine duyarlılık % 91, fusidik aside duyarlılık % 87 olarak saptanmıştır. Fusidik asid için orta derecede duyarlı suş oranı % 3 olarak bulunmuştur. Tüm suşların % 86'sı her iki antimikrobialle duyarlı bulunurken, % 8'i her ikisine de dirençli bulunmuştur. Fusidik aside dirençli, mupirosine duyarlı suş oranı % 3.3 iken, mupirosine dirençli fusidik aside duyarlı suş oranı % 2.1 olarak saptanmıştır. Sonuçlar Tablo1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

### İrdeleme

Stafilokoklar deri, sindirim ve solunum yollarının normal florasında yer alan, yüzeysel deri ve mukoza infeksiyonlarından, ciddi sistemik infeksiyonlara kadar geniş bir alanda hastalık etkeni olabilen mikroorganizmalardır. Günümüzde, stafilokok infeksiyonlarının tedavisi giderek artan oksasilin / metisilin direnci nedeniyle büyük bir sorun oluşturmaktadır. MRSA'ların etken olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde topik, sistemik veya kombine tedavi seçeneklerinden hangisinin tercih edileceğinin belirlenmesi önem taşımaktadır (16).

Glikopeptidler, metisilin ve β-laktam grubu antibiyotiklere dirençli stafilokokların tedavisinde tercih edilecek antimikrobiallerdir. Ancak sadece parenteral olarak kullanılabilirleri,

nefrotoksik olmaları ve direnç gelişebilme olasılıkları yüzünden alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topik ajanlar, infekte lezyona direkt uygulanım sonucu lokal antibiyotik konsantrasyonlarının daha yüksek bulunması, aşırı ilaç kullanımının azalması, sistemik yan etkilerinin olmaması, hasta uyumunun daha iyi olması gibi nedenlerle, oral tedaviye göre daha etkin olabilmektedirler (17). Fusidik

**Tablo 1. MRSA Suşlarının Disk Difüzyon Yöntemiyle Fusidik Asid, Mupirosin, Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıkları**

Direnç Durumu	Fusidik Asid		Mupirosin		Vankomisin		Teikoplanin	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duyarlı	79	(87)	83	(91)	91	(100)	91	(100)
Orta Duyarlı	3	(3)	-	-	-	-	-	-
Dirençli	9	(10)	8	(9)	-	-	-	-
Toplam	91	(100)	91	(100)	91	(100)	91	(100)

asid ve mupirosin, metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde başarılı alternatifler olarak dikkat çekmektedirler (16,17).

Oral formu 1962, parenteral formu 1969 yılında kullanıma girmiş olan fusidik asid, in vitro olarak *S. aureus*'a oldukça etkindir. Günümüzde diğer stafilokok infeksiyonlarında olduğu gibi primer ve sekonder cilt infeksiyonlarının tedavisinde de yeniden önem kazanmaktadır. Akut infeksiyon tedavisi sırasında fusidik asid kullanıldığında direnç gelişme olasılığı %0.2 arasında olup, stafilokoklarda direnç kromozomal mutasyonlar ya da plazmid aracılığıyla gelişmektedir (8). Ülkemizde yapılan stafilokok suşlarının fusidik asid duyarlılığına ait çalışmalarda, Yazgı ve arkadaşları (18) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 66 MRSA suşunda disk difüzyon yöntemiyle fusidik asid duyarlılığını %92.4, Baysal ve arkadaşları (19) 71 MRSA suşunda % 88.7, Altun ve arkadaşları (20) çoğu cilt ve yumuşak doku örneklerinden elde edilen 202 MRSA suşunda fusidik aside direnç oranını %3, Bengisun ve Palabıyıkoğlu (21) çeşitli klinik örneklerden elde edilen 200 stafilokok suşunda vankomisine duyarlılığı %100, fusidik aside direnç oranını %11 oranında bildirmişlerdir. Güleröglü ve arkadaşları (22) çeşitli klinik örneklerden elde edilen 145 metisiline dirençli stafilokok suşunda buyyon mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisine %100 duyarlılık, teikoplanine %3 oranında orta duyarlılık, %1 oranında direnç, fusidik aside ise %0.7 oranında orta duyarlılık bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından elde edilen 91 MRSA suşunda, fusidik aside duyarlılık oranını %87, orta duyarlılığı %3, direnç oranını ise %10 olarak saptadık. Ülkemizde yapılan çalışmalarla sonuçlarımız benzerlik göstermekte olup, fusidik asidin in vitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu görülmektedir.

Mupirosin, özellikle nazal taşıyıcılığın ve deri kolonizasyonunun eradikasyonunda, dermatit, impetigo ve yanık yaralarının tedavisinde başarıyla kullanılan bir antibakteriyeldir. Metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu primer ve sekonder cilt infeksiyonlarının tedavisinde de deneysel olarak oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (23,24). Ülkemizde mupirosin duyarlılığı konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır ve çoğunlukla nasal taşıyıcılardan izole edilen stafilokokların araştırıldığı gözlenmektedir. Fidan ve arkadaşları (25) çeşitli klinik örneklerden elde edilen 56 metisilin dirençli stafilokok suşunda disk difüzyon yöntemi ile, mupirosin direncini %3.5 olarak bildirmişlerdir. Burun taşıyıcılığını araştıran çalışmalarda, Özkan ve arkadaşları (26) disk difüzyon yöntemi ile 40 *S. aureus* suşunda mupirosin duyarlılığını %78.4, Özyurt ve arkadaşları (27) 33 *S. aureus* suşunda %85.1, Şencan ve arkadaşları (28) 30 metisiline dirençli stafilokok suşunda mupirosin direncini % 14.3 olarak saptamışlardır. Biz çalışmamızda deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından elde edilen MRSA suşlarında mupirosin duyarlılığını %91, direncini %9 olarak saptadık.

Mupirosin ve fusidik asid duyarlılığının birlikte araştırıldığı diğer çalışmalarda, Holder ve Boyce (29) 14 MRSA suşundan 13'ünün fusidik aside, yine 13'ünün mupirosin'e karşı duyarlı olduğunu saptamışlardır. Nishijima ve Kurokawa (30) deri infeksiyonlarından elde ettikleri 229 *S. aureus* suşunda agar dilüsyon yöntemiyle suşların %21.0'inde metisilin direnci saptamışlar, fusidik asid duyarlılığını %95.2, mupirosin duyarlılığını %98.7, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını % 100 olarak

bildirmişlerdir. Çalışmamızda deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından elde edilen 91 MRSA suşunda, vankomisin ve teikoplanine duyarlılık oranları %100, fusidik aside duyarlılık oranı %87, orta duyarlılık oranı %3, direnç oranı %10, mupirosine duyarlılık oranı %91, direnç oranı %9 olarak saptanmış olup, bu oranların diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan araştırmalarda fusidik asid ve mupirosinin gerek in vitro gerekse klinik olarak deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkin olduğu bildirilmektedir. (31-34) Deri ve yumuşak doku infeksiyonu düşünülen olgularda ampirik tedavi öncesi kültür alınması, stafilokok suşları izole edildiğinde; özellikle mupirosin ve fusidik asid duyarlılığının da araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızda hastanemizde izole ettiğimiz metisiline dirençli stafilokok suşlarının in vitro olarak fusidik asid ve mupirosine yüksek oranlarda duyarlı olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, fusidik asidin oral veya topik, mupirosinin topik olarak, tek başlarına veya glikopeptidlerle birlikte kullanımları halinde MRSA'ların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken alternatifler olabileceğini ve bu konuyla ilgili klinikle paralel çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

#### Kaynaklar

1. Swartz MN. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1037-55
2. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2069-89
3. Hirschmann JV, Feingold DS. Staphylococcal and streptococcal skin or soft tissue infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1069-71
4. Hirschmann JV. Bacterial infections of the skin. In: Sams WM, Lynch PJ, eds. *Principles and Practice of Dermatology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 79-101
5. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 236-48
6. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 174-82
7. Aydemir EH. Dermatolojik enfeksiyonlar ve dermatolojide antibiyotik kullanımı. In: Tabak F, Öztürk R, Aktuğlu Y, eds. *Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar*. İstanbul: Kaya Basımevi, 2002: 243-7
8. Mandell LA. Fusidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 306-7
9. Tabak F. Fusidik asit. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 421-5
10. Tunkel AR. Topical antibacterials. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 429-34
11. Felek S. Mupirosin. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 427-30

12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 8th ed. Approved Standard M2-A8. Wayne, Pa: NCCLS, 2003
13. Naguib MH, Naguib MT, Flournoy DJ. Mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a veterans hospital. *Chemotherapy* 1993; 39(6): 400-4
14. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of *Staphylococci* to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5): 1137-9
15. Comite de l'Antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie. Communiqué. *Pathol Biol* 1996; 44: 1-8
16. Gosbell IB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(4) : 239-59
17. Gisby J, Bryant J. Efficacy of a new cream formulation of mupirocin: comparison with oral and topical agents in experimental skin infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(2): 255-60
18. Yazgı H, Ertek M, Aktaş O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının fusidik aside duyarlılıklarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2003; 33(1):12-5
19. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 2003; 17(1) :27-30
20. Altun B, Kocagöz S, Hasçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2003; 33(1): 8-11
21. Bengisun JS, Palabıykoğlu İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 stafilokok suşunun tiplendirilmeleri ve fusidik asit duyarlılıklarının in vitro değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1999; 29(1-2): 44-6
22. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilokoklarda vancomisin, teicoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankem Derg* 2002; 16(4): 457-62
23. Hurdle JG, O'Neill AJ, Chopra I. Anti-staphylococcal activity of indolmycin, a potential topical agent for control of staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 549-52
24. Acikel C, Oncul O, Ulkur E, Bayram I, Celikoz B, Cavuşlu S. Comparison of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, and fusidic acid 2% for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci-infected, full-skin thickness rat burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24: 37-41
25. Fidan I, Akyar I, Türet S, Rota S. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin üç ayrı yöntemle saptanması ve metisiline dirençli suşların invitro mupirosin duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1997; 31(4): 345-50
26. Özkan F, Yegane S, Tünger A, Duman S. Diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu. *İnfeks Derg* 1996; 10(2): 149-51
27. Özyurt M, Yenicesu M, Albay A, Kilciler G, Vural A, Gün H. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeks Derg* 1998; 12(3): 343-6
28. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *İnfeks Derg* 2003; 17(1): 31-4
29. Holder IA, Boyce ST. Assessment of the potential for microbial resistance to topical use of multiple antimicrobial agents. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 238-43
30. Nishijima S, Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 241-3
31. White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect* 1989;18: 221-9
32. Spelman D. Fusidic acid in skin and soft tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(2): 59-66
33. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1083-7
34. George A, Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 480-7