

# İntravasküler Kateter İnfeksiyonlarından İzole Edilen Stafilokoklarda Fusidik Asidin In Vitro Etkinliği

İlknur Erdem, Paşa Göktaş, Serpil Akın-Ertem

**Özet:** Stafilokoklarda,  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere direnç giderek artmaktadır. Dirençli suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ise alternatif antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir. Fusidik asid, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere, stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan alternatif antibiyotiklerden birisidir. Bu çalışmada, hastanemizde intravasküler kateter infeksiyonu gelişen hastalardan izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asidin in vitro etkinliği, NCCLS önerilerine uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie kriterlerine göre yorumlanmıştır. 26 *Staphylococcus aureus* suşundan hiçbirinde fusidik asid direnci saptanmazken, 18 koagülaz-negatif stafilokok suşunun dördü (% 22) fusidik aside dirençli olarak bulunmuştur. Fusidik aside dirençli suşların üçü metisiline de dirençli olarak bulunmuştur. Suşların MIC<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, fusidik asidin, intravasküler kateter infeksiyonlarından izole edilen başta *S. aureus* olmak üzere stafilokok suşlarına karşı in vitro oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Ülkemizde halen yalnız oral ve topik formülasyonları bulunan fusidik asidin parenteral formülasyonunun metisiline dirençli stafilokoksik infeksiyonlarının tedavisinde uygun bir alternatif ajan olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Fusidik asid, stafilokoklar, intravasküler kateter infeksiyonu.

**Summary:** In vitro activity of fucidic acid against staphylococci isolated from intravascular catheter infections. Since staphylococcal resistance rate to  $\beta$ -lactams is increasing, alternative antibiotics are necessary for the treatment of infections due to  $\beta$ -lactam-resistant staphylococci. Fusidic acid is one of the alternative antibiotics which is also effective against methicillin-resistant staphylococci. With this study, in vitro activity of fusidic acid were tested by the agar dilution technique according to NCCLS recommendations against 26 *Staphylococcus aureus* and 18 coagulase-negative staphylococci isolated from intravascular catheters in our hospital. Results were interpreted according to the criteria of Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Four (22%) isolates of CNS, three of which were resistant to methicillin as well, were found resistant to fusidic acid, whereas all *S. aureus* isolates were susceptible to fusidic acid. MIC<sub>50</sub> value of strains was found 0.25 µg/ml. In conclusion, fusidic acid was highly active to staphylococci, particularly to *S. aureus* isolated from intravascular catheters. A parenteral formulation of fucidic acid which is available only in oral and topical formulations in Turkey might be a suitable alternative for treatment of methicillin-resistant staphylococcal infections.

**Key Words:** Fusidic acid, staphylococci, intravascular catheter infection.

## Giriş

Stafilokoklarda,  $\beta$ -laktam direnci giderek artmaktadır. Dirençli suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde alternatif antibiyotikler kullanmak gerekmektedir. Fusidik asid, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilokoklara karşı, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etkili olan, genellikle bakteriyostatik olmakla birlikte yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etki gösteren bir antimikrobiktir. Ülkemizde topik formuna ek olarak oral formu ancak 1998'de kullanıma giren fusidik asid, parenteral olarak kullanıldığında yaşamı tehdit eden stafilokok infeksiyonları için kullanılabilir bir

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya)'nde bildirilmiştir.

alternatifdir (1,2). Bu çalışmada hastanemizde intravasküler kateter infeksiyonu gelişen hastalardan izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asidin in vitro etkinliği araştırılmıştır.

## Yöntemler

Hastanemizde intravasküler kateter infeksiyonu gelişen hastalardan izole edilen 26 *Staphylococcus aureus* ve 18 koagülaz-negatif stafilokok (KNS) suşuna karşı fusidik asidin in vitro etkinliği NCCLS önerilerine uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Stafilokokların tanımlanmaları koloni morfolojisi, katalaz ve koagülaz testi sonuçlarına göre gerçekleştirilmiştir. Standard suş olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır. Duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesinde Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie kriterlerinden yararlanılmıştır (3-5).

Tablo 1. Fusidik Asidin Stafilokoklara Karşı Etkinliği

	MIC Değerleri (µg/ml)								
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
<i>S.aureus</i> (n=26)	14	10	2	0	0	0	0	0	0
MRSA (n=11)	6	4	1	0	0	0	0	0	0
MSSA (n=15)	8	6	1	0	0	0	0	0	0
KNS (n=18)	11	2	1	0	0	2	0	2	0
MRKNS (n=5)	1	0	0	0	0	1	0	2	0
MSKNS (n=13)	10	2	1	0	0	1	0	0	0
<b>Toplam</b> (n=44)	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

### Sonuçlar

KNS suşlarından dördünde (% 22) fusidik asid direnci bulunurken, *S. aureus* suşlarının tümü fusidik aside duyarlı bulunmuştur. Fusidik aside dirençli üç KNS suşunun metisiline de dirençli olduğu görülmüştür. Suşların MIC<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml, MIC<sub>90</sub> değeri 1 µg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değerler *S.aureus* için MIC<sub>50</sub> 0.25, MIC<sub>90</sub> 0.5; KNS'ler için MIC<sub>50</sub> 0.25 ve MIC<sub>90</sub> 8 µg/ml bulunmuştur. Bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

### İrdeleme

Fusidik asid, *Fusidium coccineum* mantarından 1962 yılında elde edilen steroid benzeri yapıda, sefalosporinler ile kimyasal benzerlik gösteren fusidanlar sınıfından bir antimikrobiktir. Bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Diğer antibiyotik grupları arasında çapraz direnç görülme olasılığının çok düşük olduğu bildirilmektedir. Dar spektrumlu olan bu antimikrobik esas olarak Gram-pozitif bakterilere etkilidir. Gerek metisiline dirençli olan gerekse de metisiline duyarlı olan stafilokoklarda in vitro fusidik asid duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle özellikle metisiline dirençli olan ve sınırlı sayıda antibiyotiğe duyarlı olan stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önem kazanmaktadır (1,2,6).

Fusidik aside karşı direnç gelişiminin kromozomal mutasyonlar ya da plazmid kökenli hücre membranı geçirgenliği değişimine bağlı olduğu bildirilmektedir. Kromozomal mutasyonlar sonucu gelişen direnç, elongasyon faktör G modifikasyonlarına bağlıdır. Diğer direnç mekanizması olan plazmid kökenli direnç, antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi sonucu gelişmektedir. Fusidik aside direnç gelişimi uzun süreli tedaviler sonucu görülebilmektedir. Kronik stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimi akut enfeksiyonlara göre daha yüksek olabileceğinden, özellikle kronik stafilokok enfeksiyonlarında fusidik asidin tek başına kullanımı tavsiye edilmemekte, kombine kullanımı önerilmektedir. Bu kombinasyon, diğer antistafilokoksik ajanlar ile, bir β-laktamaza dayanıklı penisilin ya da bir sefalosporin ile birlikte verilmesi şeklindedir (1,2,6-8).

Yapılan çalışmalarla fusidik asidin metisiline dirençli veya duyarlı stafilokoklarda en etkili antibiyotiklerden biri olduğu gösterilmiştir. Şalcıoğlu ve arkadaşları (9), disk difüzyon yöntemi ile metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarında % 3.5, metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında % 5, metisiline duyarlı KNS suşlarında % 4.2 ve metisiline dirençli KNS suşlarında % 11.5 oranında fusidik asid direnci bulmuşlardır. Kocabeyoğlu ve arkadaşları (10)'nın değişik klinik materyallerden izole ettikleri stafilokok suşlarında mikrodilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarında % 100, metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında %

98, metisilin duyarlı KNS suşlarında % 100, metisilin dirençli KNS suşlarında % 96 oranında fusidik asid duyarlılığı söz konusudur.

Bizim çalışmamızda da intravasküler kateter enfeksiyonu gelişen hastalardan izole ettiğimiz *S.aureus* suşlarında fusidik aside dirençli suş saptanmamış olup KNS suşlarında dört suşta (% 22) fusidik asid direnci saptanmıştır. Bu suşların üçü metisiline de dirençli bulunmuştur. MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerleri ise 0.25 ve 1 µg/ml bulunmuştur. Bu değerler *S.aureus* için MIC<sub>50</sub> 0.25, MIC<sub>90</sub> 0.5; KNS'ler için MIC<sub>50</sub> 0.25 ve MIC<sub>90</sub> 8 µg/ml bulunmuştur. Buna göre ülkemizde halen yalnız oral ve topik formülasyonları bulunan fusidik asidin parenteral formülasyonunun metisiline dirençli stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde uygun bir alternatif ajan olabileceği sonucuna varılmıştır.

### Kaynaklar

1. Mandell LA. Fusidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 278-9
2. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl B): 1-5
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. Fourth ed. Approved Standard. NCCLS Document M7-A4. Wayne, Pa: NCCLS, 1997
4. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 1995. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43(8): I-VIII
5. Olsson-Liljequist B, Larsson P, Walder M, Miörner H. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden. III. Methodology for susceptibility testing. *Scand J Infect Dis [Suppl]* 1997; 105: 13-23
6. Shanson DC. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl B): 15-21
7. Faber M, Thamdrup Rosdahl V. Susceptibility to fusidic acid among Danish *S.aureus* strains and fusidic acid consumption. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl B): 7-14
8. Reeves DS. The pharmacokinetics of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 467-76
9. Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anğ Ö. Stafilokoklarda fusidik asit duyarlılığı [Özet]. In: XXVIII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (4-9 Ekim 1998, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Demeği, 1998: 12-165
10. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Ermekeş G, Erdemoğlu A, Kutlu H. Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asidin stafilokok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *Ankara Derg* 1999; 13: 48-52