

KAN KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS VE KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK SUŞLARINDA FUSİDİK ASİDE DİRENÇ

Gülhan VARDAR-ÜNLÜ, Mehmet ÜNLÜ, Ayşe ŞAHİN

ÖZET

Kan kültürlerinden soyutlanan 42 *Staphylococcus aureus* ve 95 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunun fusidik asit direnci disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. *S.aureus* suşlarının 26'sı (% 62) metisiline dirençli, 16'sı (% 38) metisiline duyarlı; KNS suşlarının ise 52'si (% 55) metisiline dirençli, 43'ü (% 45) metisiline duyarlı bulunmuştur. Fusidik asit direnci, metisiline dirençli ve duyarlı *S.aureus* suşlarında sırası ile % 3.8 ve % 6.3, metisiline dirençli ve duyarlı KNS suşlarında ise sırası ile % 15.4 ve % 9.3 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, fusidik asidin metisiline dirençli ve duyarlı stafilokoklara karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

The fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures.

Fusidic acid resistance of 42 *S.aureus* and 95 coagulase-negative staphylococci (CNS) isolated from blood cultures was investigated by disk diffusion method. 26 (62%) *S.aureus* strains were found methicillin resistant, and 16 (38%) strains were found methicillin susceptible. 52 (55%) CNS were found methicillin resistant, and 43 (45%) strains were found methicillin susceptible. Fusidic acid resistance in methicillin resistant and susceptible *S.aureus* strains were 3.8% and 6.3%, respectively. In methicillin resistant and susceptible CNS strains fusidic acid resistance were 15.4% and 9.3%, respectively.

These results demonstrated that fusidic acid has high antibacterial activity against both methicillin resistant and susceptible staphylococci.

GİRİŞ

Son yıllarda stafilokok türlerinin oluşturdukları bakteriyemilerin sayısında artış saptanmaktadır (6,20). Stafilocokların beta-laktamaz enzimi üretmesi nedeniyle beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç yıllar içerisinde artmıştır. Ayrıca, metisiline dirençli stafilocokların beta-laktam olmayan birçok antibiyotiğe karşı da dirençli olduğu gözlenmektedir. Glikopeptidler, stafilocoksik infeksiyonların sağaltımında son seçenek olmakla birlikte, son yıllarda vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşları da saptanmıştır (3,14). Bu nedenle stafilokoklara karşı, glikopeptidler kadar eski olan fusidik asit kullanımını artmaktadır (16,19).

Fusidik asit, *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen, fusidan sınıfının bir üyesidir. Steroid benzeri bir antibiyotik olmasına rağmen steroid aktivitesi göstermez (17). Bakterilerde protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir. Bakteriyel protein sentezi, peptidil tRNA'nın ribozomlarda peptidil bölgesine translokasyonu sonucu gerçekleşir. Bu süreçte GTP'nin hidrolizi ve elongasyon faktör G (translokaz) gereklidir. Fusidik asit, ribozom elongasyon faktör G-GDP-inorganik fosfat kompleksini stabilize eder. GDP hidrolizinin inhibe olması ile polipeptid zincirinin uzaması durdurulmuş olur. Fusidik aside karşı çapraz direnç görülme olasılığı özgül etki mekanizması nedeni ile çok düşüktür (17,21). Bakteriyostatik olan fusidik asidin etkinliği yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal olabilmektedir (17). Metisiline dirençli *S.aureus* suşları fusidik aside de dirençli olabilmektedir (23).

Bu çalışmada kan kültürlerinden soyutlanan metisiline dirençli ve duyarlı *S.aureus* ve koagülaz-negatif *Staphylococcus* (KNS) suşlarına fusidik asidin in-vitro etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1999-2000 yıllarında kan kültürlerinden BACTEC 9240 kan kültür sistemi kullanılarak soyutlanan 42 *S.aureus* ve 95 KNS suşu çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması, koloni morfolojisi, üreme ve Gram boyanma özelliği, katalaz ve koagülaz testleri gibi klasik yöntemlerin yanısıra, Sceptor (Becton-Dickinson) sistemi de kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bakterilerin metisiline duyarlılık testleri, % 4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin (Sigma) içeren Mueller-Hinton besiyeri kullanılarak agar dilüsyon yöntemi ile saptanmıştır (1). Fusidik asit duyarlılığı, 10 µg fusidik asit (Oxoid) diskleri kullanılarak yapılan disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Fusidik asit inhibisyon zonu (≥ 22 mm duyarlı, ≤ 15 mm dirençli) Comitté de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie kriterlerinden yararlanılarak yorumlanmıştır (4). Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

BULGULAR

S.aureus suşlarının 26'sı (% 62) metisiline dirençli, 16'sı (% 38) metisiline duyarlı; KNS suşlarının ise 52'si (% 55) metisiline dirençli, 43'ü (% 45) metisiline duyarlı bulunmuştur. Metisiline dirençli ve duyarlı *S.aureus* suşlarında sırası ile % 3.8 ve % 6.3, metisiline dirençli ve duyarlı KNS suşlarında ise % 15.4 ve % 9.3 oranında fusidik asit dirençliliği saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Metisiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* ve KNS suşlarının fusidik aside duyarlılıkları.

Suşlar	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
MRSA	24	92.4	1	3.8	1	3.8
MSSA	15	93.7	0	0	1	6.3
MR-KNS	42	80.7	2	3.9	8	15.4
MS-KNS	37	86.0	2	4.7	4	9.3

MR: Metisiline dirençli, MS: Metisiline duyarlı, SA: *S.aureus*, KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

TARTIŞMA

Günümüzde *S.aureus* ve diğer stafilokoklar bakteriyemilerde önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden stafilokoklara karşı oluşan antibiyotik direnci alternatif antibiyotiklerin denemesine yol açmaktadır. Fusidik asit bu antibiyotiklerden birisidir. Fusidik asidin oral formu 1962, intravenöz formu ise 1969 yılında klinik kullanıma girmiştir. Birçok Avrupa, Asya ve Amerika ülkesinde gerek topikal, gerekse sistemik olarak özellikle stafilokoksik infeksiyonların sağaltımında kullanılmaktadır. Fusidik asidin bakteriyemi, endokardit, akut ve kronik osteomyelit, septik artrit, yanıklar dahil yumuşak doku infeksiyonları ve kistik fibrozisli hastalardaki alt solunum yolları infeksiyonlarında başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir (2,10,17,22). Fusidik asidin oral formu 1998 yılında ülkemizde kullanıma girmiş olup, etki spektrumu esas olarak Gram pozitif bakterileri kapsar (5,7,9,12,13,15,16,18,19).

Fusidik asit, uzun yıllar klinikte kullanılmasına rağmen, bakteriyemik infeksiyonlardan soyutlanan *S.aureus* suşlarında direnç nadiren görülmektedir (10). Fusidik aside direnç gelişimi iki şekilde olabilmektedir. Bunlardan birincisi, kromozomdaki spontan mutasyonlar sonucu antibiyotiğin hedefindeki elongasyon faktör G'nin modifikasyonuna bağlı olan dirençtir. Bu tip direnç in-vitro koşullarda rahatlıkla saptanabilir. Mutasyona uğramış olan suşlar daha yavaş üremeleri, patojenitenin daha düşük olması ve fusidik asidin olmadığı ortamlarda duyarlı hale gelebilmeleri sonucu önemli sorun yaratmazlar. İkinci direnç mekanizması ise, plazmid kökenlidir ve hücre membranında permeabilite değişikliklerine bağlı olarak antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi sonucu gelişir. Bu plazmid stabil olmadığı için in-vitro koşullarda direnç kaybolabilir ve direnç belirlenemeyebilir. Fusidik asit sağaltımı sırasında ortaya çıkabilecek olan direnç gelişiminin engellenmesi için diğer antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (8,11).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre, metisiline dirençli ve duyarlı *S.aureus* suşlarında sırası ile % 3.8 ve % 6.3, metisiline dirençli ve duyarlı KNS suşlarında % 15.4 ve % 9.3 oranında fusidik asit direnci saptanmıştır. Ülkemizde 1998 yılından bu yana yapılan çalışmalarda, fusidik asit direnci çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde genellikle düşük oranda saptanmıştır (Tablo 2). Bu bulgularla fusidik asidin stafilokoklara karşı etkin ve sağaltımda kullanılabilir alternatif bir antibiyotik olduğu kanısına varılmıştır.

Tablo 2. Türkiye'de yapılmış çalışmalarda stafilokoklarda saptanan fusidik asit direnç oranları (%).

	MSSA	MRSA	MS-KNS	MR-KNS
Öngen ve ark. (19)	3	5	15	35
Mut Beğendik ve ark. (18)	0	8	0	11
Kaygusuz ve ark. (15)	0	0	13	12
Çavuşoğlu ve ark. (5)	7.6	13.6	17.7	20.3
Kocabeyoğlu ve ark. (16)	-	2	-	4
Diler ve ark. (7)	5	9	-	-
Güdül Havuz ve ark. (12)	2.4	3.9	11.5	15.6
Gülây ve ark. (13)	4	2	-	-
Erdemoğlu ve ark. (9)	3	6	11	14

Teşekkür: Bu çalışmada kullanılan suşları sağlayan Doç Dr Mustafa Zahir Bakıcı'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Alfa MJ, Ongansoy E, Hoban S, Mathew T, Greenaway C: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Optimization of the agarscreen plate method, *Diagn Microbiol Infect Dis* 18:121 (1994).
- 2- Atkins B, Gottlieb T: Fusidic acid in bone and joint infections, *Int J Antimicrob Agents* 12 (Suppl 2):79 (1999).
- 3- Center for Disease Control: Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in United States, 1997, *MMWR* 46:813 (1997).
- 4- Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: Communiqué 1996, *Path Biol* 44:1 (1996).
- 5- Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyulanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları, *Infeksiyon Derg* 12:467 (1998).
- 6- Darouiche RO, Musher DM: Editorial response: Increasing rates of *Staphylococcus aureus* bacteremia-A medical device is merit in disguise and methicillin resistance in merely a vice, *Clin Infect Dis* 23:260 (1996).
- 7- Diler M, Utku M, Balcan E: Gümüşsuyu Askeri Hastanesi personelinin burun, boğaz ve el sürüntüleriyle çeşitli tıbbi cihazlardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:127 (2000).
- 8- Drugeon HB, Caillon J, Juvin ME: In-vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 34:899 (1994).
- 9- Erdemoğlu A, Diler M, Özcan Ş, Kurukuyu T, Sezer O: Klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında oksasiline ve diğer antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 14:118 (2000).
- 10- Eykyn SJ: Staphylococcal bacteremia and endocarditis and fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):33 (1990).
- 11- Faber M, Rosdahl VT: Susceptibility to fusidic acid among Danish *Staphylococcus aureus* strains and fusidic acid consumption, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):7 (1990).
- 12- Güdül Havuz S, Çetin M, Uyar Y, Pekbay A, Leblebicioğlu H, Günaydın M: Metisiline dirençli ve duyarlı stafilokok suşlarında fusidik asit duyarlılığı, *ANKEM Derg* 14:119 (2000).
- 13- Gülay Z, Biçmen M, Atay T, Yuluğ N: *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının incelenmesi, *ANKEM Derg* 13:99 (1999).
- 14- Hiramatsu K: The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan, *Am J Med* 104 (Suppl 5A):7 (1998).
- 15- Kaygusuz S, Meriç AP, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu U: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:39 (2000).
- 16- Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H: Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asidin stafilokok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 13:48 (1999).
- 17- Mandell LA: Fusidic acid, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 1, 4th ed" kitabında s. 278, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 18- Mut Beğendik F, Fidan I, Sultan N, Türet S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının fusidik aside direnç durumu, *ANKEM Derg* 14:45 (2000).

- 19- 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 (2000).
- 20- Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO: Nosocomial and community-acquired Staphylococcus bacteremia from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance, *Clin Infect Dis* 23:255 (1996).
- 21- Toma E, Barriault D: Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram-positive cocci, *J Clin Microbiol* 33:1712 (1995).
- 22- Van der Auwera P, Godard C, Denis C, De Maeyer S, Vanhoof R: In vitro activities of new antimicrobial agents against multiresistant Staphylococcus aureus isolated from septicemic patients during a Belgian National Survey from 1983 to 1985, *Antimicrob Agents Chemother* 34:2260 (1990).
- 23- Verbist L: The antimicrobial activity of fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):1 (1990).