

## METİSİLİN DİRENÇLİ VE DUYARLI STAFİLOKOK SUŞLARINDA FUSİDİK ASİT DİRENCİ

Seda GÜDÜL HAVUZ<sup>1</sup>, Yavuz UYAR<sup>1</sup>, Meryem ÇETİN<sup>1</sup>,  
Ayhan PEKBAY<sup>1</sup>, Hakan LEBLEBİCİOĞLU<sup>2</sup>, Murat GÜNAYDIN<sup>1</sup>

### ÖZET

Stafilokok suşlarındaki fusidik asit direnci araştırılmıştır. İncelenen 233 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşunun 9'u (% 3.9) fusidik aside dirençli, 5'i (% 2.1) orta duyarlı; 347 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşunun 54'ü (% 15.6) dirençli, 63'ü (% 18.1) orta duyarlı olarak bulunmuştur. Buna karşılık metisiline duyarlı KNS (MSKNS) suşlarında % 7.5 orta duyarlılık ve % 11.5 direnç belirlenirken, metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarında % 2.7 orta duyarlılık ve % 2.4 direnç saptanmıştır.

Bu sonuçlar fusidik asidin metisilin dirençli stafilokoklarda alternatif bir ilaç olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

### SUMMARY

*Fusidic acid resistance of methicillin resistant and sensitive staphylococci.*

In this study, the resistance of fusidic acid in staphylococci strains were investigated. Nine of the 233 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains (3.9%) were found resistant to fusidic acid while 5 of the MRSA strains (2.1%) were found intermediately sensitive. On the other hand, 54 strains of the 347 methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) (15.6%) were found resistant to fusidic acid while 63 (18.1%) of the MRCNS strains were found intermediately sensitive. In contrast, 7.5% intermediately sensitivity and 11.5% resistance were found in methicillin sensitive CNS, and 2.7% intermediately sensitivity and 2.4% resistance were found methicillin sensitive *S.aureus* (MSSA).

These results showed that fusidic acid may be an alternative drug for methicillin resistant staphylococci.

### GİRİŞ

*S.aureus* ve KNS suşları önemli infeksiyon hastalıklarına yol açarlar. Günümüzde stafilokok infeksiyonlarının sağaltımında en önemli sorunlardan biri de metisilin direncidir. Metisilin direnci ilk olarak 1960'lı yıllarda ortaya çıkmış ve direncin yayılımı nisbeten yavaş olmuştur. Ancak 1970'lerden sonra yayılım hızla artmıştır (2,5,7,20). Stafilocoklar bu direnç mekanizması ile penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere de direnç göstermektedir. Metisilin direnciyle birlikte kinolonlar, makrolidler, aminoglikozidler, kloramfenikol ve rifampisine de direnç gelişmesi tedaviyi güçleştirmiştir. Meti-

15. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

silin direncinin artmasıyla glikopeptidler tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Van-komisine karşı da direncin bildirilmeye başlandığı günümüzde, fusidik asit alternatif bir ilaç olarak önerilmektedir (3). Dünyada 1962 yılında kullanılmaya başlanan fusidik asit, fusidinaz grubundan steroid benzeri bir antibiyotik yapısındadır (16). Ülkemizde 1998 yılından itibaren *S.aureus* ve KNS suşlarının yol açtığı pek çok hastalıkta anti-stafilokokal bir ajan olarak kullanılmaktadır (12).

Fusidik asit, bakteride protein sentezini inhibe eder. Bu etkisini elongasyon faktör G-GDP inorganik fosfat kompleksini stabilize etmek suretiyle, GDP hidrolizi ve polipeptid zincirinin uzamasını önleyerek gösterir (6).

Bu çalışmada, çeşitli örneklerden izole edilen metisilin dirençli *S.aureus*, metisilin duyarlı *S.aureus* ile metisilin duyarlı ve dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarının fusidik aside in-vitro duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak-Aralık 1999 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakteriyoloji laboratuvarına çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen kültür materyallerinden izole edilen toplam 528 *S.aureus* ve 960 KNS suşu kullanılarak yapılmıştır. Stafilokok suşlarının identifikasyonunda koloni büyüklüğü, pigment yapısı, Gram boyama, % 6.5 NaCl içeren agarda türeme ve koagülaz özelliklerinin yansısı API ID 32 Staphy (Bio Meireux) kiti kullanılmıştır. Duyarlılık deneyleri için bakterilerin saf kültürlerinden 0.5 McFarland bulanıklığına göre süspansiyonu hazırlanarak Mueller-Hinton agar besiyerine yayılıp, üzerine 1 µg oksasilin (Oxoid) ve 10 µg fusidik asit (Oxoid) diski yerleştirilmiş ve 24 saat 35 derecede inkübe edilmiştir. Metisilin direnci NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterlerine göre (14,15), fusidik asit duyarlılığı Fransız Mikrobiyoloji Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi'nin önerdiği standartlara göre 22 mm ve üzerindeki zon çapları duyarlı, 16-21 mm zon çapları orta duyarlı, 15 mm ve altı dirençli olarak değerlendirilmiştir (8). Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

## BULGULAR

İzole edilen toplam 1488 stafilokok suşunun 528'i *S.aureus* (% 35.4), 960'ı KNS (% 64.6) olarak tanımlanmış, *S.aureus* suşlarının 233 (% 44.2)'ü, KNS suşlarının 347 (% 36.2)'si metisiline dirençli bulunmuştur. İncelenen 233 MRSA suşunun 9'u (% 3.9) fusidik aside dirençli, 5'i (% 2.1) orta duyarlı; 347 MRKNS suşunun 54'ü (% 15.6) dirençli, 63'ü (% 18.1) orta duyarlı olarak bulunmuştur. Buna karşılık MSKNS suşlarında % 7.5 orta duyarlılık ve % 11.5 direnç belirlenirken, MSSA suşlarında % 2.7 orta duyarlılık ve % 2.4 direnç saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Stafilokok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları.

Bakteri (n)	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
Metisilin duyarlı <i>S.aureus</i> (295)	280	94.9	8	2.7	7	2.4
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i> (233)	219	94	5	2.1	9	3.9
Metisilin duyarlı KNS (613)	497	81	46	7.5	70	11.5
Metisilin dirençli KNS (347)	230	66.3	63	18.1	54	15.6

## TARTIŞMA

Metisilin dirençli *S.aureus* ve KNS suşları insanda bazı durumlarda ölümcül olabilen infeksiyonlara yol açarlar. Bu infeksiyonların büyük bir bölümü hastane infeksiyonları şeklindedir (5,21). İngiltere'de metisilin direnci 1990'dan 1993'e sırasıyla % 1.7'den % 3.8'e ve 1997'de % 32'den 1998'de % 34'e yükselmiştir (18). Bu infeksiyonların tedavisinde tercih edilen antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Ancak her iki antibiyotikğin hem önemli yan etkilerinin olması, hem de tedavinin pahalı olması bu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamaktadır. Metisiline dirençli suşlarda bu glikopeptidlerin giderek artan sıklıkta kullanılması sonucu, vankomisine karşı direnç gelişimi ile ilgili yayınlar dikkati çekmektedir (10). Dolayısıyla bu önemli hastalıkların tedavisinde ilaç seçimi dikkatlice yapılmalıdır. Bu infeksiyonların tedavisinde, glikopeptid grubundan olup ancak steroid etkinliği olmayan fusidik asit iyi bir alternatif gibi görülmektedir.

Kocabeyoğlu ve ark. (13) MSSA ve MSKNS suşlarında fusidik aside karşı direnç saptamazlarken, MRSA'da % 2, MRKNS'da % 4 oranında direnç saptamışlardır. Çavuşoğlu ve ark. (6) yaptıkları çalışmada metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarının % 7.6'sı, KNS suşlarının ise % 17.7'si fusidik aside dirençli olarak bulunmuştur. Metisilin dirençli suşlar için bu oran *S.aureus*'da % 13.6, KNS'da % 20.3 olarak bulunmuştur. Hoşgör ve ark. (9) 140 *S.aureus* kökeninin 131'ini MRSA, 9'unu MRSA olarak belirlemişlerdir. 129 (% 98) suşu hem disk difüzyon hem de mikrodilüsyon yöntemi ile fusidik aside duyarlı bulurlarken, 3 (% 2) suşu orta derecede duyarlı saptamışlardır. Öngen ve ark. (16) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri stafilokok suşlarında sırasıyla fusidik aside direnci MSSA (n: 112)'da % 3, MRSA (n: 43)'da % 5, MSKNS (n: 65)'da % 15 ve MRKNS(n: 34)'da % 35 oranlarında bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, Kaygusuz ve ark. (12) MRSA (n: 25) ve MSSA (n: 21)'da fusidik aside karşı direnç saptamazlarken, MRKNS (n: 25) ve MSKNS (n: 24)'da bu oranı sırasıyla % 12 ve % 13 olarak tesbit etmişlerdir. Beğendik ve ark. (4) MSSA ve MSKNS suşlarında fusidik aside direnç belirlememişlerdir. İnceledikleri 24 MRSA suşunun 2 (% 8)'sini fusidik aside dirençli, 1 (% 4)'ini orta duyarlı olarak tesbit ederlerken, 37 MRKNS suşunun 4 (% 11)'ünü dirençli, 2 (% 5.5)'sini orta duyarlı bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda stafilokoklardaki fusidik asit direnci sırasıyla; MSSA'da % 1-7.6, MRSA'da % 1.6-13.6, MSKNS'da % 4-17.7 ve MRKNS'da % 4-35 oranları arasında değişmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda stafilokok suşlarında bildirilen fusidik aside direnç oranları.

Çalışma	MSSA (%)	MRSA (%)	MSKNS (%)	MRKNS (%)
Altun ve ark. (1)	-	6	-	8
Beğendik ve ark. (4)	-	8	-	11
Çavuşoğlu ve ark. (6)	7.6	13.6	17.7	20.3
Karadenizli ve ark. (11)	5	8	-	-
Kaygusuz ve ark. (12)	-	-	13	12
Kocabeyoğlu ve ark. (13)	-	2	-	4
Öngen ve ark. (16)	3	5	15	35
Öztürk ve ark. (17)	1.8	1.6	16.7	8
Şalcıoğlu ve ark. (19)	5	3.5	4	11.5
Bu çalışma	2.4	3.9	11.5	15.6

Araştırmamızın sonuçları ülkemizdeki diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre fusidik asit direnci; MSSA, MRSA, MSKNS ve MRKNS suşlarında sırasıyla, % 2.4, % 3.9, % 11.5 ve % 15.6 oranlarında saptanmıştır. Tablo 1'de görüldüğü gibi orta duyarlı suşlar da bu oranlara dahil edilecek olsa bile, metisilin direncinin yüksekliği yanında fusidik asit direnci daha az görülmektedir.

KNS suşlarında fusidik asit direnci *S.aureus* suşlarına göre daha yüksektir. Son yayımlarda, metisiline dirençli suşların tedavisinde alternatif ilaç olarak fusidik asit tavsiye edilmektedir. Yapılan in-vitro çalışmalar da bu fikri desteklemektedir. Fusidik asidin metisilin dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasını önermekle birlikte, konuyla ilgili geniş çaplı klinik çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- 1- Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12.164, Antalya (1998).
- 2- Amyes SGB: The rise in bacterial resistance, *Brit Med J* 320:199 (2000).
- 3- Aygen B: Nozokomiyal stafilocok bakteriyemileri, *Hastane İnfeksiyonu Derg* 2:210 (1998).
- 4- Beğendik MF, Fidan İ, Sultan N, Türet S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside direnç durumu, *ANKEM Derg* 14:45 (2000).
- 5- Birengel S, Kurt H, Boşca A, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 3:121 (1994).
- 6- Çavuşoğlu C, Badak Z, Zünger A, Hilmioglu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in-vitro duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:467 (1998).
- 7- Durmaz B: Hastanede MRSA kontrol politikası, MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu, *Hastane İnfeksiyonu Derg* 3:212 (1999).
- 8- Française Comité de L'antibiogramme de la Société de Microbiologie: 18. Communiqué 1996, *Path Biol* 44:1 (1996).
- 9- Hoşgör M, Emertcan Ş, Eraç B: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin fusidik aside in vitro duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 14:95 (2000).
- 10- Jofenson D: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* reported, *Brit Med J* 315:697 (1997).
- 11- Karadenizli AY, Katırcıoğlu I, Bingöl R: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12.160, Antalya (1998).
- 12- Kaygusuz S, Meriç P, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu V: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:39 (2000).
- 13- Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H: Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asidin stafilocok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12.159, Antalya (1998).
- 14- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 6th edition, Approved Standards M2-A6, Villanova (1997).
- 15- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Document M100-58, Villanova (1998).

- 16- 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).
- 17- Öztürk R, Akın EA, Hepgenç I, Tabak F: Değişik klinik örneklerden izole edilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12.158, Antalya (1998).
- 18- Reacher MH, Shah A, Livermore D, Wale MCJ: Bacteremia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998; trend analysis, *Brit Med J* 320:213 (2000).
- 19- Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anğ Ö: Stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı* 12.165, Antalya (1998).
- 20- Ulusoy S: Dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonları, *Hastane Enfeksiyonu Derg* 3:212 (1999).
- 21- Yüce K: Koagülaz negatif stafilocokların neden olduğu hastane enfeksiyonları, *Hastane Enfeksiyonu Derg* 2:143 (1998).