

TÜRKİYE'DE YENİ KULLANIMA GİREN FUSİDİK ASİDİN STAFİLOKOK SUŞLARINA ETKİNLİĞİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI*

Ömer KOCABEYOĞLU, Muhiddin DİLER, Gürol EMEKDAŞ,
Ali ERDEMOĞLU, Hüseyin KUTLU

ÖZET

Fusidik asid, *Fusidium coccineum*'dan elde edilen bir antibiyotik olup bakteri protein sentezini inhibe ederek etki etmektedir. Türkiye'de 1998 yılı başından beri üretilmekte ve kullanılmaktadır. Bu çalışmada fusidik asidin metisiline dirençli ve duyarlı 100 *Staphylococcus aureus* ve 100 *Staphylococcus epidermidis* suşuna etkinliği NCCLS M7-A4 standartlarına uygun olarak yapılan mikrodilüsyon testi ile araştırılmıştır. Metisiline duyarlı *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarında fusidik aside direnç saptanmamıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında % 2 ve *S. epidermidis* suşlarında % 4 oranında fusidik aside direnç saptanmıştır. Metisiline duyarlı *S. aureus* suşları için fusidik asidin MIC₉₀ değeri 4 mg/L, metisiline dirençli *S. aureus*, metisiline dirençli ve duyarlı *S. epidermidis* suşları için 8 mg/L olarak bulunmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar fusidik asidin metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına etkili bir antibiyotik olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Investigation of the efficacy of fusidic acid newly introduced in Turkey on staphylococci by microdilution test.

Fusidic acid derived from *Fusidium coccineum* is an antibiotic which inhibites protein synthesis of bacteria and has been produced and used in Turkey since the beginning of 1998. In this study the efficacy of fusidic acid against methicillin resistant and susceptible 100 *Staphylococcus aureus* and 100 *Staphylococcus epidermidis* strains was investigated with microdilution test, performed according to NCCLS M7-A4 standards. No resistance was detected against fusidic acid in methicillin susceptible *S. aureus* and *S. epidermidis* strains. However 2% and 4% resistance were detected in methicillin resistant *S. aureus* and *S. epidermidis* strains, respectively. MIC₉₀ values were detected as 4 mg/L for methicillin susceptible *S. aureus*, as 8 mg/L for methicillin resistant *S. aureus*, and methicillin resistant and susceptible *S. epidermidis* strains. Results of this study have shown that fusidic acid is effective antibiotic on both methicillin resistant and susceptible *S. aureus* and *S. epidermidis* strains.

GİRİŞ

Fusidik asit, *Fusidium coccineum*'un kültür filtratlarından, 120 saatlik fermentasyon ortamında, metil izobutil keton ile ekstraksiyonundan elde edilmiştir. Bakteri protein sen-

* XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (4-9 Ekim 1998, Antalya).

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

tezini ribozomlara bağlanmadan inhibe eden steroid bir antibiyotik olan fusidik asidin ilk oral formu 1962 yılında kullanıma girmiş olup, parenteral formu 1969 yılında uygulanmaya başlanmıştır (7,10,14,19).

1998 yılı başlarında Türkiye’de üretilerek kullanıma giren fusidik asidin en etkili olduğu bakteriler *S. aureus* ve *S. epidermidis* olup, beta-laktamlarla çapraz direnç göstermediğinden bu bakterilerin metisiline dirençli suşlarına karşı da etkilidir (11).

Bu çalışmada yurdumuzda yeni kullanıma giren fusidik asidin, metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi’nde 1998 yılında değişik klinik materyalden izole edilen 100 *S. aureus* ve 100 *S. epidermidis* olmak üzere toplam 200 stafilokok suşu kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen stafilokok suşlarının metisiline duyarlılıkları disk agar difüzyon yöntemiyle saptanmıştır. Suşların yarısı metisiline duyarlı, yarısı ise dirençli olup, fusidik asidin bu suşlara etkinliği NCCLS (M7-A4) standartlarına uygun olarak yapılan mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır (13). Fusidik asidin etken maddesi Koçak İlaç Pazarlama A.Ş.’den sağlanmış, kalite kontrolü amacıyla *S. aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Fusidik asidin stafilokok suşlarındaki MİK değerleri ve duyarlılık oranları.

Suşlar	Duyarlı		Dirençli		MİK ₅₀ mg/L	MİK ₉₀ mg/L	MİK aralığı
	Sayı	%	Sayı	%			
Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>	50	100	-	-	1	4	0.06-8.0
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>	49	98	1	2	2	8	0.12-32.0
Metisiline duyarlı <i>S. epidermidis</i>	50	100	-	-	1	8	0.03-16.0
Metisiline dirençli <i>S. epidermidis</i>	48	96	2	4	1	8	0.06-32.0

Kalite kontrol için kullanılan *S. aureus* ATCC 29213 suşunun MİK değeri 0.06 mg/L olarak bulunmuştur. Metisiline duyarlı *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarında fusidik aside direnç saptanmamış, metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında % 2 ve metisiline dirençli *S. epidermidis* suşlarında % 4 oranında fusidik asit direnci saptanmıştır. MIC₉₀ değeri metisiline duyarlı *S. aureus* suşları için 4 mg/L, diğer suşlar için 8 mg/L olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Özellikle son yıllarda tıp alanında önem kazanmaya başlayan fusidik asit, etkisini ribozomlar üzerinde gerçekleşen aminoasil-s RNA’dan proteinlere aminoasit transferini bozarak gerçekleştirir. Düşük dozlarda bakteriyostatik etki gösterirken, yüksek dozlarda bakterisit etkilidir (16). Fusidik asit, özellikle birçok antibiyotik ve kemoterapötik maddeye karşı direnç gösteren stafilokok türleriyle, diğer Gram pozitif bakteri cinsleri ve Gram ne-

gatif kokların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde oral kullanım kolaylığı gösteren bir maddedir (1,5,6). Markowitz ve ark. (12) parenteral uyuşturucu kullanan insanlarda infeksiyona neden olan metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* suşlarının in-vitro duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında, vankomisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve rifampinle birlikte fusidik asidin de en etkili ajanlardan biri olduğunu göstermişlerdir. Bene ve ark. (3) metisiline duyarlı 75 ve metisiline dirençli 20 *S. aureus* suşunun çeşitli antimikrobiklere ve fusidik aside duyarlılıklarını karşılaştırdıkları çalışmalarında en etkili antimikrobiğin fusidik asit olduğunu ve düşük konsantrasyonlarda bile bakterilerin üremesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Verbist (19) metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına karşı fusidik asidin MİK değerlerini araştırdığı çalışmada, MİK aralığını 0.03-8 mg/L olarak bulurken, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini 0.06 ve 0.25 mg/L olarak bildirmiştir. Toma ve Barriault (17) fusidik asitle birlikte 8 ayrı antibiyotiğin *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklara (KNS) etkisini mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırmışlar, MİK aralığını tüm stafilocoklar için 0.12-32 µg/ml olarak bulurlarken, *S. aureus* için % 0.6, KNS'lar için ise % 2.5 oranında direnç bildirmişlerdir.

Altun ve ark. (2) 293 stafilocok suşuyla yaptıkları bir çalışmada, disk agar difüzyon yöntemi ile metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında % 6, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarında da % 8 oranında fusidik aside direnç saptamışlardır. Çalışma grubundaki metisiline duyarlı *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocok suşlarının tamamı fusidik aside duyarlı bulunmuştur.

Öztürk ve ark. (18) disk agar difüzyon yöntemiyle yaptıkları bir çalışmada oksasiline duyarlı koagülaz pozitif stafilocok suşlarında % 1.8, oksasiline dirençli koagülaz pozitif stafilocok suşlarında % 1.6, oksasiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok suşlarında % 16.7 ve oksasiline dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarında ise % 8 oranında fusidik aside direnç saptamışlardır. Araştırmacılar disk agar difüzyon testi ile dirençli buldukları 12 suşa E-test uygulamışlar ve bunlardan yalnız bir suşun dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Karadenizli ve ark. (8) disk agar difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının % 95.3, metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının da % 95.2 oranında fusidik aside duyarlı olduklarını ve fusidik asidin *S. aureus* infeksiyonlarında diğer antistafilocokal antibiyotiklere iyi bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Şalcıoğlu ve ark. (15), metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında % 3.5, metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarında % 5, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarında % 11.5 ve metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok suşlarında da % 4.2 oranında fusidik aside direnç saptamışlardır.

Bengisu ve ark. (4) da metisiline dirençli stafilocok suşlarında disk agar difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada tüm suşları fusidik aside duyarlı bulmuşlardır.

Yurdumuzda konuyla ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda Çetin ve Anđ (5) 1963 yılında *S. aureus* suşlarında fusidik asit direnç oranını % 2.5, Kasımoğlu ve ark. (4) da 1987 yılında % 5 olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda saptanan fusidik asit direncinin yurdumuzda ve yurtdışında yapılan çalışmalarla paralellik göstermesine karşın, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, yurtdışında yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımız fusidik asidin metisiline duyarlı ve dirençli stafilocok suşları için in-vitro etkili bir antibiyotik olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Acornley JE, Bessel CJ, Byone ML, Godtfredsen WO, Knoyle JM: Antiviral activity of sodium fusidate and related compounds, *Brit J Pharmacol* 31: 210 (1967).
- 2- 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).
- 3- Bene VE, John JF, Twitty JA, Lewis JW: Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin and other antimicrobial agents. The significance of methicillin resistance, *J Infect Dis* 154: 349 (1986).
- 4- Bengisu JS, Palabıyıkoglu İ, Aksu G: AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakterioloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının tiplendirilmesi ve fusidik asit duyarlılığının in-vitro değerlendirilmesi, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet kitabı 12-163, Antalya (1998).
- 5- Çetin ET, Anđ Ö: Staphylococci naturally resistant to fucidin, *New Istanbul Contr Clin Sci* 6: 211 (1963).
- 6- Eykyn SJ: Staphylococcal bacteremia and endocarditis and fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B): 33 (1990).
- 7- Franklin TJ, Snow GA: *Biochemistry of Antimicrobial Action*, p. 105, Chapman and Hall Ltd, London (1971).
- 8- Karadenizli AY, Katırcıoglu İ, Bingöl R: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet kitabı 12-160, Antalya (1998).
- 9- Kasımoğlu Ö, İnanç D, Anđ Ö: Staphylococcus aureus suşlarının fusidik aside duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 17: 131 (1987).
- 10- Kendall SW, Antrum RM, Ramsden CH, Kester RC: A study of fucidin uptake in ischaemic tissues, *Drugs Exptl Clin Res* XIV: 655 (1988).
- 11- Mandell LA: Fusidic acid, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 1, 4th ed" kitabında p. 278, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 12- Markowitz N, Pohlod DJ, Saravolatz LD, Quinn EL: In-vitro susceptibility patterns of methicillin-resistant and susceptible Staphylococcus aureus strains in a population of parenteral drug abusers from 1972 to 1981, *Antimicrob Agents Chemother* 23: 450 (1983).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard, Document M7-A4, NCCLS, Wayne Pa (1998).
- 14- Shanson DC: Clinical relevance of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B): 15 (1990).
- 15- Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anđ Ö: Stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özet kitabı 12-165, Antalya (1998).
- 16- Tabak F: Ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiyotikler, "Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (eds): *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*" kitabında, İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneđi Yayın no. 12, İstanbul (1998).

- 17- 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).
- 18- Öztürk R, Akın EN, Hepgenç I, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilokok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı* 12-158, Antalya (1998).
- 19- Verbist L: The antimicrobial activity of fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B): I (1990).