

## STAFİLOKOK SUŞLARININ FUSİDİK ASİT VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ\*

Gönül ŞENGÖZ\*, Filiz YILDIRIM\*, Kadriye KART YAŞAR\*, Ahmet ŞENGÖZ\*\*, Özcan NAZLICAN\*

\* S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

\*\* SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında değişik klinik örneklerden izole edilen 150 stafilocok suşunun NCCLS kriterlerine uyularak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile fusidik asit, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve ofloksasine dirençleri araştırılmıştır. Klasik yöntemlerle suşların 124'ü *Staphylococcus aureus*; 26'sı koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak tanımlanmış; KNS'ler daha sonra API STAPH (BioMerieux) ile tür düzeyinde adlandırılmıştır. 124 *S.aureus* suşunun 45'i (% 36), 26 KNS suşunun 12'si (% 46) metisiline dirençli bulunmuştur.

*S.aureus* suşlarında eritromisin ve ofloksasin direnci, KNS'lerdeki dirence yakın değerlerde bulunmuştur. Fusidik asit direnci ise *S.aureus* suşlarında KNS'lere göre yaklaşık yedi kat kadar düşük bulunmuştur (124 *S.aureus* suşunda % 4, 26 KNS suşunda ise % 27).

Orta ve hafif stafilocokal infeksiyonların hastane dışı tedavilerinde oral bir seçenek olan fusidik asit düşük direnç oranları ile halen ülkemizde ampirik olarak bir kombinasyon içinde seçilebilecek antimikrobik olma özelliğini korumaktadır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, fusidik asit, stafilocoklar

### SUMMARY

#### Resistance of *Staphylococcus* Strains against Fusidic Acid and Other Antibiotics

150 *Staphylococcus* strains isolated from various samples in the microbiology laboratory at Haseki Education and Research Hospital were evaluated for resistances to fusidic acid, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and ofloxacin by Kirby-Bauer disk diffusion method according to NCCLS criteria. Hundred and twenty four strains were identified as *S.aureus*, 26 as coagulase-negative staphylococci by conventional methods; and then the species names of the coagulase-negative staphylococci were identified by API STAPH (BioMerieux). 45 of 124 *S.aureus* strains (36 %) and 12 of 26 coagulase-negative staphylococci (46 %) were resistant to methicillin.

The resistance rates of *S.aureus* strains to erythromycin and ofloxacin were nearly the same with the resistances of coagulase-negative staphylococci. Fusidic acid resistance of coagulase-negative *Staphylococcus* strains was almost 7 times higher than the resistance of *S.aureus* strains (4 % in 124 *S.aureus* strains, 27 % in 26 coagulase-negative strains).

In our country fusidic acid preserves its state of being an empirical antimicrobial agent in a combination therapy by its lower resistance rates and it is a preferred peroral drug in middle and mild staphylococcal infections of outpatient clinics.

**Key words:** antibiotic resistance, fusidic acid, staphylococci

---

**Yazışma adresi:** Gönül Şengöz, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

Tel.: (0212) 589 62 45

e-posta: drgonul@hasekihastanesi.gov.tr

Alındığı tarih: 27.03.2004, revizyon kabulü: 31.03.2004

\*17.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresinde sunulmuştur (26-30 Mayıs 2002, Antalya)

## GİRİŞ

Stafilokoklar insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanan, virulansı yüksek bakterilerdendir. Antibiyotiklerin tedavide yer almalarını izleyerek ortaya çıkan fenomen ise dirençtir. Penisilin tedavide girdiği 1945'den itibaren *S.aureus* suşlarında beta-laktamaza bağlı penisilin direnci hızla artmıştır. Günümüzde ise bu direnç % 95'in üstündedir. 1960 yılında penisilina dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilinin kullanıma girmesiyle birlikte bir yıl içinde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları Avrupa'da saptanmaya başlamıştır. İlk 'epidemik MRSA' suşu 1980'de İngiltere'de tanımlanmış ve ardından farklı coğrafik bölgelerden de bildirilmeye başlanmıştır. MRSA tüm dünyada hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır<sup>(7)</sup>.

Koagülaz negatif stafilokoklara bağlı hastane infeksiyonları ise *Escherichia coli* ve *S.aureus*'tan sonra birçok hastanede üçüncü sırayı almaktadır. Damar içi kateter kullanımı, kalp cerrahisindeki gelişmeler ve protez implantasyonu tekniklerinin artması koagülaz negatif stafilokok infeksiyonlarının artmasına neden olmaktadır. Nozokomiyal kaynaklı koagülaz negatif stafilokokların yaklaşık % 50'si metisiline dirençlidir. Damar içi kateter infeksiyonları, bakteriyemiler, cerrahi bölge infeksiyonları, prostetik kapak endokarditleri, vasküler greft infeksiyonları, prostetik eklem infeksiyonları, kronik ambulator periton dializi ile ilişkili infeksiyonlar, düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki yenidoğan infeksiyonları, meme implantı, intraoküler lens implantı ve penil protez infeksiyonları, nötrojenik hastalarda infeksiyonlar, koagülaz negatif stafilokokların sık etken olduğu infeksiyonlardır<sup>(2)</sup>.

Metisilin direncine sahip ve beta-laktamaz enzimi üreten stafilokok suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisi son yıllarda giderek artan bir şekilde önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu tip infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler oldukça sınırlı sayıdadır.

Metisiline dirençli stafilokok suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olup, ayrıca beta-laktam dışı antibiyotiklerin çoğuna da dirençli olduklarından bu etkenlerle oluşan ağır infeksiyonların tedavisinde tek seçenek glikopeptid antibiyotiklerdir. Vankomisine dirençli koagülaz negatif stafilokokların ve hemen ardından vankomisine dirençli enterokokların ortaya çıkmasından sonra, *S.aureus* suşlarında vankomisin direnci ile ilgili ilk bulgular 1997'de Japonya'dan gelmiş ve bunu ABD'de izole edilen suşlar takip etmiştir<sup>(3)</sup>. Yaygın olarak kullanılan glikopeptidlerin, önlem alınmadığı takdirde yakın bir gelecekte etkisiz olabileceği ve stafilokok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinin büyük sorunlar doğurabileceği ortadadır<sup>(17)</sup>. Ülkemizde henüz vankomisine dirençli *S.aureus* bildirim olmamıştır, ancak, vankomisine

azalmış duyarlılığı saptanan MRSA suşlarından bahsedilmektedir<sup>(1)</sup>. Vankomisine dirençli enterokokların azımsanmayacak sayıda bildiriliyor olması, yakın gelecekte vankomisine dirençli *S.aureus* suşları ile yüzyüze geleceğimizi düşündürmektedir.

1962 yılından beri dünyanın çeşitli ülkelerinde kullanılmakta olan ve 1998 yılında topikal formuna ek olarak oral formu ile ülkemizde kullanıma giren fusidik asid, orta ve hafif stafilokokal infeksiyonların hastane dışı tedavilerinde oral bir seçenektir. Aynı zamanda düşük direnç oranları ile halen ülkemizde ampirik olarak seçilebilecek bir antimikrobik olma özelliğini korumaktadır. Ancak, pratikte kombine bir ajan olarak akılcı kullanımının direnç gelişimini önleyeceği unutulmamalıdır.

Bu çalışmada hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asid ve diğer antimikrobik maddelere in-vitro duyarlılıkları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik materyallerden izole edilen 150 stafilokok suşu çalışmaya alınmıştır.

Klasik yöntemlerle izole edilen suşların koagülaz testi yapıldıktan sonra koagülaz negatif olan tüm suşlara API ID 32 STAPH (BioMerieux) kitleri ile tür düzeyinde tanımlama yapılmıştır. Metisilin ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS (M2-A6) standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir<sup>(13)</sup>. Disk difüzyon yöntemiyle 10 µg fusidik asid içeren disklerle (Oxoid) zon çapı 22 mm ve daha fazla olanlar duyarlı, 14 mm'nin altında olanlar ise dirençli kabul edilmiştir [Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyogram Komitesi'nin 1996 yılında belirlediği kriterlere göre<sup>(4)</sup>].

## BULGULAR

Çalışmaya 150 stafilokok suşu alınmıştır. Suşların 124'ü *S.aureus*, 26'sı koagülaz negatif stafilokok olup, *S.aureus* suşlarının 79'u metisiline duyarlı, 45'i metisiline dirençli (% 36), koagülaz negatif stafilokok suşlarının ise 14'ü metisiline duyarlı, 12'si metisiline dirençli (% 46) olarak saptanmıştır. Fusidik aside direnç oranı toplam olarak % 8 bulunmuştur. Vankomisine direnç saptanmamıştır.

Suşların tesbit edildiği klinik materyaller içinde en çok yara, abse ve kan örnekleri çalışılmıştır. Materyallerin elde edildiği klinikler ise en fazla ortopedi, reanimasyon, cildiye ve çocuk kliniği olmuştur. Materyallerin ve gönderildikleri kliniklerin dağılımı tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 1:** Stafilokok suşlarının izole edildiği materyaller.

Materyal	MSSA	MRSA	KNS	Toplam
Yara	47	21	4	72
Kan	10	5	5	20
Abse	22	-	1	23
Trakeal	-	5	5	10
Multi lumen ucu	-	1	11	12
Eklem sıvısı	-	6	-	6
Diğer	-	7	-	7
Toplam	79	45	26	150

**Tablo 2:** Stafilokok suşlarının kliniklere göre dağılımı.

Klinik	MSSA	MRSA	KNS	Toplam
Ortopedi	32	4	9	45
Reanimasyon	-	26	-	26
Cildiye	33	4	5	42
Çocuk	6	4	5	15
KBB	6	3	3	12
Cerrahi	2	4	4	10
Toplam	79	45	26	150

Koagülaz negatif stafilokok suşlarına API ID 32 STAPH kitleri ile tür düzeyinde yapılan tanımlamada *S.epidermidis* (9), *S.haemolyticus* (9), *S.lentus* (4), *S.hominis* (2), *S.xylosus* (1) ve *S.lugdunensis* (1) tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda tesbit edilen dirençli suşların sayısı ve yüzdeleri tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Stafilokok suşlarında türlere göre direnç dağılımı[n (%)].

Bakteri (n)	Fusidik asit	Eritromisin	TMP/SMX	Ofloksasin
MSSA (79)	1 (1)	24 (30)	4 (5)	7 (9)
MRSA (45)	4 (9)	39 (87)	4 (9)	38 (84)
MSKNS (14)	3 (21)	9 (64)	5 (36)	2 (14)
MRKNS (12)	4 (33)	7 (58)	5 (42)	8 (67)

Çalışmamızda *S.aureus* suşlarının % 36'sı MRSA olup bu suşlardaki fusidik asit direnci de % 9 olarak bulunmuştur ve bu oran KNS suşlarındaki direnç oranlarından daha düşüktür.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Fusidik asit, 1962'de *Fusidium coccineum* isimli mantardan izole edilen steroid benzeri yapıda bir antibiyotik olup, fusidan sınıfının klinikte kullanılan tek üyesidir. Kimyasal olarak helvoik asit ve sefalosporin P1 ile benzerlik gösterir. Dar spektrumlu olan bu antimikrobik esas olarak Gram pozitif bakterilere etkilidir. *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Clostridium* spp. ve korinebakteriler, bu antibiyotiğin en etkili olduğu bakterilerdir<sup>(11,16)</sup>.

Fusidik asit, antimikrobiyal etkisini esas olarak elongasyon faktör G'yı interfere etmesi sonucu protein sentezini inhibe ederek gösterir. Bu spesifik etki mekanizması sayesinde diğer antibiyotik grupları ile arasında çapraz direnç görülme olasılığının çok düşük olduğu bildirilmektedir.

Gerek metisiline dirençli, gerekse metisiline duyarlı olan stafilokok suşlarında in-vitro fusidik asit duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle özellikle metisiline dirençli suşlarla gelişen orta-hafif şiddetteki stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde oral olarak kullanılabilme özelliği, fusidik asidi önemli kılmaktadır.

Suşların tamamı direnç açısından değerlendirildiğinde en etkili antibiyotik olarak fusidik asit görülmektedir. Ancak oluşan infeksiyonun ciddiyeti, lokalizasyonu ve hastanın özellikleri de seçilecek antibiyotiği etkilemektedir. Stafilokoklarla geliştiği düşünülen endokardit, sepsis, pnömoni olgularında oral bir ajan olan fusidik asidin etkinliğine güvenilemeyeceği açıktır. İn-vitro olarak fusidik aside duyarlı olduğu saptansa bile MRSA ile meydana gelmiş sepsis ya da endokarditte seçilecek ajanlar glikopeptidlerdir. Fusidik asit sadece komplike olmayan ve oral yolla tedavi edilebilecek hafif-orta şiddetli infeksiyonlarda ve sıklıkla kombine olarak kullanılabilir bir ajandır.

Özcan ve ark.<sup>(14)</sup> yara örneklerinden izole ettikleri 1080 stafilokok suşu ile yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada MRKNS suşlarını, fusidik aside en dirençli suşlar olarak bulmuşlar ve direnci % 30 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada MSSA suşlarında direnç oldukça düşük (% 3) bulunmuştur. Bu direnç oranları çalışmamızla da uyumludur. Keşli ve ark.<sup>(8)</sup> 122 stafilokok suşu ile yaptıkları çalışmada fusidik asidin MRSA infeksiyonlarının tedavisinde tek başına, başlangıçta veya oral ardışık tedavide uygun bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da fusidik aside en fazla direnç MRKNS suşlarında tesbit edilmiş olup, MRSA suşları oldukça duyarlı bulunmuştur. 112 MRSA suşu ile yapılan bir çalışmada fusidik aside direnç oranı % 4 bulunurken, 92 MRKNS suşunda direnç % 27 bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Güleröğlü ve ark.<sup>(6)</sup> 145 metisiline dirençli stafilokok suşu ile 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada direnci % 1.4 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada 390 *S.aureus* suşunda metisilin direnci % 40, fusidik asit direnci % 3.6 bulunmuş; MRSA suşlarının eritromisin, gentamisin, tetrasiklin ve siprofloksasine duyarlılıkları düşük iken klindamisin, fusidik asit, mupirosin ve rifampisine duyarlılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>(15)</sup>. İrlanda'da dokuz hastaneden 1152 *S.aureus* suşu ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada metisilin duyarlılığı % 85, fusidik asit duyarlılığı % 96 bulunmuş, MRSA'larda ise duyarlılık düşük bulunurken fusidik asit ve mupirosin kombinasyonunun iyi aktivite gösterdiği görülmüştür<sup>(12)</sup>. Mamikoğlu ve ark.<sup>(10)</sup> hastanede yatan hastalardan izole ettikleri 225 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada fusidik asit ve trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığını % 96 bulmuşlardır.

Çelik ve ark.<sup>(5)</sup> beyin abseli bir olguda ampirik olarak başladıkları vankomisin tedavisine reaksiyon gelişmesi sonrasında fusidik asit ile tedaviye devam etmişler ve hastanın klinik ve radyolojik olarak bulgularında düzelleme gözlemişlerdir. Yapılacak çalışmalarla klinik kullanımda da fusidik asidin etkinliği daha iyi değerlendirilebilecektir.

Fusidik asit ile yapılan in-vitro çalışmalarda stafilocokların duyarlılığı oldukça yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni tedavide nisbeten daha az kullanılması ve kombine edilerek kullanılabilir. Tek başına kullanılırsa ve kullanımı da arttıkça hızla direnç gelişebilecektir. Bu nedenle sadece komplike olmayan ve oral yolla tedavisi mümkün olabilen hafif-orta şiddetteki infeksiyonlarda ve kombine olarak kullanımı önerilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Altıparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F: Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2002;16:69.
2. Boyce SM: Coagulase-negative staphylococci, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s. 360, Williams & Wilkins, Baltimore (1996).
3. Center for Disease Control: Update: Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in the United States, MMWR 1997;46:813.
4. Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie: Communiqué 1996; Path Biol 1996;44:1.
5. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Demirdağ K, Akdemir A, Özkan A: Vankomisine bağlı nötrojeni ve ardışık fusidik asit tedavisi: bir olgu sunumu, ANKEM Derg 2002;16:92.
6. Güleröğlü S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş: Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, ANKEM Derg 2002;16:457.
7. Hartstein AI, Mulligan ME: Methicillin resistant Staphylococcus aureus, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s. 290, Williams & Wilkins, Baltimore (1996).
8. Keşli R, Cander S, Çelebi S: Klinik örneklerden izole edilen metisilin dirençli ve metisilin duyarlı stafilocok suşlarında fusidik asit direnci, 30. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında s. 273, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, Antalya (2002).
9. Kuzucu Ç, Dalgalar M, Durmaz B: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, ANKEM Derg 2003;17:7.
10. Mamikoglu KO, Bayar B, Kurt O, Cokca F: In vitro sensitivity of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole, Mikrobiyol Bül 2002;36:141.
11. Mandell LA: Fusidic acid, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, beşinci baskı" kitabında s. 306, Churchill Livingstone, New York (2000).
12. Moorhouse E, Fenelon L, Hone R: Staphylococcus aureus sensitivity to various antibiotics. A national survey in Ireland 1993, Ir J Med Sci 1996;165:40.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed., Approved Standard M2-A6, NCCLS, Wayne (1999).
14. Özcan N, Durmaz ÇB, Oktar M: Yara örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabında s. 350, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Demeği, İstanbul (2003).
15. Rohani MY, Raudzah A, Lau MG: Susceptibility pattern of Staphylococcus aureus isolated in Malaysian hospitals, Int J Antimicrob Agents 2000; 13:209.
16. Verbist L: The antimicrobial activity of fusidic acid, J Antimicrob Chemother 1990;25 (Suppl B): 1.
17. Wenzel RP, Edmond MB: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: Infection control considerations, Clin Infect Dis 1998;27:245.