

## ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA FUSİDİK ASİT DİRENÇİ

Şebnem NERGİZ, Tuncer ÖZEKİNCİ, Barış GÜLHAN, Sevim MEŞE, Selahattin ATMACA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

### ÖZET

Ocak 2007-Temmuz 2007 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşlarında fusidik asit direncinin disk-difüzyon yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Toplam 88 MRKNS suşunun 28'i (% 32) fusidik aside dirençli bulunmuştur. Bulunan direnç oranı ile MRKNS kökenlerinin yaptığı enfeksiyonlarda fusidik asidin etkili bir antibiyotik olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** disk difüzyon yöntemi, fusidik asit, MRKNS

### SUMMARY

#### Resistance to Fusidic Acid in Methicillin-resistant Coagulase Negative Staphylococci Isolated From Various Clinical Specimens

Fusidic acid resistance in methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) isolated from various clinical specimens between January 2007 and July 2007 was evaluated by disk-diffusion method. 28 (32 %) of 88 MRCNS were found resistant to fusidic acid. With our findings it was concluded that fusidic acid could be an alternative in treatment of infections caused by MRCNS.

**Keywords:** disk-diffusion method, fusidic acid, MRCNS

### GİRİŞ

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında yer alan geniş bir gruptur. İntravasküler kateter kullanımı, kalp cerrahisindeki gelişmeler ve protez implantasyonu tekniklerinin artması bu bakterilere bağlı enfeksiyonların sıklığındaki artışın önemli nedenleridir<sup>(15)</sup>. KNS'a bağlı hastane enfeksiyonları *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'tan sonra birçok hastanede üçüncü sırayı almaktadır<sup>(2)</sup>.

Nozokomiyal kaynaklı KNS'ların yaklaşık % 50'si metisiline dirençlidir. Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bunlar arasında ilk sırayı glikopeptidler al-

maktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve sadece parenteral uygulanabilmeleri nedeniyle alternatif ilaçlara gereksinim vardır.

Fusidik asit *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen fusidan sınıfı bir antibiyotiktir. Bakteriyel protein sentezi için gerekli olan elenasyon faktör G'yi (EF-G) bloke etmek yoluyla bakteri ribozomuna bağlanmadan protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösterir. Etki mekanizmasındaki özgüllük fusidik asit ile diğer antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimini önler. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokoklar fusidik asite çoğu kez duyarlıdır<sup>(7)</sup>.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklarda (MRKNS) fusidik asit direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yazışma adresi:** Şebnem Nergiz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR  
Tel.: (0412) 248 80 01/4095, GSM: (0532) 664 39 77  
e-posta:sebnemnergiz@hotmail.com  
Alındığı tarih: 07.09.2007, revizyon kabulü: 20.11.2007

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007-Temmuz 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 88 MRKNS suşu çalışmaya alınmıştır. Tüm suşlar koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile tanımlanmıştır. Koagülaz negatif suşların tür düzeyinde identifikasyonları, metisilin (ok-sasilin) ve vankomisin duyarlılıkları PHOENIX PMIC/ID Panel (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile gerçekleştirilmiştir. MRKNS suşlarından yatık jelozda tek koloni pasaj yapılarak +4°C'de saklanmıştır. Çalışma yapılacağı zaman yatık jelozdan kanlı agara pasaj yapıp 24 saat inkübe edilmiştir. Doğrudan saf kültürden 0.5 McFarland bulanıklığına uygun olarak steril serum fizyolojik içinde süspansiyon hazırlanarak Mueller-Hinton agara eküvyon ile yayılmıştır.

Metisilin dirençli suşların fusidik asit duyarlılıkları 10 µg fusidik asit diski (Oxoid) kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Fusidik asit direnci Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin belirlediği kriterlere göre saptanmış olup, inhibisyon zon çapı sınırları ≥ 22 mm duyarlı, 16-21 mm orta duyarlı, ≤15 mm dirençli olarak kabul edilmiştir<sup>(3)</sup>.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 88 MRKNS suşu en sık kan, idrar ve yara örneklerinden izole edilmiş, bu örnekler en sık pediatri, cerrahi ve nöroloji kliniklerinden gönderilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** MRKNS suşlarının izole edildiği örnekler ve bu örnekleri gönderen klinikler [n(%)].

Örnek	Klinik	
Kan	48 (55)	Pediatri 23 (26)
İdrar	15 (17)	Cerrahi 16 (18)
Yara	12 (14)	Nöroloji 15 (17)
Kulak akıntısı	3 (3)	Nefroloji 9 (10)
Kateter	2 (2)	Üroloji 5 (6)
Trakeal aspirat	2 (2)	KBB 4 (5)
Diğer	6 (7)	Hematoloji 4 (5) Diğer 12 (4)
<b>Toplam</b>	<b>88</b>	<b>88</b>

İzole edilen MRKNS kökenlerinin tür dağılımına bakıldığında birinci sırada *S.epidermidis*'in olduğu görülmekte olup bunu *Staphylococcus hominis* ve *Staphylococcus haemolyticus* izlemiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** MRKNS'ların tür dağılımı [n(%)].

<i>S.epidermidis</i>	35 (40)
<i>S.hominis</i>	18 (20)
<i>S.haemolyticus</i>	17 (19)
<i>S.sciuri</i>	5 (6)
<i>S.equorum</i>	4 (5)
<i>S.capitis</i>	3 (3)
<i>S.warneri</i>	2 (2)
Diğer*	4 (5)
<b>Toplam</b>	<b>88</b>

\**S.saprophyticus*, *S.lungdunensis*, *S.kloosii*, *S.cohnii*

Hiçbir MRKNS suşunda vankomisine direnç saptanmazken 88 MRKNS suşunun 28'i (% 32) fusidik asite dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3:** MRKNS suşlarının fusidik asit direnci [n(%)].

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Fusidik asit	37 (42)	23 (26)	28 (32)

## TARTIŞMA

Normal deri florası ve mukoza membranlarda bulunan KNS'lar son zamanlarda özellikle nozokomiyal infeksiyonlarda fırsatçı patojen olarak dikkat çekmektedir<sup>(8)</sup>. KNS'a bağlı hastane infeksiyonları *E.coli* ve *S.aureus*'tan sonra birçok hastanede üçüncü sırayı almaktadır<sup>(2)</sup>. İmmun sistemi baskılayan tedaviler, bakterilerin vücut içine girmesini kolaylaştıran invaziv işlemler, normal florayı baskılayan ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı bu bakterilerle oluşan infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır<sup>(6)</sup>. Damar içi kateter infeksiyonları, bakteriyemiler, cerrahi bölge infeksiyonları, prostetik kapak endokarditleri, vasküler greft infeksiyonları, düşük doğum ağırlıklı bebekler-

deki yenidoğan infeksiyonları ve nötropenik hastalardaki infeksiyonlar KNS'ların en sık etken olduğu infeksiyonlardır<sup>(15)</sup>.

Stafilokokların neden olduğu infeksiyonların sağaltımı günümüzün sık tartışılan ve çözüm aranılan konularındandır. Artmakta olan direnç nedeniyle bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisi giderek güç hale gelmiştir. Penisilinaze dirençli penisilin türevlerinin kullanıma sunulmasından kısa bir süre sonra metisiline dirençli stafilokok suşları izole edilmeye başlanmıştır.

Glikopeptidler, metisilin ve beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli stafilokokların tedavisinde tercih edilebilecek antibiyotiklerdir. Ancak sadece parenteral kullanılabilmesi, nefrotoksik olmaları ve direnç gelişebilme olasılıkları yüzünden alternatif ilaçlar gündeme gelmiştir<sup>(14)</sup>.

Fusidik asit, protein sentezini inhibe ederek etki gösteren dar spektrumlu steroid yapıda bir antibiyotiktir. Çeşitli dokularda iyi dağılması, toksisitesinin ve allerjik reaksiyonlarının az olması, klinikte kullanılan diğer antibiyotiklerle çapraz reaksiyon vermemesi gibi özelliklerinden dolayı hem sistemik hem de topikal stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde önerilen bir ilaçtır<sup>(12)</sup>.

1962 yılından beri dünyada kullanılmakta olan fusidik asit ülkemizde 1998 yılında topikal formuna ek olarak oral formu ile kullanıma girmiştir. Bu tarihten itibaren yurdumuzda pek çok çalışma yapılmıştır. Çavuşoğlu ve ark.<sup>(4)</sup> 1998 yılında yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden soyutlanan 79 MRKNS suşunun 63'ünü (% 20.3) fusidik aside dirençli bulmuşlardır. Aynı yıl yapılan 2 farklı çalışmada MRKNS suşları için direnç oranları % 8 ve % 11.5 olarak bildirilmiştir<sup>(11,13)</sup>.

Özcan ve ark.<sup>(10)</sup> yara örneklerinden izole ettikleri 1080 stafilokok suşu ile yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada MRKNS suşlarını fusidik aside en dirençli suşlar olarak bulmuşlar ve direnci % 30 olarak saptamışlardır. Keşli ve ark.<sup>(7)</sup> yaptıkları çalışmada 50 MRKNS suşunun % 32'sini, Şengöz ve ark.<sup>(15)</sup> ise 12 MRKNS suşunun % 33'ünü fusidik aside dirençli olarak bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada 88 MRKNS

suşunun 28'i (% 32) fusidik aside dirençli olarak bulunmuş olup sonuçlarımız bu çalışmalarla uyumludur.

MRKNS kökenlerinde fusidik asit direncinin yüksek olduğu çalışmalar da mevcuttur. Aydın'da yapılan bir çalışmada % 41.2 oranında direnç bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Farklı 2 çalışmada da MRKNS suşlarında % 35 ve % 39 oranlarında fusidik asit direnci saptanmıştır<sup>(6,9)</sup>.

Fusidik aside karşı direnç kromozomal mutasyonlar ya da plazmid aracılığı ile gelişir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç gelişiminin önlenmesi için özellikle sistemik infeksiyonlarda fusidik asidin diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılması önerilmektedir<sup>(5,14,15)</sup>.

Sonuç olarak fusidik asit, önemli bir sorun olan metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu komplike olmayan ve oral yolla tedavisi mümkün olan hafif-orta şiddetli infeksiyonlarda ve kombinasyon tedavilerinde alternatif bir antibiyotik olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Aydın N, Gültekin B, Eyigör M, Gürel M: Klinik örneklerimizden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnci, ADÜ Tıp Fak. Derg 2001;2(3):21-6.
2. Boyce SM: Coagulasa-negative staphylococci, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s.360, Williams & Wilkins, Baltimore (1996).
3. Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie: Communiqué 1996: Path Biol 1996;44:1.
4. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarının fusidik aside in-vitro duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1998;12(4):467-70.
5. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit direnci, Klimik Derg 2005;18(3):114-6.
6. Doğruman F, Akça G, Sipahi B, Sultan N: Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, ANKEM Derg 2005;19(1):14-6.
7. Keşli R, Cander S, Çelebi S: Stafilokok suşlarında

- fusidik asit direnci, Kocatepe Tıp Derg 2004;1(5):33-6.
8. Koksall F, Yasar H, Samasti M: Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative Staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey, Microbiol Res 2007;Apr 30.
  9. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit ve diğer antibiyotik maddelere direnç, ANKEM Derg 2000;14(1):36-8.
  10. Özcan Ç, Durmaz ÇB, Oktar M: Yara örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, 11.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabında s.350, İstanbul (2003).
  11. Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilokok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antibiyotik maddelere direnç durumu, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabında 12-158, Antalya (1998).
  12. Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H ve ark: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarında fusidik asit duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, ANKEM Derg 2005;19(3):135-8.
  13. Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anğ Ö: Stafilokoklarda fusidik asit duyarlılığı, XXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabında 12-165, Antalya (1998).
  14. Şenbayrak-Akçay S, Oğuzoğlu N, Şengöz-İnan A, Küçükercan M, Çobanoğlu F: Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve mupirosin duyarlılığı, Klimik Derg 2005;18(3):117-20.
  15. Şengöz G, Yıldırım F, Kart-Yaşar K, Şengöz A, Nazlıcan Ö: Stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2004;18(2):105-8.