

ÜÇ FARKLI ZAMAN ARALIĞINDA (2001, 2011, 2017) HASTANEMİZDE İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ FUSİDİK ASİDE KARŞI DİRENÇ DURUMLARI

Selahattin ATMACA, Tuncer ÖZEKİNCİ, Salim YAKUT, Nezahat AKPOLAT, Kadri GÜL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Fusidik asit eski bir antibiyotik olmasına rağmen, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil tüm stafilokokal deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında halen kullanılan etkili bir antibiyotiktir. Bu çalışmada 2017 yılında poliklinik hastaları ve yatan hastalardan izole edilen MRSA ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarının fusidik asit duyarlılıkları otomatize sistemle belirlenmiş ve 2001 ve 2011 yıllarında disk difüzyon testi ile elde edilen sonuçlarla kıyaslanmıştır. İzole edilen toplam 374 *Staphylococcus aureus* suşu için fusidik asit direnci % 8,173 MRSA suşu için % 13.2, 201 MSSA suşu için bu oranı % 3.4 olarak belirlenmiştir.

Fusidik asitin MRSA ve MSSA tüm stafilokokal enfeksiyonlarda uzun süreli kullanıma rağmen halen etkinliğinin yüksek olduğu tespit edilmişse de özellikle fusidik asidin kullanım alanı olan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (TK-MRSA) suşlarının, sıklığı ve fusidik asit direnç oranının tespitinin epidemiyolojik olarak önemini vurgulamak çalışmamızın bir diğer amacı olmuştur. İzole edilen 173 MRSA suşundan 21'ini toplum kökenli suşlar olarak belirlerken bu suşlardan beşinin (% 23.8) fusidik aside dirençli olduğu çalışmada saptanmıştır.

Fusidik asit, metisiline dirençli ve duyarlı stafilokokaların etken olduğu enfeksiyonlarda iyi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma sonucunda fusidik asidin stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde halen gözardı edilmemesi gereken bir antibiyotik olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: fusidik asit, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

Investigation of Fusidic Acid Resistance Status of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated in Our Hospital in Three Different Time Intervals (2001, 2011, 2017)

Although fusidic acid is an older antibiotic, it is an effective antibiotic that is still used in all staphylococcal skin, soft tissue and bone infections, especially including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In this study, fusidic acid susceptibilities of MRSA and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) strains isolated from polyclinic patients and inpatients in 2017 were determined by automated system and compared with results obtained by disk diffusion test in 2001 and 2011. We determined the fusidic acid resistance for 374 *S.aureus* strains as 8 %, 13.2 % for 173 MRSA strains and 3.4 % for 201 MSSA strains.

Although the activity of fusidic acid against MRSA and MSSA in all staphylococcal infections is still high, the frequency of community acquired MRSA strains and the incidence of fusidic acid resistance in infections which fusidic acid use is indicated such as the skin and soft tissue infections, have been an other aim of our study to emphasize the importance of the detection of fucidic acid resistance in epidemics. Of the 173 MRSA strains isolated, 21 were identified as community-acquired strains and five (23.8 %) of these strains were found to be resistant to fusidic acid.

Fusidic acid is a good treatment option for infections caused by methicillin resistant and sensitive staphylococci. As a result of the study, fusidic acid is an antibiotic that should not be ignored in the treatment of staphylococcal infections.

Keywords: fusidic asit, *Staphylococcus aureus*

İletişim adresi: Tuncer Özekinci. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR
GSM: (0533) 3695411

e-posta: tozekinci@gmail.com

Alındığı tarih: 05.02.2018, Yayına kabul: 10.04.2018

GİRİŞ

1962 yılından sonra Avrupa’da değişik ülkelerde, 1988 yılında ise ülkemizde *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı tedavide kullanıma giren fusidik asit eski bir antibiyotik olarak tanımlanmasına rağmen bugün hala yaygın olarak kullanılmaktadır^(2,14,18).

Fusidik asidin antibakteriyel temel etki mekanizması; direkt ribozoma bağlanmadan, Elongasyon Faktör G’nin (EF-G) translokasyonunu engelleyerek polipeptit zincirinin uzamasını durdurup protein sentezini inhibe etmesidir. Bu mekanizma ile *S.aureus* yüzeyinde daha az protein A sentezlenmesi sonucu bakterilerin fagositoza daha duyarlı hale gelmelerine neden olmaktadır bu da antibakteriyel etkiyi arttırmaktadır⁽¹⁸⁾.

Bu çalışmada 2017 yılında poliklinik, klinik ve yoğun bakımlardan izole edilen metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarının fusidik aside karşı direnç oranlarını sunmanın yanı sıra kendi laboratuvarımızda 2001 ve 2011 yıllarında elde edilen sonuçlarla ve ülkemizde farklı bölgelerde yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmanın ikinci temel konusu ise laboratuvarımızda izole edilen toplumdan kazanılmış MRSA (TK-MRSA) suşlarının fusidik asit direncini belirleyip irdelemek olmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen farklı materyallerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen suşların identifikasyonu hem konvansiyonel

yöntemler (Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi, sefoksitin duyarlılığı (30 µg, Bioanalyse, Türkiye) hem de MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization- time of flight- mass spectrometry, Bruker Daltonics, ABD), duyarlılık testleri ise Phoenix PMIC/ID-87 Paneli (Becton” Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile yapılmıştır. Çalışılan antibiyotik ve bu antibiyotiğe karşı direnç durumunun belirlenmesi için EUCAST v.8.0 kriterleri kullanılmıştır. Toplum ve hastane kökenli suşlar Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterleri dikkate alınarak belirlenmiştir⁽⁸⁾.

BULGULAR

Bir yıllık süreç içerisinde izole edilen toplam 374 *S.aureus* suşunun 173’ü (% 46) MRSA, 201’i (% 54) MSSA olarak bulunmuştur. Tanımlanan MRSA ve MSSA suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. *S.aureus* suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı (n).

Örnek	MRSA	MSSA
Yara	56	60
Kan	48	43
Trakeal aspirat	24	18
Abse	12	24
İdrar	13	16
Beyin omurilik sıvısı	1	5
Diğer	19	35
Toplam	173	201

İzole edilen toplam 374 *S.aureus* suşunun 102’si (% 27) poliklinik, 272’i (% 73) klinik ve yoğun bakım hastalarından izole edilmiş, ayrıntılar Tablo 2’de gösterilmiştir.

İzole edilen toplam 374 suş içindeki ortalama fusidik asit direnci % 8 olarak

Tablo 2. İzole edilen *S.aureus* suşlarının poliklinik ve klinik-yoğun bakım sayı ve yüzde dağılımları [n (%)].

	Poliklinik	Klinik ve Yoğun Bakım	Toplam
MRSA	21 (12)	152 (88)	173 (46)
MSSA	81 (40)	120 (60)	201 (54)
Toplam	102 (27)	272 (73)	374 (100)

Tablo 3. *S.aureus* suşlarında fusidik aside karşı 3 zaman aralığında tespit edilen toplam suş sayısı, dirençli suş sayısı ve yüzde dağılımı [n (%)].

	2001	2011	2017
MRSA	53/10 (18.9)	36/8 (22.2)	173/23 (13.2)
MSSA	48/2 (4.2)	53/3 (5.7)	201/7(3.4)
Toplam	101/12 (11.6)	89/13 (14.6)	374/30 (8)

bulunmuştur. 173 MRSA suşunun 23'ü (% 13.2), 201 MSSA suşunun yedisi (% 3.4) fusidik aside karşı dirençli olarak tespit edilmiştir. 21 TK-MRSA suşundan beşinin fusidik aside dirençli olduğu görülmüştür. 2001 ve 2011 yıllarında disk difüzyon yöntemiyle elde edilen direnç oranları ile 2017 yılında otomatize sistemle elde edilen sonuçların karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Stafilokoklarda metisilin direncinin artması ile birlikte glikopeptit antibiyotikler, özellikle vankomisin, çok yaygın olarak klinik kullanımda yer bulmuştur. Ancak son yıllarda metisiline dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptit antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerinin yükselmesi, yan etkilerinin ortaya çıkması ve sadece parenteral uygulanabilmeleri gibi nedenler farklı antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir^(18,19,23).

1988 yılından itibaren ülkemizde enfeksiyon etkeni *S.aureus* suşlarına karşı tedavide kullanıma giren fusidik asit esasen bakteriyostatik bir ajan olmasına karşın, önemli bir özelliği de yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal bir etki göstermesidir. Fusidik asitin etki mekanizması olan bakterinin protein sentezinin inhibisyonu, *S.aureus* suşları yüzeyinde daha az protein sentezlenmesine ve bunun sonucu suşların fagositoza daha duyarlı hale gelmesine neden olur ki, bu fusidik asitin in vivo antibakteriyel etkisini artıran önemli ayırıcı bir özelliktir⁽¹⁸⁾.

Deri, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarında izole edilen MRSA suşlarına karşı fusidik asitin mükemmel in vitro etkinliği, klinik kullanımda söz konusu enfeksiyonlarda bu antibiyotikğin iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen MRSA ve MSSA suşlarının fusidik asite karşı elde edilen direnç oranlarını yıllara göre değerlendirirken aynı zamanda izole edilen suşlarda TK-MRSA sıklığı ve bu suşların fusidik asit direnç oranları tespit edilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen toplam 173 MRSA suşundan 21'i TK-MRSA olarak belirlenmiştir. Bu suşların beşinin (% 23.8) fusidik aside dirençli olduğunu, dirençli suşların dördünün deri ve yumuşak doku örneklerinden izole edilmiş olması dikkat çekicidir.

TK-MRSA suşlarının sebep olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve kalabalık ortamlarda risk oluşturmaktadır. Askerler, sporcular, mahkumlar ve bakım evindeki çocuklar bu risk grubundan sayılabilirler. Araştırmacılar TK-MRSA suşlarında karşılaşılan SCC mec tip IV kromozomlarının, HK-MRSA(Hastane Kaynaklı Metisilin

dirençli *Staphylococcus aureus*) suşlarında rastlanılan kaset kromozomlardan daha küçük olduğunu belirleyerek TK-MRSA suşlarının antibiyotiklere HK-MRSA suşlarına göre daha duyarlı olduklarını tespit etmişlerdir⁽¹⁶⁾. Antibiyotikler ve direnç gelişimi ile ilgili çalışmalarda bir antibiyotiğin tek başına uzun süreli kullanımı direnç gelişimi riskini arttırdığı saptanırken dirençli suşların toplum kökenli olmasının önemi ayrıca vurgulanmıştır. Bu anlamda MRSA kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir antibiyotik olan fusidik asidin yoğun kullanımı bizi özellikle izole ettiğimiz suşlarda TK-MRSA'ların olup olmaması ve bu suşların fusidik asit direnç durumlarının araştırılması anlamlı olacağı sonucuna götürmüştür^(1,4,13,18).

Ülkemizde *S.aureus* ve fusidik asit direnci ile ilgili çalışmalarda 2009 yılı öncesi çoğunlukla disk difüzyon yöntemi kullanıldığı görülmektedir^(3,7,9,12,20,22). Araştırmacılar genelde Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin belirlediği ≥ 22 mm duyarlılık zon çapı kriterine göre *S.aureus* bakterilerinin fusidik asite karşı duyarlı olduğunu tespit ederek yorumlamışlardır⁽⁶⁾. 2009 yılında EUCAST bu bakterilerin fusidik asit MİK duyarlılık sınır değerini $\leq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak tanımlamıştır⁽¹⁰⁾. 2010 yılında Jones ve ark.⁽¹¹⁾ yaptıkları bir çalışmada 778 *S.aureus* suşunun fusidik asit duyarlılık sınır değerini $\leq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak $10\mu\text{g}$ fusidik asit diski ile ≥ 22 mm zon çapı duyarlılık kriterleri karşılaştırdıklarında iki farklı yöntemden elde edilen duyarlılık sonuçlarının % 99.2 oranında uyum içinde olduklarını tespit etmişlerdir. Bu sonuç disk difüzyon ve MİK yöntemleri ile o dönemde elde edilen çalışmaların karşılaştırılmasında bir olumsuzluk olmayacağını göstermektedir.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2001, 2011 ve 2017 yıllarında MRSA suşları için fusidik asit direnç oranı sırasıyla % 18.9, % 22.2 ve % 13.2 olarak, MSSA suşları için % 4.2, % 5.7 ve % 3.4 olarak tespit edilmiştir^(2,14).

Ülkemizde değişik zaman aralıklarında yapılan çalışmalarda fusidik aside karşı MRSA suşlarında en yüksek direnci 2017 yılında otomatize sistemle Özel ve ark.⁽¹⁵⁾ (% 25) tespit ederken, MSSA için en yüksek direnci 2008 yılında disk difüzyon yöntemi ile % 14.3 olarak Yiğit ve ark.⁽²²⁾ tespit etmişlerdir. Ancak, Özel ve ark.⁽¹⁵⁾ otomatize VITEK 2 sistemi ile poliklinik ve klinik olarak toplam 12 MRSA suşu için fusidik asit direnç oranını % 25 olarak belirtmişlerse de, çalışmadaki suş sayısının çok düşük olmasının yanıltıcı olabileceği düşünülmüştür.

Türkiye'nin 12 ayrı bölgesinde izole edilen MRSA suşlarının fusidik asidinde içinde bulunduğu çeşitli antibiyotiklere direnç oranları belirlendiği 2014'te yayınlanmış bir çalışmada, toplam 397 hastane kökenli MRSA suşunun CLSI M29-A3 kılavuzunda verilen agardilüsyon yöntemi ile MİK değerleri belirlenmiş ve direnç durumu CLSI M7-A6 kriterlerine göre belirlenmiştir. Fusidik aside direnç oranı ortalama % 8.1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada en düşük oran % 0 ile Aydın (15 suş), Manisa (23 suş) ve Ankara (31 suş) illerinde belirlenmiştir. En yüksek oran ise % 21.7 ile Afyon'da (23 suş) tespit edilmiştir. Araştırmacılar tüm suşların klinik ve yatan hastalarda izole edilen suşlar olduğunu ülke genelinde MRSA suşlarının fusidik aside direnç oranının düşük olduğunu belirtmişlerdir⁽²¹⁾. Çalışmamızda izole edilen MRSA suşlarından tespit ettiğimiz fusidik asit direnç oranı yapılan bu çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Ülkemizde izole edilen MSSA suşları

nın fusidik asit direnç oranlarına baktığımızda 2000 yılında Beğendik ve ark.⁽⁵⁾'nin mikrodilüsyon yöntemi ile buldukları % 0, yine 2001 yılında Tünger ve ark.⁽¹⁷⁾'nin aynı yöntemle buldukları % 1.5 Ekşi ve ark.⁽⁹⁾'nin 2008 yılında disk difüzyon yöntemi ile buldukları % 2.4 oranları yapılan çalışmalar içinde belirlenen en düşük oranlardır. Çalışmamızda otomatize sistem ile toplam 173 MRSA suşu için bu oran % 13.2 olarak tespit edilmiş, 2017 yılında hem MRSA hem de MSSA suşlarının fusidik aside karşı direnç oranlarının önceki iki zaman aralığında (2001, 2011) elde edilen direnç oranlarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu düşük oranın otomatize sistemin kısmen el ile çalışma ve ölçüme bağlı hata payını azaltmasının yanında, çalışılan suş sayısının yüksek olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışma sonucunda *S.aureus* suşlarında fusidik asit direnç oranının hala düşük olduğu, özellikle MRSA dahil tüm stafilkokal deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında fusidik asidin halen iyi bir alternatif olduğu görülmekle birlikte TK-MRSA suşlarındaki fusidik asit direncinin dikkatle izlenilmesi gerekliliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Altunok ES, Meriç M, Karahan ZC, Deniz B, Ünal Ç, Willke A. Toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu bir nekrotizan fasiit olgusu, *Klinik Derg.* 2014; 27(1): 26-9.
2. Atmaca S, Özekinci T, Özerdem N. Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik aside karşı duyarlılığı, *Mikrobiyol Bül.* 2001;35(1):25-8.
3. Aydın N, Gültekin B, Eyigör M, Gürel M. The antibiotic resistance of staphylococci isolated of clinical specimens, *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty.* 2001;2(3):21-6.
4. Baysal S, Düzgöl M, Çağlar İ, Kara A, Ayhan Y, Bayram N, Devrim İ. Toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* absesi, *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg.* 2016;6(3):227-30.
5. Beğendik FM, Fidan I, Sultan N, Türet S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilkokal suşlarının fusidik aside direnç durumu, *ANKEM Derg.* 2000;14(1):45-50.
6. Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie. *Communique* 1996, *Path Biol.* 1996;44(1).
7. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S. Resistance to fucidic acid in clinical *Staphylococcus aureus* isolates, *Klinik Journal.* 2005;18(3):114-6.
8. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):616-87.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00081-09>
9. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, *ANKEM Derg.* 2008;22(4):203-8.
10. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
11. Jones RN, Castanheira M, Rhomberg PR, Woosley LN, Pfaller MA. Performance of fusidic acid (CEM-102) susceptibility testing reagents: Broth microdilution, disk diffusion, and etest methods as applied to *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol.* 2010;48(3):972-6.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01829-09>
12. Keşli R, Cander S, Çelebi S. Fucidic acid resistance of methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens, *Medical Journal of Kocatepe.* 2004;1(5):33-6.
13. Kollef MH, Micek ST. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new community-acquired pathogen? *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(2):161-8.
<https://doi.org/10.1097/01.qco.0000216627.13445.e2>
14. Nergiz Ş, Atmaca S, Özekinci T, Tekin A. *Staphylococcus aureus* suşlarında 10 Yıl ara ile (2001-2011) fusidik asit direnci, *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012;32(6):1668-72.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2011-27892>
15. Özel Y, Büyükgöçmen KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı

- Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması, ANKEM Derg. 2017;31(2):41-7.
16. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a review, Pharmacotherapy. 2005;25(1):74-85. <https://doi.org/10.1592/phco.25.1.74.55620>
 17. Tünger O, Arisoy A, Kurutepe S, Akçali S, Ozbakkaloğlu B. In vitro susceptibility of Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococcus strains to fusidic acid, Int J Antimicrob Agents. 2001;18(5):445-7. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00433-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00433-2)
 18. Ünal S, Mert A, Ulusoy S. Fusidik asit ile, yeniden, www.infeksiyondunyasi.org. 24.10.2013
 19. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, Parlak M, Güdücüoğlu, Karahocagil MK. Hastane kökenli Staphylococcus aureus izolatlarında MLSB, Fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg. 2010;24(3):130-5.
 20. Yazgı H, Ertek M, Aktaş O. Investigation of fusidic acid susceptibility of Staphylococcus strains isolated from various clinical specimens, Journal of the Turkish Microbiological Society. 2003;33(1):12-5.
 21. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant Staphylococcus aureus isolated from 12 Hospitals in Turkey, Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014;16;13:44.
 22. Yiğit N, Aktaş AE, Al FD. Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların metisilin, fusidik asit ve mupirosin direnci, Türk Hij Den Biyol Derg. 2008;65(1):17-23.
 23. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, Kaya M, Akkaya O, Güzelant O, Kurtoğlu MG. 2009-2013 yılları arasında Konya eğitim ve araştırma hastanesinde kan kültüründen izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg. 2017;31(1):1-6.