

MUPIROSİNİN STAFİLOKOK SUŞLARINA İN-VİTRO ETKİSİ*

A.Demet KAYA, Sena KAPTANOĞLU, Nuri KİRAZ,
Erdal KAYA

ÖZET

Yaradan alınan muayene maddelerinden izole edilen, 78'i *S.aureus*, 24'ü koagülaz negatif stafilokok olan 102 stafilokok suşunun mupirosine duyarlılığı mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile incelenmiştir. *S.aureus* suşlarının 67'si (% 86), koagülaz negatif suşların 21'i (% 88) her iki yöntemle de mupirosine duyarlı bulunmuştur. Suşların metisiline duyarlı veya dirençli olması, hastane veya poliklinik suşu olması mupirosine duyarlılıklarında anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0.05$).

SUMMARY

In-vitro efficacy of mupirocin on staphylococci.

In-vitro efficacy of mupirocin was assessed on 102 strains of *Staphylococcus* (78 *S.aureus* and 24 coagulase-negative staphylococci) by microdilution and disk diffusion methods. Sixty-seven (86 %) of *S.aureus* and 21 (88 %) of coagulase-negative strains were found to be sensitive by both methods. No significant difference was observed in mupirocin sensitivity between methicillin-resistant and -sensitive or polyclinic and hospital strains ($p>0.05$).

GİRİŞ

Mupirosin (psödomonik asit) *Pseudomonas fluorescens* NCIB 10586'nın fermentasyon ürünü olarak ortaya çıkan antimikrobiyal bir ajandır. İlk kez 1887 yılında antimikrobiyal etkinliği bildirilen, 1971'de saflaştırılan, bakterinin major fermentasyon metaboliti olan psödomonik asit A (mupirosin)'nın antimikrobiyal aktivitesi minor fermentasyon metabolitleri olan psödomonik asit B, C ve D'den daha yüksektir. Mupirosin bakteriyel izolösil tRNA sentetazı inhibe ederek protein ve RNA sentezini engellemektedir. Yapısal olarak diğer antimikrobiyal ajanlardan farklı olan mupirosin oral ve parenteral yoldan kolay absorbe olmakta, ancak metabolik hızlı yıkım nedeniyle serumda uzun süre kalamadığından kullanımı topikal uygulama ile sınırlı kalmaktadır (12, 13).

Mupirosin stafilokok ve streptokok türlerine ve *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* gibi bazı Gram negatif bakterilere etkilidir. Gram negatif çomak ve anaerobik bakterilere etkisi daha düşük bulunmuştur. Son yıllarda antifungal aktivitesi de bildirilmektedir (2, 11).

* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp).
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

Mupirosinin topikal uygulanma ile *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcısı olan kişilerde eradikasyonu sağladığı ve yanık yaralarında infeksiyon etkeni olan metisiline dirençli stafilocoklara (MRSA) etkili olduğu bildirilmektedir (3, 5).

Çalışmamızda mupirosinin yaradan alınan muayene maddelerinden izole ettiğimiz hastane içi ve hastane dışı kaynaklı çeşitli stafilocok suşlarına in-vitro etkinliği araştırılmış, mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli kliniklerden gönderilen yaradan alınmış muayene maddelerinden rutin yöntemlerle izole edilen 102 stafilocok suşu ile çalışılmış, suşlar koagülaz pozitif (*S.aureus*) ve koagülaz negatif stafilocok olarak gruplanmıştır.

Mikrodilüsyon yönteminde, Mueller-Hinton buyyonu (Oxoid) içeren mikropleyt çukurlarında mupirosinin (lityum tuzu, Beecham Lab., Bristol) 16-0.015 µg/ml arasında ikişer kat azalan 11 dilüsyonu hazırlanmış, 12. çukura antibiyotik konmamıştır. Mikropleytlere, çukurlara 10⁵ cfu/ml bakteri ilavesini takiben 37°C'de 24 saat inkübe edilmiş, bu süre sonunda üreme görülmeyen en düşük konsantrasyon minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak kabul edilmiştir. MİK değerinin ≤2 µg/ml olması duyarlılık, ≥4 µg/ml olması direnç işareti olarak yorumlanmıştır (6).

Disk difüzyon yöntemi NCCLS'in önerdiği şekilde uygulanmış, 5 µg mupirosin içeren diskler (Oxoid) kullanılmış ve 14 mm veya daha geniş zon çapı duyarlılık işareti olarak değerlendirilmiştir (9).

BULGULAR

102 stafilocok suşunun 78'i *S.aureus*, 24'ü koagülaz negatif stafilocok olarak tanımlanmıştır.

Mikrodilüsyon yöntemiyle, mupirosinin bu suşlar için saptanan MİK'ları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mupirosinin stafilocok suşları için MİK değerleri.

	MİK değerleri (µg/ml)										
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	0.06	0.03	≤0.015
<i>S.aureus</i> (n: 78)	3	4	4	0	2	5	5	1	11	12	31
Koag.negatif stafilocok (n: 24)	0	1	2	0	1	2	0	2	2	4	10

Tablodaki değerlerden anlaşılacağı gibi, 78 *S.aureus* suşundan MİK ≤2 µg/ml olan 67'si (% 86) mupirosine duyarlı, MİK ≥4 µg/ml olan 11'i (% 14) dirençli bulunmuştur. Koagülaz negatif 24 stafilocok suşunun da 21'i (% 88) duyarlı, 3'ü (% 12) dirençli bulunmuştur. Sonuçlar mupirosine duyarlılık yönünden *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında fark olmadığını göstermiştir.

Disk difüzyon yöntemi mikrodilüsyon yöntemine tamamen uyan sonuçlar vermiş, iki yöntemle de aynı suşlar mupirosine duyarlı veya dirençli bulunmuşlardır.

Suşların mupirosine ve metisiline duyarlılıkları karşılaştırıldığında metisiline dirençli veya duyarlı süşlarda hemen aynı oranda (% 83-89) mupirosin duyarlılığı saptandığı, dolayısıyla metisilin direncinin mupirosine verilen cevabı değiştirmediği görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Metisilin ve mupirosin direnci ilişkisi.

	S.aureus Metisiline		Koagülaş negatif stafilokok Metisiline	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Mupirosin				
Duyarlı	47	20	16	5
Dirençli	7	4	2	1

Suşların hastane veya poliklinik (toplum) süşü olmasının mupirosin direnci ile bir ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 3). Toplam 24 poliklinik süşundan yalnız birinin, 78 hastane süşundan ise 13'ünün; poliklinik süşü olan 17 *S.aureus*'dan birinin, hastane süşü olan 51'inden ise 10'unun mupirosine dirençli olması farkı da, muhtemelen dirençli süş sayılarının azlığından, istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3. Mupirosin direncinin süşun kaynağı ile ilişkisi.

	S.aureus		Koagülaş negatif stafilokok	
	Hastane	Poliklinik '	Hastane	Poliklinik
Mupirosine				
Duyarlı	51	16	14	7
Dirençli	10	1	3	0

Dermatoloji Kliniğinin poliklinik ve servis hastalarından izole edilen 38 stafilokok süşunun 6'sı, Cerrahi Kliniğinde 23 süşun 6'sı, Ortopedi Kliniğinde 22 süşun 2'si mupirosine dirençli bulunmuş, İç Hastalıkları ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisine ait sekizer ve Nöroşürriye'ye ait 3 süşta mupirosine direnç saptanmamıştır. İstatistik olarak dirençli süşların kliniklere dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIşMA

Pseudomonas fluorescens'in *S.aureus*'a antagonistik etkisi olan bir madde oluşturduğunun anlaşılmasından kırksekiz sene sonra bu etkiden sorumlu olan psödomonik asit (mupirosin) tanımlanmıştır. Bu maddenin tüketime sunulduğu ilk yıllarda stafilokoklara etkili olduğu ve çapraz direncin de söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Mupirosin primer stafilokoksik yara infeksiyonlarının tedavisinde olduğu gibi, hastane personelinin *S.aureus* burun taşıyıcılığının eradikasyonu amacıyla topikal yoldan uygulandığında da başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (7, 8, 13).

Mupirosinin antimikrobiyal etkisini araştırmak için in-vitro ve in-vivo koşullarda birçok çalışma yapılmıştır. Evans ve Townsend (5) 219 MRSA süşunun tümünde

mupirosinin etkili olduğunu, MİK sınırlarının ise 0.04-0.32 µg/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Casewell ve Hill (2) ise 750 *S.aureus* izolatının mupirosine duyarlılığını agar da ve buyyonda dilüsyon metodları ile belirlemişler ve 0.015-0.06 µg/ml arasında değişen MİK değerleri ile tüm suşlarda duyarlılık elde etmişlerdir. Witte ve Klare (15) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 373'ü *S.aureus* ve 27'si koagülaz negatif stafilokok olmak üzere toplam 400 izolatın mupirosine duyarlılıkları araştırılmış ve MİK sınırları 0.032-0.25 µg/ml arasında bulunarak, direnç gözlenmemiştir. Bu in-vitro çalışmaların yanısıra Boon ve ark. (1) in-vivo koşullarda mupirosinin etkinliğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda 102 stafilokok suşunun in-vitro koşullarda mupirosine duyarlılıkları disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırılmıştır. Bu iki yöntem arasında, Fuchs ve ark. (6)'nın belirttiği gibi, çalışmamızda da korelasyon bulunmuştur. Elde edilen MİK değeri 2 µg/ml'nin altında olan tüm suşlarda disk difüzyon yönteminde disk çevresindeki inhibisyon zonu 14 mm'den fazla bulunmuştur. Mikrodilüsyon yönteminde 4 µg/ml ve üzerindeki değerler bulunarak dirençli olduğu belirlenen tüm suşlarda ise zon çapı 14 mm'nin altında olmuştur.

İncelediğimiz 78 *S.aureus* suşundan 67 (% 86)'sinin, 24 koagülaz negatif stafilokok suşundan 21 (% 88)'inin mupirosine duyarlı bulunmuş olması diğer çalışma sonuçları ile uyumludur, ancak bu suşlarda direnç varlığı da söz konusudur. Metisilin direnci olan ve olmayan stafilokok suşları arasında mupirosine duyarlılık açısından bir fark gözlenmemiştir (p>0.05).

Mupirosinin stafilokoklara karşı etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmaların çoğunda direnç varlığı bildirilmeyenken, ilk kez 1987'de mupirosin direnci ve bunun aktarılabilen bir plazmid ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). 1990 yılında Cookson ve ark. (4) mupirosine dirençli *S.aureus* oranını % 0.3 olarak bildirmişlerdir. Wise ve Johnson (14) ise, Rahman ve ark. (10) gibi deri hastalıkları ile ilgili bir hastanede mupirosin direncini ortaya koymuşlardır. Mupirosine dirençli suşların izole edildiği hasta gruplarının dermatoloji kliniklerinde uzun süre tedavi gören kişiler olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda mupirosine dirençli suşların dağılımı incelendiğinde izolatların biri dermatoloji polikliniğinden, diğerleri ise cerrahi, dermatoloji ve ortopedi servislerinden gönderilen muayene maddelerinden izole edilmiştir. Ayrıca, istatistiki olarak anlamlı bulunmasa da, çalışmamızda mupirosine dirençli izolatların çoğunun hastane kaynaklı oluşu plazmid aktarımı ile dirençli kökenlerin artabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır.

Sonuç olarak, yaradan alınan muayene maddelerinden izole edilen stafilokoklara karşı topikal olarak kullanılan mupirosinin etkinliğinin yüksek olduğu saptanmış, ancak dirençli suşların artmakta olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle hastane ortamında, mupirosinin uzun süreli ve sık kullanılmamasının, MRSA eradikasyonunda en önemli silahlardan biri olan bu ilaca direnç gelişimini engelleme açısından yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Boon R J, Beale A S, Sutherland R: Efficacy of topical mupirocin against an experimental *Staphylococcus aureus* surgical wound infection, *J Antimicrob Chemother* 16: 519 (1985).
- 2- Casewell M W, Hill R L R: In vitro activity of mupirocin ('pseudomonic acid') against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 15: 523 (1985).
- 3- Casewell M W, Hill R L R: Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin (pseudomonic acid)-a controlled trial, *J Antimicrob Chemother* 17: 365 (1986).

- 4- Cookson B D, Lacey R W, Noble W C, Reeves D S, Wise K, Redhead R J: Mupirocin resistant *Staphylococcus aureus*, *Lancet ii*: 1095 (1990).
- 5- Evans L H, Townsend D E: Mupirocin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Med J Australia* 145: 55 (1986).
- 6- Fuchs P C, Jones R N, Barry A L: Interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of mupirocin, a topical antibiotic, *J Clin Microbiol* 28: 608 (1990).
- 7- Gorbach S L, Bartlett J G, Blacklow N R: *Infectious Diseases*, W B Saunders Co, Pennsylvania (1992).
- 8- Hirschmann J V: Topical antibiotics in dermatology, *Arch Dermatol* 124: 161 (1988).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 4th ed, M2-T4, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1988).
- 10- Rahman M, Noble W C, Cookson B: Mupirocin resistant *Staphylococcus aureus*, *Lancet ii*: 377 (1987).
- 11- Rode H, De Wet P M, Millar A J W, Cywes S: Efficacy of mupirocin in cutaneous candidiasis, *Lancet* 338: 578 (1991).
- 12- Sutherland R, Boon R J, Griffin K E, Masters P J, Slocomb B: Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use, *Antimicrob Agents Chemother* 27: 495 (1985).
- 13- Ward A, Campoli-Richards D M: Mupirocin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 32: 425 (1986).
- 14- Wise R, Johnson J: Mupirocin resistance, *Lancet* 338: 578 (1991).
- 15- Witte W, Klare I: Sensitivity to mupirocin of staphylococci isolated from colonized or infected patients in Germany, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12: 476 (1993).