

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ FUSİDİK ASİT VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

SUSCEPTIBILITY OF CLINICAL ISOLATES OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TO FUSIDIC ACID AND VARIOUS ANTIBIOTICS

Bülent BAYSAL İnci TUNCER Berna ERAYMAN Uğur ARSLAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Anahtar Sözcükler: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *in vitro* antibiyotik duyarlılığı, fusidik asit, disk difüzyon yöntemi

Key Words: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *in vitro* antibiotic susceptibility, fusidic acid, disk diffusion method

ÖZET

Son yıllarda *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarında kullanılan birçok antibiyotiğe direncin gözlenmesi tedavide sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışmada, laboratuvarda izole edilen *S.aureus* suşlarının, metisiline dirence göre sınıflandırıldıktan sonra, fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Toplam 215 *S. aureus* suşununun 144'ü (%67) metisiline duyarlı, 71'i (%33) metisiline dirençli bulunmuştur. Bütün *S. aureus* suşlarının vankomisine duyarlı oldukları saptanmıştır. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında fusidik asit, sefadroksil ve sefuroksim aksetile %97.2, ampisilin/sulbaktama %96.5, eritromisine %94.4 oranında duyarlılık bulunmuştur. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarında ise fusidik asite %88.7, eritromisine %40.8, sefadroksil ve ampisilin/sulbaktama %31 ve sefuroksim aksetile %25.3 duyarlılık gözlenmiştir. Sonuç olarak; hem MRSA hem de MSSA suşlarında fusidik aside duyarlılık oranlarının yüksek bulunması ile, stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde bu ilacın uygun bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

In recent years high resistance to antibiotics used for *Staphylococcus aureus* infections causes problems in therapy. The purpose of the study was to determine the susceptibility of *S. aureus* strains to fusidic acid and various antibiotics by disk diffusion method. Of the total 215 *S. aureus* strains 144 (67%) were found methicillin-sensitive and 71 (33%) methicillin-resistant. All of the *S. aureus* strains were susceptible to vancomycin. The sensitivity rates of methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) isolates were 97.2% for fusidic acid, cefadroxil and cefuroxime axetil; 96.5% for ampicillin/sulbactam and 94.4% for erythromycin. On the other hand, for methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) strains sensitivity rates were 88.7% for fusidic acid, 40.8% for erythromycin, 31% for cefadroxil and ampicillin/sulbactam and 25.3% for cefuroxime axetil. The high sensitivity of *S. aureus* strains to fusidic acid indicates that fusidic acid is a good alternative for the treatment of staphylococcal infections.

GİRİŞ

Günümüzde *Staphylococcus aureus*'lar hem hastane kaynaklı hem de toplumdaki kazanılmış infeksiyonların en sık kaynağıdır. Stafilocoklar, halen yaygın olarak karşılaşılan deri ve yumuşak doku infeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, infektif endokardit, bakteriyemi, meninjit, ürogenital sistem infeksiyonları, kateter ve tıbbi aygıt infeksiyonlarına neden olmaktadır. Yine son yıllarda stafilocoklar, hastane infeksiyonları etkenleri arasında ilk sırada yer almaya başlamışlardır (1, 2).

Dünyada 1962 yılında kullanıma giren fusidik asit, *Fusidium coccineum*'dan izole edilmiş steroid benzeri fusidinaz grubu bir antibiyotiktir. Kimyasal yapısı sefalosporin P1 ve helvolik asitle ilişkilidir. Fusidik asit bakteri protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel aktivite gösterir (3). Özellikle metisiline dirençli stafilocoklar başta olmak üzere birçok Gram-pozitif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir (4, 5). *Clostridium difficile*'ye karşı *in vitro* olarak oldukça etkilidir ve antibiyotik ishallerinde vankomisin ve metranidazol alternatifi olarak kullanılabilir (6). Ayrıca ilacın bakteri infeksiyonlarının tedavisinde dokulara penetrasyonu iyidir. Kemik doku, sinoviyal sıvı, kalp dokusu ve bronşiyal sekresyonda tedavi edici düzeylerde bulunur (3, 5, 7). Bununla birlikte fusidik asitin santral sinir sistemine penetrasyonu konusunda bilgiler sınırlıdır (8).

Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direncinin ortaya çıkışı ve diğer bazı antibiyotiklere direnci de beraberinde getirmesi, bu mikro-organizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisini ve kontrolünü güçleştirmektedir (2). Bu gelişme alternatif antibiyotik arayışına neden olmuş ve stafilocoklara karşı glikopeptitler kadar eski olan fusidik asit kullanımını artırmıştır (9). Pek çok ülkede fusidik asit ve tuzları stafilocok infeksiyonlarında diğer ilaçlarla birlikte kombinasyon halinde kullanılmaktadır (10).

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus*'ların Türkiye'de son yıllarda sıkça kullanılan fusidik asit ve diğer bazı antibiyotiklere direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2000-2001 yıllarında, değişik klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşları çalışmaya alındı. Tüm suşlar koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile tanımlanıldı (1). Toplam 215 *S. aureus* suşunun vankomisin, fusidik asit, ampisilin/sulbaktam, eritromisin, sefadroksil ve sefuroksim aksetile duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterleri dikkate alınarak *in vitro* disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı (11). Metisilin direnci %4

NaCl eklenen Mueller-Hinton besiyerinde 1 µg oksasilin içeren diskler kullanılarak saptandı. Fusidik asit için 10 µg'lık disk ile ≥22 mm duyarlı, ≤15 mm dirençli kabul edildi. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

Metisiline direnci belirlenen stafilocok suşlarının fusidik aside olan duyarlılıkları Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 215 *S. aureus* suşunun 144'ü (%67) metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 71'i (%33) metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak bulunmuş (Tablo 1) ve MSSA ve MRSA suşlarında vankomisine direnç saptanmamıştır. Bu suşların fusidik asit ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir.

Suşların fusidik aside duyarlılığı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0.15$) (Tablo 4).

Tablo 1. İzole edilen toplam 215 *S. aureus* suşunun *in vitro* metisilin direnci

Metisilin direnci	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Oksasilin diski (1 µg)	144	(67)	71	(33)

Tablo 2. Toplam 144 MSSA suşunun fusidik asit ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Fusidik asit	140	97.2	4	2.8
Sefadroksil	140	97.2	4	2.8
Sefuroksim aksetil	140	97.2	4	2.8
Ampisilin/Sulbaktam	139	96.5	5	3.5
Eritromisin	136	94.4	8	5.6
Vankomisin	144	100	-	0

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

Tablo 3. Toplam 71 MRSA suşunun fusidik asit ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Fusidik asit	63	88.7	8	11.3
Eritromisin	29	40.8	42	59.2
Sefadroksil	22	31	49	69
Ampisilin/Sulbaktam	22	31	49	69
Sefuroksim aksetil	18	25.3	53	74.7
Vankomisin	71	100	-	0

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*

Tablo 4. MSSA ve MRSA suşlarının fusidik asit duyarlılığının istatistik değeri

	MSSA (n=144)		MRSA (n=71)		p
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	
Fusidik asit	140 (97.2)	4 (2.8)	63 (88.7)	8 (11.3)	0.015

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*

TARTIŞMA

Özellikle *S. aureus*'lar bakteriyemi ve hastane infeksiyonlarında önemli etkenlerdendir. Ancak bu bakterinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok antibiyotiğe direnç göstermesi önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, stafilokoklara karşı oluşan dirençde alternatif antibiyotiklerin denenmesi gereği doğmuştur. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin ortaya çıkışı bu mikro-organizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde güçlükleri de beraberinde getirmiştir. Metisiline dirençli stafilokoklar beta-laktam antibiyotiklere ve bunun dışında birçok antibiyotiğe de direnç gösterirler (1, 2, 11, 12).

Staphylococcus aureus suşlarının metisiline direncinin belirlenmesi amacıyla Türkiye'de yapılan araştırmalar çok sayıda olup, direnç oranları merkezlere ve yöntemlere göre çeşitlilik göstermektedir. Şöyleki; Razlıgı ve Derbentli (13) disk difüzyon yöntemi ile metisiline direnci %27.5, Öztürk ve ark. (14) %33, Birengel ve ark. (15) %27.8, Karabiber ve ark. (16) %13 oranında bildirmişlerdir. Koç ve ark. (12) metisiline direnci %43, Vardar-Ünlü ve ark. (9) %62 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada; izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %33 olarak bulunmuştur ve diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Metisiline dirençli *S. aureus* suşları tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere de dirençlidir; bu ise infeksiyonların tedavi ve kontrolünü zorlaştırmaktadır (11, 17). Ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olan vankomisin glikopeptit grubu antibiyotiktir (2). Son zamanlarda MRSA suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda glikopeptit intermediate (GISA) kökenlerden söz edilmektedir (18). Ancak Türkiye'de henüz vankomisine dirençli stafilokok rapor edilmemiştir (19). Sadece Öngen ve ark. (10) çalışmalarında vankomisine dirençli suş saptamasalar da zon çaplarının önceki yıllara göre giderek azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmada gerek MSSA gerekse MRSA suşlarının tümü vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Fusidik asit bakteri protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel aktivite gösterir (20). Metisiline dirençli *S. aureus*

suşları fusidik aside de dirençli olabilmektedir (3). Ancak fusidik asit ile diğer antibiyotikler arasında intrinsek çapraz direncin olmadığı ve bu nedenle MRSA suşlarının genellikle fusidik asite duyarlı olduğu belirtilmektedir (3). Toma ve Barriault (21) disk difüzyon yöntemiyle yaptıkları fusidik asit ile ilgili çalışmalarında *S. aureus* kökenlerinde %0.7, koagülaz negatif stafilokoklarda %2.5 oranında duyarlılık saptamışlardır. Fusidik asit 1998'den beri Türkiye'de ağız yolundan kullanılmaktadır ve değişik oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir (9). Öngen ve ark. (10) MSSA suşlarında fusidik asite direnci %3, MRSA suşlarında ise %5 olarak bulmuşlardır. Vardar-Ünlü ve ark. (9) kan kültürlerinden izole ettikleri MSSA ve MRSA suşlarında fusidik asite direnci sırasıyla %6.3 ve %3.8 oranında saptamışlardır. Hoşgör ve ark. (22) çalışmalarında, hem MRSA hem de MSSA suşlarının fusidik aside direncini %2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, fusidik asit direnç oranını MSSA suşlarında %2.8 ve MRSA suşlarında %11.3 olarak saptanmıştır. Fusidik aside duyarlılığın hem MSSA hem de MRSA suşlarında yüksek bulunması diğer çalışmalarla uyumludur.

Değerli ve ark. (23) metisiline duyarlı stafilokok suşlarında sefalosporin grubu antibiyotik olan safazoline direnci %3 olarak bulmuşlardır. Birengel ve ark. (15) çalışmalarında, metisiline duyarlı stafilokoklarda sefaleksine duyarlılığı %90, sefuroksime ise %94.7, metisiline dirençli stafilokoklarda sefaleksine %33.3, sefuroksime %16 duyarlılık bulmuşlardır. Öztürk ve ark. (14) ise MSSA kökenlerinin sefazoline direncini %12, MRSA suşlarında ise %54 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, MSSA suşlarında sefadroksil ve sefuroksim aksetile duyarlılık %97.2 oranında gözlenmiştir.

Stafilokokların eritromisine direnci incelendiğinde Öztürk ve ark. (14) MSSA suşlarında direnci %13, MRSA suşlarında ise %50 olarak bildirmişlerdir. Birengel ve ark. (15) çalışmalarında, eritromisine duyarlılığı MSSA suşlarında %79, MRSA suşlarında ise %36.5 olarak saptamışlardır. Öngen ve ark. (10) eritromisine direnci MSSA suşlarında %57, MRSA suşlarında ise %79 olarak bulmuşlardır. Gedik ve ark. (24) ise MRSA suşlarında eritromisine direnci %74 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada toplam 144 metisilin duyarlı stafilokok suşunun eritromisine duyarlılığı %94.4 olarak saptanmıştır. Toplam 71 metisilin dirençli stafilokok suşunun ise eritromisine duyarlılığı %40.8 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları diğer araştırmacıların sonuçları ile karşılaştırılarak irdelendiğinde, MRSA ve MSSA suşlarının tamamında vankomisine direnç görülmemiştir. Fusidik aside ise MSSA suşlarında %2.8 ve MRSA suşlarında %11.3 oranında direnç saptanmıştır.

Metisiline dirençli stafilokok suşlarının beta-laktam antibiyotiklere *in vitro* koşullarda duyarlı olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (14-16, 25). Ancak metisiline dirençli stafilokok suşlarının *in vitro* koşullarda tüm beta-laktam antibiyotiklere duyarlı görülse bile gerçekte dirençli olmaları nedeni ile tedavide önerilmemektedirler (1). Bu

durum, tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada fusidik asidin etkinliğinin hem metisilin duyarlı hem de metisilin dirençli stafilokoklarda yüksek olması nedeniyle, stafilokokların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif ilaç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. **Waldvogel FA.** *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: CV, A Harcourt Health Sciences Co, **2000**: 2069.
2. **Çetinkaya Y, Ünal S.** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* **1996**; **3** (Ek): 3-16.
3. **Verbist L.** The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* **1990**; **2G** (Suppl): 1-5.
4. **Mandell LA.** Fusidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: CV, A Harcourt Health Sciences Co, **2000**: 306.
5. **Vaillant L, Machet L, Taburet AM, Sorensen H, Lorette G.** Levels of fusidic acid in skin blister fluid and serum after repeated administration of two dosages (250 and 500 mg). *Br J Dermatol* **1992**; **126**: 591-5.
6. **Cronberg S, Castor B, Thoren A.** Fusidic acid for the treatment of antibiotic-associated colitis induced by *Clostridium difficile*. *Infection* **1984**; **12**: 276-9.
7. **Sattar MA, Barrett SP, Cawley MID.** Concentrations of some antibiotics in synovial fluid after oral administration, with special reference to antistaphylococcal activity. *Ann Rheum Dis* **1983**; **42**: 67-74.
8. **Mindermann Th, Zimmerli W, Rajacic Z, Gratzl O.** Penetration of fusidic acid into human brain tissue and cerebrospinal fluid. *Acta Neurochir (Wien)* **1993**; **121**: 12-4.
9. **Vardar-Ünlü G, Ünlü M, Şahin A.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında fusidik asite direnç. *ANKEM Derg* **2001**; **15**: 88-92.
10. **Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K.** Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. *ANKEM Derg* **2000**; **14**: 36-8.
11. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Eighth Informational Supplement. NCCLS Document: M100-S8. Villanova, PA: NCCLS, **1998**.
12. **Koç NA, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B.** *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **1996**; **10**: 433-7.
13. **Razlıghı RA, Derbentli Ş.** *Staphylococcus aureus* suşlarındaki metisilin direncinin belirlenmesinde mikrodifüzyon, disk difüzyon ve agar tarama yöntemlerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **1994**; **8**: 62-8.
14. **Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G.** Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen stafilokokların antimikrobik maddelere duyarlılığı. *ANKEM Derg* **1996**; **10**: 48-51.
15. **Birengel S, Kurt H, Boşça A, Balık İ, Tekeli E.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* **1994**; **8**: 121-5.
16. **Karabiber N, Emekdaş G, Türet S.** Klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarında vankomisin, metisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanat duyarlılığı. *ANKEM Derg* **1993**; **7**: 27-30.
17. **Öğünç D, Çolak D, Saygan MB, Gökay S ve ark.** Kandan izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin etkinliği. *ANKEM Derg* **1999**; **13**: 479-84.
18. **Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al.** Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* **1999**; **340**: 493-501.
19. **Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Saniç A, Leblebicioğlu H.** Stafilokok suşlarının vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **1998**; **12**: 77-80.
20. **Shanson DC.** Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* **1990**; **25** (Suppl B): 15-21.
21. **Toma E, Barriault D.** Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci. *J Clin Microbiol* **1995**; **33**: 1712-5.
22. **Hoşgör M, Ermertcan Ş, Eraç B, Coşar G.** Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin fusidik aside *in vitro* duyarlılığı. *İnfek Derg* **2000**; **14**: 95-7.
23. **Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S.** Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* **2000**; **14**: 87-90.
24. **Gedik H, Benzonana N, Taşer B, Ersöz G, Özer S.** Homojen MRSA suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* **1997**; **11**: 457-60.
25. **Şimşek Yavuz S, Kocagöz S, Göktaş P, Ünal S.** Hastane infeksiyonu etkeni olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının "Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction (AP-PCR)" yöntemi ile epidemiyolojik incelenmesi. *Flora* **2001**; **6**: 231-9.