

Çeşitli Hastanelerde İzole Edilen Stafilocok Suşlarının Fusidik Asit ve Sık Kullanılan Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Belgin ALTUN(*), Sesin KOCAGÖZ(*), Gülşen HAŞÇELİK(**), Ömrüm UZUN (*),
Murat AKOVA(*), Serhat ÜNAL(*)

(*)Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Enfeksiyon Ünitesi, Ankara.

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Stafilokoklar yüksek oranda morbidite, mortalite ve tedavisi güç enfeksiyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkmaya başlayan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'ların (MRSA) sayısının artması nosokomiyal enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaratmaktadır. Bu çalışmada Türkiye'de bulunan 28 farklı merkezden izole edilmiş olan toplam 436 stafilocok suşunun metisilin, fusidik asit, ofloksasin, eritromisin, sulbaktam/ ampicilin (SAM) ve trimetoprim/sulfametaksazole (TMP/SMX) duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Suşların 322'si (%74) *S. aureus*, 114'ü (%26)'ü koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak tiplendirilmiştir. Tüm izolatların 262(%60)'si metisiline dirençli, 174(%40)'ü ise duyarlı bulunmuştur. *S. aureus*'larda ofloksasin direnci %63, SAM direnci %74, KNS'larda ise TMP/SMX direnci %52 olarak saptanmıştır. Fusidik aside direnç oranı MRSA suşlarında %3, metisiline dirençli KNS (MRKNS) suşlarında %13 olarak saptanmıştır; metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve metisiline duyarlı KNS (MSKN) suşları içinde fusidik aside dirençli suşa rastlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fusidik asit, stafilocok, direnç

SUMMARY

Susceptibilities to Fusidic Acid and Frequently Used Antibiotics of *Staphylococcus* Strains Isolated in Various Hospitals

Staphylococci cause difficult-to-treat infections with a substantial morbidity and mortality. The recent increase in the prevalence of methicillin resistant staphylococci (MRSA) have led to serious problems in the treatment of nosocomial infections. In this study, susceptibilities of 436 staphylococcal isolates from 28 different centers in Turkey against methicillin, fusidic acid, ofloxacin, erythromycin, ampicillin /sulbactam (SAM) and trimethoprim /sulfamethoxazole (TMP/SMX) were tested by using disc diffusion technique. Three hundred twenty-two (74%) isolates were identified as *S.aureus*, and 114(26%) as coagulase negative staphylococci (CNS). Of all the isolates, 262 (60%) were resistant to methicillin. A higher percentage of *S. aureus* isolates were resistant to ofloxacin(63%) and SAM (74%) compared to CNS, whereas CNS showed a higher resistance rate to TMP/SMX (52%). 3 % of the MRSA and 13 % of the methicillin resistant KNS (MRKNS) strains were found to be resistant to fusidic acid, whereas no resistant strain to fusidic acid was found among methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) and methicillin sensitive CNS (MSCNS) strains.

Keywords: Fusidic acid, staphylococci, resistance

GİRİŞ

Metisiline dirençli stafilocok suşları dünyanın birçok yerinde önemli enfeksiyon etkenidir. Metisilin direncinin artması hastanelerde epidemiyolojik ve klinik problemlere neden olmuş ve bu direnç artışı stafilocok enfeksiyonlarının tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinimi arttırmıştır.

Fusidik asitin oral formu ülkemizde yaklaşık 3 senedir piyasada olan antistafilokokal etkili bir antibiyotik olup *Fusidium coccineum* mantarından elde edilmiş ve stero-

id benzeri bir yapıdadır. Fusidik asit genellikle bakteriyostatik etkili olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilir. Antibakteriyal etkisini protein sentezini inhibe ederek gösterir (2). Translasyon aşamasında yer alan elangasyon faktör G (EF-G) ile trans-lasyonda enerji sağlayan guanozin trifosfatla (GTP) stabil bir kompleks oluşturur. Fusidik asit-EF-G-GDP ribozom kompleksi elangasyon zincirini bloke eder, P bölgesinden peptidil-tRNA ayrılır (3). Fusidik asite direnç kromozomal mutasyonlar ya da plazmid aracılığı ile gelişir. Fusidik asit 1962 yılından beri stafilocok

infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (4,5). Fusidik asitin, özellikle metisilin dirençli Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis suşlarına etkin olduğu düşünülmektedir (2).

Bu çalışmada 28 farklı hastaneden gönderilmiş olan 436 adet stafilococcus suşunun metisilin direnci belirlenmiş, disk

diffüzyon testi ile fusidik asit, ofloksasin, eritromisin, SAM ve TMP/SMX'e duyarlılıkları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye'nin değişik bölgelerinde bulunan 28 farklı hastaneden gönderilmiş olan 436 adet stafilococcus suşu incelenmiştir. Bunların örneklere göre dağılımı Tablo 1'de, merkezlere göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Stafilococcus izolatlarının dağılımı

Örnek	MRSA* (n=202)	MSSA* (n=120)	MRKNS* (n=60)	MSRNS* (n=54)
Kan	69	12	26	8
Cilt ve Yumuşak Doku örnekleri	87	61	14	19
Üst solunum yolu Örnekleri	10	22	0	6
Alt solunum yolu örnekleri	4	7	2	2
İdrar	12	4	7	9
BOS	2	0	0	1
Genital salgı örnekleri	1	5	4	5
Abdominal aspirat	1	2	1	0
Kayıp olmayanlar	16	7	6	4

MRSA*=Metisilin dirençli Staphylococcus aureus, MSSA*= Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus, MRKNS*= Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilococcus, MSRNS*=Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilococcus.

Tablo2: Stafilococcus suşlarının merkezlere göre dağılımı

Merkezlere	MRSA (n=202)	MSSA (n=120)	MRKNS (n=60)	MSRNS (n=54)
Akdeniz ÜTF	0	10	0	1
Anadolu ÜTF	3	3	1	3
AÜ. İbni Sina	4	14	2	3
Cumhuriyet ÜTF	6	1	0	0
Çukurova ÜTF	1	2	0	0
Dicle ÜTF	3	0	1	1
Dokuz Eylül ÜTF	2	0	0	0
Erciyes ÜTF	10	9	0	4
Gata Haydarpaşa	4	0	2	0
Gata mikrobiyoloji	1	0	0	0
Gazi ÜTF	3	7	3	6
Gaziantep ÜTF	1	0	0	1
Hacettepe Çocuk H	1	0	2	0
Hacettepe ÜTF	69	9	26	2
Haseki Hast.	0	0	0	1
Haydarpaşa Numune	25	2	2	0
İstanbul ÜTF	9	7	1	3
Karadeniz Teknik ÜTF	6	13	4	5
Kartal Devlet H	3	11	1	7
Marmara ÜTF	3	2	2	2
Ondokuz Mayıs ÜTF	3	3	3	5
Refik Saydam Hıfzısıhha	2	2	0	2
Selçuk ÜTF	0	1	0	0
SSK Dışkapı H.	2	1	2	0
Taksim H.	2	8	2	5
Trakya ÜTF	25	3	3	0
Türkiye Yüksek İhtisas	2	8	0	2
Uludağ ÜTF	3	3	0	0
Merkezi bilinmeyen	9	1	3	1

Suşların, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'larına uyularak Kirby-Bauer Disk diffüzyon yöntemi ile fusidik asit, metisilin, ofloksasin, eritromisin, sulbaktam/ ampicilin (SAM) ve trimetoprim/sulfametaksazole (TMP/SMX) duyarlılıkları incelenmiştir. Direkt olarak koloniden süspans edilen suşlar 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlandıktan sonra metisilin direnci için %4 oranında tuz içeren Mueller-Hinton agara, diğer antibiyotikler için ise Mueller-Hinton agara eküvyonla yayılmıştır. Diskler yerleştirildikten sonra besiyerleri 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Oluşan inhibisyon zonları cetvel ile ölçülerek kaydedilmiş ve değerlendirme NCCLS'in ve Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram komitesinin Tablo 3'de önerdiği standartlara uygun olarak yapılmıştır (6,7). Çalışmada kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşları kullanılmıştır.

Tablo 3: NCCLS standartları

Antibiyotikler	Disk içeriği (mg/ml)	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Fusidik Asit	10	≥21		≤15
Eritromisin	15	≥23	14-22	≤13
Ofloksasin	5	≥16	13-15	≤12
TMP/SMX	25	≥16	11-15	≤10
SAM	20	≥15	12-14	≤11
Oksasilin	1	≥13	11-12	≤10
Metisilin	5	≥14	10-13	≤9

SONUÇ

Tüm suşların 262(%60)'ı metisiline dirençli, 174(%40)'ı ise duyarlı bulunmuştur. Metisiline dirençli suşların 202 (%46)'sı *S. aureus* (MRSA), 60 (%14)'ü KNS (MRKNS); metisiline duyarlı suşların 120 (%28)'i *S. aureus* (MSSA), 54 (%12)'si ise KNS (MSKNS) olarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Stafilokok suşlarının genel direnç yüzdeleri

Antibiyotikler	MRSA (n:202)	MSSA (n:120)	MRKNS (n:60)	MSKNS (n:54)
Fusidik Asit	%3	%0	%13	%0
Eritromisin	%53	%6	%45	%9
Ofloksasin	%63	%3	%45	%0
TMP/SMX	%10	%3	%52	%6
SAM	%74	%2	%42	%0

İncelenen tüm suşlar koloni morfolojileri, Gram boyama, katalaz, koagülaz özelliklerine bakılarak tiplendirilmiştir. Dört yüz otuzaltı suşun 322'si koagülaz pozitif, 114'si ise koagülaz negatif olup hepsi hastane kökenli izolatlar idi. Koagülaz deneyi fizyolojik tuzlu su ile 1:5 oranında sulandırılmış tavşan plazmasıyla tüpte yapılmış ve pıhtı oluşumu 1, 2, 4, 8 ve 24 saat sonra incelenmiştir (8).

Çalışmamızda TMP/SMX ve fusidik aside direnç yüzdesi KNS'larda *S. aureus*'lara oranla daha yüksek, ofloksasin ve SAM direnci *S. aureus*'larda KNS'lara göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Belirli stafilokok türleri ise infeksiyonlarda etyolojik ajan olarak sıklıkla izole edilmektedirler (çoğunlukla *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* gibi) (1). Metisilin dirençli stafilokokların etken olduğu nozokomiyal infeksiyonlar ciddi sorunlara neden olmaktadır. Bu dirençteki artış bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklerin kullanılmasını gündeme getirmektedir. Vankomisin stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan etkin bir glikopeptiddir. Fakat son yıllarda vankomisine dirençli Gram pozitif bakteriler bildirilmektedir. Fusidik asit 1962'den beri kullanımda olan steroidlere benzer yapıda bir antibiyotik olup ülkemizde oral formunun kullanıma girmesi yenidir. Fusidik asit vankomisine iyi bir alternatif olarak gözükmektedir. Yapılan çalışmalar da fusidik asitin güçlü antistafilokok etkisini doğrulamaktadır (9,10,11). Fusidik asite direnç in vitro olarak *S. aureus*'larda geliştirilebilmektedir (12). Bu nedenle stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde tek başına uygulanımı tartışmalıdır. Parris ve ark. (13) oral ko-trimaksazol ve topikal fusidik asit tedavisinin, nazal MRSA taşıyıcılığının eradikasyonunda oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca fusidik asit ve penisilin kombinasyonunun MRSA'lara karşı sinerjistik olduğu bildirilmiştir (11,12).

Çalışmamızda kullandığımız antibiyotikler arasında metisilin dirençli stafilokoklara karşı en yüksek aktiviteyi fusidik asitle saptanmıştır. Toma ve ark. (9) da fusidik asitin yüksek stafilokokal aktivitesini aynı

şekilde saptamışlardır.

MRKNS'larla kıyaslandığında fusidik asit ve TMP/SMX'e karşı direnç oranı MRSA suşlarında daha düşük olarak bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da çalışmalarda fusidik aside direnç oranının S. aureus suşlarına göre KNS'larda daha yüksek olarak bulunmuştur (14,15). SAM, ofloksasin ve eritromisine dirençli suşların oranı, fusidik asit ve TMP/SMX'e dirençli-lerinkinden daha yüksek olarak saptanmıştır. Scheel ve ark. (10), S. aureus suşları ile 1988-1993 yılları arasında yaptıkları çalışmada fusidik aside direnç oranını oldukça düşük olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada, KNS'larda da incelenen antibiyotikler arasında en yüksek aktivite fusidik asit için belirlenmiştir, ama dirençli suşların oranı MRSA suşları ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun nedeni incelenen suşlar arasında S. saprophyticus'ların sayısının fazla olması olabilir. Çünkü S. saprophyticus suşlarının fusidik aside intrinsik olarak dirençli olduğu bilinmektedir (16).

Sonuç olarak fusidik asit , 32 yıldır kullanımda olmasına rağmen direnç oranının düşük olması nedeniyle metisilin dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. Hastane infeksiyonlarının artması, uygunsuz antibiyotik kullanımı çoğul dirençli bakteri popülasyonunu arttırmaktadır. Tedavi planlanırken direnç oranları göz önüne alınmalıdır. Stafilocoklara karşı in vitro olarak etkinliğini saptadığımız fusidik asitin, metisilin dirençli stafilocok infeksiyonlarının empirik tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1-Kloos WE, Bannerman TL: Staphylococcus and Micrococcus. "Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover RH (eds): Manual of Clinical Microbiology", p282, 6th ed, American Society for Microbiology, Washington DC, (1995).

2-Mandell LA: Fusidic Acid. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases", p278, 4th ed, Churchill Livingstone Inc (1995).

3-Greenwood D: Modes of action. "O'Grady F, Lambert HP, FinchRG, Greenwood D (eds): Antibiotic and Chemotherapy", p10, 6th ed, Churchill Livingstone (1997)

4-Reeves DS: The pharmacokinetics of fusidic acid. J Antimicrob Chemother 20:467 (1987).

5-MacGowan AP, Grieg MA, Andrews JM, Reeves DS, Wise R: Pharmacokinetics and tolerance of a new film-coated tablet of sodium fusidate administered as a single oral dose to healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 23:409 (1989).

6- NCCLS: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 6th ed. Approved Standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, (1999).

7- Comit de LAntibiogramme de la Socit Française de Microbiologie. Communiqué 1996: Path Biol 44: 1 (1996).

8-Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik tanı, s.452, 1.Baskı, Barış yayınları, Fakülteler kitabevi, İzmir (1992).

9-Toma E, Barriault D: Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram positive cocci. J Clin Microbiol 33:1712 (1995).

10-Scheel O, Lyon DJ, Rosdahl VT, Adeyemi-Doro FAB, Ling TKW, Cheng AFB: In vitro susceptibility of isolates of methicillin resistant Staphylococcus aureus 1988-1993. J Antimicrob Chemother 37:243 (1996).

11-Guenther SH, Wenzel RP: In vitro activities of teichomycin, fusidic acid, flucloxacillin, fosfomicin and vancomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 26:268 (1984).

12-Greenwood D. Fusidanes. "O'Grady F, Lambert HP, FinchRG, Greenwood D (eds): Antibiotic and Chemotherapy", p360, 6th ed, Churchill Livingstone (1997).

13-Parras F, Guerrero MDC, Bouza E, Jose Blazquez M, Moreno S, Cruz Menarguez M, Cercenado E: Comparative study of mupirocin and oral Co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 39: 175 (1995).

14-Ünlü GV, Ünlü M, Şahin A: Kan kültürlerinden soyulanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında fusidik aside direnç. Ankem Derg 15: 88 (2001).

15-Havuz SG, Uyar Y, Çetin M, Pekbay A, Leblebicioğlu H, Günaydın M: Metisilin dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarında fusidik asit direnci. Ankem Derg 15: 93 (2001).

16-Coutant C, Olden D, Bell J, Turnidge JD: Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of Staphylococci by the National Committee for Clinical Laboratory Standards Meth Diagn Microbiol Infect Dis 25:9 (1996).