

DEĞİŞİK KLINİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAFLİOKOK SUŞLARININ FUSİDİK ASİT DUYARLILIKLARI

Sedat KAYGUSUZ, A. Pınar MERİÇ, İftihar KÖKSAL, Recep ÖKSÜZ,
Uğur KOSTAKOĞLU

ÖZET

Fusidium coccineum tarafından sentezlenen ve bakteride ribozomal protein sentezini inhibe etme yoluyla stafilokoklarda etkili bir antibiyotik olan fusidik asit 1998 yılında ülkemize girmiştir. Bu çalışmada hastane infeksiyonu etkeni olan stafilokok suslarında fusidik asit duyarlılığı araştırılmıştır.

Yatan hastaların değişik klinik örneklerinden izole edilen 94 stafilokok susunun (46 *S.aureus*, 48 koagülaz negatif stafilokok) oksasılım tarama testiyle metisiline direnç durumları belirlenmiş ve 10 µg fusidik asit içeren disklerle yapılan disk difüzyon testiyle fusidik aside duyarlılık oranları araştırılmıştır. Metisiline dirençli *S.aureus* ve metisiline duyarlı *S.aureus* suslarında sırasıyla % 92 ve % 100 fusidik asit duyarlılığı bulunurken, direnç tespit edilmemiştir. Buna karşılık metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokoklarda % 13 orta duyarlılık ve % 13 direnç belirlenirken, metisiline dirençli koagülaz negatif suslarda % 28 orta duyarlılık ve % 12 direnç tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, fusidik asit metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklara etkili ve klinik kullanım için umut verici bir antibiyotik olarak gözükmektedir.

SUMMARY

Fusidic acid sensitivity of staphylococci isolated from various clinical samples.

Fusidic acid is an effective antibiotic in staphylococci infections by inhibiting ribosomal protein synthesis in bacteria. It is synthesized by *Fusidium coccineum* and has been marketed in our country since 1998. In this study the efficiency of fusidic acid on staphylococcal isolates from nosocomial infections were investigated.

Ninety-four *Staphylococcus* strains (46 *S.aureus*, 48 coagulase negative staphylococci) isolated from various clinical samples were tested by oxacillin screening test for methicillin-resistance. Their sensitivities to fusidic acid were investigated by disk diffusion test using 10 µg fusidic acid disks. It was found that the sensitivity rates of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *S.aureus* isolates were 92% and 100% respectively and resistant strains were not encountered to fusidic acid. On the other hand, for coagulase negative staphylococci 13% intermediate sensitivity and 13% resistance were found in methicillin-resistant, and 28% intermediate sensitivity and 12% resistance were found in methicillin-sensitive strains.

These results showed that fusidic acid is effective on both methicillin-resistant and sensitive staphylococci and is a promising antibiotic in the treatment of staphylococcal infections.

GİRİŞ

Stafilocoklarda yıllar içerisinde gelişen metisilin direnci beta-laktam antibiyotiklerin bu bakteriye karşı etkisiz kalmasına neden olmuştur. Bunun yanında beta-laktam olmayan birçok antibiyotiğe karşı da direnç görülmesi stafilocoklara karşı kullanılabilecek antibiyotiklerin sınırlı kalmasına yol açmıştır (19,26). Glikopeptitler, bu durumda neredeyse tek seçenek olarak kalmaktadır. Glikopeptitler kadar eski olmasına rağmen güncelleşmesi ancak son yıllarda gerçekleşmiş bir diğer seçenek ise fusidik asittir (27).

Fusidik asit fusidan sınıfının bir üyesi olup, *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen bir antibiyotiktir (21,23,26). Yapısı steroidlere benzemekle beraber steroid aktivitesi göstermez. Genellikle bakteriyostatiktir, ancak yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir. Antibakteriyel etkisi elongasyon faktör G (translokaz) ile interferens göstererek protein sentezi inhibisyonu şeklindedir (23). Bakteriyel protein sentezi, peptidil tRNA'nın ribozomlarda peptidil bölgesine translokasyonu sonucu gerçekleşir. GTP hidrolizi ve elongasyon faktör G'ın yardımıyla fusidik asit ribozom-elongasyon faktör G-GDP-inorganik fosfat kompleksini stabilize eder. Böylece GDP hidrolisinin inhibe olmasıyla polipeptit zincirinin uzaması durdurulmuş olur (13,25). Bu etki mekanizması ile fusidik asit, metisilin direnci olsa da stafilocoklara etkinlik göstermektedir.

Bu çalışmada hastanede yatan hastalar arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok suşlarının fusidik aside in-vitro duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Şubat 1999 aylarında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 94 stafilocok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. 94 stafilocok suşu koagülaz testi uygulanarak *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak ayrılmış, tüm stafilocoklarda metisilin direnci oksasının tarama testi uygulanarak araştırılmıştır (15). NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yönteminin standartlarına uyularak, McFarland 0.5'e göre bakteri süspansiyonu hazırlanarak Mueller-Hinton agar besiyerine yayılıp, üzerine 10 µg fusidik asit içeren diskler yerleştirilmiş ve 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir (16). Fusidik asidin henüz ABD'de lisans almaması nedeniyle in-vitro duyarlılık deneylerinin yorumlanması ve değerlendirilmesi konusunda herhangi bir NCCLS kriteri olmayıp elde edilen sonuçlar Fransız Mikrobiyoloji Cemiyeti, Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi (Comité de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie)'nin önerdiği standartlara göre 22 mm ve üzerindeki zon çapları duyarlı, 16-21 mm zon çapları orta duyarlı, 15 mm ve altı dirençli olarak değerlendirilmiştir (3). Fusidik aside duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesinde Fisher χ^2 testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Izole edilen suşların 46'sı (% 49) *S.aureus*, 48'i (% 51) koagülaz negatif stafilocok (KNS) olarak belirlenmiştir. *S.aureus* suşlarının 25'i (% 54), koagülaz negatif stafilocokların da 25'i (% 52) metisiline dirençli bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Stafilocok suşlarında metisiline direnç.

Suşlar	Sayı (n)	%
MRSA	25	54
MSSA	21	46
MR-KNS	25	52
MS-KNS	23	48

MR: metisilinc dirençli, MS: metisiline duyarlı, SA: *S.aureus*, KNS: koagülaz negatif stafilocok.

Disk difüzyon testiyle stafilocokların fusidik asit duyarlılıklarını incelendiğinde en yüksek duyarlılığın *S.aureus* suşlarında olduğu görülmüştür. İncelenen 46 *S.aureus* suşunun 44'ü (% 96) fusidik aside duyarlı iken 2'si (% 4) orta duyarlı bulunmuş, direnç tespit edilmemiştir. KNS suşlarında ise 32 suş fusidik aside duyarlı (% 67), 6 suş dirençli (% 12), 10 suş orta duyarlı (% 21) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Stafilocok suşlarının fusidik aside duyarlılıkları.

Suşlar	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
MRSA	23	92	2	8	0	0
MSSA	21	100	0	0	0	0
MR-KNS	15	60	7	28	3	12
MS-KNS	17	74	3	13	3	13

TARTIŞMA

Stafilocoklardaki giderek artmaka olan direnç nedeniyle bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavileri de oldukça zorlaşmıştır. Bu durum hastalıkların tedavisinde yeni ilaçların aranmasına yol açmıştır. Metisiline direnç söz konusuya ilk akla gelen ilaçlar glikopeptitler olmaktadır. Ancak glikopeptitler yan etkileri, uygulama zorlukları ve özellikle ciddi infeksiyonlarda alternatifleri olmaması sebebiyle rastgele uygulanabilecek antibiyotikler değildir. Uygulamaları ve klinik kullanımları yakın takip gerekmektedir. Ülkemizde olmasa da yurt dışında bildirilen glikopeptit direncine bu yaygın kullanımın etkisi tartışılabılır (17). Fusidik asit kullanım endikasyonları iyi belirlendiğinde, glikopeptitlerin rastgele kullanımını engelleyecektir.

1962 yılından beri oral, 1969'dan sonra ise intravenöz formu ile Avrupa'nın değişik ülkelerinde klinik kullanımda olan, ancak antistafilocokal etkinliğinde önemli bir azalma göstermeyen (6,22) fusidik asidin oral formu 1998 yılında ülkemize girmiştir. İlacın kemik doku, sinoviyal sıvı, kalp dokusu, bronşiyal sekresyonlarda terapötik konsantrasyonlarda bulunabilmesi nedeniyle akut-kronik osteomiyelit, septik artrit, infektif endokardit, diyabetik ayak infeksiyonları, bronşit, kistik fibrozisli hastaların akciğer infeksiyonlarında başarıyla kullanılmaktadır (4,7,10). Ayrıca beyin cerrahi hastalarında profilaksi amacıyla kullanılmış, *Clostridium difficile* ile ilgili diyarede vankomisin, teikoplanin ve metronidazol gibi

ilaçlara alternatif olabilecegi bildirilmiştir (14,20).

Fusidik asidin proteine bağlanması yüksektir. Küçük bir miktarı aktif formda böbreklere atılan ilaçın çoğunun mikrobiyolojik olarak inaktif forma dönüşü sonra da salınımlı ve yoğunlaştırılması safrada olmaktadır. Sistemik kullanımında intravenöz uygulama sırasında kızarıklık, anormal karaciğer fonksiyon testleri, tromboflebit, hafif gastrointestinal şikayetler, lökopeni ve trombositopeni gibi hafif yan etkileri dışında iyi tolere edilmektedir (20). Fusidik aside karşı elongasyon faktör G gibi hedefte meydana gelebilecek spontan kromozomal mutasyon ya da plazmit kökenli olarak gelişebilen direnç söz konusudur. Bunların ilki nadir görüldüp çok fazla sorun oluşturmazken, plazmit aracılı direnç hücre membranı permeabilite değişikliklerine bağlı olarak gelişmektedir. Plazmitin stabil olmaması direncin in-vitro olarak tespit edilememesine ve tedavi sırasında direncin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (13,23). Özellikle uzun süreli tedaviler sırasında bu direnç ortaya çıkabilir. Gerek infeksiyon lokalizasyonu ve gerekse tedavi süresinin etkilediği direnç oranı % 0-46 olarak bildirilmiştir (23). Direnç gelişimini engellemek amacıyla kombiné antibiyotik kullanımı ve tedavi sırasında kültür alınması önerilmektedir (8).

Fusidik asidin etki spektrumu esas olarak Gram pozitif bakterileri kapsar. Antibiyotik, *S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium* spp. ve korinebakteriumlara çok etkilidir. Diğer yandan streptokoklar orta derecede duyarlıdır. *Neisseria* ve *Bacteroides* spp.'ye etkili olabilirse de, tüm enterobakteriler, *Pseudomonas* spp. ve diğer nonfermentatifleri içeren Gram negatif bakterilerin çoğu dirençlidirler (13). Mikobakteriler ve *Nocardia* spp.'ya karşı orta derecede aktivite gözlenmiştir. Ayrıca *Legionella pneumophila*'nın yol açtığı bir akciğer absesi olgusunda in-vitro ve klinik aktivitesi gösterilmiştir (9), *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarede teikoplanin, vankomisin ve metronidazolle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda başarılı ve ucuz olarak bulunmuştur (28).

Fusidik asidin en ilginç özelliği stafilokoklara karşı olan aktivitesidir. *S.aureus* ve *S.epidermidis* çok düşük konsantrasyonlarda inhibe edilirler (genellikle 0.03-0.25 mg/L, metisiline veya oksasiline duyarlılıklarını ne olursa olsun). *S.saprophyticus* daha az duyarlı olup MİK aralığı 0.06-8 mg/L arasındadır (13). Fusidik asid MRS infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilirliktedir.

Çalışmamızda elde ettigimiz sonuçlarda fusidik asidin *S.aureus* suşlarına karşı etkinliği % 96 (MRSA suşlarında % 92, MSSA suşlarında % 100) olarak bulunmuştur. Koagülaz negatif stafilokoklarda ise metisiline dirençli suşlarda fusidik asit duyarlılığı % 60 iken, metisiline duyarlı suşlarda % 74 olarak belirlenmiştir. *S.aureus* suşlarının fusidik asit duyarlılığı, metisiline duyarlı veya dirençli olsun, KNS suşlarından anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p=0.015$). 1998 yılından beri ülkemizde de fusidik asit duyarlılığına yönelik birçok araştırma yapılmış ve bulgularımıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Türkiye'de yapılmış çalışmalarla stafilokoklarda saptanan fusidik asit duyarlılıkları (%).

Kaynak	MRSA	MSSA	MR-KNS	MS-KNS
Öztürk ve ark. (18)	98.4	98.2	98	92
Karadenizli ve ark. (11)	92.2	95.3		
Karavelioğlu ve ark. (12)	98.3	100	86.7	91
Bengisu ve ark. (2)	100	100	100	93
Altun ve ark. (1)	94	100	92	100
Şalcıoğlu ve ark. (24)	96.5	90.4	80.7	91.6
Çavuşoğlu ve ark. (5)	86.4	89.9	79.7	76.5

Sonuç olarak, yukarıda belirtilen geniş bir klinik yelpazede kullanım alanı olan fusidik asit ile elde ettiğimiz duyarlılık sonuçları dikkate alındığında, klinik endikasyonlar dahilinde başarıyla uygulanabilecek ve idame tedavilerde önemli bir boşluğu doldurabilecek ilaç olduğu gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Altun B, Kocagöz, S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı No. 12-164, Antalya (1998).
- 2- Bengisun JS, Palabıyikoğlu I, Aksu G: ÜTF İbni Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının tiplendirilmesi ve fusidik asit duyarlılığının in vitro değerlendirilmesi, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı No. 12-163, Antalya (1998).
- 3- Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: 18. Communiqué 1996, *Path Biol* 44:1 (1996).
- 4- Coombs RRH: Fusidic acid in staphylococcal bone and joint infection, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):53 (1990).
- 5- Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant S, Bilginç A: Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıklar, *İnfeksiyon Derg* 12:467 (1998).
- 6- Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D: Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin, *J Antimicrob Chemother* 39:235 (1997).
- 7- Eykyn SJ: Staphylococcal bacteremia and endocarditis and fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):33 (1990).
- 8- Faber M, Rosdahl VT: Susceptibility to fusidic acid among Danish *S.aureus* strains and fusidic acid consumption, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):7 (1990).
- 9- Friis-Møller A, Rechnitzer C, Nielsen L, Madsen S: Treatment of legionella lung abscess in a renal transplant recipient with erythromycin and fusidic acid, *Eur J Clin Microbiol* 4:513 (1985).
- 10- Jensen T, Lanng S, Faber M, Rosdahl VT, Hoiby N, Koch C: Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):45 (1990).
- 11- Karadenizli AY, Katırcioğlu I, Bingöl R: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Kongre Özeti Kitabı No. 12-160, Antalya (1998).
- 12- Karavelioğlu S, Över U, Söyletir G: Stafilocoklarda fusidik asidin in vitro etkinliği, *IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri*, Program ve Özeti Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayıncı No. 37, s. 208, İstanbul (1999).
- 13- Mandell LA: Fusidic acid, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 278, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 14- Mindemann T, Zimmerli W, Rajacic Z, Gratzl O: Penetration of fusidic acid into human brain tissue and cerebrospinal fluid, *Acta Neurochir (Wien)* 121:12 (1993).
- 15- Mulligan ME, Arbeit RD: Epidemiologic and clinical utility of typing systems for differentiating among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:20 (1991).

- 16- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*-Sixth edition, Approved Standard, NCCLS document M2-A6, NCCLS, Wayne (1997).
- 17- O'Hare M, Reynolds PE: Novel membrane proteins present in teicoplanin-resistant, vancomycin-sensitive, coagulase-negative *Staphylococcus* spp, *J Antimicrob Chemother* 30:753 (1992).
- 18- Öztürk R, Akm EN, Hepgenç I, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasillin duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Kongre Özeti Kitabı, No. 12-158, Antalya (1998).
- 19- Panlilio AL, Henterson S, Tolson JS, Mantene WJ: Methicillin-resistant *S.aureus* in U.S. hospitals 1975-1991, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:582 (1992).
- 20- Portier H: A multicentre, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infections, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):39 (1990).
- 21- Reynolds JEF: *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30. baskı, s. 168, The Pharmaceutical Press, London (1993).
- 22- Richardson JF, Marples RR: Differences in antibiotic susceptibility between *S.epidermidis* and *S.saprophyticus*, *J Antimicrob Chemother* 6:499 (1980).
- 23- Shanson DC: Clinical relevance of resistance of fusidic acid in *S.aureus*, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):15 (1990).
- 24- Şalcioğlu M, Bal Ç, Anğ Ö: Stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı No. 12-165, Antalya (1998).
- 25- 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).
- 26- Valvogel FA: *S.aureus* (including toxic shock syndrome), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 4. baskı" kitabında s. 1754 Churchill Livingstone, New York (1995).
- 27- Vural T, Çolak D, Felek R, Şekercioğlu AO, Öngüt G: Koagülat olumlu ve olumsuz stafilocok türlerinin metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlıklarını, *ANKEM Derg* 11:95 (1997).
- 28- Wenish C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea, *Clin Infect Dis* 22:813 (1996).