

# METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA FUSİDİK ASİT DUYARLILIĞI\*

Çiğdem KUZUCU, Mehmet DALGALAR, Bengül DURMAZ

## ÖZET

Yüzoniki metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve 92 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) suşunda fusidik asit duyarlılığı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırılmıştır. MRSA suşlarında disk difüzyonda fusidik asit duyarlılığı % 96, MRKNS izolatlarında % 73, mikrodilüsyonda ise sırasıyla % 94 ve % 76 olarak bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Fusidik asit duyarlılığı, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilocok

## SUMMARY

*Fusidic acid susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci.*

In vitro activity of fusidic acid was investigated in 112 methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) and 92 methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* isolates (MRCNS) by disk diffusion and microdilution methods. Fusidic acid susceptibility was found 96 % in MRSA strains and 73 % in MRCNS strains by disk diffusion test. By microdilution method, fusidic acid susceptibility was found 94 % and 76 %, in MRSA and MRCNS strains, respectively.

**Key words:** Fusidic acid susceptibility, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci

## GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları dünyanın her yerinden artan sıklıkta bildirilmektedir (4,10). Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antimikrobiyal ajanlar metisiline dirençli stafilocokların tedavisinde uzun zamandan beri seçkin ilaç olmuşturlardır. Fakat bu uzun süreli kullanım MRSA izolatlarında glikopeptidlere orta düzeyde direncin (GISA) gelişmesine, bu da tedavi başarısızlığına yol açmıştır (4). Fusidik asit Gram pozitif bakterilere, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı iyi aktivite gösterir.

Fusidik asit genellikle bakteriyostatiktir, fakat yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilir. Fusidik asit protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir (11).

Bu çalışma hastanemizde klinik örneklerden izole edilen MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) suşlarının fusidik aside duyarlılığını iki farklı yöntemle araştırarak, yöntemlerin uygulanabilirliğini ve duyarlılığı saptamak amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, laboratuvarımıza gönderilen klinik materyallerden izole edilen 112 MRSA ve 92 MRKNS suşu alınmıştır. MRSA suşlarının 62'si abse ve yaralardan, 21'i aspirasyon, 20'si kan, 6'sı idrar, 2'si balgamdan ve 1'i beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilmiştir. MRKNS suşlarının 52'si kan, 19'u idrar, 14'ü yara ve aspirasyon, 4'ü pleural sıvı, 2'si BOS ve biri şanttan izole edilmiştir.

Metisilin direnci National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protokolüne göre, *S.aureus* izo-

latlarında % 4 NaCl ilave edilmiş Mueller-Hinton agara 6 µg/mL olacak şekilde oksasilin ilave edilerek oksasilin agar tarama testi ile, koagülaz negatif stafilocoklarda ise mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır (13).

Fusidik asit duyarlılığı için NCCLS'in tablolarında herhangi bir kriter yoktur. Bu nedenle duyarlılık testlerinde, 1995 yılında Toma ve Barriault (17)'un, 2001 yılında Skov ve ark. (16)'nın yapmış olduğu çalışmalar göz önüne alınarak fusidik asit direnci mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemi

\*XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

ile saptanmıştır. Disk difüzyon yönteminde 10 µg'lık fusidik asit diskleri (Oxoid) kullanılmıştır. Zon çapı ≥ 21 mm olanlar duyarlı, ≤ 18 mm olanlar dirençli kabul edilmiştir. Mikro-

dilüsyon için fusidik asit toz hammadresi Koçak firmasından sağlanmış; MİK'i ≤ 0.5 µg/mL olanlar duyarlı ve ≥ 2 µg/mL olanlar dirençli kabul edilmiştir.

## BULGULAR

MRSA izolatlarında disk difüzyonla fusidik asit duyarlılığı % 96, MRKNS izolatlarında % 73 olarak bulunmuş ve

sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Stafilokok izolatlarında disk difüzyonla elde edilen fusidik asit duyarlılık sonuçları.

Bakteri (n)	Duyarlı		Dirençli	
	n	(%)	n	(%)
MRSA (112)	107	96	5	4
MRKNS (92)	67	73	25	27

MRSA izolatlarında mikrodilüsyon yöntemi ile fusidik asit duyarlılığı % 94, MRKNS izolatlarında % 76 olarak bu-

lunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Stafilokok izolatlarında mikrodilüsyonla elde edilen fusidik asit duyarlılık sonuçları.

Bakteri (n)	Duyarlı		Dirençli		MİK <sub>50</sub> µg/mL	MİK <sub>90</sub> µg/mL
	n	(%)	n	(%)		
MRSA (112)	105	94	7	6	0.06	0.12
MRKNS (92)	70	76	22	24	0.06	16

İki yöntem arasında MRSA suşlarında % 98.2, MRKNS suşlarında % 96.7 uyum saptanmıştır. Fusidik asit direnci

bulunan MRKNS suşlarının % 72'si kandan izole edilen suşlardır.

## TARTIŞMA

Fusidik asit stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde 1962 yılından beri hem sistemik hem de topikal olarak kullanılmaktadır. Değişik dokulara çok iyi dağılması, toksisitesinin düşük olması ve allerjik reaksiyonlara düşük oranda neden olması sebebiyle klinik olarak önemli olduğu belirtilmektedir (8). Stafilokok infeksiyonlarında beta-laktam direncinin ve beta-laktam antibiyotiklere karşı allerji insidansının artması fusidik asidin kullanımının yeniden değerlendirilmesine yol açan başlıca faktörlerdir. Gram pozitif infeksiyon insidansının artması, vankomisin klinik kullanımının da artmasına neden olmuştur. *S.aureus*'da vankomisin direncinin gelişmesindeki faktörlerden birinin vankomisin aşırı kullanımını olduğu belirtilmektedir. Vankomisin sık kullanımına paralel olarak *S.aureus*'da gözlenen azalmış glikopeptid duyarlılığının Avrupa'da da, Japonya'dakine benzer şekilde,

% 1.3-20'ye ulaşabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle MRSA'larda vankomisin kullanımına alternatif olarak tedavide fusidik asit – rifampin veya fusidik asit – trimetoprim gibi çeşitli ilaç kombinasyonları önerilmiştir (6,17). İngiltere'de 1998-2001 yılları arasında metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarında fusidik asit direncinde artma saptanırken, MRSA'larda bu oran düşük kalmıştır (1). Chang ve ark. (2) yoğun bakım ünitelerinde MRSA kolonizasyonu olan hastalara oral fusidik asit vermişler, fakat MRSA'yu eradike edememişler, bu nedenle MRSA kolonizasyonunun eradikasyonunda tek başına kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Fransa'da iki ayrı hastaneyi kapsayan bir çalışmada fusidik asit direnci gentamisine dirençli MRSA'larda % 14-17.6 arasında bulunmuştur (10).

Direnç gelişimi düşük olmakla birlikte, ciddi *S. aureus* infeksiyonlarında fusidik asit Aralıkların diğer antimikrobiyal ilaçlarla kombine kullanılması önerilmektedir (19). Fusidik asit stafilocokların neden olduğu ortopedik implant infeksiyonlarının tedavisinde rifampisinle birlikte kullanılabilir. Fusidik asit beta-laktamlarla kombine edilerek metisilin direnci olmayan *S.aureus* septisemilerinde etkili bir tedavi sağlamakta ve relapsı önleyici bir rol oynamaktadır (19). Türkiye’de farklı merkezlerde yapılan çalışmalara göre MRSA suşlarında fusidik asit direnci % 3.8-13.6 arasında değişmektedir (3,14,18). Çalışmamızda da MRSA suşlarında fusidik asit direnci benzer şekilde mikrodilüsyonla % 6, disk

difüzyonla % 4 olarak bulunmuştur. Yine Türkiye’de yapılan çalışmalarda MRKNS suşlarında % 11-35 arasında fusidik asit direnci bulunmuştur (7,9,12,14). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu şekilde MRKNS suşlarında mikrodilüsyon ile % 24, disk difüzyonla % 27 oranında fusidik asit direnci saptanmıştır. Özellikle dirençli suşların kan izolatları olduğu dikkat çekmiştir.

Sonuç olarak metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonlarında fusidik asit direnci laboratuvarında uygulanabilirliği daha pratik olan disk difüzyonla saptanarak özellikle yaşamı tehdit etmeyen MRSA infeksiyonlarında alternatif ilaç olarak akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

- 1- Brown EM, Thomas P: Fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus isolates, *Lancet* 359:803 (2002).
- 2- Chang SC, Hsieh SM, Chen ML, Sheng WH, Chen YC: Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin resistant Staphylococcus aureus colonization and results in emergence of fusidic acid resistant strains, *Diagn Microbiol Infect Dis* 36:131 (2000).
- 3- Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:467 (1998).
- 4- Daum RS, Seal JB: Evolving antimicrobial chemotherapy for Staphylococcus aureus infections: Our backs to the wall, *Crit Care Med* 29:92 (2001).
- 5- 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).
- 6- Geisel R, Schmitz FJ, Fluit AC, Labischinski H: Emergence, mechanism, and clinical implications of reduced glycopeptide susceptibility in Staphylococcus aureus, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:685 (2001).
- 7- Gündül Havuz S, Uyar Y, Çetin M, Pekbay A, Leblebicioğlu H, Günaydın M: Metisilin dirençli ve duyarlı stafilocok suşlarında fusidik asit direnci, *ANKEM Derg* 15:93 (2001).
- 8- Henriksen AS, Duvold T: New potent analogues of fusidic acid, *Clin Microbiol Infect Dis* 7 (Suppl 1):71 (2001).
- 9- Kaygusuz S, Meriç AP, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu U: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:39 (2000).
- 10- Lelievre H, Lina G, Jones ME et al: Emergence and spread in French Hospitals of methicillin resistant Staphylococcus aureus with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics, *J Clin Microbiol* 37:3452 (1999).
- 11- Munckhof W, Turnidge JD: The postantibiotic effect of fusidic acid against Gram-positive bacteria, *J Antimicrob Chemother* 40:433 (1997).
- 12- Mut Beğendik F, Fidan I, Sultan N, Türet S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside direnç durumu, *ANKEM Derg* 14:45 (2000).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard M7-A4, 4<sup>th</sup> ed, Wayne (1997).
- 14- Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 14:36 (2000).
- 15- Pournaras S, Slavakis A, Polyzou A, Sofianou D, Maniatis A, Tsakris A: Nosocomial spread of an unusual methicillin resistant Staphylococcus aureus clone that is sensitive to all non-beta laktam antibiotics, including tobramycin, *J Clin Microbiol* 39:779 (2001).
- 16- Skov R, Frimodt-Møller N, Espersen F: Correlation of MIC methods and tentative interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing using NCCLS methodology for fusidic acid, *Diagn Microbiol Infect Dis* 40:111 (2001).
- 17- 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).
- 18- Vardar Ünlü G, Ünlü M, Şahin A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok suşlarında fusidik aside direnç, *ANKEM Derg* 15:88 (2001).
- 19- Whitby M: Fusidic acid in septicaemia and endocarditis, *Int J Antimicrob Agent* 12:17 (1999).