

# STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ FUSİDİK ASİT VE GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞININ İNCELENMESİ

Zeynep GÜLAY, Meral BİÇMEN, Tuba ATAY, İ. Mehmet Ali ÖKTEM, Nuran YULUĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

Klinik örneklerden izole edilen 50'si metisiline dirençli (MRSA), 50'si metisiline duyarlı (MSSA) olmak üzere toplam 100 *Staphylococcus aureus* suşunun fusidik asit, vankomisin ve teikoplanine duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmaya alınan MRSA suşlarının biri ve MSSA suşlarının ikisi fusidik aside dirençli bulunmuştur (MİK>16 mg/L). Ayrıca üç MRSA ve üç MSSA suşunun duyarlılık kategorisi "orta" (intermediate) olarak değerlendirilmiştir. Buna karşın suşların tümünün glikopeptid antibiyotiklere duyarlı olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, direnç oranlarının düşük olması nedeniyle fusidik asidin *S.aureus* infeksiyonlarının sağaltımında glikopeptid antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** *Staphylococcus aureus*, fusidik asit, vankomisin, teikoplanin, antibiyotik duyarlılık.

## SUMMARY

*In vitro* activities of fusidic acid, vancomycin and teicoplanin against a total of 100 *Staphylococcus aureus* isolates which consisted of 50 methicillin susceptible (MSSA) and 50 methicillin resistant (MRSA) strains were evaluated by the microdilution method. One MRSA and two MSSA were found to be resistant to fusidic acid (MIC>16 mg/L). In addition, the susceptibility categories of 3 MRSA and 3 MSSA were evaluated as "intermediate". In contrast, all of the isolates were susceptible to glycopeptide antibiotics.

In conclusion, because of the low resistance rates, it was thought that fusidic acid can be used as an alternative to glycopeptide antibiotics in the treatment of *S.aureus* infections.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, fusidic acid, vancomycin, teicoplanin, antibiotic susceptibility.

Stafilokoklar, çeşitli virülans faktörleri ve ısı, kuruluk, yüksek tuz konsantrasyonu gibi çevre koşullarına doğal dirençleri nedeniyle, önde gelen insan patojenleri arasında yer almaktadır.

Stafilokoklar arasında en önemli tür *S.aureus*'tur. Bu mikroorganizma deri ve yumuşak doku infeksiyonları, septik artrit, osteomyelit etkenleri arasında ilk sırada karşımıza çıkmakta, bunlar yanısıra yatan hastalarda cerrahi yara infeksiyonlarından toksik şok ve organ yetmezliklerine kadar değişen tablolara yol açabilmektedir (1).

Gerek çevre koşullarına gerekse antimikrobiyallere dirençli olması, *S.aureus* infeksiyonlarının

sağaltımında sorun yaratmaktadır. Günümüzde özellikle beta-laktamlara dayanıklı bir penisilin türevi olan metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları, beta-laktam ajanların yanısıra, kinolonlar, makrolidler gibi değişik antibiyotik gruplarına da dirençli olmaları nedeniyle tüm dünyada sorun oluşturmaktadır (1).

1997 yılında MRSA infeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek olan glikopeptidlere duyarlılığı azalmış suşların ortaya çıkması, alternatif seçeneklerin bulunması amacıyla eski ve yeni antibiyotiklerin değerlendirilmesini gerekli kılmıştır (2,3).

Fusidik asit, yeni olmamakla birlikte topikal

kullanım dışında ülkemizde klinik tedaviye yeni girmiş ve özellikle gram pozitif bakterilere etkili bir antibiyotiktir.

Bu ajan, elongasyon faktör G'ye bağlanarak etki göstermekte ve bu nedenle metisilin direncine yol açan PBP değişimlerinden etkilenmediği bildirilmektedir (4,5).

Çalışmamızda, fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklerin klinik mikrobiyoloji laboratuvarımızda soyutulan metisiline duyarlı ve dirençli S.aureus suşları üzerindeki in vitro etkinliğini ve dolayısıyla hastanemiz S.aureus izolatları ile gelişen infeksiyonların sağaltımında yeni bir ajanın kullanabilme olasılığını araştırmayı amaçladık.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

**Suşlar:** Çalışmaya Haziran-Aralık 1998 tarihleri arasında çeşitli hastane ve toplum kökenli 50 MRSA ve 50 MSSA suşu alındı. MRSA tanımlanması için oksasilin (1µg) ile disk difüzyon yöntemi uygulandı (6).

**Antibiyotik duyarlılık testleri:** Suşların vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları NCCLS önerilerine uyularak mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirildi (6). Vankomisin ve teikoplanin için MİK değerleri  $\geq 32\mu\text{g/ml}$  olan suşlar dirençli, vankomisin için 8-16µg/ml, teikoplanin için 16µg/ml olan suşlar orta duyarlı, vankomisin için  $< 4\mu\text{g/ml}$  ve teikoplanin için  $< 8\mu\text{g/ml}$  olan suşlar ise duyarlı olarak kabul edildi. Fusidik asit duyarlılığı, disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelendi (7,8). Disk difüzyon

yönteminde inhibisyon zon çapı  $\geq 22$  mm olan suşlar fusidik aside duyarlı,  $\leq 14$  mm olanlar dirençli; mikrodilüsyon yönteminde ise MİK değerleri sırası ile  $\leq 2$ , 4-16 ve  $\geq 32$  mg/L olan suşlar, duyarlı, orta ve dirençli olarak değerlendirildi (9). Kalite kontrolü amacıyla S. aureus ATCC 25923 suşu da deneylere alındı.

**İstatistiksel Analiz:** Fusidik asit mikrodilüsyon ve disk difüzyon sonuçları arasındaki uyum kappalı analizi uygulanarak SPSS 6.0 (SPSS Inc,Chicago) istatistik programında değerlendirildi (10).

#### BULGULAR

Çalışmaya alınan MRSA suşlarının biri ve MSSA suşlarının ikisi mikrodilüsyon yöntemi ile fusidik aside dirençli bulunmuştur. Yine bu yöntemle, her gruptan üçer suşun duyarlılık kategorisi "orta" (intermediate) olarak değerlendirilmiştir.

Fusidik asit disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, mikrodilüsyon yöntemiyle "orta" olarak değerlendirilen iki suşun disk difüzyon sonuçlarına göre duyarlı olduğu; yine "orta" bulunan bir suşun ise dirençli bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca MİK  $> 32$  olduğu için dirençli olarak değerlendirilen bir suşun da disk difüzyon ile duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleriyle elde edilen fusidik asit duyarlılık sonuçlarının iyi derecede uyumlu olduğu saptanmıştır (kappa:0.7).

Suşların tümü glikopeptid antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Bulgularımız Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** MRSA ve MSSA suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları

Suş (sayı)	Fusidik asit				Vankomisin				Teikoplanin			
	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Dağılım	%*	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Dağılım	%	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Dağılım	%
MRSA (50)	<0.12	0.5	<0.12-32	92	0.5	2	0.12-4	100	0.5	2	0.12-4	100
MSSA (50)	<0.12	1	<0.12-64	90	1	2	0.5-4	100	0.5	2	<0.12-2	100

\* : % duyarlılık

### TARTIŞMA

*Staphylococcus aureus* günümüzde nozokomial ve toplum kökenli infeksiyonlarda soyutulan önemli bir etkidir. Özellikle nozokomial infeksiyonlardan daha sıklıkla karşımıza çıkan metisiline dirençli *S. aureus* suşları değişik antibiyotik gruplarına da direnç göstermektedirler. Hiramatsu ve ark. Japonya'da yaptığı bir çalışmada (2), bu tip suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olan glikopeptid antibiyotiklere dirençli suşların varlığının belirlenmesiyle alternatif sağaltım seçeneklerinin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu seçeneklerden biri de fusidik asitdir.

Çalışmamızda, fusidik asit ve diğer glikopeptid antibiyotiklerin klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşları üzerindeki invitro etkinliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan MRSA suşlarının %92'si ve MSSA suşlarının %90'ı fusidik asite duyarlı bulunmuştur. Faber ve ark. (11) Danimarka'da 8176 *S. aureus* suşu ile yaptığı çalışmada, fusidik asit direnci %1 olarak belirlenmiştir. Moorhouse ve ark. (12) *S.aureus*'un çeşitli antibiyotiklere duyarlılığını belirlemek amacıyla 1152 izolat üzerinde yaptıkları çalışmada, fusidik asit

duyarlılığı %96 olarak saptanmıştır. Yine Morgan ve ark. (13) 2700 MRSA üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada, fusidik asit direncinin çok düşük olduğu saptanmıştır. Toma ve Barriault'un (14) 500 gram pozitif kok üzerinde yaptıkları çalışmada da, *S.aureus* türlerinde fusidik asit duyarlılığının %99.3 olduğu bildirilmiştir. Gottlieb ve arkadaşlarının (15) Avustralya'da yaptığı çok merkezli çalışmada, 1990-1995 yılları arasında fusidik asit direncinin %5'inin altında olduğu ve MRSA ve MSSA suşları arasında fusidik asit direnci açısından bir fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda da MRSA ve MSSA arasında fusidik asit direnci açısından bir fark bulunmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda fusidik asit duyarlılığının MRSA suşları için %98, %100 ve %94, MSSA suşları için ise %100 olduğu bildirilmiştir (16-18).

Disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleriyle elde edilen fusidik asit duyarlılık sonuçlarının %96 oranında uyumlu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan suşların tümü glikopeptid antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonu insidansının giderek arttığı ve vankomisine dirençli suşların da ortaya çıktığı

günümüzde, direnç oranlarının düşük olması nedeniyle fusidik asidin bu infeksiyonların

sağaltımında glikopeptid antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları; Epidemiyoloji ve kontrol. Flora 1996; 3 Ek; 3-16.
2. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350; 1670-1673.
3. Tenover FC, Lancaster MY, Hill BC et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998; 36; 1020-1027.
4. Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Thirtieth Edition London: The Pharmaceutical Press Inc 1993; 168-169.
5. Mandel LA. Fusidic Acid. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Edition. New York: Churchill Livingstone Inc 1993; 278-279.
6. Ögünç D, Vural T, Çolak D, et al. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. İnfeksi Derg 1998; 12; 157-160.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Fourth Edition. Wayne Pa;1997. NCCLS. Approved Standard M7-A4 (M100-37).
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Sixth Edition. Wayne Pa;1997. NCCLS Approved Standard M2-A6 (M100-57).
9. Antibioqram Committee of the French Society for Microbiology 1996 Statement. Path Biol 1996;44 n 8;I-VIII.
10. Altman DG. Practical Statistics for medical research. Fifth Edition. London: Chapman & Hall Publishers Inc 1995; 404-408.
11. Faber M, Rosdahl VT. Susceptibility to fusidic acid among Danish *Staphylococcus aureus* strains and fusidic acid consumption. J Antimicrob Chemother 1990; 25 Suppl B; 7-14.
12. Moorhouse E, Fenelon L, Hone R, et al. *Staphylococcus aureus* sensitivity to various antibiotics; a national survey in Ireland 1993. Ir J Med Sci 1996; 165; 40-43.
13. Morgan M, Salmon R, Keppie N, et al. All Wales surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the first years results. J Hosp Infect 1999; 41; 173-179.
14. Toma E, Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci. J Clin Microbiol 1995; 33; 1712-1715.
15. Gottlieb T, Mitchell D. The independent evolution of resistance to ciprofloxacin, rifampicin, and fusidic acid in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals (1990-1995). Australian Group for Antimicrobial Resistance (AGAR). J

- Antimicrob Chemother 1998; 42; 6773.
16. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, ve ark. Türkiye’de yeni kullanıma giren fusidik asitin stafilokok suşlarına etkinliğinin miktodilüsyon yöntemiyle araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 1998; 12-159.
17. Bengisun JS, Palabıykoğlu İ, Aksu G. AÜTF İbni Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının tiplendirilmesi ve fusidik asit duyarlılığının invütro değerlendirilmesi. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 1998; 12-163.
18. Altın B, Kocagöz S, Uzun Ö, et al. Türkiye'deki stafilokokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 1998; 12-164.