

Fusidik asidin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı in-vitro etkinliği

In-vitro aktivitesi of fusidic acid against *Staphylococcus aureus*

Alpay Azap, Hande Aygün, Serpil Özkan, Osman Memikoğlu, Gül den Yılmaz Bozkurt, Aysun Genç, Hüseyin Şahintürk, Emin Tekeli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen ve enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen 440 *Staphylococcus aureus* suşunun fusidik asite in-vitro duyarlılığı araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. MİK değeri ≥ 2 mg/L olan suşlar dirençli, ≤ 0.125 mg/L olan suşlar duyarlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 196 metisiline duyarlı *S.aureus* suşunda fusidik asite direnç saptanmazken, 244 metisiline dirençli *S.aureus* suşundan 2'si (%0.8) fusidik asite dirençli bulundu.

Sonuç: Fusidik asit, metisiline dirençli ve duyarlı stafilkokların etken olduğu enfeksiyonlarda iyi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: *Staphylococcus aureus*, fusidik asit

Aim: This study was undertaken to investigate the in vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains to fusidic acid.

Materials and methods: A total of 440 strains isolated from various clinical specimens were included in the study. The susceptibility tests were performed by agar dilution method according to the NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) criteria. Strains with MIC value of ≥ 2 mg/L were taken as resistant to fusidic acid.

Results: None of the methicillin-susceptible *S.aureus* (MSSA) strains were found to be resistant while 2 (0.8%) of 244 methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) strains were resistant to fusidic acid.

Conclusion: Fusidic acid can be considered as an alternative drug for the treatment of infections due to both methicillin susceptible and resistant *S.aureus* strains.

Key words: *Staphylococcus aureus*, fusidic acid

S *taphylococcus aureus* hem toplum hem de hastane kökenli lokal ve sistemik enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen ve metisilin direnci nedeniyle de tedavisi güç olabilen bir mikroorganizmadır (1). Metisiline dirençli suşlarda diğer birçok antibiyotiğe direnç olması tedavide farklı antibiyotiklerin kullanılmasını gündeme getirmiştir (2). Fusidik asit protein sentezini inhibe ederek etki gösteren dar spektrumlu, steroid yapıda bir antibiyotiktir (3,4). Fusidik asite klinik uygulama açısından önem kazandıran özelliği, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilmesidir (5).

Bu çalışmada fusidik asitin, çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA ve metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarına karşı invitro etkinliği, agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'nda, 2002 ve 2003 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen, 196 MSSA ve 244 MRSA olmak üzere toplam 440 *S.aureus* suşu incelendi. Aynı klona ait suşların çalışılmasını önlemek amacıyla aynı hastanın farklı örneklerinden veya aynı serviste aynı

Geliş tarihi: 07 Ocak 2005 • Kabul tarihi: 25 Ocak 2005

Yazışma adresi:

Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Tel. : +90 310 33 33/3294

Faks : +90 324 03 28

E-posta : alpazap@yahoo.com

Tablo 1. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda fusidik asitin stafilokoklara karşı in vitro etkinliği

Çalışma yılı	Yöntem	Direnç sınırı	Suş sayısı (MRSA+MSSA)	MRSA % direnç	MSSA % direnç	Kaynak
1999-2000	Mikrodilüsyon	≥2 mg/L	105 (37+68)	5.4	1.5	11
2000	Disk difüzyon	≤14 mm	225 (MRSA)	2.7	-	12
1997-98	Disk difüzyon	≤14 mm	197 (103+94)	13.6	1.1	13
2000	Disk difüzyon	≤15 mm	101 (53+48)	18.9	4.2	14

zamanda yatmakta olan farklı hastalardan izole edilen ve aynı antibiyotik duyarlılık profiline sahip olan suşlar çalışma dışı bırakıldı. Stafilokok suşları koloni morfolojisi, gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile tanımlandı. Çalışmaya alınan stafilokok suşlarının metisilin duyarlılıkları, 1 mikrogram oksasilin diski yardımıyla belirlendi. Fusidik asit, potansi belirlenmiş toz halinde üretici firmadan (Koçak İlaç Pazarlama A.Ş.) temin edildi. Suşlar 36-°C'de bir gecelik inkübasyon sonrasında NCCLS önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyon tayini yapılmak üzere işleme alındı(6). MİK değeri, üremenin olmadığı ilk konsantrasyon olarak belirlendi. Çalışmada kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 440 *S.aureus* suşunun %71'i cerrahi yaralar ve abse örneklerinden, %14'ü solunum sistemi örneklerinden, %12'si santral venöz kateterlerden, %3'ü kan kültürlerinden izole edildi.

Çalışmaya alınan MRSA ve MSSA suşlarında fusidik asit MİK50 ve MİK90 değerleri ≤0.125mg/L olarak belirlendi. MSSA suşları arasında, bir suş fusidik asite orta duyarlı (MİK=0.5mg/L) bulunurken dirençli suş saptanmadı. MRSA suşlarının 2'si (%0.8) fusidik asite dirençli, 4'ü (%1.6) orta duyarlı bulundu.

Tartışma

Staphylococcus aureus insanda hastalık yapan patojenlerin başında gelmektedir. 1930'ların sonlarında sulfonamidlerin, ardından penisilinin klinik kullanıma girmesi stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini mümkün kılmuş fakat beraberinde direnç gelişimi de başlamıştır(1). *S.aureus*, 1950'lerin sonunda, o an için mevcut hemen tüm antibiyotiklere direnç geliştirmişken, bu durum nafsilin, oksasilin ve metisilin gibi yarı sentetik penisilinlerin kullanıma girmesi ile aşılmıştır. Metisilin dirençli ilk *S.aureus* suşu 1961'de izole edilmiş, sporadik enfeksiyonlara neden olan bu suş klinik uygulamada önemli bir problem yaratmamıştır. 1970'lerin sonunda metisilin ve diğer beta-lak-

tamlar yanında pek çok başka grup antibiyotiğe dirençli ilk *S.aureus* suşu Avustralya'da izole edilmiştir (1). Bu suş günümüzde tüm dünyaya yayılmış olup özellikle nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır(1). Beta-laktam antibiyotiklere dirençli *S.aureus*'un neden olduğu enfeksiyonların insidansında ve prevalansındaki artış ve beta-laktam allerjisi nedeniyle stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde fusidik asitin kullanımı gündeme gelmiştir.

Fusidik asit, *Fusidium coccineum* isimli mantardan izole edilen, steroid yapısında bir antibiyotiktir. Bakteri hücresinde, elongasyon faktör G (EF-G)-ribozom kompleksine bağlanarak EF-G'nin GTPaz aktivitesini inhibe eder ve peptid bağlarının oluşmasını engeller. Böylelikle protein sentezi durdurulmuş olur (3). Dar spektrumlu olan fusidik asit, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilokok suşlarına, *Neisseria* türlerine, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium* türlerine ve *Clostridium* türleri gibi bazı Gram-pozitif anaerob bakterilere etkilidir (3). Mikobakterilere, *Nocardia* türlerine ve *Legionella pneumophila*'ya karşı etkin olduğu gösterilmiştir (5). *Staphylococcus saprophyticus*'a, streptokoklara, enterokoklara ve Gram-negatif anaerob bakterilere etkinliği sınırlıdır (3,4). Stafilokoklara ve özellikle MRSA'ya karşı etkinliği nedeniyle Avrupa, Kanada ve Asya ülkelerinde vankomisine alternatif olarak görülmektedir (7).

Fusidik asit duyarlılığını belirlemek için farklı sınır değerler önerilmiştir. Avrupa'dan yapılan çalışmalarda 2mg/L sınır değer olarak alınırken Avustralya'dan yapılan çalışmalarda 1mg/L sınır değer olarak alınmıştır (3,5). Bazı yayınlarda 0.25 mg/L ve 16 mg/L gibi uç değerler de duyarlılık sınırı olarak önerilmiştir (3). Fusidik asit ABD'de lisanslı olmadığından, NCCLS önerileri içinde duyarlılık sınırına dair değer bulunmamaktadır(6). Ancak gerek İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği (BSAC), gerek Fransa Mikrobiyoloji Derneği, gerekse bu konuda standart oluşturmak amacıyla yapılmış çalışmalar fusidik asit'in stafilokoklar için MİK değerlerini duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olmak üzere sırasıyla; ≤0.125 mg/L, 0.5-1 mg/L ve ≥2 mg/L olarak bildirmektedir (8-10). Kontrol suşu, *S.aureus* ATCC 29213, için bildirilen fusidik asit MİK değerleri 0.12-0.5

mg/L dir(7). Çalışmamızda kontrol suşunun MİK değeri 0.5 mg/L bulundu. Bu sınırlar kriter olarak alındığında bizim çalışmamızda MRSA suşlarının %0.8'i fusidik asite dirençlidir. MSSA suşlarında direnç tespit edilmemiştir. Bu oranlar ülkemizde farklı merkezlerden bildirilen direnç oranlarına kıyasla daha düşüktür(tablo-1).

Fusidik asit klinik kullanıma 1962 yılında girmiştir, ülkemizde 1998 yılından itibaren oral formu sistemik uygulamada kullanılmaktadır(11). Kliniğimizde 2000 yılında izole edilen MRSA suşları üzerinde disk difüzyon yöntemi ile yapılan çalışmada, direnç oranı %2.6 olarak bulunmuş-

tur(12). Aradan geçen 2 yıllık sürede merkezimizde izole edilen *S. aureus* suşlarının fusidik asit direncinde bir artış olmadığı görülmektedir.

1962 yılında İngiltere'de yapılan iki çalışmada toplam 150 *S.aureus* suşunun 147'sinin (%98) fusidik asite duyarlı (MİK≤0.125mg/L), 3'ünün (%2) ise orta duyarlı oldukları (MİK=0.5mg/L) bildirilmiştir (15,16). Aradan geçen 40 yılı aşkın sürede fusidik asitin stafilokoklara karşı etkinliğini koruduğu görülmektedir. Bu durum fusidik asitin özellikle MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde halen iyi bir alternatif olmasını sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Brumfitt W, Hamilton Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1989;320:1188-1196.
2. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. Ann Intern Med 1992;117:390-398.
3. Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. Int J Antimicrob Agents 1999;12:45-68.
4. Mandell LA. Fusidic Acid. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000;306-307.
5. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. Journal of Antimicrob Chemother 1990;25:Suppl. B:1-5.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically - Sixth Edition: Approved Standard M7-A6. NCCLS, 2003, PA, USA.
7. Toma E, Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion criteria for Gram-positive cocci. J Clin Microbiol 1995;33:1712-1715.
8. Coutant C, Olden D, Bell J, et al. Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of staphylococci by the NCCLS method. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;25:9-13.
9. Working party on antibiotic sensitivity testing of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. A guide to sensitivity testing. J antimicrob chemother 1991;27(suppl D):1-50.
10. Comite de L'antibiogramme de la Societe Française Microbiologie. Comminique 1996. Pathol. Biol. 1996;44:1-8.
11. Tünger Ö, Arısoy A, Kurutepe S ve ark. In vitro susceptibility of *S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* strains to fusidic acid. Int J Antimicrob Agent 2001;18:445-447.
12. Memikoğlu KO, Bayar B, Kurt Ö, Çoçka F. Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının fusidik asit ve trimetoprim-sulfametoksazole in-vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült 2002;36:141-145.
13. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioglu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden izole edilen *Stafilococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların fusidik asite in-vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon dergisi 1998;12:467-470.
14. Atmaca S, Özekinci T, Özerdem N. Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik aside karşı duyarlılığı. Mikrobiyol Bült 2001;35:25-28
15. Taylor G, Bloor K. Antistaphylococcal activity of fucidin. Lancet 1962;1:935-937.
16. Barber M, Waterworth PM. Antibacterial activity in vitro of fucidin. Lancet 1962;1:931-932.