

Üçüncü Basamak Bir Hastanede Stafilokok Türlerinde Fusidik Asit ve Diğer Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması

An Investigation Of The Sensitivity Of Fucidic Acid And Other Antibiotics On The Staphylococcus Species At A Third Level Hospital

Önder İdil¹, Çetin Kılınç², Rıdvan Güçkan², Mürsel Çepni³

¹Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Serefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Amasya

²Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Sereddin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Amasya

³Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Sereddin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi Ana Bilim Dalı, Amasya



Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Hastanelerde ve toplumda birçok enfeksiyona neden olan Staphylococcus türlerinin antibiyotik direnç oranlarının giderek yükselmesi endişe vericidir. Bu tür enfeksiyonların tedavisinde fusidik asit (FA) alternatif bir antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Fusidik asit'in direnç durumunun ortaya konması doğru ve etkili antibiyotik kullanımına katkı sağlaması açısından önemlidir. Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların fusidik asite karşı gösterdikleri direnç oranlarının saptanması ve diğer antibiyotik grupları ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Bu çalışmada, 2011-2014 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 282 (%16) 'si Staphylococcus aureus ve 1464 (%84) 'ü KNS (Koagülaz Negatif S.aureus) olmak üzere toplam 1746 stafilokok suşu kullanılmıştır. Bakterilerin identifikasyonu klasik metodlarla yapılmış olup, fusidik asit (FA), penisilin (P), Oksasilin (OX), Trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SXT), ciprofloksasin (CIP) duyarlılıkları VİTEC 2 (Biomerieux, France) sistemi ile belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları 2008-CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre yorumlanmıştır.

BULGULAR: Toplam 282 Staphylococcus aureus kökeninin %89'u penisiline, %11.3'ü oksasiline, %2.8'i ko-trimoksazole, % 16.1'i siprofloksasine, % 3'ü fusidik asite dirençli bulunurken, 1464 koagülaz negatif stafilokok kökeninin % 90.3'ü penisiline, %62.1'i oksasilin, %17.9'u ko-trimoksazole, % 50.2'si siprofloksasine, % 41.2'si fusidik asite dirençli olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yaşadığımız bölgede fusidik asit, stafilokoklara bağlı enfeksiyonların, özellikle de S. aureus kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde hala iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Koagülaz negatif stafilokoklarda ise tespit edilen yüksek direnç oranları önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Staphylococcus aureus, Koagülaz negatif stafilokok, Fusidik asit, Antibiyotik direnci

Abstract

INTRODUCTION: It is threatening that antibiotic resistance ratios of Staphylococcus species- which are the reasons of infections has been dramatically increased in hospitals and society. Fucidic acid has been used as an alternative antibiotic for curing these kind of infections. Revealing the resistance state of fucidic acid is important in contributing to use of proper and effective antibiotics. In this study, it is aimed to determine the resistance ratios of Staphylococcus isolated from various clinical samples against fucidic acid and to compare with the other antibiotic groups. **METHODS:** In this study, 282 (%16) Staphylococcus aureus and 1464 (%84) KNS out of total 1746 Staphylococcus strains that were isolated from various clinical samples between 2011-2014 were used. The identification of the bacteria was performed with a classical method and their fucidic acid (FA), penicilin (P), Oxaciline (OX), Trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SXT) and ciprofloksasin (CIP) sensitibilities were determined through VİTEC 2 (Biomerieux,France) system. The sensitivity results were interpreted related to the 2008-CLSI criteria.

RESULTS: It is found out that total 282 Staphylococcus aureus origins were resistant to %89 penicillin, %11.3 oksasilin, %2.8'i ko-trimoksazol, % 16.1'i siprofloksasin, % 3'ü fucidic acid whereas 1464 koagulas negative Staphylococcus origins were resistant to % 90.3 penicillin, %62.1 Oksasilin, %17.9 ko-trimoksazol, % 50.2 siprofloksasin, % 41.2 fucidic acid. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** In the district we live, fucidic acid is a good alternative to cure the infections caused by Staphylococcus, especially S.aureus originated. High resistant ratios seen in koagulas negative Staphylococcus are accepted as an important problem for us.

Keywords: Staphylococcus aureus, Koagulas negative staphylococ, Fucidic acid, Antibiotic resistant.

GİRİŞ

Stafilokoklar, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir. Bu bakteri türlerinin

sıklıkla neden oldukları yumuşak doku enfeksiyonları, aynı zamanda bakteriyemi, endokardit, menenjit, perikardit, pulmoner enfeksiyonlar,

osteomyelit/septik artrit, piyomiyozitin de en sık etkenleri arasında yer almaktadır. Stafilocokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde öncelikli olarak tercih edilen antibiyotiklere (beta laktam kinolon glikopeptid gibi) karşı giderek artan direnç önemlidir. Stafilocoklar tarafından geliştirilen direnç problemi, tedavi seçeneklerini kısıtlamakta ve yeni antibiyotiklere olan ihtiyacı arttırmaktadır. Metisilin dirençli stafilocok enfeksiyonlarında glikopeptidlerin sık kullanılması, bu antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yükselmesine, hatta direnç geliştirmesine neden olmaya başlamıştır. Bu direncin, hem koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) hem de *Staphylococcus aureus* (SA)'ta giderek artmasının endişe verici hale geldiği düşünülmektedir. Bunun yanında glikopeptidlerin sadece parenteral kullanılması ve yan etkilerinin fazla olması yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir (1,2).

Fusidik asit tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine edilerek; stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Fusidik asit, lipid yapıda, protein biosentezini GDP hidrolizi inhibe ederek polipeptid zincirin uzamasını durdurarak etki gösterir. Bu etki mekanizmasından dolayı diğer

antibiyotikler ile aralarında çapraz direnç gelişimi zordur. Yan etkisinin az olması ve ishal yapıcı etkisinin olmaması, biyoyararlanımı yüksek olması stafilocok enfeksiyonlarında iyi bir tercih olduğunu düşündürmektedir (3,6). Bölgemizde stafilocok türlerinin fusidik asit direnci bilinmemekle beraber, bu verileri belirten ulusal çalışmalarda sınırlıdır. Bu çalışmada, stafilocokların fusidik asit direncini ve stafilocokal enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer antibiyotik gruplarının direnç oranlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Çalışmaya, Amasya Sabuncuoğlu Şerefettin Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2011-2014 tarihleri arasında çeşitli örneklerden izole edilen 282 (%16) *S. aureus* ve 1464 (%84) koagülaz negatif stafilocok (KNS) olmak üzere 1746 stafilocok suşu dahil edilmiştir. Çeşitli kliniklerden gelen materyaller, koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve müller hinton agar besiyerine ekilerek 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda koyun kanlı agarda ve çikolatamsı agarda üreyen gram pozitif mikroorganizmaların identifikasyonunda klasik yöntemler, antibiyotik duyarlılık sonuçları için VİTEC 2 (Biomerieux, France)

sistemi kullanılmıştır. Duyarlılık çalışmaları 2008 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre yapılmıştır. Fusidik asit direncini belirten sonuçların yanında bu suşlara ait penisilin (P), oksasilin (OX), trimetoprim-sulfametaksazol (SXT), ciprofloksasin (CIP) direnci sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada, kontrol suşu olarak *S. aureus* 29213 ATCC kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada 282 (%16) *S. aureus*, 1464 (%84) KNS olmak üzere, toplam 1746 stafilokok suşu kullanılmıştır. Bu suşlar genelde hastanemizin farklı servislerinden (tablo 1) gelen yara, kan, aspirat, apse, kateter gibi materyallerden izole edilmiştir.

SERVİS	Sayı
Enfeksiyon	91
Yoğun Bakım	961
Cerrahi	108
Dahiliye	381
Plastik	15
Ortopedi	67
Üroloji	123
Toplam	1746

Tablo 1: Örneklerin geldiği kliniklerin dağılımı

Staphylococcus aureus suşlarında penisiline %89, fusidik asit'e %3 direnç saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklarda penisiline % 90.3, fusidik asit'e % 41.2, ko-trimoksazole %17.9

oranında dirençli saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıkları tablo 2'de verilmiştir.

Suş (n)	P n:(%)	OX n:(%)	SXT n:(%)	CİP n:(%)	FA n:(%)
SA (282)	251 (89)	32 (11.3)	6 (2.8)	46 (16.1)	7 (3)
KNS (1464)	1321 (90.3)	909 (62.1)	262 (17.9)	734 (50.2)	604 (41.2)

Tablo 2: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok izolatlarının antibiyotik dirençleri

SA: *Staphylococcus aureus*, KNS: Koagülaz Negatif *Staphylococcus*, N:Suş sayısı, Fusidik asit: FA, Penisilin: P, Oksasilin: OX, Trimetoprim-sulfametaksazol: SXT, Siprofloksasin: CİP,

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin kullanım endikasyonu ve giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle stafilokoklarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak fusidik asit kullanımı son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Bu çalışmamızda, fusidik asit direncinin kendi hastanemizdeki durumunu belirledik.

2005 yılında 440 *S. aureus* suşu üzerinde mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan bir çalışmada 2 suş (%0.45) fusidik asite dirençli bulunurken 5 suşun (%1.13)'da orta duyarlı olduğu tespit edilmiştir (7). Ülkemizde 2004 yılında 46 *S. aureus* suşu üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, *S. aureus* suşlarında %6.52 oranında direnç olduğu görülmüştür (8). Yaptığımız çalışmada, elde ettiğimiz %3'luk direnç oranı da bu çalışmalara benzerlik

göstermesi açısından önemli hale gelmiştir. Uluslararası yapılan birçok çalışmada da elde ettiğimiz sonuçlara yakın sonuçlar elde edilmiştir. 2015 yılında Rusya'da 474 MRSA suşu üzerinde çeşitli antibiyotiklerin etkinliği araştırılmış TMP-SXT ve fusidik asite %93-98 arasında duyarlılık tespit edilmiş olup her iki antibiyotiğinde duyarlılıklarının bizim çalışmamızla çok büyük oranda benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (9). İspanyada 2004-2012 yılları arasında izole edilen 8326 toplum kaynaklı MRSA suşu üzerinde yapılan araştırmada fusidik asit direnç oranı %2 olarak bulunmuştur (10). 2013 yılında Amerikada 51 *S. aureus* suşu ile yapılan bir araştırmada ise 2 suş (%4) fusidik asite dirençli olarak bulunmuştur (11). Asya ülkelerinde 2000-2012 yılları arasında fusidik asit duyarlılığı üzerine literatür taraması şeklinde yapılan bir çalışmada MRSA suşlarında fusidik asit direnci %10 altında gözlenmiştir (12). Nazal *S. aureus* taşıyıcılarında fusidik asit direncinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da fusidik asit direnci %10 altında bulunmuştur (13). Türkiye'de 397 MRSA suşu üzerinde yapılan merkezli bir araştırmada %91.9 luk duyarlılık oranı ile fusidik asit en duyarlı antibiyotik olduğu vurgulanmıştır (14). Fusidik asit etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise MSKNS (Metisiline

Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok), MRKNS (Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok), MSSA (Metisiline Duyarlı *S.aureus*) ve MRSA (Metisiline Dirençli *S.aureus*) için direnç oranları sırasıyla %24, %40, %13 ve %14 olarak tespit edilmiş olup, KNS (Koagülaz Negatif Stafilokok) suşlarının *S.aureus* suşlarına oranla daha dirençli olduğu tespit edilmiştir (15). Kuzucu ve arkadaşlarının 112 *S.aureus* ve 112 KNS suşu üzerinde yaptığı bir araştırmada, fusidik asit direncinin MRSA suşlarında %4, MRKNS suşlarında %27 oranında olduğu tespit edilmiş olup, MRKNS suşlarındaki direnç oranının MRSA'dan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (16). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalar incelendiğinde ise, KNS suşlarının *S.aureus* suşlarına göre, metisilin dirençli suşların ise metisilin duyarlı suşlara oranla daha dirençli olduğu bulunmuştur (1,17,18). Yapılan bu çalışmada, yapılmış olan diğer çalışmalara benzerlik göstermiş ve KNS suşlarının *S.aureus* suşlarına göre daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, *S. aureus* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotiklerin SXT (%2.8) ve fusidik asit (%3) olduğu gözlenirken, KNS izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotiklerin de yine SXT (%17.9) ve fusidik asit (%41.2) olduğu tespit edilmiştir. Burada, *S. aureus*

izolatlarına kıyasla KNS'lerde genel olarak görülen yüksek direnç oranları dikkat çekmiştir. Bizim çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda özellikle *S. aureus* izolatlarında fusidik asit direnç oranlarının genellikle %10' un altında bulunması, fusidik asit'in *S. aureus*'un sebep olduğu enfeksiyonlarda kullanılmasının isabetli olacağını bizlere göstermektedir. Bunun yanında, SXT de stafilokok enfeksiyonlarında son derece duyarlı bulunmuş olup, yapılacak olan tedavilerde iyi bir alternatif olarak düşünülmesi tavsiye denebilir. Her iki bakteri grubunun da en fazla direnç gösterdiği antibiyotik ise penisilin olarak tesbit edilmiş olup, bu bakterilerin penisiline karşı gösterdikleri direnç oranlarının %90 civarlarında olması bizleri gelecek için kaygılandırmaktadır.

Toplamda 1746 stafilokok izolatının incelendiği bu çalışmada, bu izolatların önemli bir kısmının (961(%55)) kritik hastaların yattığı yoğun bakım servislerinden gelmesi, bizlere bu enfeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotik seçiminin ne derecede önemli olabileceğini göstermektedir. Yoğun bakım ortamlarında stafilokok enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan ve pahalı olan diğer antibiyotiklere (glikopeptidler) karşı olan direncin günden güne artma eğiliminde olması, yan etkilerinin glikopeptidlere

göre çok daha az olması fusidik asiti iyi bir alternatif olarak bizlere düşündürmektedir. Ayrıca plastik cerrahi, ortopedi gibi cerrahi yapılan servislerden gelen örneklerin çoğunluğu yara yeri kaynaklıdır. Fusidik asitin *S. aureus*'a karşı yüksek duyarlılık göstermesi, önemli bir yara yeri enfeksiyonu etkeni olan *S. aureus* tedavisinde klinisyenlere iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Bölgemizde bu enfeksiyon etkenlerine yönelik olarak yapılacak ampirik tedavilerde bu sonuçların dikkate alınması; daha etkin daha ucuz ve yan etkisi daha az olan fusidik asit kullanılması ile ileride oluşabilecek önemli problemlerin de önlenileceği düşünülmektedir. Stafilokoklarda fusidik asit duyarlılığının bu derece düşük oranlarda görülmesi, fusidik asitin sık olarak kullanılmamasına bağlanmaktadır. Çalışmamızda, ayrıca TMP-SXT de stafilokokal enfeksiyonlarında bir hayli duyarlı olarak bulunmuş olup, etkin diğer bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde farklı çalışmalarda değişen oranlarda duyarlılık sonuçları elde edilmiştir. Ancak birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda stafilokok suşlarının, fusidik asite diğer birçok antibiyotiğe oranla daha duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu durumda fusidik

asit çok yaygın olan toplum ve hastane kaynaklı stafilokok enfeksiyonlarında iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı ve büyük çalışmalar ileriye dönük etkin antibiyoterapi yöntemlerinin oluşturulması için önemli ve gerekli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, Parlak M, Güdücüoğlu H, Karahocagil MK. The MLSB, fusidic acid and various antibiotic resistance rates of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates. *Ankem Derg* 2010;24(1):130-5.
2. Nergiz Ş, Atmaca S, Özekinci T, Tekin A Fusidic Acid Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains in an Interval of Ten Years (2001-2011) *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(6):1668-72 doi: 10.5336/medsci.2011-27892
3. Erdemoglu A, Özsoy M F, Emekdaş G Öncül O, Pahsa A. İdrardan izole Edilen Oksasiline Duyarlı ve Dirençli Stafilokok Sufllarının Fusidik Asit ve Diğer Antimikrobik Maddelere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30: 6-12
4. Mandell LA: Fusidic acid. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practise of Infectious Diseases. 4th ed. p278 Churchill Livingstone, New York (1995).
5. Tuncer Ertem G, Öztürk B, Ataman Hatipoğlu Ç, İpekkan K, Erdem F, Ali K. Adiloğlu AK, Tülek N. Stafilokok ve Enterokok İzolatlarının Linezolid, Daptomisin, Teikoplanin ve Fusidik Aside İn Vitro Duyarlılığı. *TürkiyeKlinikleri J Med Sci* 2013;33(6). doi: 10.5336/medsci.2012-33360)
6. Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:45-68.
7. Azap A, Aygün H, Özkan S Memikoğlu O, Bozkurt GY, Genç A, Şahintürk H, Tekeli E. In-vitro activitiy of fusidic acid against *Staphylococcus aureus*. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:39-41.
8. Keşli R, Cander S, Çelebi S. Fusidic Acid Resistance of Methicillin Resistant and Sensitive *Staphylococcus* Strains Isolated From Clinical Specimens. *The Medical Journal of Kocatepe* 5: 33 - 36 Ocak 2004Keşli R, Cander S, Çelebi S Fusidic Acid Resistance of Methicillin Resistant and Sensitive *Staphylococcus* Strains Isolated From Clinical Specimens. *The Medical Journal of Kocatepe* 5: 33 - 36 Ocak 2004
9. Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Popenko LN, Chernenkaya TV, Naumenko ZS, Voroshilova TM, Zakharova YA, Khokhlova OE, Kruglov AN, Ershova

- MG, Molchanova IV, Sidorenko SV. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. *Antibiot Khimioter.* 2015;60(1-2):3-9.
10. Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: 2004-12 *J Antimicrob Chemother.* 2014 Nov;69(11):2913-9. doi: 10.1093/jac/dku232. Epub 2014 Jul 1
11. Sahm DF, Deane J, Pillar CM, Fernandes P. In vitro activity of CEM-102 (fusidic acid) against prevalent clones and resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep;57(9):4535-6. doi: 10.1128/AAC.00206-13. Epub 2013 Jun
12. Wang J, Tang H, Hsieh P, Chiu FY, Chen YH, Chang MC, Huang CT, Liu CP, Lau YJ, Hwang KP, Ko WC, Wang CT, Liu CY, Liu CL, Hsueh PR. Fusidic acid for the treatment of bone and joint infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.03.010>
13. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Stobberingh EE. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in nine European countries. *Future Microbiol.* 2014;9(6):737-45. doi: 10.2217/fmb.14.36).
14. Yıldız O, Coban A, Ener A. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014 Sep 16;13(1):44
15. Deveci Ö, Kılıç D, Kaygusuz S, Duruyürek N, Karabıçak C, Agalar C, Tekin A. Evaluation of resistance to fusidic acid in *Staphylococci* isolates. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2011; 1 (1): 22-25
16. Kuzucu Ç, Dalgalar M, Durmaz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklarda fusi-dik asit duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2003;17(1):7-9.
17. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S. Resistance to fucidic acid in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Klimik Derg* 2005;18(1):114-6.
18. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated in Gaziantep University Hospital. *Ankem Derg* 2008;22(2):203-8.