
Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asit ve Trimetoprim-Sülfametoksazole Duyarlılığının Disk Difüzyon Yöntemi ile Araştırılması

Serap İSKENDER*, Gürdal YILMAZ*, Kemalettin AYDIN*, Nurgün SUCU*,
Gönülden AKTOZ BOZ*, Rahmet ÇAYLAN*, İftihar KÖKSAL*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonların en önemli nedenlerinden biri olan *Staphylococcus aureus*'a karşı gelişen direnç nedeniyle, bu mikroorganizmanın yaptığı infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid antibiyotikler ve bu antibiyotiklere alternatif olarak da fusidik asit ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 292 MRSA suşunun fusidik asit ve TMP-SMZ'ye karşı duyarlılıkları disk difüzyon testi kullanılarak araştırılmıştır. Bu suşların %82.2 (240/292)'si fusidik asite, %92.5 (270/292)'i TMP-SMZ'ye duyarlı saptanmıştır. MRSA infeksiyonlarında, bu antibiyotikler özellikle uzun süreli ve ardışık tedavi kullanılması gereken durumlarda alternatif ajanlar olarak görünmektedirler.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, MRSA, Fusidik asit, Trimetoprim-sülfametoksazol

SUMMARY

Investigation of Susceptibility of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains to Fusidic Acid and Trimethoprim-Sulfamethoxazole with Disc Diffusion Method

Development of resistance to *Staphylococcus aureus* which is one of the most important reasons of hospital and community acquired infections, causes difficulties in treatment of infections caused by this microorganism. Glycopeptide antibiotics and alternative agents including fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) can be used to treat methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) infections. In this study, 292 MRSA strains, isolated from various clinical specimens of hospitalized patients in Karadeniz Technical University Medical Faculty Farabi Hospital, were evaluated for their susceptibilities to fusidic acid and TMP-SMX by disk diffusion method. Susceptibility rates were 82.2% (240/292) for fusidic acid and 92.5% (270/292) for TMP-SMX. These antibiotics seem to be alternative agents especially for long term and consecutive treatment of MRSA infections.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance, Fusidic acid, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Staphylococcus aureus hem hastane hem de toplum kökenli infeksiyonların en önemli nedenlerindedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonlarının tedavisinde birinci seçenek olan glikopeptid grubu antibiyotiklerin maliyet, yan etki ve uygulama şekilleri göz önüne alındığında, farklı antibiyotiklerin araştırılması gereği ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda fusidik asit ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)'ün MRSA suşlarında özellikle de oral formlarının olması nedeniyle iyi birer seçenek olabileceği vurgulanmaktadır^[1,2]. Kronik osteomyelit gibi uzun süreli antibiyotik kullanımı gerektiren hastalıklarda, glikopeptid grubu antibiyotiklere alternatif olarak bu antibiyotiklerin duyarlılığını bilmek yararlı olacaktır.

Fusidik asit, fusidane sınıfından olup *Fusidium coccineum*'dan elde edilmektedir. Yapısı steroidlere benzemekte, fakat steroid aktivitesi göstermemektedir. Bakterilerde protein sentezi için gerekli olan elongasyon faktör G (translokaz) ile interferens yoluyla etkinliğini göstermektedir. Genellikle bakteriyostatik olmakla birlikte yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal olabilen bir ajandır^[2,3].

SMZ, para-aminobenzoik asit (PABA) antagonisti olup, dihidropteroik asit sentetaz enzimini inhibe etmektedir. TMP ise dihidrofolik asit redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini göstermektedir. TMP-SMZ, tetrahidrofolik asit yapımında önemli olan iki enzimin fonksiyonunu değişik iki basamakta yok ederek sinerjistik etki göstermektedir. Genellikle bakteriyostatiktir^[4].

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarının fusidik asit ve TMP-SMZ'ye karşı duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden, her hastadan bir örnek olacak şekilde izole edilen 292 MRSA suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm suşlar hastane infeksiyonu etkeni olup, hastaların hastaneye kabulünden en az 48 saat sonra alınan klinik örneklerden izole edilmişlerdir. Koagülaz testi pozitif olan stafilokok suşları *S. aureus* olarak kabul edilmiş olup, bu suşlarda metisilin direnci, 1 mg'lık oksasilin diski ile Mueller-Hinton agarda araştırılıp, oksasilin çapı 10 mm ve altında olanlar metisilin dirençli olarak kabul edilmiştir^[5]. Suşların fusidik asit ve TMP-SMZ duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standarts Institute" önerileri doğrultusunda disk difüzyon yönteminin standartlarına uyularak, McFarland 0.5'e göre bakteri süspansiyonu hazırlanarak

Mueller-Hinton agar besiyerine yayılıp, üzerine 10 mg fusidik asit, 1.25/23.75 µg TMP-SMZ içeren diskler yerleştirilmiş ve 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. TMP-SMZ için zon çapı 10 mm ve altında olanlar dirençli, 11-15 mm arasında olanlar orta duyarlı, 16 mm ve daha büyük olanlar ise duyarlı kabul edilmiştir^[5]. Fusidik asit duyarlılığı ise Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram Komitesinin belirlediği kriterlere göre belirlenmiş olup, zon çapı 15 mm ve altında olanlar dirençli, 16-21 mm olanlar orta duyarlı, 22 mm'den büyük olanlar ise duyarlı kabul edilmiştir^[6].

BULGULAR

Çalışılan 292 MRSA suşunun örnek tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; suşların %41.1'inin kan, %39'unun püvy, %10.3'ünün trakeal aspirat ve %9.6'sının diğer klinik örnekler olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

MRSA suşlarının %82.2 (240/292)'si fusidik asite duyarlı, %11.6 (34/292)'si orta duyarlı, %6.2 (18/292)'si dirençli olarak saptanmıştır. Yine bu suşların %92.5 (270/292)'i TMP-SMZ'ye duyarlı, %2.4 (7/292)'ü orta duyarlı, %5.5 (15/292)'i dirençli bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının izole edildiği klinik örnekler

Örnek	n	%
• Kan	120	41.1
• Püvy	114	39
• Trakeal aspirat	30	10.3
• Plevra sıvısı	10	3.4
• Periton sıvısı	6	2
• İdrar	4	1.4
• Operasyon materyali	4	1.4
• Beyin omurilik sıvısı	2	0.7
• Perikard sıvısı	2	0.7

Tablo 2. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının fusidik asit ve TMP-SMZ duyarlılığı

	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
• Fusidik asit n= 292	240	82.2	34	11.6	18	6.2
• TMP-SMZ n= 292	270	92.5	7	2.4	15	5.5

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

TARTIŞMA

MRSA suşları insanlarda ölümcül olabilen infeksiyonlara yol açabilirler. Bu infeksiyonların büyük bölümü hastane kökenli infeksiyonlardır. Bu infeksiyonların tedavisinde tercih edilen antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Ancak her iki antibiyotikğin yan etkilerinin ve maliyetlerinin fazla olmasının yanında, ülkemizde sadece parenteral formlarının bulunması bu antibiyotiklerin hastane dışında uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca metisiline dirençli suşlarda glikopeptid grubu antibiyotiklerin artan sıklıkta kullanılması, vankomisin duyarlılığının azalmasına ve direnç gelişimine yol açmaktadır^[7,8]. Dolayısıyla ilaç seçiminin özenle yapılması gereken bu infeksiyonların tedavisinde fusidik asit ve TMP-SMZ, endikasyonları iyi belirlenmek şartıyla, alternatif tedavide kullanılabilir ajanlardır.

Direnç antibiyotik kullanımı ve süresiyle doğrudan ilişkilidir^[9]. Hastanemizde daha önce Kaygusuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1999 yılında) MRSA'da fusidik asit duyarlılık oranı %92, orta duyarlılık oranı %8 olarak saptanmış, fakat dirençli suşa rastlanmamıştır^[10]. Çalışmamızda fusidik asit duyarlılığı önceki çalışmalardaki duyarlılıktan düşük bulunmuştur. Azalan bu duyarlılığın nedeni; bu süre içinde fusidik asit kullanımının artmasına bağlanabilir. Brown ve Thomas'ın yaptıkları çalışmada MRSA suşlarında fusidik asit direnci 1999 yılında %0.9 iken, 2000 yılında %2.4 ve 2001 yılında %2 olarak saptamışlardır^[11]. El-Zimaity ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dermatolojik hastalarda altı ay süreyle topikal olarak fusidik asit kullanımı sonrasında *S. aureus* suşlarında 1997 yılında %5.4 olan fusidik asit direncini 2001 yılında %11 olarak saptamışlardır^[12].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda MRSA suşlarının fusidik asite duyarlılık oranı %86.4-98, TMP-SMZ'ye duyarlılık oranı ise %67-95 arasında bildirilmektedir^[13-17].

TMP-SMZ'ye karşı saptadığımız %92.5'lik duyarlılık oranı, Mamal ve arkadaşlarının bildirdiği %67'lik orandan yüksek^[15], ancak diğer çalışmalarla benzerdir^[16,17]. MRSA suşlarında, Samra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMP-SMZ'ye %85.8 duyarlılık saptanmışken, benzer şekilde Sow ve arkadaşları da %89.6 duyarlılık saptamışlardır^[18,19]. Strachounski ve arkadaşları ise Rusya'da *S. aureus* suşlarında yaptıkları çalışmada %99.2 duyarlılık saptamışlardır^[20].

MRSA infeksiyonlarında glikopeptid grubu antibiyotikler ilk tercih edilecek antibiyotikler iken, fusidik asit ve TMP-SMZ özellikle uzun süreli ve ardışık tedavide güvenle kullanılabilir alternatif ajanlar olarak görünmektedir. Böylece bu hastaların hastanede yatış süreleri kısalsın, uzun yatışa bağlı diğer nozokomiyal infeksiyonlar ve ek maliyet engellenebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimetoprim. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. USA: Churchill Livingstone, 2005:440-51.
2. Mandell LA. Fucidic acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. USA: Churchill Livingstone, 2005:326-7.
3. Verbist L. The antimicrobial activity of fucidic acid. J Antimicrob Chemother 1990;25:1-5.
4. Altay G. Sulfonamide'ler, Co-trimoxazole. İnfeksiyon Hastalıklarında Antimikrobik Tedavi. Ankara: 24-29.
5. Gür D, Bal Ç, Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testleri için uygulama standartları; Onbeşinci bilgi eki. Clinical and Laboratory Standards Institute 2005;25:1-163.
6. Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: 18. Communiqué, Path Biol 1996;44:1.
7. Jofenson D. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* reported. Brit Med J 1997;315:697.
8. Fidan I, Mut Beğendik F, Erer D, Türet S, Sultan N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Derg 2000;14:60-4.
9. Gür D. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:31-41.
10. Kaygusuz S, Meriç AP, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu U. Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları. Ankem Derg 2000;14:39-44.
11. Brown EM, Thomas P. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. The Lancet 2002;359:803.
12. El-Zimaity D, Kearns AM, Dawson SJ, Price S, Harrison GAJ. Survey, characterization and susceptibility to fusidic acid of *Staphylococcus aureus* in the Carmarthen area. J Antimicrob Chemother 2004;54:441-6.
13. Çavuşoğlu C, Badak Z, Zünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının fusidik aside in-vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 1998;12:467.
14. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H. Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asidin stafilocok suşlarına etkinliğinin mikrodifüzyon yöntemi ile araştırılması. Ankem Derg 1999;13:48-52.
15. Mamal TM, Bahar H, Özcan N, Yüksel P. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç durumları. Ankem Derg 1998;12:103.

16. Arkan S, Tunçkanat F. Hacettepe üniversitesi hastane-sinde 1993 yılından bu yana izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının trimetoprim-sulfamethoxazole in-vitro duyarlılığının araştırılması. Mikrobiyol Bült 2000;34: 223-32.
17. Öngen B, Otağ F, Gürlü N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit ve diğer anti-mikrobik maddelere direnç. Ankem Derg 2000;14:36-8.
18. Samra Z, Ofer O, Shmueli H. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to vancomycin, teicoplanin, linezolid, pristinamycin and other antibiotics. Isr Med Assoc J 2005;7:148-50.
19. Sow AI, Wade A, Faye-Niang MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dakar. Med Trop 1998;58:155-7.
20. Stratchounski LS, Dekhnich AV, Kretchikov VA, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: Results of a prospective study. J Chemother 2005;17:54-60.

Yazışma Adresi:

Dr. Serap İSKENDER

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

e-mail: iskenderserap@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 15.06.2006

Kabul Tarihi: 01.03.2007