

## STAFİLOKOKKAL KRONİK OSTEOMİYELİT TEDAVİSİNDE FUSİDİK ASİDİN YERİ

### THE IMPORTANCE OF FUSIDIC ACID IN THE TREATMENT OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Mehmet ULUĞ<sup>1</sup>, Celal AYZAZ<sup>2</sup>, Mustafa Kemal ÇELEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Kütahya

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır

#### Abstract

In recent years, high resistance to antibiotics used for staphylococci infections causes problems in the treatment. The aim of this study was to investigate the susceptibilities of staphylococcus strains which were isolated in bone tissue and sinus-tract specimens of chronic osteomyelitis (COM) that were seen in our hospital against fusidic acid, vancomycin and teicoplanin that were also recommended as treatment of staphylococci infections. Disk diffusion method was used for in vitro susceptibility testing. In this study, 41 *Staphylococcus aureus* and 12 coagulase-negative staphylococci strains isolated from bone tissue and sinus-tract were investigated. The rates of resistance to fusidic acid were 4.3% in methicillin-sensitive *S. aureus*, 16.7% in methicillin-resistant *S. aureus*, 0% in methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci and 36% in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. There were no resistance to vancomycin and teicoplanin in none of the strains. The high sensitivity of staphylococci strains to fusidic acid indicates that fusidic acid is a good alternative for the treatment of COM caused by staphylococci. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);222-226).

#### Özet

Son yıllarda stafilokokkal enfeksiyonlarda kullanılan birçok antibiyotiğe direncin gözlenmesi tedavide sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde kronik osteomyelit (KOM) tanısı alan olguların kemik doku ve fistül ağız akıntı örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının tedavide önerilen fusidik asit, vankomisin ve teikoplanin duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, kemik doku ve fistül ağız akıntı örneklerinden izole edilen 41 *Staphylococcus aureus* ve 12 koagülaz negatif stafilokok suşu incelenmiştir. Genel fusidik asit direnci metisiline duyarlı *S. aureus* için %4,3; metisiline dirençli *S. aureus* için 16,7; metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokoklar için %0 ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar için %36 saptanmış olup suşların hiçbirinde vankomisin ve teikoplanin direnci görülmemiştir. Stafilokok suşlarında fusidik aside duyarlılık oranlarının yüksek bulunması ile stafilokokkal KOM tedavisinde bu ilacın uygun bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);222-226).

#### Giriş

Kronik osteomyelit (KOM) tedavisi için en uygun antibiyotiğin seçimi, enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların tam olarak ortaya konmasına ve antimikrobiyal duyarlılıklarının bilinmesine dayanır. Tutulan kemik dokunun tüm kültür sonuçları gelinceye kadar tedaviye başlanmamalıdır [1]. Bu olgularda *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) en sık izole edilen etkenlerdir [2]. KOM'da tedavi süresi uzundur. Stafilokokkal KOM'da 4-6 haftalık parenteral tedaviden sonra iki aylık oral tedavi önerilmektedir. Eğer parenteral tedavi kullanılmayacak, sadece oral

tedavi uygulanacaksa tedavi süresinin altı aya kadar uzatılması uygun olur [3].

Fusidik asit (FA) protein sentezini inhibe ederek etki gösteren dar spektrumlu steroid yapıda bir antibiyotiktir. Oral yolla alındığında tamamına yakını emilmekte ve eklem sıvısı, kemik ve cilt altı yağ dokusu gibi çeşitli vücut dokularına iyi penetre olmaktadır [4,5]. Toksisitesinin ve alerjik reaksiyonlarının az olması, klinikte kullanılan diğer antibiyotiklerle çapraz reaksiyon vermemesi gibi özelliklerinden dolayı hem sistemik hem de topikal stafilokok

infeksiyonlarının tedavisinde önerilen bir ilaçtır [6].

Ülkemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside olan duyarlılıklarının araştırıldığı birçok çalışma yapılmasına rağmen osteomyelitli olgularda kemik dokudan izole edilen stafilocoklarda FA direncine bakılmamıştır. Bu çalışmada, KOM olgularında fistül ağzı akıntı ve kemik doku kültüründen izole edilen stafilocok suşlarının FA duyarlılığı ve FA'nın KOM'un ardışık tedavisinde kullanıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Mayıs 2005 ile Eylül 2006 tarihleri arasında, hastanemizde yatan ve KOM tanısı alan 43 hastanın fistül ağzı akıntı ve kemik doku kültürlerinden izole edilen 53 stafilocok suşu değerlendirilmiştir. Kemik doku ve fistül ağzı akıntı örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen Blue) agara ekimi yapılarak etüvde 24-48 saat 35°C'de inkübe edildi. %5 koyun kanlı agar ve EMB agarda üreyen bakterilerin koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelendi. Daha sonra Gram boyama yapıldı. Tespit edilen Gram-pozitif koklar hemoliz reaksiyonu; katalaz, tüp koagülaz ve DNAaz testi; optokin, basitrasin ve ko-trimoksazol duyarlılığına göre tanıya edildi. Ayrıca Gram-pozitif kokların identifikasyonunda Sceptor (Becton-Dickinson, Maryland, USA) mikrodifüzyon yöntemi de kullanıldı.

Suşların, National Commitee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'larına uyarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile metisilin, fusidik asit, vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları incelendi. Direkt olarak koloniden süspanse edilen suşlar 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton agara steril eküvyonla yayıldı. Oksasilin (1µg, Oxoid), fusidik asit (10µg, Oxoid), vankomisin (30µg, Oxoid) ve teikoplanin (30µg, Oxoid) diskleri yerleştirildikten sonra besi yerleri etüvde 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Oluşan inhibisyon zonları cetvel ile ölçülerek kaydedildi ve değerlendirme oksasilin, vankomisin ve teikoplanin için NCCLS'nin; FA için ise Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram Komitesi'nin önerdiği standartlara uygun olarak yapıldı [4,7]. NCCLS'in, FA'nın invitro duyarlılık değerleri için herhangi bir önerisi bulunmadığından iki farklı değerlendirme yapıldı. Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram Komitesi FA için inhibisyon zon çapı sınırlarını  $\geq 22$ mm duyarlı, 16-21mm orta derecede duyarlı,  $\leq 15$ mm dirençli olarak belirlemiştir. NCCLS ise inhibisyon zon çapı sınırlarını oksasilin için  $\geq 13$ mm duyarlı, 11-12mm orta derecede duyarlı,  $\leq 10$ mm dirençli;

vankomisin için  $\geq 15$ mm duyarlı; teikoplanin için  $\geq 14$ mm duyarlı, 11-13mm orta derecede duyarlı,  $\leq 10$ mm dirençli olarak belirlemiştir. NCCLS vankomisin için inhibisyon zon çapı 14mm veya daha küçük olan tüm stafilocok izolatlarının minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi ile test edilmesini de önermektedir çünkü disk difüzyon yöntemi, 24 saat inkübe edilse bile vankomisine azalmış duyarlılık gösteren suşları (MİK:4-8µg/ml) duyarlı suşlardan (MİK dağılımı 0,5-2µg/ml) ayırt edememektedir (7).

### Bulgular

Bu çalışmada 29'u (%67) erkek, 14'ü (%33) kadın 43 KOM olgusu irdelenmiştir. Bu hastaların fistül ağzı akıntı kültüründen 24, kemik doku kültüründen ise 29 stafilocok suşu izole edilmiştir. Bu suşların 41'i *S. aureus* olup, 12'si KNS idi. *S. aureus* suşlarının 23'ü (%56) metisiline duyarlı, 18'i (%44) metisiline dirençli; KNS suşlarının biri (%8) metisiline duyarlı, 11'i (%92) ise metisiline dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 1). İzole edilen stafilocok suşlarında genel FA duyarlılık oranı 40/53 (%75) olarak bulunmuştur, KNS suşlarının (%33) ise *S. aureus* suşlarına (%9,8) oranla fusidik aside daha dirençli oldukları görülmüştür (Tablo 2). Çalışılan tüm suşlarda vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır.

KOM'da uygun antibiyotik tedavisi başlamak için gereken altın standart test kemik doku kültürüdür. Kemik doku kültüründen izole edilen stafilocok suşlarının 18'i (%62) metisiline dirençli iken 11'i (%38) metisiline duyarlı bulunmuştur. Bu suşlarda genel FA direnci %17 bulunurken, bu oran metisilin dirençli suşlarda %22, metisiline duyarlı suşlarda %9 olarak saptanmıştır (Tablo 3).

### Tartışma

Günümüzde stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri metisilin direncidir. Metisilin direncine sahip ve beta-laktamaz enzimi üreten stafilocok suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler sınırlı sayıdadır [8]. Bu suşlar kolaylıkla makrolidlere, klindamisine, kloramfenikole, tetrasiklinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara da direnç kazanabilir [9]. Dolayısıyla bu etkenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde tek seçenek glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Ancak yaygın olarak kullanılan glikopeptidlerin, önlem alınmadığı taktirde yakın bir gelecekte etkisiz olabileceği ve dirençli stafilocok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanabileceği de unutulmamalıdır [10]. Bu gelişmeler alternatif antibiyotik arayışına neden olmuş; oral kullanım

kolaylığı, yan etki azlığı ve düşük maliyeti FA kullanımını artırmıştır [6,11].

Ülkemizde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, stafilocok suşlarının FA direnç oranları metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) için %0-3,6; metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) için %0,6-20,3; metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok (MSKNS) için %0-21; metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) için %13-33 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4) [4-6,8-15]. Sunulan çalışmada ise genel FA direnç oranı MSSA için %4,3, MRSA için %16,7, MSKNS için %0, MRKNS için %36 olup kemik dokudan izole edilen suşlarda MSSA için %9, MRSA için %17, MRKNS için %33 olarak saptanmıştır. Bu sonuçların literatür verileri ile de uyumlu olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda stafilocok suşlarının FA duyarlılıkları MRKNS suşları dışında oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni FA'nın tedavide nispeten daha az kullanılması veya kombine edilerek kullanılması olabilir.

Literatürde sunulan çalışmalarda izole edilen stafilocok suşları çeşitli klinik örneklerden (kan, idrar, katater, yara vs.) izole edilmiştir ve bu örnekler arasında bir homojenite bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada ise sadece posttravmatik ve postoperatif KOM hastalarında kemik doku ve fistül ağız akıntı kültürlerinden izole edilen stafilocok suşları incelenmiştir ve bu yönüyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Ayrıca kemik doku

kültüründen izole edilen stafilocok suşlarının FA direncine bakıldığı ilk çalışma olması açısından da önemlidir.

FA kemik ve eklem infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Özellikle stafilocokların etken olduğu akut osteomyelit, KOM, septik artrit, protez ve alet ilişkili infeksiyonlarda genellikle bir başka antibiyotikle beraber veya tek başına başarı ile kullanılmaktadır [16-17]. Coombs ve ark. tarafından yapılan çalışmada KNS'ların etken olduğu 20 akut ortopedik infeksiyonun tedavisinde tek başına ve kombine tedavi şeklinde uygulanmış ve tüm hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır [18]. Aboltins ve ark.'nın çalışmasında ise stafilocokkal protez infeksiyonlarının tedavisinde rifampisin ve FA kombinasyonu başarılı bulunmuştur [16].

### Sonuç

Sunulan çalışmada elde edilen oranlara ve ülkemizde yapılan diğer çalışma sonuçlarına göre, FA'nın metisiline duyarlı ve dirençli stafilocok suşlarına karşı etkili bir antibiyotik olduğu ve diğer antistafilokoksik ajanlara karşı iyi bir alternatif olabileceği kanaatine varılmıştır. Sonuç olarak, stafilocokkal KOM gibi genellikle ardışık antibiyotik tedavisinin uygulandığı hastalıklarda, oral kullanım kolaylığı ve yan etkisi az olan FA, parenteral tedavi sonrası uygulanan ardışık tedavide kullanılabilir. Ancak bu konuyla ilgili klinikle paralel geniş serili çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Tablo 1.** İzole edilen stafilocok suşlarının dağılımı

	MSSA	MRSA	MSKNS	MRKNS
Fistül ağız akıntı kültürü	12	6	1	5
Kemik kültürü	11	12	-	6

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok, MRS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok)

**Tablo 2.** İzole edilen stafilocoklar suşlarının fusidik aside olan duyarlılıkları

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
	n (%)	n (%)	n (%)
MSSA	20 (87)	2 (8,6)	1 (4,3)
MRSA	14 (77,8)	1 (5,5)	3 (16,7)
MSKNS	1 (100)	-	-
MRKNS	5 (45)	2 (19)	4 (36)

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok, MRS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok)

**Tablo 3.** Kemik doku kültüründen izole edilen suşlarda antibiyotik duyarlılıkları

	Fusidik asit (%)	Vankomisin (%)	Teikoplanin (%)
MSSA (n=11)	91	100	100
MRSA (n=12)	83	100	100
MRKNS (n=6)	67	100	100

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, MRS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok)

**Tablo 4.** Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda izole edilen stafilokok suşlarında fusidik asit direnç oranları

	Çalışmanın yayın yılı	MSSA %	MRSA %	MSKNS %	MRKNS %
Erdemoğlu et al [5]	2000	3,2	7,7	10,8	14,9
Baysal et al [11]	2003	2,8	11,3	-	-
Altun et al [12]	2003	0	3	0	13
Yazgı et al [13]	2003	6	7,6	10,9	15,7
Şengöz et al [8]	2004	1	9	21	33
Şenbayrak-Akçay et al [9]	2005	-	10	-	-
Öztürk et al [6]	2005	-	0,6	-	-
Çelen et al [14]	2005	3,6	20,3	-	-
Candüz et al [15]	2005	-	6,3	-	21,9
Nergiz et al [4]	2007	-	-	-	28
Eksi et al [10]	2008	2,4	9,2	-	-

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, MRS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok)

## Kaynaklar

1. Uluğ M. Kronik osteomyelitli hastalarda fistül ağız akıntı kültürü ile kemik doku kültürü sonuçlarının karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2006.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336: 999-1006.
3. Ulutan F, Bölükbaşı S. Osteomyelit. Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Vol.1, 1<sup>st</sup> ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.966-75.
4. Nergiz Ş, Özekinci T, Gülhan B, Meşe S, Atmaca S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklarda fusidik asit direnci. ANKEM Derg 2007; 21: 228-31.
5. Erdemoğlu A, Özsoy MF, Emekdaş G, Öncül O, Pahsa A. İdrardan izole edilen oksasiline duyarlı ve dirençli stafilokok suşlarının fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere duyarlılıkları. Türk Mikrobiol Cem Derg 2000; 30: 6-12.
6. Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H, Dağlar D, Kızılateş F, Ögünç D et al. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. ANKEM Derg 2005; 19: 135-8.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Fifteenth Informational Supplement M100-S15, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2005.
8. Şengöz G, Yıldırım F, Kart-Yaşar K, Şengöz A, Nazlıcan Ö. Stafilokok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2004; 18: 105-8.
9. Şenbayrak-Akçay S, Oğuzoğlu N, Şengöz-İnan A, Küçükercan M, Çobanoğlu F. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve mupirosin duyarlılığı. Klimik Derg 2005; 18: 117-20.

10. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008; 22: 203-8.
11. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi 2003; 17: 27-30.
12. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 8-11.
13. Yazgı H, Ertek M, Aktaş O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside duyarlılıklarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 12-15.
14. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit direnci. Klimik Derg 2005;18; 114-6.
15. Candüz MK, Şener AG, Kurultay N, Albay E, Afşar İ, Bilgin N. Metisiline dirençli stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığının Kirby-Bauer disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile araştırılması. İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2005; 43: 67-72.
16. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AWJ, Daffy JR, Choong PFM et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 586-91.
17. 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 1997; 39: 235-40.
18. Coombs RR, Menday AP. Fusidic acid in orthopaedic infections due to coagulase-negative staphylococci. Curr Med Res Opin 1985; 9: 587-90.