

İdrardan İzole Edilen Oksasiline Duyarlı ve Dirençli Stafilocok Suşlarının Fusidik Asit ve Diğer Antimikrobik Maddelere Duyarlılıkları(*)

Ali ERDEMOĞLU (**), M. Fevzi ÖZSOY (***), Gürol EMEKDAŞ (**),
Oral ÖNCÜL (***), Alaaddin PAHSA (***)

ÖZET

Bu çalışmada idrardan izole edilen 223 stafilocok suşunun fusidik aside direnç durumunun saptanması amaçlanmıştır. Stafilocok suşlarının 63'ü oksasiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (OSSA), 39'ü oksasiline dirençli *S. aureus* (ORSA), 74'ü oksasiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok (OSKNS) ve 47'si oksasiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (ORKNS) olarak tanımlanmıştır. Suşların fusidik asit direnci Fransa Mikrobiyoloji-Antibiogram Komitesi kriterlerine göre, oksasiline ve diğer antimikrobik ajanlara direnç durumları ise NCCLS (M2-A6) standartlarına göre disk diffüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Fusidik asit direnci OSSA suşlarında %3.2, ORSA suşlarında ise %7.7, OSKNS suşlarında %10.8, ORKNS suşlarında %14.9 olarak saptanmış, suşların hiç birinde vankomisin ve teikoplanin direnci görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler : Stafilocok, fusidik asit, antibiyotik direnci

SUMMARY

The Resistance of Staphylococci Isolated from Urine to Fusidic Acid and Other Antimicrobials

The aim of this study was to determine the susceptibility of 223 *Staphylococcus* strains, isolated from urine, to fusidic acid. The *Staphylococcus* strains were classified as follows; 63 oxacillin sensitive *Staphylococcus aureus* (OSSA), 39 oxacillin resistant *S. aureus* (ORSA), 74 oxacillin sensitive coagulase negative staphylococci (OSCNS) and 47 oxacillin resistant coagulase negative staphylococci (ORCNS).

Susceptibility of strains to fusidic acid was evaluated according to the criteria determined by French Microbiology-Antibiogram Committee while NCCLS (M2-A6) standards were used for oxacillin and other antimicrobial agents. The rate of resistance to fusidic acid were 3.2% in OSSA, 7.7% in ORSA, 10.8% in OSCNS and 14.9% in ORCNS. There was no resistance to vancomycin and teicoplanin in none of the strains.

Key Words: Staphylococci, fusidic acid, antibiotic resistance

GİRİŞ

Fusidik asit, Fucideum coccineum adlı bir mantardan elde edilen ve bakteride protein sentezini ribozomlara bağlanmadan inhibe eden steroid bir antibiyotiktir (1,2). İlk olarak 1962 yılında Danimarka'da oral formu, 1969 yılında ise

parenteral formu klinik kullanıma girmiştir (3,4). Sodyum tuzu "fucidin" olarak adlandırılan fusidik asit, kimyasal ve biyolojik olarak helvolik asit ve sefalosporin P1 ile ilişkili olmakla beraber 10 kat daha aktiftir. Steroide benzer yapısına rağmen streoid aktivitesine sahip değildir (4). Bakteriyel protein sentezi, peptidil tRNA'nın ribozomlarda peptidil bölgesine translokasyonu sonucu gerçekleşir. Bu işlem için GTP'nin hidrolizi ve elongasyon faktör G (translokaz) gereklidir. Fusidik asit ribozom-elongasyon faktör G-GDP inorganik fosfat kompleksini stabilize eder ve sonuçta GDP hidrolizi inhibe olarak polipeptid zincirin uzaması

(*)9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hast. Kong. (3-8 Ekim 1999, Antalya)'nde sunulmuştur.

(**) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

(***) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

durur (4,5). Bu özgül etki mekanizması sayesinde fusidik asit ve diğer antibiyotik grupları arasında çapraz direnç görülme olasılığı çok düşüktür. Bu nedenle metisiline dirençli stafilocoklar fusidik aside çoğu kez duyarlıdır (2).

Fusidik asit sınırlı spektrumda bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olup, esas olarak Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. En etkili olduğu bakteriler *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* olup, beta laktam antibiyotiklerle çapraz direnç göstermediğinden stafilocokların metisiline dirençli suşlarına karşı da etkilidir (4,6).

Bu çalışmada 1998 yılı başlarında oral formu Türkiye’de üretilerek kullanıma giren fusidik asidin stafilocok suşlarına karşı etkinliğinin ve ülkemizde benzer çalışmalarda elde edilen verilerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi’nde Ocak 1999 - Haziran 1999 döneminde kültür antibiyogram istemiyle gönderilen idrar örneklerinden klasik mikrobiyolojik yöntemlerle izole ve tanımlanmış 223 stafilocok (63 oksasilin duyarlı *S.aureus*-OSSA, 39 oksasilin dirençli

S.aureus-ORSA, 74 oksasilin duyarlı koagülaz negatif stafilocok - OSKNS ve 47 oksasilin dirençli koagülaz negatif stafilocok - ORKNS) suşu çalışmaya alınmıştır.

Suşların fusidik asit direnci Fransa Mikrobiyoloji - Antibiyogram Komitesi’nin 1996 yılında belirlediği kriterlere göre değerlendirilmiştir. Disk difüzyon yönteminde 10 µg fusidik asit içeren disklerle (Oxoid) zon çapı ≥22mm olanlar duyarlı, ≤ 14 mm olanlar dirençli kabul edilmiştir (7). Oksasilin ve diğer antimikrobik ajanlara direnç durumları ise NCCLS (M2-A6) standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir (8).

BULGULAR

Çalışmaya 223 stafilocok suşu alınmıştır. Suşların 102’si *S.aureus*, 121’i koagülaz negatif stafilocok olup, *S. aureus* suşlarının 63’ü oksasilin duyarlı, 39’u oksasilin dirençli, koagülaz negatif stafilocok suşlarının ise 74’ü oksasilin duyarlı 47’si oksasilin dirençli olarak saptanmıştır. Fusidik aside direnç oranı toplam olarak %9.0 bulunmuş, vankomisin ve teikoplanin’e direnç saptanmamıştır.

Çalışmamızda belirlenen dirençli suşların sayı ve yüzdeleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

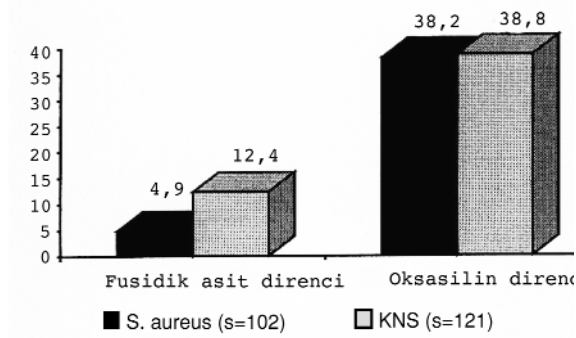
Tablo 1 : Stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	OSSA (s=63)		ORSA (s=39)		OSKNS (s=74)		ORKNS (s=47)		Toplam (s=223)	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Fusidik asit	2	3.2	3	7.7	8	10.8	7	14.9	20	9.0
Eritromisin	21	33.3	25	64.1	25	33.8	21	44.7	92	41.3
Gentamisin	10	15.9	25	64.1	18	24.3	11	23.4	64	28.7
Ko-trimoksazol	5	7.9	4	10.3	4	5.4	6	12.8	19	8.5
Siprofloksasin	11	17.5	8	20.5	16	21.6	11	23.4	46	20.6
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

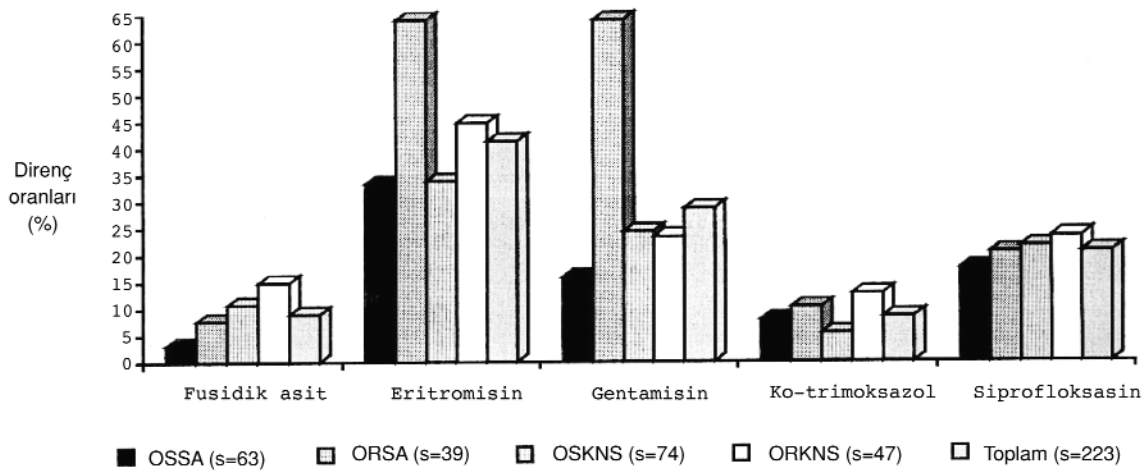
OSSA : Oksasilin duyarlı *S. aureus*. **ORSA** : Oksasilin dirençli *S. aureus*.

OSKNS : Oksasilin duyarlı koagülaz negatif stafilocok. **ORKNS** : Oksasilin dirençli koagülaz negatif stafilocok.

Şekil 1. Stafilokok suşlarının fusidik asit ve oksasiline direnç yüzdeleri



Şekil 2. Stafilokok suşlarının dağılımı ve antibiyotiklere direnç yüzdeleri



TARTIŞMA VE SONUÇ

Stafilokokların, özellikle de metisilin ve beta laktam antibiyotiklere dirençli stafilokok suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisi son yıllarda giderek artan bir şekilde önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu tip infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlı sayıdadır. Glikopeptid antibiyotikler bu alanda ilk alternatifler olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde henüz glikopeptid antibiyotiklerden vankomisine dirençli stafilokok suşu bildirilmemesine rağmen dünya literatüründe vankomisine dirençli suş bildirilmiş olması (9), bu arada diğer bir glikopeptid olan teikoplanine ise hem ülkemizde, hem de dünyada direnç gelişiminin başlaması, yaygın olarak kullanılmakta olan glikopeptidlerin önlem alınmadığı takdirde yakın bir

gelecekte elden çıkabileceğini göstermekte ve metisiline dirençli stafilokok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinin içinden çıkılmaz bir sorun haline dönüşebileceği riskini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle bu tip infeksiyonlarda alternatif tedavi arayışları içine girilmiştir.

1962 yılından beri dünyanın çeşitli ülkelerinde kullanılmakta olan ve 1998 yılında oral formu ile ülkemizde kullanıma giren fusidik asit metisiline dirençli stafilokoksik infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotiklere alternatif olarak

sunulmaktadır. Protein sentezini inhibe ederek etki gösteren fusidik asit, başta stafilokoklar olmak üzere bir çok Gram pozitif bakteriye karşı etkili bir antibiyotiktir. Düşük dozlarda bakteriyostatik etkili iken yüksek dozlarda bakterisid etki gösterir (4,10). Kendisine özgül etki mekanizması sayesinde diğer antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarında fusidik aside karşı çapraz direnç görülmez (2).

Bakterilerdeki fusidik asit direnci kromozomal ve plasmid aracılığı ile olmak üzere başlıca iki yolla gelişmektedir. Direnç gelişiminin kronik infeksiyonlarda ve tek başına kullanımı ile gelişebileceği bildirilmekle birlikte, Avrupa'da yapılan araştırma sonuçları direnç oranının beklendiği kadar yüksek olmadığı yönündedir (1,4). Fusidik asit oral yolla alındığında tamamına yakını

emilmekte ve eklem sıvısı, kemik, cilt altı yağ dokusu, böbrek, bronşial sıvı, kalp dokusu ve aköz humor gibi vücut dokularına çok iyi penetre olmaktadır. Esas olarak karaciğerde metabolize olmakta ve safra ile atılmaktadır. Renal yetmezlikte ve hemodiyaliz hastalarında doz ayarlaması gerektirmemektedir (4). Akut ve kronik osteomyelitler, septik artrit, endokardit, yanığı da içeren yumuşak doku infeksiyonları ve kistik fibrozlu hastalardaki alt solunum yolu infeksiyonları başlıca klinik endikasyonlarıdır (1,4).

Çalışmamızda idrar kültüründen soyutlanan 223 stafilokok suşu kullanılmıştır ve suşların fusidik asit direnci araştırılmıştır. Tüm suşlardaki fusidik asit direnci %9.0 olarak bulunmuştur. Bu oran OSSA suşlarında %3.2, ORSA suşlarında % 7.7, OSKNS suşlarında %10.8, ORKNS suşlarında %14.9 olarak saptanmıştır (Tablo 1, Şekil 2). Fusidik asit direnci *S. aureus* suşlarında %4.9, KNS suşlarında ise %12.4 olarak belirlenmiştir (Şekil1). Fusidik asit dışındaki diğer antibiyotiklerde saptanan en yüksek direnç oranları OSSA suşlarında % 33.3 ile eritromisinde, ORSA suşlarında %64.1 ile eritromisin ve gentamisinde, OSKNS suşlarında %33.8 ile eritromisinde, ORKNS suşlarında ise %44.7 ile yine eritromisinde bulunmuştur (Tablo 1). Vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. Fusidik asit direncinin belirlenmesinde NCCLS kriterleri henüz olmadığı için, Fransız Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi'nin kriterleri (7) dikkate alınmıştır. Fusidik asit dışındaki diğer antibiyotik dirençleri ise NCCLS standartlarına (8) göre belirlenmiştir.

Markowitz ve ark. (6) paranteral uyuşturucu kullananlarda infeksiyona neden olan metisilin dirençli ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA, MRSA) suşlarının invitro duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında, vankomisin, ko-trimoksazol ve rifampinle birlikte fusidik asidin etkili ajanlardan biri olduğunu göstermişlerdi. Bene ve ark. (11)'da MSSA ve MRSA suşlarına karşı çeşitli antimikrobiklerle fusidik asidin duyarlılıklarını karşılaştırdıkları çalışmalarında etkili antimikrobiğin fusidik asit olduğunu bildirmişlerdir. Toma ve Barriault (5)'un yaptıkları

bir çalışmada fusidik aside *S. aureus* için %0.6, KNS'lar için %2.5 oranında direnç saptanmıştır.

Ülkemizde stafilokoklardaki fusidik asit direncinin araştırıldığı ilk çalışmalarda Çetin ve Anğ (12) 1963 yılında *S.aureus* suşlarında fusidik asit direnç oranını %2.5, Kasımoğlu ve ark. (13) da 1987 yılında %5 olarak bildirmişlerdir. Fusidik asidin oral formunun klinik kullanıma sunulduğu tarihten sonra ülkemizde yapılan benzer bazı çalışmalarda sırasıyla OSSA, ORSA, OSKNS ve ORKNS suşlarındaki fusidik asit direncini Öngen ve ark. (14); %3, %5, %15 ve %35, Öztürk ve ark. (15); %1.8, %1.6, %16.7 ve %8, Taş ve ark. (16); %6, %9, %10 ve %40, Torun ve ark. (17); %2, %3, %0 ve %2, Çavuşoğlu ve ark. (18); %1.1, %13.6, %23.5 ve %20.3 oranlarında saptamışlardır. Bengisun ve Palabıyık oğlu (19)'nun yaptıkları bir çalışmada da fusidik asit direncinin 115 *S. aureus* suşunda %0.5, 85 KNS suşunda ise %10.5 oranında saptandığı bildirilmiştir.

Ülkemizde fusidik asit'in stafilokok suşlarındaki etkinliğinin araştırıldığı ulaşılabilen tüm çalışmalarda elde edilen sonuçlar Tablo 2, 3, 4 ve 5'te bir arada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda fusidik asit direnci OSSA suşlarında %0-15.4, ORSA suşlarında %0-33.4, OSKNS suşlarında %0-23.5, ORKNS suşlarında ise %2-60 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (Tablo 2,3,4,5).

Ülkemizde çalışmalarda saptanan fusidik asit direnci OSSA/MSSA suşlarında Gökdal ve ark. (20)'nın çalışması hariç %0-7 arasında, ORSA/MRSA suşlarında ise Çavuşoğlu ve ark (18), Gökdal ve ark (20) ile Erdenizmenli ve ark. (21)'nin çalışmaları hariç %0-9 arasındadır. Gökdal ve ark. (20) fusidik asit direncini farklı klinik örneklerden izole edilen MSSA suşlarında %15.4, MRSA suşlarında ise %33.4 bulmuşlardır. Çavuşoğlu ve ark. (18)'nin çalışmasında kullanılan ve fusidik asit direncinin %13.6 olarak bulunduğu MRSA suşları kan kültürlerinden izole edilen, Erdenizmenli ve ark. (21)'nin çalışmasında incelenen ve direncin %30 olarak bulunduğu MRSA suşları ise yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen suşlardır. OSKNS/MSKNS suşlarındaki fusidik asit direnci Çavuşoğlu ve ark. (18) ile Gökdal ve ark (20)'nın

çalışmaları hariç %0-17 arasında, ORKNS/MRKNS suşlarındaki direnç ise Öngen ve ark. (14), Taş ve ark. (16), Erdem ve ark (22) ile Birengel ve Tekeli (23)'nin çalışmaları hariç %2-24 arasındadır. Çavuşoğlu ve ark. (18)'nin çalışmasındaki MSKNS suşları kan kültüründen izole edilen suşlardır ve direnç %23.5 olarak bulunmuştur. Gökdağ ve ark. (20)'nin çalışmasında saptanan MKNS suşlarındaki direnç %22.9'dur. MRKNS suşlarındaki direnci Öngen ve ark. (14) %35, Taş ve ark. (16) ise %40 olarak bulmuşlardır. Erdem ve ark (22)'nin çalışmasında intravasküler kateter enfeksiyonlarından izole edilen beş MRKNS suşu incelenmiş ve bunların üçünde (%60) agar dilüsyon yöntemiyle fusidik asit direnci saptanmıştır. Birengel ve Tekeli (23)'nin çalışmasında 104 MRKNS suşundaki direnç %33.3 bulunmuştur.

Hastanemizde daha önce değişik klinik materyallerden izole edilen 100 *S. aureus* ve 100 *S.*

epidermidis suşunda yapılan bir çalışmamızda fusidik asit direnci metisiline duyarlı suşlarda saptanmamış olup, MRSA suşlarında %2, MRKNS suşlarında ise %4 oranında bulunmuştur (24).

İncelenen kaynaklar genellikle kongre bildirileri şeklinde olduğu için çalışmalarda kullanılan stafilocok suşlarının kaynağı ve bazı çalışmalarda saptanan yüksek direnç oranlarının nedenleri hakkında açıklanan çalışmalar hariç detaylı bilgiye ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda saptadığımız stafilocok suşlarındaki fusidik asit direnç oranlarının yurdumuzda yapılan ve direnç oranlarının ortalama direnç oranlarından yüksek bulunduğu bazı çalışmalar hariç diğer çalışmalarda saptanan direnç oranlarıyla paralellik gösterdiği görülmektedir. Bulgularımız fusidik asidin stafilocok suşlarına özellikle de *S. aureus* suşlarına karşı glikopeptid dışındaki antibiyotiklere göre oldukça etkin olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 2. Benzer çalışmalarda OSSA / MSSA suşlarında bildirilen fusidik asit direnç oranları.

Antibiyotikler	Kaynak No (OSSA - MSSA)																										
	*	14 ^a	15 ^a	16 ^a	17 ^a	18 ^a	20 ^a	22 ^c	23 ^a	24 ^b	25 ^b	26 ^{a,b}	27 ^a	28 ^a	29 ^a	30 ^a	31 ^a	32 ^b	33 ^a	34 ^a	35 ^{a,b}	36 ^{a,b}	37 ^a	38 ^a	39 ^a	40 ^a	41 ^a
Fusidik asit	3	3	2	6	2	1	15	0	0	0	4	0	0	8	0	5	0	0	0	7	2	2	4				
Eritromisin	33	7	7	15	41								14		5												
Gentamisin	16	4	2		4																						
Ko-trimoksazol	8	1	4	6	10								0		1												
Siprofloksasin	17		2	12	2																						
Vankomisin	0	0	0	0	0					0		0															
Teikoplanin	0	1	0	0	0					0		0															

* Çalışmamızda saptanan oranlar

^a Disk difüzyon yöntemi ile ^b Mikrodilüsyon yöntemi ile ^c Agar dilüsyon yöntemi ile
OSSA / MSSA: Oksasilin / Metisilin duyarlı *S. aureus*

Tablo 3. Benzer çalışmalarda ORSA /MRSA suşlarında bildirilen fusidik asit direnç oranları.

Antibiyotikler	Kaynak No (ORSA - MRSA)																										
	*	14 ^a	15 ^a	16 ^a	17 ^a	18 ^a	20 ^a	22 ^c	23 ^a	24 ^b	25 ^b	26 ^{a,b}	28 ^a	29 ^a	30 ^a	31 ^a	32 ^b	33 ^a	34 ^a	35 ^{a,b}	36 ^{a,b}	37 ^a	38 ^a	39 ^a	40 ^a	41 ^a	42 ^a
Fusidik asit	8	5	2	9	3	14	33	0	4	2	2	8	8	6	3	0	6	4	4	5	1	4	0				
Eritromisin	64	79	79	64	51									62													
Gentamisin	64	91	79		24																						
Ko-trimoksazol	10	5	6	18	36									17													
Siprofloksasin	21		95	68	31																						
Vankomisin	0	0	0	0	0						0																
Teikoplanin	0	0	0	0	1						0																

* Çalışmamızda saptanan oranlar

^a Disk difüzyon yöntemi ile ^b Mikrodilüsyon yöntemi ile ^c Agar dilüsyon yöntemi ile
ORSA / MRSA: Oksasilin / Metisilin dirençli *S. aureus*

Tablo 4. Benzer çalışmalarda OSKNS /MSKNS suşlarında bildirilen fusidik asit direnç oranları.

Antibiyotikler	Kaynak No (OSKNS - MSKNS)																	
	*	14 ^a	15 ^a	16 ^a	17 ^a	18 ^a	20 ^a	22 ^c	23 ^a	24 ^b	26 ^{a,b}	29 ^a	30 ^a	31 ^a	33 ^a	34 ^a	35 ^{a,b}	36 ^{a,b}
Fusidik asit	11	15	17	10	0	24	23	8	5	0	0	0	4	13	3	17	7	10
Eritromisin	34	45	21	31	19							10						
Gentamisin	24	17	6		3													
Ko-trimoksazol	5	35	8	31	8							6						
Siprofloksasin	22		4	21	2													
Vankomisin	0	0	0	0	0													
Teikoplanin	0	3	0	0	0													

* Çalışmamızda saptanan oranlar

^a Disk difüzyon yönetimi ile ^b Mikrodilüsyon yönetimi ile ^c Agar dilüsyon yöntemi ile
OSKNS /MSKNS: Oksasilin / Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok

Tablo 5. Benzer çalışmalarda ORKNS / MRKNS suşlarında bildirilen fusidik asit direnç oranları

Antibiyotikler	Kaynak No (ORKNS - MRKNS)																		
	*	14 ^a	15 ^a	16 ^a	17 ^a	18 ^a	20 ^a	22 ^c	23 ^a	24 ^b	26 ^{a,b}	29 ^a	30 ^a	31 ^a	33 ^a	34 ^a	35 ^{a,b}	36 ^{a,b}	37 ^a
Fusidik asit	15	35	8	40	2	20	24	60	34	4	10	8	12	12	12	15	10	24	9
Eritromisin	45	76	72	55	30							64							
Gentamisin	23	68	56		21														
Ko-trimoksazol	13	74	68	40	43							69							
Siprofloksasin	23		68	15	19														
Vankomisin	0	0	0	0	0														
Teikoplanin	0	0		0	2														

* Çalışmamızda saptanan oranlar

^a Disk difüzyon yönetimi ile ^b Mikrodilüsyon yönetimi ile ^c Agar dilüsyon yöntemi ile
ORKNS / MRKNS: Oksasilin / Metisilin koagülaz negatif stafilokok

Çalışmamızda elde edilen oranlara ve ülkemizde yapılan benzer çalışma sonuçlarına göre, fusidik asidin oksasiline duyarlı ve dirençli stafilokok suşlarına karşı etkili bir antibiyotik olduğu ve diğer antistafilokoksik ajanlara karşı iyi bir alternatif olabileceği kanaatine varılmıştır. Stafilokoksik infeksiyonlarda ilacın kullanımında titiz davranılmalı, direncin yıllar içerisinde nasıl bir gelişim göstereceği ve stafilokoklara karşı etkinliğini sürdürüp sürdüremeyeceği dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Shanson DC: Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*, J Antimicrobial Chemother 25 (Suppl.B): 15(1990).
2. Verbist L: The antimicrobial activity of fusidic acid, J

Antimicrobial Chemother 25 (Suppl B): 1 (1999).

3. Kendall SW, Antrum RM, Ramsden CH, Kester RC: A study of fucidin uptake in ischaemic tissues, Drugs Exptl Clin Res XIV 10: 655 (1988).

4. Mandell LA: Fusidic acid. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. p278 Churchill Livingstone, New York (1995).

5. Toma E, Barriault D: Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram-positive cocci, J Clin Microbiol 33: 171 (1995).

6. Markowitz N, Pohlod DJ, Saravolatz LD, Quinn EL: In-vitro susceptibility patterns of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains in a population of parenteral drug abusers from 1972 to 1981, Antimicrob Agent Chemother 23: 450 (1983).

7. Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 1996: Path Biol 44:1 (1996).

8. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. Approved Standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, January (1998).

9. Center for Disease Control. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in United States, 1997, MMWR 46: 813 (1997).

10. Tabak F: Ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiyotikler. "Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A. (eds): Günümüzde antimikrobik tedavi" s. 89 (1998).
11. Bene VE, Jorn JF, Twitty JA, Lewis JW: Anti Staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin and other antimicrobial agents. The significance of methicillin resistance, J Infect Dis 154: 349 (1986).
12. Çetin ET, Anđ Ö: Staphylococci naturally resistant to fucidin, New Istanbul Contr Clin Sci 6:211 (1963).
13. Kasımoğlu Ö, İnanç D, Anđ Ö: Staphylococcus aureus suşların fusidik aside duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 17: 131 (1987).
14. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen Stafilocok suşlarında Fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, ANKEM Derg 13:100 (1999).
15. Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin Fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya). Kongre Özet kitabı 12-158 (1998).
16. Taş E, Ceryan NO, Gürbüz OA, ve ark: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının Fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, ANKEM Derg 13:101 (1999).
17. Torun MM, Bahar H, Yüksel P, Alkan EE, Altinkum S: Çeşitli klinik örneklerde izole edilen Stafilocok kökenlerine karşı Fusidik asidin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 13: 103 (1999).
18. Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A: Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocok izolatların fusidik aside in vitro duyarlılıkları, İnfek Derg 12:467 (1999).
19. Bengisun JS, Palabıyıkoglu İ: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 Stafilocok suşunun tiplendirilmeleri ve fusidik asit duyarlılıklarının in vitro değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 29:44 (1990)
20. Gökdağ İİ, Çağlar K, Rota S: Staphylococcus aureus ve Koagülaz negatif stafilocok suşlarının fusidik asit'e duyarlılıkları, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya, Program ve Özet Kitabı, T051, s.146
21. Erdenizmenli M, Yapar N, Şengönül A, Yüce A, Çakır N, Yuluğ N: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarında antimikrobiyal direncin araştırılması, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya, Program ve Özet kitabı, P168, s. 212.
22. Erdem İ, Göktaş P, Ertem SA: İntravasküler kateter infeksiyonlarından izole edilen stafilocoklarda fusidik asit'in in vitro etkinliği, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, T040, s. 141.
23. Bringel S, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşların fusidik asit -ve bazı antibiyotiklere direnç durumu, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, P195a, s. 222.
24. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emekdaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H: Türkiye'de yeni kullanıma giren Fusidik Asidin stafilocok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, ANKEM Derg. 13048 (1999).
25. Gülay Z, Bıçmen M, Atay T, Yuluğ N: Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının incelenmesi, ANKEM Derg 13: 97 (1999).
26. Beğendik F, Fidan I, Sultan N, Türet S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside direnç durumu, ANKEM Derg 13: 102 (1999).
27. Birinci İ, Çavuşlu Ş, Aygün G: Hastane personeline nasal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ve izole edilen bakterilerin bazı antimikrobiklere direnç paternleri, ANKEM Derg 13:118 (1999).
28. Karadenizli AY, Katırcıoğlu İ, Bingöl R: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Kongre ve Özet Kitabı, 12-160, 1998.
29. Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunu karşılaştırılması, XXVII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1998 Antalya, Kongre ve Özet Kitabı, 12-164, 1998
30. Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anđ Ö: Stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1998 Antalya, Program ve Özet Kitabı, 12-165,
31. Kaygusuz S, Meriç AP, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu U, Kaya S: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları, 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, A 1/3 s. 193.
32. Gökahmetoğlu S, Koç AN, Erten F, Sümerkan B : Klinik örneklerden izole edilen S. aureus suşlarının fusidik asit duyarlılığının belirlenmesinde mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, A1/12, s. 202.
33. Demirci M, Yorgancıgil B, Arıdoğan BC, Deir İ: Değişik kaynaklardan izole edilen stafilocoklarda fusidik asit duyarlılığı, 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul, Program ve Özet Kitabı, A1/12, s. 202.
34. Özyurt M, Saraçlı MA, Aydoğan H, Başustaoglu A: Nozokomiyal stafilocok izolatlarında fusidik asidin in vitro etkisi, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, T043, s. 142.
35. Tünger Ö, Kurutepe S, Arısoy AS, Akçali S, Özbakkaloğlu B: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan stafilocok suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, T048, s.144.
36. Ercis S, Turgay S, Haşcelik G: Metisiline dirençli koagülaz pozitif ve negatif stafilocoklarda fusidik asidin etkinliği, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, T052, s.146.
37. Şengül F, Tuncer F, Gündüz A, Aytaç J, Seber E: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit direncinin araştırılması, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, T053, s.146.
38. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında çeşitli antimikrobiklere direnç, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-9 Ekim 1999 Antalya, Program ve Özet Kitabı, P051, s. 178.
39. Güngör S, Er H, Baan N: Hastane ortamından izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif ve pozitif stafilocok suşlarının değişik antibiyotiklere direnç durumları, ANKEM Derg 13:97 (1999).