

Staphylococcus aureus Suşlarında 10 Yıl Ara ile (2001-2011) Fusidik Asit Direnci

Fusidic Acid Resistance in Staphylococcus aureus Strains in an Interval of Ten Years (2001-2011)

Şebnem NERGİZ,^a
Selahattin ATMACA,^a
Tuncer ÖZEKİNCİ,^a
Alicem TEKİN^a

^aTıbbi Mikrobiyoloji AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 16.12.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2012

Bu çalışma, I.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi (12-16 Kasım 2011, Antalya)'nde
poster (PP-032) olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şebnem NERGİZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
sebnemnergiz@gmail.com

ÖZET Amaç: Fusidik asit, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde tek başına veya ardışık olarak diğer antimikrobiyal ilaçlarla kombine edilerek kullanılan steroid benzeri bir antibiyotiktir. Bu çalışmada; 10 yıl ara ile hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen *Staphylococcus aureus* [metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)] suşlarında fusidik asit direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Suşların identifikasyonu için konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix™ otomatik mikrobiyoloji sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanılmıştır. İdentifiye edilen *S. aureus* suşlarının metisilin ve fusidik asit duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Suşların metisilin duyarlılığını belirlemek amacıyla 1 µg oksasilin ve fusidik asit duyarlılığını belirlemek amacıyla da 10 µg fusidik asit içeren antibiyotik diskleri (Oxoid Ltd., Basingstoke, United Kingdom) kullanılmıştır. Oksasilin için inhibisyon zon çapı sınırları; ≥13 mm ise duyarlı, 11-12 mm ise orta duyarlı, ≤10 mm ise dirençli olarak kabul edilmiş olup, CLSI kriterlerine göre saptanmıştır. Fusidik asit için inhibisyon zon çapı sınırları; ≥22 mm ise duyarlı, 16-21 mm ise orta duyarlı, ≤15 mm ise dirençli olarak kabul edilmiş olup Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin belirlediği kriterlere göre saptanmıştır. **Bulgular:** On yıl önce yapılan çalışmada *S. aureus* suşlarında fusidik asit direnci %11,6 iken, bu çalışmada %14,6 olarak saptanmıştır. İki direnç oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,695). Fusidik asit direnç oranları 2001 ve 2011 yıllarında MSSA suşlarında %4,2 ve %5,7, MRSA suşlarında ise %18,9 ve %22,2 olarak bulunmuştur. İki ayrı periyotta çalışılan MSSA ve MRSA suşlarının fusidik asit direncinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=1,00, p=0,906). **Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında metisiline dirençli suşlar dahil tüm stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde fusidik asidin halen iyi bir alternatif ilaç olabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fusidik asit; *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT Objective: Fusidic acid is a steroid-like antibiotic which is used alone or consecutively in combination with other antimicrobial drugs in the treatment of staphylococcal infections, including the strains resistant to methicillin. In this study, we aimed to compare fusidic acid resistance rates in *Staphylococcus aureus* [methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)] strains isolated in our hospital's clinical microbiology laboratory at an interval of ten years.

Material and Methods: Bacterial strains were identified by conventional methods and BD Phoenix™ Automated Microbiology System (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD). Methicillin and fusidic acid susceptibilities of the identified *S. aureus* strains were determined according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. In order to determine methicillin and fusidic acid susceptibilities, 1 µg oxacillin and 10 µg fusidic acid disks (Oxoid Ltd., Basingstoke, United Kingdom) were used. Oxacillin susceptibility was detected according to the criteria of CLSI, and inhibition zone of ≥13 mm was considered as sensitive, 11-12 mm as intermediate, ≤10 mm as resistant. Fusidic acid susceptibility was detected according to the criteria of Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, and inhibition zone of ≥22 mm was considered as sensitive, 16-21 mm as intermediate, ≤15 mm as resistant. **Results:** In a study carried out ten years ago, fusidic acid resistance rate in *S. aureus* strains was reported as 11.6%, whereas in our study it was found as 14.6%. There was not any significant difference between the two resistance rates (p=0.695). Fusidic acid resistance rates were found to be 4.2% and 5.7%, respectively in the years 2001 and 2011 for MSSA strains. In MRSA strains, however, the rates were found as 18.9% and 22.2%, respectively. No significant difference was noted between fusidic acid resistances of MSSA and MRSA strains, studied at the two different periods (p=1.00, p=0.906). **Conclusion:** In the light of these findings, it has been concluded that fusidic acid is still a good alternative drug in the treatment of all staphylococcal infections, including methicillin resistant strains.

Key Words: Fusidic acid; *Staphylococcus aureus*

doi: 10.5336/medsci.2011-27892

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(6):1668-72

S*taphylococcus aureus* insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanılan, virulansı yüksek bir mikroorganizma olup hem hastaneden hem de toplumdan kazanılmış bakteriyemi, pnömoni, endokardit, osteomyelit ve toksik şok sendromu gibi morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi enfeksiyonların önemli bir etkenidir.^{1,2}

Penisilinin sağaltım amacıyla kullanılmaya başlandığı 1940'lı yıllarda hemen hemen tüm stafilocok suşları bu antibiyotiğe duyarlı iken, kısa bir süre sonra β -laktamaz enzimi üretimine bağlı olarak ortaya çıkan direnç tüm dünyada hızla yayılmıştır.³

Penisiline dirençli *S. aureus* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen metisilin ve diğer penisilnaz dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle başlangıçta tedavi başarısı sağlanmış olsa da, bir süre sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmış ve önce hastane enfeksiyonlarında, yakın zamanda da toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda etken olarak karşılaşmaya başlanmıştır.⁴

Stafilocoklarda metisilin direncinin artması ile birlikte glikopeptid antibiyotikler özellikle de vankomisin çok yaygın olarak klinik kullanımda yer bulmuştur. Ancak son yıllarda metisiline dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek seçenek gibi gözüken glikopeptid antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerinin yükselmesi, giderek artan direnç oranları, yan etkilerinin ortaya çıkması ve sadece parenteral uygulanabilmeleri gibi nedenlerle klinik başarısızlıkların görülmesi yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir.⁴⁻⁶

Fusidik asit 1962 yılından beri klinik kullanımda olan, *Fusidim coccineum* mantarından elde edilen steroid benzeri yapıya sahip fusidan sınıfı bir antibiyotiktir. Bakteriyel protein sentezi için gerekli olan elongasyon faktör G'nin (EF-G) blokajı yoluyla bakteri ribozomuna bağlanmadan protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösteren fusidik asidin etki mekanizmasındaki özgüllük, fusidik asit ile diğer antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimini önlemektedir. Bu nedenle metisiline dirençli stafilocoklar fusidik aside çoğu kez duyarlıdır.⁶⁻⁸

Çeşitli dokulara iyi dağılması, toksisitesinin ve alerjik reaksiyonlarının az olması, bilinen önemli bir yan etkisinin olmayışı, oral yoldan kolay kullanılabilir olması gibi özelliklerinden dolayı fusidik asit, hem sistemik hem de topikal stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen bir ilaçtır.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmada 10 yıl ara ile hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen *S. aureus* suşlarında (MRSA ve MSSA) fusidik asit direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Şubat 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 89 *S. aureus* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların identifikasyonu için konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri) ve BD Phoenix™ otomatik mikrobiyoloji sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanılmıştır.

S. aureus suşlarının antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bakterilerin saf kültürlerinden 0.5 McFarland bulanıklık standardına eşdeğer inokulum yoğunluğunda direkt koloni süspansiyonları hazırlanarak Mueller-Hinton agar (Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) besiyeri yüzeyine yayılmıştır. İlk önce metisilin direnci araştırılmış ve bunun için 1 μ g oksasilin diski (Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) besiyeri üzerine yerleştirilmiştir. İnokülasyon yapılan besiyerleri 35±2°C ısı aralığında 24 saat süresince inkübe edildikten sonra disklerin çevresindeki inhibisyon zon çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirilmiştir. CLSI standartlarına göre ≥ 13 mm ise duyarlı, 11-12 mm ise orta duyarlı, ≤ 10 mm ise dirençli olarak kabul edilmiştir.¹¹ Daha sonra MSSA ve MRSA suşlarında fusidik asit duyarlılığı araştırılmıştır ve 10 μ g fusidik asit diski (Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) kullanılarak aynı yöntem uygulanmıştır. Fusidik asit direnci Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin belirlediği kriterlere göre saptanmış olup, inhibisyon zon çapı sınırları ≥ 22 mm ise duyarlı, 16-21 mm ise orta duyarlı, ≤ 15 mm ise dirençli olarak kabul edilmiştir.¹² Mevcut suşlar ile 10 yıl önce hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuva-

rında izole edilen *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA) suşlarında fusidik asit direnç oranları karşılaştırılmıştır.

Elde edilen verilerin istatistik analizi için Epi InfoTM 7-Community Edition (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Fusidik asit direnç oranları; *S. aureus* suşlarında ve MRSA suşlarında Ki-kare testi ile, MSSA suşlarında ise Fisher'in kesin Ki-kare testi ile belirlenmiştir ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

On yıl önce yapılan çalışmada incelenen 103 suşun 72'si pü, 18'i idrar, 3'ü kan, 5'i boğaz, 2'si kulak ve 3'ü balgam örneklerinden elde edilmişti.¹³ Mevcut çalışmaya alınan 89 suşun ise 37'si (%41,6) yara, 28'i (%31,5) kan, 12'si (%13,5) apse, 5'i (%5,6) kulak, 3'ü (%3,4) bronkoalveolar lavaj, 2'si (%2,2) idrar, 1'i (%1,1) boğaz ve 1'i de (%1,1) balgam örneklerinden izole edilmiştir.

S. aureus suşlarında fusidik asit direnci 2001 ve 2011 yıllarında sırasıyla %11,6 ve %14,6 olarak saptanmış olup, iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,695$). (Tablo 1).

Laboratuvarımızda 2001 yılında yapılan çalışmada incelenen 103 *S. aureus* suşunun 53'ü (%51,4) metisiline dirençli, 2'si (%1,9) orta duyarlı ve 48'i (%46,6) duyarlı olarak bulunurken; 2011 yılında incelenen 89 *S. aureus* suşunun 36'sı (%40,4)

metisine dirençli, 53'ü (%59,6) ise duyarlı olarak bulunmuştur. On yıl ara ile çalışılan MSSA ve MRSA suşlarının fusidik asit direncinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=1,00$, $p=0,906$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Stafilokoklar tüm dünyada yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olan, hastaneden ve toplumdan kazanılmış birçok enfeksiyonun etkenidirler. *S. aureus*, özellikle de MRSA izolatlarındaki antimikrobiyal direnç bütün dünyada büyük bir problem olmaya devam etmektedir.⁷ Metisiline dirençli suşların aynı zamanda florokinolonlar, makrolidler ve aminoglikozidlere de çoğul direnç göstermesi zorluklara yol açmakta bu durum yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmektedir.^{5,14}

MRSA enfeksiyonlarında ana tedavi seçeneği glikopeptidlerdir. Ancak glikopeptidlerin yaygın, rasyonel olmayan kullanımları neticesinde ortaya çıkan direnç, oral kullanım kolaylığı olan fusidik asidin bir seçenek olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir.² Fusidik asit protein sentezini inhibe ederek etki gösteren dar spektrumlu, steroid yapıda bir antibiyotiktir. Genellikle bakteriyostatik etkili olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilir.⁹

S. aureus suşlarında fusidik aside karşı direnç gelişimi iki mekanizma ile oluşmaktadır. Bunlardan birincisi EF-G'yi kodlayan *fusA* genindeki spontan mutasyon sonucu ilacın hedefindeki deği-

TABLO 1: *S. aureus* suşlarında on yıl ara ile fusidik asit duyarlılık durumu.

Yıl	Toplam	Dirençli n (%)	Orta duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)
2001	103	12 (11.6)	9 (8.7)	82 (79.6)
2011	89	13 (14.6)	3 (3.4)	73 (82.0)

TABLO 2: MSSA ve MRSA suşlarında on yıl ara ile fusidik asit duyarlılık durumu.

	Yıl	Toplam	Dirençli n (%)	Orta duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)
MSSA	2001	48	2 (4.2)	5 (10.4)	41 (85.4)
	2011	53	3 (5.7)	3 (5.7)	47 (88.6)
MRSA	2001	53	10 (18.9)	3 (5.6)	40 (75.5)
	2011	36	8 (22.2)	2 (5.6)	26 (72.2)

2001 yılında yapılan çalışmada incelenen 103 *S. aureus* suşunun 2'si metisiline orta duyarlı olarak bulunmuş olup, bu tabloda yer almamıştır.¹³ MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*.

şikliklere bağlı olan dirençtir. *fusA*'da 30'dan fazla farklı aminoasit mutasyonu tespit edildiği bildirilmiştir. Plazmid kökenli direnç ise, antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi sonucu gelişmekte olup *fusB*, *fusC* ve *fusD* genlerini içeren FusB proteinleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Fusidik asit direnç genlerinin prevalansında coğrafik farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Fusidik asit Amerika Birleşik Devletleri'nde lisanslı olmadığından, CLSI'nın in vitro duyarlılık değerleri için herhangi bir önerisi bulunmamaktadır. Ancak gerek İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği, gerek Fransa Mikrobiyoloji Derneği, gerekse bu konuda standart oluşturmak için yapılan çalışmalar, fusidik asidin stafilkoklar için MİK değerlerini duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olmak üzere sırasıyla; $\leq 0,125$ mg/L, 0,5-1 mg/L ve ≥ 2 mg/L olarak bildirmektedir. Disk difüzyon yöntemi için ise inhibisyon zon çapı ≥ 22 mm ise duyarlı, 16-21 mm ise orta duyarlı, ≤ 15 mm ise dirençli olarak kabul edilmiştir.^{9,10,12}

Türkiye'de bugüne kadar *S. aureus* suşlarında fusidik asit direncinin mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleriyle araştırıldığı birçok çalışma yapılmış olup fusidik asit direnci MRSA suşlarında %5,4-23,8 ve MSSA suşlarında %0-14,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Tablo 3). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise fusidik asit direnç oranı MSSA suşlarında²⁵⁻²⁷ %0-12,9, MRSA suşlarında^{25,26,28} ise %2-31,6 arasında bildirilmiştir.

Laboratuvarımızda 2001 yılında yapılan çalışmada *S. aureus*, MRSA ve MSSA suşlarında fusidik

asit direnci sırasıyla; %11,6, %18,9 ve %4,2 olarak bulunurken, 2011 yılında bu oranlar sırasıyla; %14,6, %22,2 ve %5,7 olarak saptanmıştır. On yıl ara ile çalışılan suşların fusidik asit direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Çalışmamıza benzer olarak farklı yıllarda aynı merkezlerde yapılan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Brown ve Thomas yaptıkları çalışmada 1998 ve 2001 yılları arasında MRSA ve MSSA suşlarında fusidik asit direnç oranlarını karşılaştırmışlardır.²⁹ MRSA suşlarında dört yıl içerisinde direnç oranının stabil kaldığını (%1,8, %0,9, %2,4, %2,0) ancak MSSA suşlarında 2 kat arttığını (%6,0, %8,9, %8,3, %11,5) bildirmişlerdir.²⁹ Azap ve ark. tarafından 2 yıl ara ile yapılan çalışmada, merkezlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının fusidik asit direncinde bir artış olmadığı bildirilmiştir.³⁰ Çavuşoğlu ve ark. 1998 yılında izole ettikleri *S. aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığını %92,4, 1999 yılında ise %93,2 olarak rapor etmişlerdir.^{3,31} Görüldüğü gibi gerek bu çalışmada gerekse de diğer çalışmalarda *S. aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılık oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

Aradan geçen 10 yıllık periyotta tüm *S. aureus* suşlarının (MRSA ve MSSA) fusidik asit direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında metisiline dirençli suşlar dahil tüm stafilkokal enfeksiyonların tedavisinde fusidik asidin halen iyi bir alternatif bir ilaç olabileceği görüşüne varılmıştır.

TABLO 3: Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *S. aureus* suşlarında saptanan fusidik asit direnç oranları.

Kaynak adı	Yıl	Yöntem	MRSA (%)	MSSA (%)
Beğendik ve ark. ¹⁷	2000	Mikrodilüsyon	12	0
Tünger ve ark. ¹⁸	2001	Mikrodilüsyon	5.4	1.5
Aydın ve ark. ¹⁹	2001	Disk difüzyon	23.8	3.5
Yazgı ve ark. ²⁰	2003	Disk difüzyon	7.6	6
Keşli ve ark. ²¹	2004	Disk difüzyon	7	6
Çelen ve ark. ²²	2005	Disk difüzyon	20.3	3.6
Ekşi ve ark. ²	2008	Disk difüzyon	9.2	2.4
Yiğit ve ark. ¹⁰	2008	Disk difüzyon	14.2	14.3
Yaman ve ark. ²³	2010	Disk difüzyon	6	4
Deveci ve ark. ²⁴	2011	Disk difüzyon	14	13

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*.

KAYNAKLAR

- Dünder V. [Methicillin-resistant staphylococci infections]. *Klinik Journal* 2000;13(Suppl 1): 26-7.
- Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. [Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated in Gaziantep University Hospital]. *ANKEM Derg* 2008;22(4):203-8.
- Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A, Bilgiç A. [The in vitro fusidic acid susceptibility of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative Staphylococci isolated from blood]. *Turkish Journal of Infection* 1998;12(4):467-70.
- Ünal S. [MRSA problem]. *ANKEM Derg* 2009;23(Suppl 2):1-12.
- İnan A, Gülsün S, Erdem İ, Oğuzoğlu N, Akçay SŞ, Özyürek SÇ, et al. [Investigation of in vitro antagonism between ciprofloxacin and levofloxacin with fusidic acid in *Staphylococcus aureus* strains]. *Journal of the Turkish Microbiological Society* 2007;37(2):89-93.
- Nergiz Ş, Özekinci T, Gülhan B, Meşe S, Atmaca S. [Resistance to fusidic acid in methicillin-resistant Coagulase Negative Staphylococci isolated from various clinical specimens]. *ANKEM Derg* 2007;21(4):228-31.
- Diñç BM, Karabiber N, Arca EA. [Macrolide - lincosamide - streptogramin B (MLS_B) resistance and fusidic acid susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical samples]. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology* 2009;66(3):89-94.
- Çetin ES, Güneş H, Aynalı A, Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M. [Evaluation of in vitro effect of fusidic acid on clinical *Staphylococcus* strains with macrolide-lincosamid-streptogramin B resistance]. *ANKEM Derg* 2008;22(2):59-63.
- Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H, Dağlar D, Kızılateş F, Ögünç D, et al. [In vitro susceptibility of fusidic acid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from various clinical specimens by broth microdilution method]. *ANKEM Derg* 2005;19(3):135-8.
- Yiğit N, Aktaş A, Al FD. [Methicillin, fusidic acid and mupirocin resistance in staphylococci isolated from clinical specimens]. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology* 2008;65(1):17-23.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th Informational Supplement, M100-S20. Wayne, PA: CLSI; 2010. p.60-74.
- Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie: Communiqué 1996. *Path Biol* 1996;44(1):1-8.
- Atmaca S, Özekinci T, Özerdem N. [Fusidic acid susceptibilities of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains]. *Bulletin of Microbiology* 2001;35(1):25-8.
- Ermertcan Ş, Limoncu MH, Taşlı H, Çilli F, Coşar G. In vitro activity of linezolid in combination with vancomycin, teicoplanin, fusidic acid, and ciprofloxacin against gram-positive pathogens. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):59-64.
- Chen CM, Huang M, Chen HF, Ke SC, Li CR, Wang JH, et al. Fusidic acid resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Taiwanese hospital. *BMC Microbiol* 2011;11:98.
- Chen HJ, Hung WC, Tseng SP, Tsai JC, Hsueh PR, Teng LJ. Fusidic acid resistance determinants in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(12):4985-91.
- Beğendik FM, Fidan I, Sultan N, Türet S. [Fusidic acid resistance in clinical isolates of staphylococci]. *ANKEM Derg* 2000;14(1):45-50.
- Tünger O, Arisoy A, Kurutepe S, Akçalı S, Ozbakkaloğlu B. In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* strains to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(5):445-7.
- Aydın N, Gültekin B, Eyiğör M, Gürel M. [The antibiotic resistance of staphylococci isolated of clinical specimens]. *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty* 2001; 2(3):21-6.
- Yazgı H, Ertek M, Aktaş O. [Investigation of fusidic acid susceptibility of *Staphylococcus* strains isolated from various clinical specimens]. *Journal of the Turkish Microbiological Society* 2003;33(1):12-5.
- Keşli R, Cander S, Çelebi S. [Fusidic acid resistance of methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus* strains isolated from clinical specimens]. *Medical Journal of Kocatepe* 2004;1(5):33-6.
- Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S. [Resistance to fusidic acid in clinical *Staphylococcus aureus* isolates]. *Klinik Journal* 2005;18(3):114-6.
- Yaman G, Çıkmak A, Berktaş M, Parlak M, Gündücuoğlu H, Karahocagil MK. [The MLS_B, fusidic acid and various antibiotic resistance rates of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates]. *ANKEM Derg* 2010;24(3):130-5.
- Deveci Ö, Kılıç D, Kaygusuz S, Duruyürek N, Karabıçak Ç, Ağalar C, et al. Evaluation of resistance to fusidic acid in *Staphylococci* isolates. *J Microbiol Infect Dis* 2011;1(1):22-5.
- Viudes A, Pérez-Bellés C, Tallón P, Cano J, Peñalver MC, Pemán J, et al. [Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from blood to 11 antimicrobial agents and a review of the literature]. *Rev Esp Quimioter* 2002;15(2):158-68.
- Perwaiz S, Barakzi Q, Farooqi BJ, Khursheed N, Sabir N. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pak Med Assoc* 2007;57(1):2-4.
- Elazhari M, Elhabchi D, Zerouali K, Dersi N, Perrier-Gros-Claude JD, Zriouil SB, et al. Fusidic acid-resistant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates in community of Casablanca (Morocco). *Journal of Microbiology and Antimicrobials* 2009;1(2):12-8.
- Alreshidi MA, Mariana NS. Increasing rate of detection of fusidic acid resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples in Malaysia. *Med J Malaysia* 2011;66(3):276.
- Brown EM, Thomas P. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet* 2002;359(9308):803.
- Azap A, Aygün H, Özkan S, Memikoğlu O, Bozkurt GY, Genç A, et al. [In-vitro activity of fusidic acid against *Staphylococcus aureus*]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58(1):39-41.
- Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek MA, Afşar İ, Tümbay E. [The in vitro antibiotic susceptibilities of *S. aureus* strains isolated from blood]. *Turkish Journal of Infection* 1999;13(4):497-500.