

# Hemodiyaliz Hastalarından İzole Edilen Nazal Staphylococcus Aureus Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıkları

## IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF NASAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS ISOLATED FROM HAEMODIALYSIS PATIENTS AGAINST VARIOUS ANTIMICROBIAL AGENTS

İlknur ERDEM\*, Yıldız BARUT-ÖZEL\*\*

\* Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

\*\* Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

### Özet

Hemodiyaliz hastalarında nazal S.aureus taşıyıcılığının daha yüksek oranlarda olduğu ve nazal S.aureus taşıyıcılığı olan hastalarda da enfeksiyon etkeninin genellikle nazal kolonize suş olduğu bildirilmektedir. Nazal taşıyıcılığı önlemek için son zamanlarda yaygın kullanım alanı olan topikal antibiyotik mupirosin olmuştur. Bu çalışmada hastanemiz 77 hemodiyaliz hastasından izole edilen nazal S.aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro direnç durumları bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre 32 hastadan (%41.5) izole edilen nazal S.aureus suşlarında %19 metisilin, %3 mupirosin, %6 rifampisin, %9 oranında trimetoprim-sulfametaksazol direnci bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Nazal taşıyıcılık, S.aureus, Antibiyotik direnç

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:47-49

### Summary

Nasal S.aureus carriage rate was found higher than normal population in the haemodialysis patients. Nasal S.aureus colonization is usually accepted of being the origin of various infections in haemodialysis patients. Local mupirocin ointment is widely used to prevent nasal S.aureus colonization. In this study, in vitro resistance patterns of isolated nasal S.aureus strains against some antimicrobial agents was reported in 77 haemodialysis patients in our hospital. According to our results, 19% of isolated strains were resistant to methicillin, 3% to mupirocin, 6% to rifampicin, 9% trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Key Words:** Nasal carriage, S.aureus, Antimicrobial resistance

T Klin J Med Sci 2002, 22:47-49

Doğada yaygın bulunan stafilkoklar, insanların deri, burun ve üst solunum yollarının normal flora elemanlarından. Stafilkoksik enfeksiyon kaynağı olarak sağlıklı taşıyıcıların önemli olduğu bildirilmektedir. Staphylococcus aureus (S.aureus) özellikle burun ön deliklerine yerleşme eğilimindedir. Nazal taşıyıcılığın yanı sıra aksilla, perine gibi apokrin bezlerin yoğun olduğu bölgelerde de taşıyıcılık görülmektedir. Taşıyıcıların deri ve mukozal yüzeylerden alınan kültürlerde stafilkok kolonizasyonunda asıl yerleşim yerinin burun olduğu gösterilmiştir. Bu bölüm kıl, sebace bezleri ve ter bezleri ile keratinize olmayan epidermisten oluşmaktadır. Taşıyıcılıkta konak savunma mekanizmaları ya da lokal antibakteriyel etkinin yokluğunda stafilkoksik hücrelerin ökaryotik konak hücresi ile etkileşiminin olduğu varsayımı kabul edilmektedir (1). Nazal taşıyıcılık çoğu durumda geçici olmakta, fakat yetişkinlerin %20-40'ında aylar ya da yıllarca süren kolonizasyon görülmektedir. Kolonize olan suş eradike edildiğinde ise yerini yeni bir stafilkok suşu alabilmektedir (1-3).

Normal sağlıklı popülasyonda nazal S. aureus taşıyıcılığının %10-30 olduğu bildirilmektedir. Taranan

popülasyonun özellikleri, antibiyotik kullanımı ve hastanede uzun süre yatma gibi faktörlerin taşıyıcılık oranına etki ettiği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastaları nazal S.aureus taşıyıcılığın daha yüksek oranlarda bildirildiği popülasyon grubudur (1,4-6).

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon önemli bir morbidite nedenidir. Enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken S.aureus'tur. S.aureus'un etken olduğu enfeksiyonların patogenezi ve epidemiyolojisinde nazal taşıyıcılığın önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nazal S.aureus taşıyıcılığının önlenmesi önemlidir (1). Bu çalışmada hastanemizde hemodiyaliz uygulanan hastalardan izole edilen nazal S.aureus suşlarının çeşitli antistafilkoksik antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

### Gereç-Yöntem

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya santral venöz kateter yolu ile hemodiyaliz uygulanan 77 hasta dahil edilmiştir. Nazal kültür ucu pamuklu steril eküvyonların her iki burun deliğinde bir kaç kez döndürülmesi sonucu alınmış; koyun kanlı agar besiyerine ekim yapılmıştır.

Stafilokokların idantifikasyonunda standart yöntemler kullanılmış, kanlı agarda koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz deneyi ve koagülaz deneyi ile tanımlanmış; antibiyotik duyarlılıkları NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)'e uygun disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Vankomisin (VA) 30 µg, rifampisin (RIF) 30 µg, gentamisin (GM) 10 µg, amikasin (AK) 30 µg, siprofloksasin (CIP) 5 µg, trimetoprim - sulfametaksazol (SXT) 25 µg, fusidik asit (10 µg), mupirosin (5 µg) (OXOID<sup>R</sup>) diskleri kullanılmıştır. Metisilin direncinin belirlenmesinde 1 µg oksasilin diski kullanılmıştır (7). Mupirosin duyarlılığının belirlenmesinde zon çapı  $\geq 14$  mm duyarlı olarak değerlendirilmiştir (8,9). Fusidik asit duyarlılığının belirlenmesinde ise Comite' de l' Antibiogramme de la Societe Française de microbiologie kriterlerinden yararlanılmış,  $\geq 22$  mm duyarlı olarak değerlendirilmiştir (10,11).

### Bulgular

Yetmiş yedi nazal sürüntü örneğinden 32 (%41.5) S.aureus suşu izole edilmiştir. Suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumu incelendiğinde metisilin direnci altı (%19) suş, mupirosin direnci bir (%3) suş, rifampisin direnci iki (%6) suş, siprofloksasin direnci altı (%19) suş ve trimetoprim- sulfametaksazol direnci üç (%9) suşta görülmüştür. Fusidik asit direnci hiç bir suşta görülmemiştir. Sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

### Tartışma

Staphylococcus aureus uzun yıllardır insanda hastalık yaptığı bilinen önemli bir enfeksiyon etkenidir. Stafilyokoksik enfeksiyonlar özellikle hastanede yatan hastalarda uygulanan antibiyotik tedavisine rağmen, ölümlü sonlanabilen enfeksiyon hastalıklarındandır. Metisiline dirençli ve sıklıkla çoğul dirençli olan S.aureus suşlarında artış olması tedaviyi sorunlu yapmaktadır. Stafilyokoksik enfeksiyon kaynağı olarak sağlıklı taşıyıcıların önemli olduğu bildirilmektedir. Bundan dolayı stafilyokoksik enfeksiyonların önlenmesi önemlidir (1).

**Tablo 1.** Nazal taşıyıcılardan izole edilen S.aureus suşlarının antibiyotik direnç durumları (n= 32)

|                             | Sayı | (%) |
|-----------------------------|------|-----|
| Metisilin                   | 6    | 19  |
| Mupirosin                   | 1    | 3   |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | 3    | 9   |
| Vankomisin                  | 0    | 0   |
| Siprofloksasin              | 6    | 19  |
| Gentamisin                  | 5    | 15  |
| Amikasin                    | 2    | 6   |
| Rifampisin                  | 2    | 6   |
| Fusidik asit                | 0    | 0   |

Nazal S.aureus taşıyıcılığının insidansı popülasyonlara göre değişiklik gösterir. Normal sağlıklı popülasyonda nazal S.aureus taşıyıcılığının %10-30 oranında olduğu bildirilmektedir. Hastane personeli, insülin bağımlısı diabetik hastalar, hemodiyaliz hastaları, kronik ambulatuvar peritoneal diyaliz hastaları, intravenöz ilaç kullanıcıları, S.aureus'un etken olduğu deri enfeksiyonu gelişen hastalar ve HIV'li hastalar kolonizasyon riskinin ve nazal taşıyıcılığın daha yüksek oranlarda olduğu popülasyonlardır.

Hemodiyaliz hastalarında nazal S.aureus taşıyıcılığın %60 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan araştırma sonuçlarına göre %27.5-61 oranlarında nazal S.aureus taşıyıcılığı bulunmuştur (12-17). Bizim çalışma sonucumuza göre hemodiyaliz hastalarında nazal S.aureus taşıyıcılığı %41.5 olarak bulunmuş, bu taşıyıcıların da altısında santral venöz kateter ilişkili S.aureus enfeksiyonu gelişmiş, S.aureus sepsisi gelişen iki hasta kaybedilmiştir (16). Hastanemizde daha önce yapılan nazal Metisilin Dirençli S.aureus (MRSA) taşıyıcılığının araştırıldığı bir surveyans çalışmasında hemodiyaliz ünitesindeki 11'i hasta,14'ü sağlık personeli olan toplam 25 kişinin 11'inde (%44) nazal taşıyıcılık saptanmış; nazal taşıyıcı olan dört hastanın da ikisinde MRSA taşıyıcılığı bulunmuştur (18).

Nazal taşıyıcılığı önlemek için uzun yıllar sistemik ve topikal olarak çeşitli antibiyotikler kullanılmıştır. Kotrimaksazol, siprofloksasin ve rifampisin gibi antibiyotiklerin yer aldığı oral ve topikal antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğinin %67-83 arasında olduğu bildirilmiştir (23). Rifampisin ve ko-trimoksazol tedavisinde, tedavi sonrasında kolonizasyonun ortadan kalktığı görülmüş, ancak rekolonizasyon gözlenmiştir. Neomisin, sikloheksidin gibi çoğu topikal antimikrobiyaller de nazal taşıyıcılığı önlemede yetersiz bulunmuştur. Bazı araştırmacılar intranazal topikal ajan olarak örneğin basitrasin kullanmış, ancak nazal taşıyıcılık eradike edilememiştir.

Hemodiyaliz hastalarında S.aureus eradikasyonu için Yu ve ark (5) rifampisin ve nazal basitrasin kullanmışlar, ancak kısa sürede rifampisine direnç geliştiğini bildirmişlerdir.

Son zamanlarda yaygın kullanım alanı olan topikal antibiyotik mupirosin ise anlamlı olarak nazal taşıyıcılığı önlemede daha etkin bulunmuştur. Ancak 20 hafta sonra hastaların %50'sinde rekolonizasyon saptanmış, uzun süre mupirosin kullanımı direnç gelişimine de yol açmıştır. Genel görüş yüksek düzey rezistan suşların mupirosin ile eradike edilemez iken, düşük düzey mupirosin direncinin klinik anlamının tartışmalı olduğudur. Önceden kinolon alımı ve ikiden fazla vücut bölgesinde MRSA taşıyıcılığı ise persistansta etkili bulunmuştur.Yine de MRSA

taşıyıcılığında topikal eradikasyonun etkinliği vardır (19-22). Mupirosin ve oral kotrimaksazol ile topikal fusidik asitin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin etkinliği ve güvenilirliği benzer bulunmuş, ancak mupirosin kullanımının daha pratik olduğu belirtilmiştir (23). Soto ve ark.nın çalışmasında da mupirosinin daha etkili olduğu, taşıyıcılık ve S.aureus enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (19,24).

Bizim çalışma sonuçlarımıza göre, suşların antibiyotik dirençleri incelendiğinde %19 metisilin, %6 rifampisin, %15 gentamisin, %9 trimetoprim-sulfametoksazol, %3 mupirosin direnci bulunmuş, fusidik asit direnci bulunmamıştır. Diğer araştırmacıların sonuçları ile karşılaştırıldığında Özyurt ve ark.nın (15) çalışmasında %14.8 metisilin, %7.5 rifampisin, %11.5 gentamisin, %14.9 mupirosin; Birinci ve ark. (14) %16.7 metisilin, %55.6 tetrasiklin; Demirci ve ark. (13) %29.7 metisilin, %24.3 rifampisin; Bulut ve ark. (17) %14 metisilin direnci bulmuşlardır. Utrup ve ark. (21) nazal S.aureus suşlarının mupirosin duyarlılığını %99 olarak bildirmişlerdir. Schmitz ve ark ise çalışmalarında 699 S.aureus suşunda yüksek düzey mupirosin direncini %1.6 olarak bulmuşlardır. Mupirosin direncini belirlemede disk difüzyon yöntemi ile ilk aşamada 5 µg'lık mupirosin diski kullanmışlar, yüksek düzey mupirosin direncinin doğrulaması için 200 µg mupirosin diski kullanmışlardır. Ayrıca broth dilüsyon ile de her iki sonuçları karşılaştırmışlar, metisilin dirençli suşlarda mupirosin direncinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (25). Bizim çalışma sonuçlarımız ile böyle bir genelleme yapılamasa da, mupirosin dirençli olan suş aynı zamanda metisilin dirençlidir.

Sonuç olarak bir çok çalışmada hemodiyaliz hastalarında nazal S.aureus taşıyıcılığının S.aureus enfeksiyonları gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5,16). Nazal S.aureus taşıyıcılığının eradikasyonu için 1980'lerin ortasında bulunan mupirosin hem Metisilin Duyarlı S.aureus (MSSA) hem MRSA suşlarına karşı son derece etkili bir topikal antibiyotiktir. 1997 yılından beri mupirosine dirençli suşlar bildirilse de mupirosin hala nazal S.aureus taşıyıcılığının eradikasyonunda S.aureus enfeksiyonları açısından yüksek riskli hastalarda kullanılabilecek bir ajandır (22-24). Bu çalışmada ile de hemodiyaliz hastaları gibi nazal S.aureus taşıyıcılığının enfeksiyon gelişimi açısından yüksek risk olduğu hastalarda nazal S. aureus taşıyıcılığının eradikasyonunda kullanılabilecek mupirosinin in vitro etkinliği belirtilmiş, S.aureus enfeksiyonları gelişimi açısından hemodiyaliz hastaları gibi yüksek riskli hastalarda nazal S.aureus taşıyıcılığın önleniminin S.aureus epidemisi kontrolü ve enfeksiyon oranının azaltmada etkinliği vurgulanmak istenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10 (3) : 505-20.
2. Goldman DA. Epidemiology of S.aureus and group C streptococci. In: Bennett JV, Brachman PS. Hospital infections. 3rd ed. 1995:767-9.
3. Tuncer İ, Fındık D, Sütçü A, Baysal B. Burun kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1998; 28 : 67-9.
4. Berman DS. S.aureus colonization in intravenous drug abusers, dialysis patients and diabetics. J Infect Dis 1987; 155:829-30.
5. Chow JW, Yu VL. S.aureus nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. Arch Intern Med 1989; 149:1258-61.
6. Sheagren JN. Nasal carriage of S.aureus and intravenous catheter phlebitis and sepsis. Ach Intern Med 1992; 152:1971-2.
7. Murray PR ed. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed Washington, DC: American Society of Microbiology press, 1995.
8. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. Antimicrob Agents Chemother 1997; 1137-9.
9. Palepou MFI, Johnson AP, Cookson BD et al. Evaluation of disc diffusion and E test for determining the susceptibility of S.aureus to mupirocin. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 577-83.
10. Comité de L'antibiogramme de la Société Française de microbiologie. Communiqué 1995. Path Biol 1995 ; 43 (8): 1-8.
11. Coutant C, Olden D, Bell J et al. Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of staphylococci by the National Committee for Clinical Laboratory Standards method. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25 : 9-13.
12. Yakıncı G, Rota S, Sultan N ve ark. Hemodiyaliz hastalarının burun kültürlerinden elde edilen koagülaz negatif stafilokok ve S.aureus'ların metisilin direnci. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı. Antalya 1997: 768.
13. Demirci M, Yorgancıgil B, Arda M. Hemodiyaliz hastaları ve personellerinde S.aureus burun kolonizasyonu. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı. Antalya 1997: 775.
14. Birinci A, Durupınar B, Akpolat T ve ark. Hemodiyaliz hastalarında S.aureus burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığı. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı. Antalya 1997: 775.
15. Özyurt M, Yenicesu M, Albay A ve ark. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında S.aureus burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığı. Enfeksiyon Derg 1998; 3: 347-51.
16. Erdem İ, Bayramer HF, Özel Y ve ark. Hemodiyaliz hastalarında nazal S.aureus taşıyıcılığı ve S.aureus'un etken etken olduğu santral venöz kateter enfeksiyonları ile ilişkisi. Flora 1999; 2: 120-3.
17. Bulut Y, Çelik İ, Kalkan A ve ark. Kronik diyaliz hastalarında burun S.aureus taşıyıcılığı ve metisilin direnci. Ankem Derg 2000 ; 14 : 564-70.
18. Temiz -Akgül A. Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde MRSA sürveyansında broth mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Haydarpaşa Numune Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul 1990.
19. Boelaert JR, Van Landuyt HW, De Baere YA et al. S. aureus infections in hemodialysis patients : pathophysiology and use of nasal mupirocin for prevention. J Chem 1995; 7 (suppl 3): 49-53.
20. Glowacki LS, Hodsman AB, Hammerberg O et al. Surveillance and prophylactic intervention of S.aureus nasal colonization in a haemodialysis unit. Am J Nephro 1994; 14:9-13.
21. Utrup LJ, Finlay SF, Poupard JA. Comparison of mupirocin susceptibility of nasal and nonnasal S.aureus isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 20 :171-4.
22. Harbarth S, Liassine N, Dharan S et al. Risk factors for persistent carriage of MRSA. Clin Infect Dis 2000; 31 (6) : 1380-6.
23. Parras F, Guerrero C, Bouza E et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 1:175-9.
24. Soto NE, Vaghjimal A, Stahl Avicollı A et al. Bacitracin versus mupirocin for Staphylococcus aureus nasal colonization. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 5 : 351-353.
25. Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hofmann B et al. The prevalence of low and high level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1998; 42 : 489-95.

**Geliş Tarihi:** 04.04.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. İlknur ERDEM  
Haydarpaşa Numune Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL