

Atopik Dermatitli Hastalardan İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Kökenlerinde Mupirosin ve Fusidik Asit Direncinin Araştırılması

Investigation of Mupirocin and Fusidic Acid Resistance on Staphylococcus aureus Strains Isolated from Atopic Dermatitis Patients

Şeniz ERGİN*, Nida KAÇAR*, Çağrı ERGİN**, İlknur KALELİ**, Soner TİKVEŞLİ**

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Denizli

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Denizli

Özet

Atopik dermatit, kaşıntılı, kronik olarak tekrarlayan, sıklıkla çocukluk döneminde gözlenen, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Mupirosin ve fusidik asit, atopik dermatitli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunu azaltmak ve alevlenmeleri kontrol altına almak amacıyla kullanılan ajanlardır. Bu çalışmamızda, atopik dermatit tanılı hastalarda mupirosin ve fusidik asit dirençli *S.aureus* varlığının araştırılmasını amaçladık. Atopik dermatit tanısı alan 55 hasta (24 erkek, 31 kız, yaş: 11-18) çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların sol antekubital bölgelerinden, burun boşluğundan ve lezyon saptanan hastalarda lezyon bölgesinden eküvyon ile sürüntü alındı. Örnekler manitol-tuz agar besiyerine, sub-MIK konsantrasyonlarda mupirosin ve fusidik asit içeren koyun kanlı tripton soy agar besiyerlerine ekildi. Tüm örnekler 37°C'da aerobik şartlarda 48 saat inkübe edildi. Üreyen *S.aureus* kökenlerinde mupirosin ve fusidik asit direnci buyyon dilüsyon yöntemi ile belirlendi. Çalışmaya alınan 55 hastanın 9'unda (%16.4) deride lezyon saptandı. Hastalardan alınan örneklerden 18 *S.aureus* kökeni (7 antekubital, 11 burun) izole edildi. *S.aureus* kökenlerinin mupirosin ve fusidik asit direnç oranları sırasıyla %17.6 ve %5.9 bulundu. Bu oran atopik dermatitli hastalarda sırasıyla %5.5 ve %1.8'dir. Tedavi ve izlemdeki atopik dermatitli hastalarda antibiyotik dirençli *S.aureus* kökenleri bulunabilir ya da zamanla dirençli suşlar ortaya çıkabilir. *Pam Tıp Derg* 2010;3(1):29-31.

Anahtar sözcükler: Atopik dermatit, *Staphylococcus aureus*, mupirosin, fusidik asit

Abstract

Atopic dermatitis, is primarily an inflammatory skin disease of children with chronic relapsing pruritic dermatitis. Mupirocin and fusidic acid, are used in atopic dermatitis in order to reduce the *Staphylococcus aureus* colonization and to control the flares of the disease. In this study, we aimed to investigate the presence of mupirocin and fusidic acid resistant *S.aureus* in patients with the diagnosis of atopic dermatitis. Fifty-five patients (24 boys, 31 girls between the ages 11 and 18) with the diagnosis of atopic dermatitis formed the study group. The swabs were taken from left antecubital fossa, anterior nares and from skin lesions. Samples were cultured on mannitol-salt agar and sheep blood-triptone soy agar containing sub-MIC concentrations of mupirosin and fucidic acid at 37°C for 48 hours aerobically. The mupirocin and fusidic acid resistance of the *S.aureus* strains was detected by buyyon dilution method. Of the 55 patients enrolled in this study 9 (16.4%) had skin lesions. Eighteen *S.aureus* strains (7 from the antecubital fossa, 11 from the nares) were isolated. Mupirocin and fusidic acid resistance of the *S.aureus* strains was detected as 17.6% and 5.9%, respectively. This rate was 5.5% and 1.8% in atopic dermatitis patients, respectively. Antibiotic resistant *S.aureus* strains may be present or may arise in patients with atopic dermatitis either in the treatment or follow-up period. *Pam Med J* 2010;3(1):29-31.

Key words: Atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, mupirocin, fusidic acid

Giriş

Atopik dermatit (AD) kaşıntılı, kronik olarak tekrarlayan, kişisel ve ailesel atopi öyküsünün eşlik ettiği, sıklıkla çocukluk döneminde gözlenen, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. *Staphylococcus aureus*, AD'li hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden sıklıkla izole edilir [1-3]. Atopik Dermatit'li hastalarda, mupirosin ve fusidik asit gibi topikal antibiyotikler kullanılarak nasal ve perineal stafilokokkal kolonizasyon azaltılmaya çalışılmaktadır [3,4]. Bu çalışmada, bölgemizde okul taraması ile saptadığımız AD'li çocuklarda, mupirosin ve fusidik asit dirençli *S.aureus* varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma İngiltere Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre AD tanısı alan 55 hasta (24 erkek, 31 kız, yaş: 11-18) dahil edildi [5,6]. Hastaların sol antekubital bölgelerinden, burun boşluğundan ve lezyon saptanan 9 hastanın lezyon bölgesinden steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyon yardımı ile örnekler toplandı. Örnekler *S. aureus* için seçici olan manitol-tuz agar (MTA) besiyerine seyreltme ekim yöntemi ile ekildi. Aynı örnekler dirençli kökenlerin saptanması amacı ile; 2 µg/ml mupirosin ve 2 µg/ml fusidik asit içeren koyun kanlı tripton soy agar besiyerlerine ekildi. Tüm örnekler 37°C'de aerobik şartlarda 48 saat inkübe edildi. MTA'da sarı pigment oluşturan, Gram (+) kok morfolojisinde, katalaz-pozitif ve koagülaz-pozitif kökenler *S.aureus* olarak tanımlandı. Antibiyotik içeren plaklardan üreyen *S.aureus* kökenleri saf kültür olarak ayrıldı. Bu kökenlerdeki mupirosin ve fusidik asit direnci buyyon dilüsyon yöntemi ile araştırılarak kökenlerin minimal inhibitör konsantrasyon değerleri saptandı. Çalışmada kullanılan mupirosin (GlaxoSmithKline) ve fusidik asit (Koçak Farma) aktif maddeleri üretici firmalar tarafından sağlandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 55 AD'li hastanın 9 (4'ü erkek, 5'i kız)'unda yüzde, el-ayaklarda, gövdede, antekübital ve popliteal fossada tutulum izlendi. Elli beş hastanın 16 (%29.1)'sından 18 *S.aureus* kökeni (7 antekübital, 11 burun) izole edildi. Burun kültüründe üreme olan hastaların 2'sinde deri bulguları mevcuttu. Lezyonlu bölgelerden alınan örneklerde *S.aureus* üremedi. Mupirosine direnç 3 *S.aureus* kökeninde (%17.6), fusidik aside direnç 1 *S.aureus* kökeninde (%5.9) saptandı. Bu direnç oranları çalışma grubu içinde sırasıyla %5.5 ve %1.8 bulundu.

Tartışma

Genel popülasyonda %15-25 arasında görülen *S.aureus* kolonizasyonu, AD'li hastalarda %90'nın üzerinde kalıcı kolonizasyon şeklinde saptanmaktadır [2, 7-10]. Araştırmamızdaki *S.aureus* kolonizasyonu bu değerlerden daha düşüktür. Bunun nedeni araştırmanın aktif yakınması olmayan hastalarda yürütülmüş olmasına bağlı olabilir. Ricci ve ark., özellikle, bir yaşın altındaki AD'li hastalarda, *S.aureus* kolonizasyonu varlığında, yüz, boyun ve perine tutulumunun şiddetli seyrettiğini bildirmiştir [7]. Antibiyotiklere dirençli *S.aureus* varlığında, rekolonizasyon artar [1,2]. Ayrıca, nazal *S.aureus* taşıyıcılığı ve tedavide kullanılan topikal kortikosteroidlerin kontaminasyonu da rekolonizasyona neden olan diğer faktörlerdir [1]. Genellikle AD'li çocuklarda *S.aureus* rekolonizasyonunun kaynağı nasal taşıyıcılıktır. Bu hasta grubunda, nazal *S.aureus* kolonizasyonunun engellenmesi önem taşır [11,12]. Uzun süreli antibiyotik kullanan hastalarda, nazal *S.aureus* taşıyıcılığı, antibiyotiklere dirençli sistemik enfeksiyonların gelişimi açısından da önemli bir kaynaktır [7,12-15]. *S.aureus* kolonizasyonunu azaltmaya yönelik olarak asidik termal su havuzu banyoları, topikal antiseptik ve oral veya topikal antibiyotik kullanımı önerilen yöntemler arasındadır [4,13,16,17].

Fusidik asit ve mupirosin AD'li hastalarda mevcut *S.aureus* sayısının hızlı olarak azaltılmasına yönelik olarak kullanımı önerilen farklı moleküler yapıya sahip antibiyotiklerdir. Ülkemizde özellikle nozokomiyal *S.aureus* enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla nazal taşıyıcılığın engellenmesi için kullanılmakta olan mupirosine karşı direnç saptanırken, fusidik aside karşı direnç nadirdir [18-20]. Her iki antibiyotiğin, vankomisine dirençli veya vankomisine az duyarlı *S.aureus*'un etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonları önlemek amacıyla kullanılabilmesi bildirilmiştir [4,21]. Bu antibiyotiklerin topikal yolla sık kullanımı, bakterilerde mutasyonel değişime neden olarak dirençli kökenlerin ortaya çıkmasına yol açabilir [4,16,22]. İngiltere Kuzey York Shire bölgesinde, dermatoloji kliniğine başvuran hastalarda, %4'ün altında olan fusidik asit direncinin 2 yıl içinde %10 seviyesine yükseldiği bildirilmiştir. Bölgede fusidik asit preparatlarının sık kullanımının bu sorunun oluşmasında en önemli neden olduğu belirtilmiştir [22]. İlaç kullanım oranlarının yeterince bilinmediği bölgelerde, direnç gelişimini engellemek amacıyla, topikal antibiyotiklerin iki haftadan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir [1,22]. Atopik Dermatit'li

hastalarda, *S.aureus*'da fusidik asit direncinin yaş ile birlikte artış gösterdiği gösterilmiş, ilköğretim döneminde kültür taramalarının antibakteriyel direncin takibi açısından yararlı olacağı belirtilmiştir [23,24].

Niebuhr ve ark. AD'li 102 hastanın lezyonlu deri bölgesinden üretilen *S.aureus* kökenlerinde %25 oranında fusidik asit direnci saptamıştır [25]. Kedzierska ve ark. atopik dermatitli hastalarda mupirosin direncini %4 olarak rapor etmiş, suşlardan ikisinin (%2.6) fusidik aside orta derecede dirençli olduğunu bildirmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise her iki antibiyotiğe karşı %2 oranında direnç saptamışlardır [26]. Sunulan çalışma ile bölgemizde AD'li hastalardan izole edilen *S.aureus* kökenlerinde fusidik aside direnci %5.9 saptadık. Bu kökenlerin mupirosine karşı direncini ise %17.6 olarak bulduk. Literatür taramalarımız sırasında, ülkemiz verileri arasında, dermatoloji kliniğine değişik nedenlerle başvuran hastalarda üretilen bakterilerde mupirosin ve fusidik asit direncinin araştırıldığı yayına rastlamadık.

Sonuç olarak, AD tedavisinin belirli aşamalarında topikal antibiyotiklere gereksinim duyuyoruz. Bu nedenle, tedavi ve izlemdeki AD'li hastalarımızda antibiyotiklere dirençli *S.aureus* kökenlerinin bulunabileceğini ya da gelişebileceğini göz önüne almalıyız.

Kaynaklar

- Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I, Finlay AY, Patel GK. Staphylococcus aureus re-colonization in atopic dermatitis: beyond the second. Clin Dermatol 2005; 30: 10-3.
- Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 373-8.
- Williams JV, Vowels BR, Honig P, Leyden JJ. Staphylococcus aureus isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1998; 15: 194-8.
- Ravenscroft JC, Layton AM, Eady EA, et al. Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) Staphylococcus aureus in atopic eczema. Br J Dermatol 2003; 148: 1010-7.
- Ergin Ş, Özşahin A, Erdoğan BŞ, Aktan Ş, Zencir M. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey. Pediatr Dermatol 2008; 25: 399-401.
- Ring J, Darsow U. Atopic dermatitis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors, Braun Falco's Dermatology. Italy: Springer; 2009. p.409-24.
- Ricci G, Patrizi A, Neri I, Bendandi B, Masi M. Frequency and clinical role of Staphylococcus aureus overinfection in atopic dermatitis in children. Pediatr Dermatol 2003; 20: 389-92.
- Matsui K, Nishikawa A, Suto H, Tsuboi R, Ogawa H. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients. Microbiol Immunol 2000; 44: 945-7.
- Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. Int J Dermatol 1999; 38: 265-9.
- Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A, Fournier JM. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and non-toxigenic strains. J Infect Dis 1992; 165: 1064-8.
- Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing S.aureus strains in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 474-7.
- Patel GK, Wyatt H, Kubiak EM, Clark SM, Mills CM. Staphylococcus aureus colonisation of children with atopic eczema and their parents. Acta Dermatol 2001; 81: 366-7.
- Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. Br J Dermatol 1998; 139: 13-6.
- Toshkova K, Annemuller C, Akineden O, Lammler C. The significance of Staphylococcus aureus as a risk factor for human skin infections. FEMS Microbiol Lett 2001; 202: 17-24.
- David TJ, Cambridge GC. Bacterial infections and atopic eczema. Arch Dis Child 1986; 61: 20-3.
- Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, et al. Comparative effects of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO4) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. Acta Derm Venerol (Stockh) 1992; 176: 132-4.
- Akiyama H, Yamasaki O, Tada J, Kubota K, Arata J. Antimicrobial effects of acidic hot-spring water on Staphylococcus aureus strains isolated from atopic dermatitis patients. J Dermatol Sci 2000; 24: 112-8.
- Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrob Cem Derg 2003; 33: 8-11.
- Şenbayrak-Akçay S, Oğuzoğlu N, Şengöz-İnan A, Küçükercan M, Çobanoğlu F. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve mupirosin duyarlılığı. Klimik Derg 2005; 18: 117-20.
- Vardar-Ünlü G, Ünlü M, Yağmuroğlu A. Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocoklarda mupirosin direnci. Ankem Derg 2006; 20: 222-5.
- Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates: treating S.aureus nasal carriage. Ann Pharmacother 1998; 32 (Suppl.): S7-16.
- Ravenscroft JC, Layton A, Barnham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant Staphylococcus aureus in Harrogate, North Yorkshire, UK. Exp Dermatol 2000; 25: 327-30.
- Sule O, Brown NM, Willocks LJ, et al. Fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus (FRSA) carriage in patients with atopic eczema and pattern of prior topical fusidic acid use. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 78-82.
- Arkwright PD, Daniel TO, Sanyal D, et al. Age-related prevalence and antibiotic resistance of pathogenic staphylococci and streptococci in children with infected atopic dermatitis at a single-specialty center. Arch Dermatol 2002; 138: 939-41.
- Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. Exp Dermatol 2008; 17: 953-7.
- Kedzierska A, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, Wójcik K, Kedzierska J. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. Br J Dermatol 2008; 159: 1290-9.