

HEMODİYALİZ HASTALARINDA NAZAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI VE SUŞLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI*

Ayten KADANALI¹, Ülkü ALTOPARLAK², Suna PİRİMOĞLU³

ÖZET

Erzurum'da Tıp Fakültesi ve Numune Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde diyalize giren hastalar ve kontrol grubu olarak da hastane dışı sağlıklı kişilerde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ile izole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 131 hasta ve 56 sağlıklı kişi çalışma kapsamına alınmıştır. Stafilocok suşları konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. 131 hastanın 33'ünde (% 25) metisiline duyarlı, 3'ünde (% 2) metisiline dirençli olmak üzere 36'sında (% 27); 56 sağlıklı kişinin 8'inde (% 14) metisiline duyarlı, 2'sinde (% 4) metisiline dirençli olmak üzere 10'unda (% 18) *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Glikopeptid antibiyotiklere dirençli suşa rastlanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Hemodiyaliz hastaları, *Staphylococcus aureus*, nazal taşıyıcılık

SUMMARY

Nasal Staphylococcus aureus carriage in hemodialysis patients and antibiotic susceptibility of the strains.

This study was aimed to evaluate the rate of nasal *S.aureus* carriage and investigate the antibiotic susceptibility of isolated microorganisms in the patients underwent hemodialysis at University Hospital and State Hospital, and in a control group in Erzurum. A total 131 patients and 56 healthy person were included in the study. *Staphylococcus* strains were identified according to the conventional methods. Antibiotic susceptibility was determined according to NCCLS standards by using disk diffusion technique. In 36 (27 %) of 131 patients *S.aureus* carriage was encountered, with methicillin sensitive and resistant strains in 33 (25 %) and 3 (2 %) patients, respectively. In 10 (18 %) of controls the carriage was detected with methicillin sensitive and resistant strains in 8 (14 %) and 2 (4 %) of these person, respectively. No glycopeptide resistant strain was found.

Key words: Hemodialysis patients, *Staphylococcus aureus*, nasal carriage

GİRİŞ

Stafilokoklar önemli infeksiyon etkenleri olarak 100 yıldan uzun bir süredir tıp dünyasını meşgul etmektedir. En sık karşılaşılan cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, septik artrit, osteomyelit, infektif endokardit, bakteremi, prostetik cihaz infeksiyonları etkenleri arasında yer alan stafilokoklar son yıllarda nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında da ilk sıralarda yer almaya başlamışlardır (7). *S.aureus* ile kolonizasyon ve infeksiyon için en önemli risk faktörleri yaş, altta yatan hastalıklar, nazal kolonizasyon ve yabancı cisimlerdir (nazogastrik tüp, kateter vb.) (2). *S.aureus* vücudun değişik bölgelerinde bulunabilmekte ise de ekolojik yerleşim bölgesi burnun ön kısmıdır. Toplumda 2 tip nazal *S.aureus* taşıyıcı-

cılığı tanımlanmıştır. Devamlı nazal *S. aureus* taşıyıcıları (% 20), aralıklı nazal *S. aureus* taşıyıcıları (% 60). Toplumun % 20 gibi küçük bir bölümü konakçı genetik faktörleri ya da bakteriyel interferans nedeniyle hiç taşıyıcı olmazlar (10). Burunda *S.aureus* kolonizasyonu oluşumunda ilk aşama bakteriyel aderenstir. İn-vitro koşullarda nazal *S.aureus* taşıyıcılarında mikroorganizmanın nazal epitel hücrelerine aderen sinin taşıyıcı olmayanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

* 1. Yoğun Bakım Enfeksiyonları Simpozyumu'nda sunulmuştur (31 Ocak - 2 Şubat 2002, Trabzon).

1- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

2- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

3- Erzurum Numune Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi, Erzurum.

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Numune Hastanesi Hemodiyaliz ünitelerinde diyalize giren 131 hasta ve 56 sağlıklı kişide *S.aureus* taşıyıcılığı ve izole edilen suşların antibiyotik dirençleri araştırılmıştır. Bu amaçla burun sürüntü örnekleri burun ön deliklerinden steril serum fizyolojikle ıslatılmış pamuklu silgeyle alınmıştır. Alınan örnekler kanlı agara ekilmiş ve kuşku üreme durumlarında beta hemoliz, lamda kümeleyici faktör (clumping factor) ve tüpte koagülaz testleri, mannit reaksiyonu, DNaz ak-

tivitesine bakılarak *S. aureus* kökenleri ayrılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı fusidik asit haricinde NCCLS'in önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar besiyerinde standart disk difüzyon testleriyle belirlenmiştir (12). Fusidik asit direnci Fransa Mikrobiyoloji-Antibiyogram Komitesi'nin 1996 yılında belirlediği kriterlere göre değerlendirilmiştir. Disk difüzyon yönteminde 10 µg fusidik asit içeren disklerle zon çapı ≥ 22 olanlar duyarlı, ≤ 14 olanlar dirençli kabul edilmiştir (4). İstatistiki analizlerde x² testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Yaşları 14-79, hemodiyaliz süreleri 1-14 yıl arasında değişen 131 hastanın 36'sında (% 27), 56 sağlıklı kişinin 10'unda (% 18) nazal *S.aureus* taşıyıcılığı tesbit edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında saptanan nazal *S.aureus* taşıyıcılığı oranı ile sağlıklı kişilerde saptanan taşıyıcılık arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Hastaların 33'ünün (% 25) metisiline duyarlı (MSSA),

3'ünün (% 2) metisiline dirençli (MRSA) suşlarla taşıyıcı olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 8 kişide MSSA (% 14), 2 kişide MRSA (% 4) taşıyıcılığı saptanmıştır (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunda nazal kültürde üreyen *S.aureus*'lardaki MSSA ve MRSA oranları arasındaki fark da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda nazal kültürde üreyen *S.aureus*'larda MSSA ve MRSA dağılımı.

Grup	<i>S.aureus</i>	MRSA	MSSA
Hemodiyaliz hastası (n:131)	36 (% 27)	3 (% 2)	33 (% 25)
Kontrol (n:56)	10 (% 18)	2 (% 4)	8 (% 14)
Toplam (n:187)	46 (% 25)	5 (% 3)	41 (% 22)

Hasta ve kontrol grubundan izole edilen *S.aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır.

Diğer antibiyotiklere direnç durumları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol kişilerin nazal kültürlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında antibiyotik direnci.

Antibiyotik	Hastalar (n:131)		Kontroller (n:56)	
	MSSA (n:33)	MRSA (n:3)	MSSA (n:8)	MRSA (n:2)
Gentamisin	2	1	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0
Vankomisin	0	0	0	0
Ko-trimoksazol	4	1	5	2
Eritromisin	3	1	2	1
Ofloksasin	1	0	0	0
Rifampisin	1	1	0	1
Fusidik asit	1	1	0	1

TARTIŞMA

Stafilokoklar son yıllarda nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında da ön sıralarda yer almaya başlamışlardır. Bazı *S.aureus* suşlarının epidemik karakter taşıdığı ve nozokomiyal epidemilere neden olduğu bilinmektedir. İnsanlarda infeksiyonlara yol açan stafilokokların kaynağı kişilerin kendileri olabilmektedir. Bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *S.aureus* izolatlarının burun kültürlerinden izole edilen *S.aureus* izolatları ile aynı olup olmadığı araştırılmış ve 219 hastanın 180'inde kan kültüründen izole edilenlerle burun kültüründen izole edilenlerin aynı olduğu saptanmıştır (14). Nazal *S.aureus* taşıyıcılığının prevalansı çalışılan popülasyona göre değişkenlik gösterir. Yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi birçok faktörden etkilenir. Sağlıklı erişkinlerde nazal *S.aureus* taşıyıcılık oranı % 10-20'dir. Hastane personeline bu oran % 20.3-43.6'e kadar çıkar (1,17). Hastaneye yatışı takiben 5-10 gün içinde hastaların % 20-30'u o hastanede hakim olan suşu burunlarında taşımaya başlarlar. Antibiyotik kullanımı, ilaç bağımlılığı, diyalize girme, diabetes mellitus, dermatolojik hastalık, AIDS gibi durumlarda bu oran artmaktadır (5,10). Hemodiyaliz hastalarında infeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindedir ve bunların % 70-96'sında etken *S.aureus*'tur (15). Hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir ve % 84.4'ye varan rakamlar bildirilmektedir (10). Koziol-Montewka ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada hemodiyaliz hastalarındaki immün bozukluk ile nazal *S.aureus* taşıyıcılığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hoen ve ark. (9) tarafından kronik hemodiyaliz hastalarında bakteremi için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu hastaların tedavisindeki yeni gelişmelerin (eritropoetin tedavisi, nazal mupirosin kullanımı, sentetik membranlı implante kateter kullanılması) diyaliz hastalarındaki bakteriyeminin epidemiyolojik paternlerini değiştirdiği iddia edilmiş ve vasküler kateter, bakteriyemi hikayesi, immunsupresif tedavi ve korpusküler hemoglobin olmak üzere dört risk faktörü tanımlanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında *S.aureus* nazal kolonizasyonunu araştıran bir çalışmada % 22 *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Bunların % 21'i MSSA, % 0.9'u MRSA olarak değerlendirilmiştir (3). Aynı amaçla yapılan bir başka çalışmada % 67.5 oranında *S.aureus* saptanmış ve bunun % 40.2'si MSSA, % 27.3 MRSA olarak

değerlendirilmiştir (13). Çalışmamızda *S.aureus* taşıyıcılığı hasta gurubunda % 27, kontrol gurubunda % 18 olarak saptanmıştır. Literatürde hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı oranlarının fazla olduğunun bildirilmesine rağmen çalışmamızda fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Stafilokoklarda direnç gelişiminin temel nedeni bu bakterilerin ilaçlara hızla uyum sağlamasını sağlayan genetik çok yönlülüktür. Genel olarak bakıldığında yeni antibiyotikler kullanıma girdikçe dirençli suşlar er ya da geç ortaya çıkaracaktır. Metisiline dirençli stafilokoklar yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe (aminoglikozitler, ko-trimoksazol, makrolitler, kinolonlar, rifampisin) karşı da çoğunlukla dirençlidir. Günümüzde çoğul dirençli olan bu suşlar nozokomiyal epidemilere yol açabilmekte ve ciddi sağlık sorunları oluşturabilmektedir. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Bunlar arasında ilk sırayı glikopeptitler almaktadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol gurubunda üreyen suşların hiçbirinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. *S.aureus*'ta vankomisine direnç sık değildir. İlk olarak 1997 yılında vankomisine karşı azalmış duyarlılığı olan (MİK=8 mg/L) *S.aureus* suşu Japonya'dan bildirilmiştir (8). Bunu takiben glikopeptitlere karşı azalmış duyarlılığı olan çok sayıda klinik izolat bildirilmiştir (16).

Toplumda *S.aureus* burun taşıyıcılığının eradikasyonuna gerek yoktur. MRSA taşıyıcılarına tedavi verilmesinin başlıca 2 amacı vardır: herhangi bir sağlık kuruluşunda gelişen MRSA epidemisini kontrol altına almak, tekrarlayan MRSA infeksiyonu gelişen taşıyıcılarda infeksiyon gelişimini önlemek (10). Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve direnç gelişimi nedeniyle tedavi edilmesi gereken MRSA taşıyıcılarının belirlenmesi büyük önem taşır. Mupirosin, klinik *S.aureus* (MRSA ve MSSA) izolatları üzerinde yüksek in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilen topikal antibiyotiktir. Beş gün süreyle günde iki kez mupirosin nazal uygulaması sonucunda eliminasyon oranı % 91 olarak saptanmıştır (6).

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarının *S.aureus* taşıyıcılığı açısından periyodik olarak taranması, gerekirse antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılmasının bu hastalarda gelişebilecek hastane infeksiyonlarını (bakteremi, kateter infeksiyonları, peritonit vb) önleyebileceği anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Bal Ç, Aydın MD, Anđ Ö: Tıp personeline nazal stafilokok kolonizasyonu, *İnfeksiyon Derg* 11:237 (1997).
- 2- Bradley SF: Methicillin resistant *S.aureus* infection, *Clin Geriatr Med* 8:853 (1992).
- 3- Cesur S, Ertürk Ş, Nergizođlu G, Tekeli E, Meço O: Hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *X. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klinik 2001) Kongresi*, Özet kitabı s. 305, Adana (2001).
- 4- Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Mikrobiologie: Communique, *Path Biol* 44:1 (1996).
- 5- Çetinkaya Y, Ünal S: Stafilokokal nazal taşıyıcılık: Önemi ve tedavisi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 3:22 (1999).
- 6- Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP: Long-term efficiency of intranasal mupirocin ointment: a prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage, *Arch Intern Med* 154:1505 (1994).

- 7- Edmond MB, Wenzel RP: Nosocomial infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed." kitabında s. 2988, Churchill Livingstone, New York (2000).
- 8- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemoter* 40:135 (1997).
- 9- Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M: Epibacidal: a multicenter prospective study of risk factor bacteremia in chronic hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 9:869 (1998).
- 10- Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks, *Clin Microbiol Rev* 10:505 (1997).
- 11- Koziol-Montewka M, Chudnicka A, Ksiazek A, Majdan M: Rate of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in immunocompromised patients receiving haemodialysis treatment, *Int J Antimicrob Agents* 18:193 (2001).
- 12- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, M2-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa (1997).
- 13- Şencan İ, Kaya D, Çatak N, Şahin İ, Bahtiyar, Üsküdar O: Hemodiyaliz hastalarında nazal MRSA taşıyıcılığı, X. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik 2001) Kongresi, Özet kitabı s. 291, Adana (2001).
- 14- von Eiff C, Becker K, Machka K, Stamer H: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus bacteriemia*, *N Engl J Med* 344:11 (2001).
- 15- Wanten GJ, Schneerberger PM, Bevers A, Ginneken E, Koolen M: Optimizing screening procedures for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant* 13:1256 (1998).
- 16- Yıldız O, Aygen B: Stafilokokların antibiyotik duyarlılığı ve direnç sorunu, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 5:128 (2002).
- 17- Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı, *İnfeksiyon Derg* 13:195 (1999).