

## Hemodiyaliz Hastalarında ve Çalışanlarında Nazal *Staphylococcus Aureus* Taşıyıcılığı

### *Nasal Staphylococcus Aureus Carriers in Haemodialysis Patients and Staff*

Turan GÜNDÜZ<sup>1</sup>, Senem AKGÜL<sup>2</sup>, Sadi YILMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa

<sup>2</sup> Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa

<sup>3</sup> Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sekreteri ve Eğitim Bilimi Uzmanı, Manisa

**ÖZET:** Hemodiyaliz hastalarında nazal *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) taşıyıcılığının yüksek olduğu ve bu hastalarda gelişen enfeksiyonların morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Manisa Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Merkezinde diyalize giren toplam 46 hastada ve burada çalışan 10 personelde, burunda *S. aureus* taşıyıcılığının belirlenmesi ve izole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Hemodiyaliz hastalarının 16'sında (%34.8), personelin üç'ünde (%30) burunda *S. aureus* kolonizasyonu saptanmıştır. Hastalardan izole edilen suşların 11'i (%68.7) mupirosine duyarlı iken, beş'i (%31.2) metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak saptanmıştır. Personelde saptanan üç suşun biri MRSA olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen suşların tümü penisilin ve ampisiline dirençli bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere direnç oranları: Amoksisilin-Klavikulonik asit (AMC) %37.5, Klindamisin %56.2, Eritromisin %56.2, Trimetoprim-Sulfometaksazol (TMP/SXT) %43.7, Gentamisin %50, Siprofloksasin %12.5 ve Rifampisin %31.3. Vankomisine direnç saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *S. aureus*, Hemodiyaliz, Nazal taşıyıcılık

**ABSTRACT:** It is known that the ratio of nasal *Staphylococcus aureus* carriage is high in haemodialysis patients and that infections developing in these patients affect both morbidity and mortality significantly. The aim of this study was to determine the ratio of nasal *S. aureus* carriage and to detect the susceptibility of isolated strains to various antibiotics in 46 hemodialysis patients and 10 staff of Manisa Government Hospital Haemodialysis Center. *S. aureus* colonization was detected in 16 (34.8%) of 46 hemodialysis patients and in 3 of 10 staff. Eleven (68.7%) strains isolated from patients were susceptible to mupirocin and 5 (31.2%) were methycillin resistant *S. aureus* (MRSA). One strain isolated from the staff was evaluated as MRSA. All of the isolated strains were resistant to penicillin and ampicillin. The other resistance ratios were as follows: Amoxicillin-Clavulonic acid (AMC) 37.5%, Clindamycin 56.2%, Erythromycin 56.2%, Trimetoprim-Sulfometaksazol T(MP/SXT) 43.7%, Gentamycin 50%, Ciprofloxacin 12.5% ve Rifampicin 31.3%. No resistance was found against Vancomycin.

**Key Words:** *S. aureus*, haemodialysis, nasal carriage

### GİRİŞ

Stafilokoklar insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Özellikle stafilokoksik enfeksiyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülmekte ve antibiyotiklere karşı dirençli olmalarından ötürü tedavileri sorun oluşturmaktadır. Burun *S.aureus* taşıyıcılığı enfeksiyonların yayılmasında ve patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Nazal *S.aureus* taşıyıcılığı normal popülasyonda %10-30 arasında değişirken bu oran hemodiyaliz hastalarında %84.4'lere kadar ulaşabilmektedir. Bu bakımdan hemodiyaliz hastalarında gelişen enfeksi-

yonlar morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir(1).

Son yıllarda hemodiyaliz hastalarındaki *S.aureus* enfeksiyonlarının patogenezinde mikroorganizmanın burun kolonizasyonunun rolü olduğu vurgulanmaktadır. Burun taşıyıcılığı olan hastalarda, mikroorganizmalar deride de kolonize olabildiklerinden bu bakteriler arterio-venöz şant yerlerinden hastaya giriş yaparak enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yapılmış olan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının bakteriyemi atakları sırasında *S.aureus* kanda en sık izole edilen mikroorganizmalar oldukları bildirilmektedir(2-3). Boelaert yaptığı çalışmada bakteriyemi ataklarının %44'ünde *S.aureus*'un izole edildiği bildirilmektedir(4).

Mupirosin (pseudomonik asit), *Pseudomonas fluorescens*'den elde edilen topikal bir antibiyotik olup Gram(+) mikroorganizmaların çoğuna etkilidir.

Metisiline-duyarlı ve metisiline-dirençli *S.aureus* 'lara etkilidir(5).

Çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarındaki burun *S.aureus* taşıyıcılığı ile izole edilen suşların metisilin direncinin ve mupirosin duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hemodiyaliz uygulanan hastalardaki burundaki *S.aureus* taşıyıcılığını saptamak amacıyla Eylül- Aralık 2004 tarihleri arasında diyalize giren toplam 46 hastadan ve 10 personelden alınan burun sürüntü örnekleri Manisa Devlet Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı'nda incelendi. Burun sürüntü örnekleri steril eküvyonlu çubuklarla her iki burun deliğinde birkaç kez döndürülerek alındı.

Son bir haftada antibiyotik kullananlar çalışmaya alınmadı. İlk kültürlerinde *S.aureus* üreyen kişilerden 1 hafta içinde yeniden örnek alındı. İkinci kez üremesi olanlar kalıcı *S. aureus* burun taşıyıcısı olarak değerlendirildi ve çalışmaya alındı. Alınan burun sürüntü örnekleri kanlı agara ekilerek 37 °C'de 24 saat enkübe edildi. Kanlı agarda beta hemoliz yapan, porselen beyazı ve altın sarılı pigmentli koloniler oluşturan, gram boyalı preparatta tipik görünüm veren, katalaz ve koagülaz testi pozitif olan suşlar *S. aureus* olarak değerlendirildi. İkinci kez üreyen *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları ve metisilin direnci 1 µg'lık oksasilin diskler kullanılarak NCCLS kriterleri doğrultusunda modifiye Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle belirlendi(6). Mupirosin duyarlılığını belirlemek için 5 µg'lık diskler kullanıldı. İnkübasyon sonunda 18 mm'nin üstünde inhibisyon zonu oluşturan suşlar mupirosine duyarlı olarak değerlendirildi. Bulgular SPSS 10.0 paket programında ki-kare ve yüzdelik testiyle değerlendirildi.

## BULGULAR

Yaşları 18-70 (ortalama: 43.2) arasında değişen 46 hemodiyaliz hastasının 28'i (%60.8) kadın, 18'i (%39.2) erkektir. Hemodiyalize girme sürelerinin 2-13 yıl arasında değişen hastaların 16(%34.8)'sında burunda *S.aureus* kolonizasyonu saptandı. Bu 16 suşun 11(%68.8)'i mupirosine duyarlı iken, 5(%31.2)'i metisiline karşı dirençli olarak bulundu. (Tablo 1). Aynı birimde çalışan 10 personelden (3'ü hekim, 4'ü hemşire ve 4 hizmetli) bir hemşire ve bir personelde MSSA, bir hizmetli personelde ise MRSA izole edildi. İzole edilen *S.aureus* suşlarının tamamı vankomisine duyarlı bulundu.

**Tablo 1.** İzole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere olan direnç durumları(%).

Antibiyotik	MSSA		MRSA		Toplam	
	N:1	%	n:6	%	n:13	%
Penisilin	10	100	6	100	16	100
Ampisilin	10	100	6	100	16	100
AMC	2	20	4	66.6	6	37.5
Klindamisin	4	40	5	83.3	9	56.2
Eritromisin	4	40	5	83.3	9	56.2
TMP/SXT	2	20	5	83.3	7	43.7
Gentamisin	4	40	4	66.6	8	50.0
Ciprofloksasin	-	-	2	33.3	2	12.5
Rifampisin	-	-	5	83.3	5	31.3
Vankomisin	-	-	-	-	16	-

## TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında immun sistemin bozulması, yaş, cins, ırk, uzun süreli hospitalizasyon, kronik böbrek yetmezliği ve sık damarsal girişimlere maruz kalma gibi faktörler hemodiyaliz hastalarını enfeksiyonlara karşı daha duyarlı yapmaktadır(7). Hemodiyaliz hastalarında oluşan enfeksiyonlar morbiditenin birinci, mortalitenin ikinci en sık nedenidir(4). Stafilokok enfeksiyonlarının epidemiolojisinde burunda *S.aureus* taşıyıcılığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Özellikle kronik dermatitli hastalar, alerjik rinitliler, diğer kronik lezyonlular ve hemodiyaliz hastalarında burun taşıyıcılığı normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir(1,8). Ülkemiz ve yurtdışında yapılmış olan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığının %29.8-84.4'ler arasında değiştiği saptanmıştır(9-12). Bu yüksek taşıyıcılık hastaların hastane ortamlarında sık bulunmalarıyla ilişkili olabileceği gibi hemodiyaliz ünitelerinde çalışan personellerin taşıyıcı olmalarından kaynaklanmış olduğu gösterilmiştir (13,14). Çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında %34.8 oranında; birim çalışanlarından üçünde nazal *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında bu yüksek orandaki taşıyıcılığın haftalık diyalize girme sıklığı, altta yatan hastalıklar ve hastane ortamında fazla bulunma ile ilişkili olabilir. El ve burun taşıyıcılığının araştırıldığı bir çalışmada aynı *S.aureus* kökenlerinin izole edildiği bildirilmiştir(4). *S.aureus* burun taşıyıcılığı olan hemodiyaliz hastalarında yapılan bir diğer çalışmada ise burun ve vasküler giriş bölgesindeki enfeksiyonlardan izole edilen suşların bakteriyofaj tiplendirimi ve plazmit analizi sonucu, izolatların %83'nün aynı suş olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmalara göre, *S.aureus* burun taşıyıcılığının deride kolonizasyona neden olduğu ve böylece hemodiyaliz hastalarında *S.aureus*, enfeksiyonlarının çoğunluğunun endojen kaynaklı

kaynaklı olduğu görüşünü desteklemektedir. *S.aureus* burun taşıyıcılığı olan hastalarda el taşıyıcılığında tespit edilmiştir.

Günümüzde metisilin direnci özellikle hastane kaynaklı suşlarda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda metisilin direncinin %31-41.5 (16,17), yurtdışında yapılmış olan bazı çalışmalarda metisilin direncinin %29-60 arasında değiştiği gösterilmiştir (15-18). Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında burundan izole edilen *S.aureus* kökenlerinin %31.2'inde metisiline karşı direnç belirlenmiştir.

Stafilokoklarda ilaçlara karşı direnç gelişiminin temel nedeni bakterilerin ilaçlara uyumunu sağlayan genetik yapılarıdır. Metisilin direnci olan stafilokoklar bir çok antibiyotiğe dirençli ve salgınlara neden olabilmektedirler. Çalışmamızda izole edilen suşların tamamı vankomisine duyarlı olarak bulunmuştur.

Burun taşıyıcılığının eradikasyonu için bir çok sistemik antibiyotik ve lokal antibiyotik/antiseptik denenmiştir. Fakat hemodiyaliz hastalarında en etkili sistemik ilacın rifampisin olduğu ve rifampisinin, nazal basıtrasin ile birlikte kullanıldığında hemodiyaliz hastalarındaki burun taşıyıcılığı ve *S.aureus* enfeksiyonlarının oranında önemli ölçüde düşme olduğu bildirilmişse de rifampine karşı direnç gelişebileceğinden söz edilmektedir(19). Yurt dışında yapılmış olan bir çalışmada MRSA'ların salgınlara yol açabilmeleri, antibiyotiklere de çoklu direnç geliştirebilmeleri ve tedavilerinin problem olması nedeniyle MRSA'ların eradikasyonlarında problem oluşturduğu bildirilmektedir(20).

Son zamanlara kadar oldukça güç olan *S.aureus* burun taşıyıcılığının eradikasyonunda, MRSA'yı da kapsayan mükemmel antistafilokoksik aktiviteli topikal antibiyotik olan kalsiyum mupirosin kullanımını önerilmektedir. Uzun süreli nazal mupirosin uygulamasıyla %95'in üzerinde eradikasyon oranları bildirilmiştir (21-23). Böylece hemodiyaliz hastalarında *S.aureus* bakteremisi insidansında dört kat azalma, hastanede yatış süresinde kısalma ve maliyette düşüş olduğu gösterilmiştir. Fakat uzun süreli mupirosin kullanımının hem düşük düzey hem de yüksek düzeyde direnç gelişimi oluşturduğu bildirilmektedir (24).

Çalışmamızda, hemodiyaliz uygulanan hastaların %34.8'inde *S.aureus* burun taşıyıcılığı olduğu ve suşların %68.7'sinin mupirosine duyarlı oldukları gözlenmiştir. Bu hastalara beş gün süreyle günde iki kez uygulanan topikal mupirosin tedavisinden sonra alınan nazal sürüntü örneklerinde, hastalardan birinde MRSA ürerken diğer hastalarda ve hemodiyaliz

merkezi çalışanlarında üreme olmadığı gözlenmiştir. Yapılmış olan bir çalışmada beş gün süreyle günde iki doz lokal mupirosin uygulamasının nazal *S.aureus* eradikasyonunda %91'lere ulaşan başarı sağladığı gösterilmiştir (25,26).

Sonuç olarak hemodiyaliz hastaları ve sağlık çalışanlarının *S.aureus* taşıyıcılığı bakımından taranması ve gerektiğinde lokal ve sistemik antibiyotiklerle tedavilerinin yapılmasının, bu hastaları oluşabilecek enfeksiyonlardan koruma ve dirençli suşların yayılmasını önleyebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kluymans J, Van Belkum A, Verburg H. Nasal carriage of *S.aureus*. Epidemiology, underlying mechanisms and associated risk. Clin Microbiol Rev, 1997; 10 (3): 505-20.
2. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, et al.. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *S.aureus* bacteremia in haemodialysis patients, Nephrol Dial Transplant, 1993; 8: 235-9.
3. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicenter prospective survey. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10: 377-81.
4. Boelaert JR: *S.aureus* infection in haemodialysis patient. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage. A review J Chemother, 1994; 2: 19-24.
5. Grady M, Cullen JJ. Preventing postoperative Staphylococcus infections: an update. Surg Technol Int, 2003; 11:57-60.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. NCCLS Document, 6<sup>th</sup> edition: Wayne Pa, Approved Standard M2-A5.(M100-S7) (2002).
7. Koziol-Montewka M, Chudnicka A, Ksiazek A, Majdan M. Rate of *S.aureus* nasal carriage in immunocompromised patients receiving haemodialysis treatment. Int J Antimicrob Agents, 2001;18: 193-6.
8. Doebbeling BN, Reagen DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Long term efficiency of intra nasal mupirocin ointment: A prospective cohort study of Staphylococcus aureus carriage. Arch Intern Med, 1994; 154: 1505-8.
9. Kadanalı A, Altoparlak Ü, Pirimoğlu S. Hemodiyaliz hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı ve suşların antibiyotik duyarlılığı. ANKEM derg, 2002; 16(4): 470-3.

10. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Ayaz C, Uçmak H, Hoşoğlu S. Dicle Üniversitesi Hastanesi çalışanları ve diyaliz hastalarında *S.aureus* taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *İnfek derg*, 2003; 17(4): 443-6.
11. Mutlu B, Bilen N, Tansel Ö, Gürler DB, Coşkun F, Vahaboğlu H. Hemodiyaliz hastaları ve personelinde *S.aureus* kolonizasyonu araştırılması. *İnfek derg*, 2002;16(3): 315-7.
12. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2003; 15;37(12): 1629-38.
13. Bonomo RA, Rice D, Whalen C et al.. Risk factor associated with permanent acces site infections in chronic hemodialysis patients. *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 1997;11: 757-62.
14. Tammelin A, Klotz F, Hambraeus A, Stahle E, Ransjö U. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in staff at a Department for Thoracic and Cardiovascular Surgery: endogenous or exogenous source? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003; 24(9): 686-9.
15. Ena J, Boalaert JR, Boyken LD, Van Landuyt HW, Godard CA, Hervvoldt LA. Epidemiology of infections in nasal carriers of *S.aureus* on haemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1994;15: 78-81.
16. Diler T, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A. Hastane ortam ve cihazlarından izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit, mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg*, 1999; 13: 53-6.
17. Kaya D, Kaptanoğlu S, Kiraz N, Kaya E. Mupirosinin yara örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarına karşı invitro etkinliği. *ANKEM Derg*, 1994; 8: 102-5.
18. Entenza JM, Fluckiger U, Glauser MP, Moreillon P. Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to methicillin resistant *S.epidermidis*. *J infect Dis*, 1994; 170:100-9.
19. Yu VL, Goetz A, Wagener M, et al. *Stapylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on haemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis, *N Engl Med*, 1986;315:91-6.
20. Hudson İR. The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience. *J Hosp Infect*, 1984; 27: 81-98.
21. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis*, 2003; 37(7): 933-8.
22. Muro K, Lim PB. A comparison of mupirocin and rifampin in snort-term eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in haemodialysis patients. *JAM Soc Nephrol*, 1991; 2: 340-5.
23. Zimakoff J, Bangsgaard PF, Bergen L et al.. *S.aureus* carriage and infections among patients in four haemo and peritoneal-dialysis center in Denmark. *J Hosp Infect*, 1996; 33: 289-300.
24. Kauffman CA, Terpenning MS, He X, et al.. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med*, 1993; 94: 371-8.
25. Mitrokhin SD: Mupirocin. prophylaxis of hospital-acquired infections due to *Staphylococcus aureus* and sanitation of hospital environment. *Antibiot Khimioter*, 2003; 48:13-9.
26. Panililio A, Culuer RP, Gayes SP. The national nosocomial infection surveillance system. Methicillin resistant *S.aureus* in U.S hospitals 1975-1991. *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 1992; 13: 582-6.