

HEMODİYALİZ HASTALARINDA BURUNDA METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI

NASAL CARRIAGE OF METHICILLINE-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN HEMODIALYSIS PATIENTS

İrfan ŞENCAN¹ Demet KAYA² Necati ÇATAKOĞLU³ İdris ŞAHİN²
Zeynep BAHTİYAR¹ Mustafa YILDIRIM¹

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Düzce

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Düzce Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Merkezi, Düzce

Anahtar Sözcükler: *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), taşıyıcılık, burunda taşıyıcılık, hemodiyaliz, *in vitro* antibiyotik duyarlılığı, mupirosin

Key Words: *Staphylococcus aureus*, methicilline-resistant *S. aureus* (MRSA), carriage, nasal carriage, hemodialysis, *in vitro* antibiotic susceptibility, mupirocin

ÖZET

Çalışmanın amacı, hemodiyaliz hastalarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı oranını ve bakterinin *in vitro* antibiyotik duyarlılığını saptamak idi. Düzce Tıp Fakültesi ve Düzce Devlet Hastanesi Diyaliz Merkezleri'nde kronik diyaliz uygulanan 77 hastadan alınan burun boşluğu 1/3 ön kısım sürüntü örnekleri standan yöntemlerle değerlendirildi. Elli-iki (%67.5) örnekte *S. aureus* izole edildi ve NCCLS kriterlerine uygun olarak oksasilin için agar tarama, diğer antibiyotikler için disk difüzyon yöntemi ile duyarlılıkları belirlendi. *Staphylococcus aureus* kökenlerinde oksasilin duyarlılığı %59.6 olarak belirlendi. Oksasilin duyarlı ve dirençli *S. aureus* kökenlerinde mupirosin direnci sırası ile %6.5 ve %14.3 olarak bulundu. Vankomisine direnç saptanmadı. Sonuç olarak, mupirosin halen burun taşıyıcılığını eradike etmede en etkili ilaç olsa da, mupirosine karşı artan oranda direnç varlığının bilincinde olunmalıdır.

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the nasal carriage rate of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients and *in vitro* antibiotic susceptibility of the bacterium. Nose cultures taken from 1/3 anterior nares of 77 hemodialysis patients in the hemodialysis centers of Abant İzzet Baysal University Hospital and Düzce State Hospital were examined bacteriologically. Nasal carriage rate of *Staphylococcus aureus* was 52 (67.5%). The susceptibility of all isolates was studied with agar screening test against oxacillin and other antibiotics with disc diffusion test according to NCCLS guidelines, respectively. Oxacillin susceptibility rate was 59.6%. Mupirocin susceptibility rates of oxacillin-susceptible and -resistant *S. aureus* isolates were 6.5% and 14.3%, respectively. No resistance to vancomycin was detected. In conclusion, although mupirocin is the most effective drug available to achieve eradication of nasal carriage, it is a fact that resistance to mupirocin is increasing.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus insanlarda infeksiyona neden olan önemli bir patojendir. Stafilokok infeksiyonları hastanede yatan hastalarda sıklıkla görülmekte ve antibiyotik tedavisine karşın ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Burun *S. aureus* taşıyıcılığı infeksiyonların epidemiyoloji ve patogeneğinde anahtar bir rol oynamaktadır (1). Normal popülasyonun yaklaşık %30'u kalıcı, %50'si geçici *S. aureus* taşıyıcısı iken %20'si ise hiç kolonize olmamaktadır. Kişiler arasındaki bu farklılıkları oluşturan kolonizasyon mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Artmış burun taşıyıcılık oranları özellikle derinin iğne veya damar içi girişimler ile sıklıkla delindiği insülin bağımlı Diabetes mellitus hastaları, kronik hemodiyaliz (HD) hastaları ve intravenöz ilaç bağımlıları gibi hasta gruplarında görülmektedir (1).

Bu çalışmada; kronik HD hastalarında burunda *S. aureus* taşıyıcılığı oranlarının belirlenmesi; izole edilen suşlarda metisilin direnci, mupirosin ve diğer bazı antimikrobiyalere duyarlılık durumunun disk difüzyon yöntemi ile saptanması ve bu grup hastalarda gelişen infeksiyonların empirik tedavisine ışık tutmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Düzce Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde izlenen 77 kronik HD hastası alınmıştır. Hastaların burun sürüntü örnekleri, burun delikleri 1/3 ön kısmından steril serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuklu silgeç ile alınmıştır. Örnekler %5 koyun kanlı agara tek koloni ekimi yapılarak 35° C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Gram-pozitif kok görünümünde olan, katalaz ve koagulaz pozitif koloniler *S. aureus* olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları NCCLS kriterlerine uygun olarak oksasiline için agar tarama, diğer antibiyotikler için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile

yapılmıştır (2, 3). Ortalamaların istatistiksel değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 77 olgunun 45'i kadın, 32'si erkek olup yaşları 20-83 (ortalama; 48.6) arasında değişmekte idi. Hastaların 52 (%67.5)'sinde *S. aureus* izole edildi. Hemodiyaliz hastalarının burun stafilokok taşıyıcılığı, Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) üremelerinin cinsiyet, yaş haftalık diyaliz sayısı, son bir hafta içinde antibiyotik kullanımı, eşlik eden Diabetes mellitus ve lokal deri infeksiyonu varlığına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kronik HD hastalarından izole edilen nazal *S. aureus* kökenlerinin oksasiline direnci agar tarama yöntemi ile araştırılmıştır ve toplam 52 *S. aureus* kökeninin 21 (%40.4)'ünde oksasiline direnci saptanmıştır. Oksasiline duyarlılık ve dirençlilik durumlarına göre suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. *S. aureus* kökenlerinin oksasiline duyarlılık ve dirençlilik durumlarına göre suşların diğer antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Oksasiline duyarlı <i>S. aureus</i>		Oksasiline dirençli <i>S. aureus</i>	
	n:31	%59.6	n:21	%40.4
Penisilin	23	74.2	21	100
Kloramfenikol	2	6.5	7	39.7
Eritromisin	3	9.7	18	85.7
Mupirosin	2	6.5	3	14.3
TMP-SMX	4	12.9	15	71.4
Rifampisin	0	0	4	19.0
Gentamisin	0	0	10	47.6
Ofloksasin	1	3.2	17	80.1

TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Tablo 1. Hemodiyaliz hastalarının burun taşıyıcılığı, MSSA ve MRSA üremelerinin diğer parametrelere göre dağılımı

Parametre	<i>S. aureus</i> üremesi olmayanlar n: 25	MSSA üreyenler n: 31	MRSA üreyenler n: 21	p ₁	p ₂
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	14/11	18/13	13/8	0.763	0.781
Son bir haftada antibiyotik kullanımı (Evet/Hayır)	2/23	2/29	5/16	0.484	0.071
Eşlik eden Diabetes mellitus (Evet/Hayır)	6/19	6/25	6/15	0.928	0.438
Lokal deri infeksiyonu (Evet/Hayır)	0/25	0/31	4/17		
Yaş ortalaması	48.6	50.8	45.2		
Haftalık diyaliz sayısı (ortalama)	2.6	2.4	2.6		

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, p₁: *S. aureus* taşıyıcı olan ve olmayan gruplar arası fark, p₂: MRSA ve MSSA üreyen gruplar arası fark

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında oluşan infeksiyonlar morbiditenin en sık, mortalitenin ise ikinci en sık nedenidir. Hemodiyaliz hastalarında meydana gelen infeksiyonlarda en sık *S. aureus* izole edilmektedir. Bu hastalar *S. aureus*'un artmış kolonizasyonuna ek olarak baskılanmış bağışıklık ve vasküler kateter varlığı nedeni ile infeksiyonlara daha yatkındırlar (1, 4). Kronik HD hastalarının yaklaşık yarısında kalıcı nazal *S. aureus* taşıyıcılığı vardır ve bunların yaklaşık yarısında *S. aureus* infeksiyonu oluşmaktadır. Bu infeksiyonların büyük bir kısmı kateter ile ilişkilidir ve yaşamı tehdit eden bakteremiye ilerleyebilmektedir (1).

Yapılan çeşitli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %29.8-76 arasında bildirilmektedir (4-8). Çalışmada HD hastalarında burun taşıyıcılığı prevalansı %67.5 olarak saptanmıştır. Bazı çalışmalarda özellikle insülin bağımlı diyabeti olanlarda nazal stafilokok taşıyıcılık oranları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır (1). Bu çalışmada, Diabetes mellitus'u olanlarda MSSA ve MRSA taşıyıcılık oranı yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P_1=0.928$, $P_2=0.438$). Değerlendirmeye alınan 77 HD hastasında lokal deri infeksiyonu saptanan dört hastanın tümü MRSA taşıyıcısı olarak belirlenmiştir. Ancak bu oran önceki çalışmalara göre (9) düşük bulunmuştur.

Son bir haftada antibiyotik kullanan hastalardan (5/16) üretilen stafilokoklarda metisilin direnci, kullanmayanlara göre (2/29) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Haftalık diyaliz sayısının fazla olması; hastane ortamında daha fazla bulunma ile ilişkili olarak MRSA kolonizasyon oranında artma beklenirken bu çalışmada anlamlı fark görülmemiştir.

Günümüzde metisilin direnci özellikle hastane kökenleri söz konusu olduğunda tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MRSA oranları 1980'li yılların başlarında %5'in altında iken 1991'de %29 düzeylerine yükselmiştir (10). İsviçre'de ise hastane kökenlerinin %40-60'ı metisiline dirençlidir. Ayrıca bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğu diğer bir çok antibiyotige de direnç göstermektedirler (11). Türkiye'de yapılan çalışmalarda (12-15) *S. aureus*'ta metisilin direnci %31-41.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada oksasiline direnci %40.4 olarak saptanmıştır.

Metisiline dirençli suşların çoklu antimikrobik madde direnci gösterdikleri bildirilmektedir (1). Türkiye'de yapılan çalışmalarda Öztürk ve ark. (16) oksasiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* suşlarında direnç oranlarını şöyle bulmuşlardır: Penisilin %82.5, %100; eritromisin %7, %79.4;

klindamisin %1.8, %79.4; rifampisin %1.8, %92.1; gentamisin %1.8, %79.4; tetrasiklin %24.6, %90.5; TMP-SXT %3.5, %6.3; siprofloksasin %1.8, %95.2; vankomisin %0, %0. Diler ve ark. (17) duyarlı ve dirençli suşlarda antibiyotik direncini şöyle belirlemişlerdir: Vankomisin %0, %0; eritromisin %14, %56; tetrasiklin %47, %65; klindamisin %13, %32; rifampisin %17, %41; siprofloksasin %11, %32; TMP-SXT %12, %25; gentamisin %39, %27. Yorgancıgil ve ark. (18) metisiline dirençli *S. aureus* oranlarını şöyle saptamışlardır: Eritromisin %63.3, tetrasiklin %69.8, klindamisin %57.1, gentamisin %71.4, siprofloksasin %44.4, TMP-SXT %38.1, vankomisin %0.

Çalışmada *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci saptanmamıştır. Buna karşılık, metisiline duyarlı olanlarda penisilin %74.2, kloramfenikol %6.5, eritromisin %9.7, TMP-SXT %12.9, gentamisin %0, rifampisin %0, ofloksasin %3.2 oranlarında direnç saptanmıştır. Buna karşılık; metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında penisilin %100, kloramfenikol %39.7, eritromisin %85.7, TMP-SMX %71.4, gentamisin %47.6, rifampisin %19, ofloksasin %80.1 oranlarında direnç saptanmıştır. Bu sonuçlar metisilin dirençli *S. aureus* suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinin ne denli zor olduğunu ve vankomisinin halen en güvenilir seçenek olduğunu göstermektedir.

Burun *S. aureus* kolonizasyonunun uygulanan çeşitli tedavilere gösterdiği direnç klinikte sık karşılaşılan sorunlardandır. Topikal mupirosin uygulaması ile eradikasyonun sağlandığını gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak ilk kez 1987'de mupirosin direnci ve bunu aktarabilen bir plazmit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). 1990 yılında Cookson ve ark. (20) mupirosine dirençli *S. aureus* oranını %0.3 olarak bildirmişlerdir. Schmitz ve ark. (21) Avrupa çok merkezli çalışma grubu olarak 1997 yılında 19 hastanede yaptıkları çalışmada, *S. aureus* kökenlerinde %3.9 oranında direnç bulmuşlardır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda Diler ve ark. (22) mupirosin direncini %3.1, Kaya ve ark. (12) %14 olarak bulmuşlardır. Çalışmada mupirosin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş, oksasiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* kökenlerinde mupirosin direnci sırasıyla %6.5 ve %14.3 olarak saptanmıştır. Oksasiline dirençli *S. aureus* suşlarında mupirosin direnci, duyarlı suşlara oranla daha yüksek oranda saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.396$).

Hemodiyaliz hastalarında gelişebilecek infeksiyonlarda empirik tedavi seçiminde nazal MRSA taşıyıcılığı ve çoklu antibiyotik direnci dikkate alınmalı ve ayrıca dirençli bakterilerle kolonizasyonun ortadan kaldırılmasına çalışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* **1997**; 10: 505-20.
2. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Approved Standard M2-A7. Villanova, Pa: NCCLS, **2000**.
3. **Andrews JM.** BSAC standardized disk susceptibility testing method. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 48 (Suppl 1): 43-57.
4. **Goldblum SE, Reed WP, Ulrich JA, Goldman RS.** Staphylococcal carriage and infections in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplan* **1978**; 7: 1140-8.
5. **Chov J, Yee V.** *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* **1989**; 149: 1258-62.
6. **Kluytmans J, Manders MJ, Bommel EV, Verbrugh H.** Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1996**; 17: 793-7.
7. **Roubicek C, Brunet P, Mallet MN, et al .** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Prevalance in a hemodialysis center and effect on bacteremia. *Nephrologie* **1995**; 16: 229-32.
8. **Ladavac R, Vranic-Ladavac M, Jerin L.** Local application of mupirocin ointment in the eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal mucosa in patients on chronic hemodialysis. *Acta Med Croatica* **1997**; 51: 211-3.
9. **Leigh DA, Joy G.** Treatment of familial staphylococcal infection—comparison of mupirocin nasal ointment and chlorhexidin/neomycin (Naseptin) cream in eradication of nasal carriage. *J Antimicrob Chemother* **1993**; 31: 909–17.
10. **Panlilio A, Culver RP, Gaynes SB.** The national nosocomial infection surveillance system. Methicillin resistant *S. aureus* in U.S hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1992**; 13: 582-6.
11. **Entenza JM, Fluckiger U, Glauser MP, Moreillon P.** Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* **1994**; 170: 100.
12. **Kaya D, Kaptanoğlu S, Kiraz N, Kaya E.** Mupirosin (Pseudomonik asid)'in yara örneklerinden izole edilen stafilocok suşlarına karşı *in vitro* etkinliği. *ANKEM Derg* **1994**; 8:102.
13. **Diler T, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A.** Hastane ortam ve cihazlarından izole stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* **1999**; 13: 53-6.
14. **Akgül A, Dündar V, Metin T, Selçuk S.** Haydarpaşa Numune Hastanesinde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının oksasilin direncin "Buyyon Mikrodilüsyon " yöntemiyle incelenmesi. *ANKEM Derg* **1991**; 5: 159.
15. **Somer A, Yalçın İ, Öngen B, Salman N, Tuğrul E, Gürler N.** Pediatrik infeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antimikrobiklere direnç durumları. *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya)* kitabında. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **1998**: Poster No. 12-166.
16. **Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F.** Değişik klinik örneklerden üretilen oksasilin duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu. *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya)* kitabında. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **1998**: Poster No.12-158.
17. **Diler M, Kocabeyoğlu O, Birinci İ, Erdemoğlu A, Özbek A.** Metisiline duyarlı ve dirençli 1200 stafilocok suşunun beta laktam dışı bazı antibiyotiklere dirençlilik oranları. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya)* kitabında. İstanbul KLİMİK Derneği, **1997**: 721.
18. **Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M.** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*ların değişik antibiyotiklere dirençleri. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya)* kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1997**: 754.
19. **Rahman M, Nobie WC, Cooksan B.** Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **1987**; ii: 377.
20. **Cookson BD, Locey RW, Nobie WC, Reeves DS, Wise K, Redhead RJ.** Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **1990**; ii: 1095.
21. **Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hoffmann B, Fluit AC, Verhoet J, Heinz HP, Jones ME.** The prevalence of low-and-high level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother* **1998**; 42: 489-95.
22. **Diler M, Altanlar N, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A.** Hastane ortamı ve cihazlarından izole edilen stafilocok suşlarında oksasilin, fusidik asit, mupirosin ve değişik diğer antibiyotiklere direncin araştırılması. *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya)* kitabında. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **1998**: 12-161.