

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DENİZLİ BÖLGESİ'NDE HEMODİYALİZ HASTALARINDA
METİSİLİN DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS
KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI, RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZLEM KÖSEOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. SELDA SAYIN KUTLU**

DENİZLİ-2009

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DENİZLİ BÖLGESİ'NDE HEMODİYALİZ HASTALARINDA
METİSİLİN DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS
KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI, RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZLEM KÖSEOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. SELDA SAYIN KUTLU**

DENİZLİ-2009

Yrd.Doç.Dr. Selda SAYIN KUTLU danışmanlığında Dr. Özlem KÖSEOĞLU tarafından yapılan “Denizli Bölgesinde Hemodiyaliz Hastalarında Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus Kolonizasyonunun Araştırılması, Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Hüseyin TURGUT



ÜYE Doç.Dr.Suzan SAÇAR



ÜYE Yrd.Doç.Dr.Selda SAYIN KUTLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Dekan

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Selda Sayın Kutlu'ya, deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hüseyin Turgut'a, deneyimlerini ve bilgisini her fırsatta bizimle paylaşan sayın Doç. Dr. Suzan Saçar'a, Yrd. Doç. Dr. Şerife Akalın'a, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Mehmet Zencir ve Yrd. Doç. Dr. Nural Cevahir'e her an desteğini hissettiğim yılmaz dostlarım Dr. Semlin Dirgen Çaylak, Dr. Berna Başkan, Dr. F. Banu Karahasanoğlu'na ve mesaimi paylaştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

En değerli varlıklarım, hayatım boyunca desteğini her durumda esirgemeyen, emeklerine minnettar olduğum eşim Tarık Köseoğlu, canım oğlum Efe Yiğit Köseoğlu, annem Keziban Yılmaz, babam Arif Yılmaz ve kardeşim Aydın Yılmaz'a en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Özlem Köseoğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. TARİHÇE.....	2
2. MİKROBİYOLOJİ.....	2
3. BURUN TAŞIYICILIĞI.....	4
4. KLİNİK.....	6
5. ANTİBİYOTİKLER.....	7
6. ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI.....	7
7. TEDAVİ.....	11
8. KORUNMA.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	27
SONUÇLAR.....	38
ÖZET.....	39
YABANCI DİL ÖZETİ.....	41
KAYNAKLAR.....	42

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Yaş gruplarına göre <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılık oranı	19
Şekil-2 Yaş gruplarına göre MRSA taşıyıcılık oranı.....	19
Şekil-3 Diyaliz merkezlerine göre <i>S. aureus</i> taşıyıcılığı görülme sıklığı.	20
Şekil-4 Burun kültüründe izole edilen <i>S. aureus</i> 'ların antibiyotik direnç oranları.....	26
Şekil-5 Burun kültüründe izole edilen MRSA'ların antibiyotik direnç oranları.....	26

TABLULAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo -1 Cinsiyete göre <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılığının karşılaştırılması..	18
Tablo -2 Cinsiyete göre MRSA burun taşıyıcılığının karşılaştırılması.....	18
Tablo -3 Diyalize girme süresine göre <i>S. aureus</i> taşıyıcılığının değerlendirilmesi	21
Tablo -4 Diyalize girme süresine göre MRSA taşıyıcılığının değerlendirilmesi	21
Tablo-5 Altta yatan hastalıklara göre <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması.....	22
Tablo-6 Altta yatan hastalıklara göre MRSA burun taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo-7 <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	23
Tablo-8 <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	24
Tablo-9 <i>S. aureus</i> burun taşıyıcılığı ile hastanede yatış arasındaki ilişki...	24
Tablo-10 MRSA burun taşıyıcılığı ile hastanede yatış arasındaki ilişki....	24

KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
rDNA	: Ribozomal Deoksiribonükleik Asit
DNaz	: Deoksiribonükleaz
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
DM	: Diyabetes Mellitus
TK-MRSA	: Toplum Kökenli Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
CAPD	: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
HK-MRSA	: Hastane Kökenli Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
<i>SCCmec</i>	: Staphylococcal Casette Chromosome <i>mec</i>
MLS _B	: Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sülfametoksazol
İB	: İmmun Baskılayıcı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
HBV	: Hepatitis B Virusu
HCV	: Hepatitis C Virusu
KDH	: Kollajen Doku Hastalığı
ATCC	: American Type Culture Collection
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
GA	: Güven Aralığı
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus

GİRİŞ

Stafilokoklar orofarinks, gastrointestinal ve ürogenital sistemlerin normal florasında bulunmaktadır. En patojen tür olan *Staphylococcus aureus* esas olarak burun ve perinede kolonize olmakta ve fronkült, sellülit, impetigo, besin zehirlenmesi, pnömoni, osteomyelit, akut endokardit, miyokardit, serebrit, menenjit, koryoamniyonit, haşlanmış deri sendromu ve toksik şok sendromu gibi infeksiyonlara neden olmaktadır (1-5).

Stafilokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Bu sorunda, bu bakteride zamanla artan antibiyotik direnci önemli rol oynamaktadır. İlk olarak *Staphylococcus aureus*'da 1944 yılında penisilin direnci, 1960 yılında da metisilin direnci ortaya çıkmıştır. Günümüzde çoğu ülkede, hastane kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları artmaktadır (4).

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı infeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı, %0.03-7.3 olarak bildirilmiştir (6-8). Özellikle iğne veya damar içi girişimler gibi deri bütünlüğünü bozan uygulamaların sıklıkla yapıldığı insülin bağımlı diyabetes mellitus, hemodiyaliz veya periton diyaliz hastaları, intravenöz ilaç kullanıcılarında ve *Staphylococcus aureus* cilt infeksiyonu, karaciğer yetmezliği ve insan immun yetmezlik virüsü infeksiyonu olanlarda burun taşıyıcılık oranları yüksek görülmektedir (9).

Bu çalışmada, Denizli bölgesindeki hemodiyaliz merkezlerinde takip edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve bununla ilgili risk faktörleri hakkında bilgi sahibi olmak, antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyarak bu tür hastalarda tedavi yaklaşımını, koruyucu hizmetlerde yapılması gerekenleri gözden geçirmek ve ileride yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara imkan sağlamak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. TARİHÇE

Stafilokoklar ilk olarak İskoçyalı cerrah Alexander Ogston ve Pasteur tarafından abse materyalinde tanımlanmıştır. Rosenbach 1884 yılında stafilokokları, *Staphylococcus albus* ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) olarak iki sınıfa ayırmıştır. Rosenbach, *S. aureus*' un yara infeksiyonu ve fronküle neden olduğunu, *Staphylococcus epidermidis*'in normal ciltte kolonize olduğunu göstermiştir. Daha sonra stafilokokların, cerrahi alan infeksiyonları, travma sonrası yaşamı tehdit eden infeksiyonlar ve influenza sonrası görülen ölümcül pnömonilere neden olduğu gösterilmiştir. Stafilokoklar ve dörtlü oluşturan saprofitik mikrokoklar 1885'de Zopf tarafından *Micrococcus* sınıfına dahil edilmiştir. Daha sonra Flügge, bu sınıflandırmanın yapılmaması gerektiğini vurgulamıştır. Ancak uzun yıllar stafilokoklar ve mikrokoklar aynı genus içinde sınıflandırılmıştır. Oksidasyon-fermentasyon testine dayalı olarak Evans, Bradford ve Niven tarafından, 1955 yılında stafilokokların fakültatif anaerop, mikrokokların da zorunlu aerop özellikleri nedeniyle aynı genus içerisinde olmaması gerektiği vurgulanmıştır. Deoksiribonükleik asit (DNA)'e dayalı olarak ilk kez 1965 yılında stafilokokların guanin-sitozin içeriğinin mikrokoklara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra stafilokokların mikrokok ve diğer bakterilerden ayırımında, hücre duvar yapısı, sitokrom ve menakinonlar, hücresel yağ asitleri ve polar yağlar, DNA-rRNA hibridizasyon, 16S rRNA'nın karşılaştırmalı oligonükleotid dizileri gibi faktörler kullanılmıştır. Günümüzde ise stafilokoklar, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*'ların yer aldığı düşük guanin-sitozin içeriğine sahip gram pozitif bakteriler grubuna dahil edilmiştir. Stafilokoklar makrokoklara benzemektedir. Bunlar da rDNA ve 16S rRNA'nın parsiyel oligonükleotid dizilimine dayalı olarak salinokoklar, enterokoklar, planokoklar, basiller ve listeriazlarla ilişkili bulunmaktadır (10, 11).

2. MİKROBİYOLOJİ

Stafilokoklar, adını eski Yunanca'da 'bir salkım üzüm' anlamına gelen 'staphyle' sözcüğünden almıştır. *Micrococcaceae* familyasında yer alan kok

morfolojisinde olan ve birbirine benzeyen üzüm salkımı şeklinde, ikişerli gruplar halinde veya üç-beş koktan oluşan topluluklar halinde görünen bakterilerdir. *Staphylococcus* genusu 32 tür içermektedir. Bunlardan 16'sı insanlarda bulunmaktadır (3).

Stafilokoklar gram pozitif, sporsuz, hareketsiz, 0.5-1.5 µm çapında, fakültatif anaeropturlar. Stafilokoklar, 6.5 °C- 45 °C gibi geniş bir ısı aralığında üreyen bakterilerdir. En iyi 30 °C- 37 °C'de ve pH: 7- 7.5'de üremektedirler. Gliserol monofosfat gibi yağ asitleri ile zenginleştirilmiş besiyerlerinde 37 °C de ürediklerinde, keratenoidlerden dolayı, pigment oluşturmaktadırlar. Anaerop koşullarda ve buyyonda ise pigment yapmazlar. *S. aureus* altın sarısı renginde koloniler oluşturur. Birçok besiyerinde üreyebilirler, ancak kanlı agar en tipik üreme özelliklerinin görüldüğü besiyeridir. Stafilokoklar kanlı agarda 18-24 saatte yuvarlak, düzgün, 1-4 mm çapında, hafif konveks koloniler yapmaktadırlar. Kanlı besiyerinde beta hemoliz yapmakta, %10 ve daha az NaCl içeren ortamlarda üreyebilmektedirler (12, 13). Bazı stafilokoklarda belirgin bir kapsül veya mukus katmanı bulunmaktadır. Stafilokokların gram pozitif koklar içinde *streptococcus* ve *micrococcus* genuslarından ayrılması gerekmektedir. Stafilokoklar uzun bir süre mikrokoklar ile aynı genus içinde sınıflandırılmışlardır. Stafilokoklar ile mikrokokların ayrılmasında glikoz fermentasyon deneyi önemlidir. Stafilokoklar fermentatif üreme gösterir ve başta glikoz olmak üzere karbonhidratları fermente edip parçalayabilmektedirler; son ürün olarak laktik asit oluşturmaktadırlar. Gaz yapmazlar. Mikrokoklar ise oksidatif üreme gösterirler. Stafilokokların mannitole etkileri değişkendir; özellikle *S. aureus*, mannitole etkili iken diğer stafilokok türlerinin bu şekere etkisi değişkendir. Tüm stafilokoklar ve mikrokoklar özellikle glikozlu besiyerlerinde katalaz olumludurlar. Bu özellik onları *Streptococcaceae*'lerden ayıran özellikleridir. Lizozime dirençlidirler (13). Furazolidon ve lizostafine (200 µg/ml) duyarlı, basitrasine dirençlidirler. Eritromisin varlığında gliserolden asit oluştururlar. *S. aureus*, diğer stafilokok türlerinden koagülaz pozitif olması, mannitolü fermente etmesi ve deoksiribonükleaz (DNaz) pozitif olmasıyla ayrılır (12, 14, 15).

3. BURUN TAŞIYICILIĞI

Staphylococcus aureus infeksiyonundan önce bakterinin konak hücrelerine kolonizasyonu gerekmektedir. Burun mukozasına yapışma teikoik asit komponentleri ve diğer ligandlarla olmaktadır. *S. aureus*, bütünlüğü bozulmuş deri, yabancı cisim ve endotel üzerinde bulunan fibrinojen, fibronektin, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, kemik siyaloproteini ve kollajene, bakteri yüzeyindeki fibronektin bağlayan protein A ve B, kollajen bağlayan protein, elastin bağlayan protein ile bağlanırken, fibrinojene ise clumping faktör ile bağlanmaktadır (2).

Staphylococcus aureus, insanda deri ve müköz dokularda normal flora elemanı olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Doğumdan hemen sonra hızlı bir şekilde yenidoğanın umbilikal bölge, perineal bölge, burun ve bazen de gastrointestinal sistemi *S. aureus* ile kolonize olmaktadır. Danimarka'da yapılan çalışmada, burun, perine, kasık, koltuk altından alınan kültürlerde en sık *S. aureus* üremesi burunda saptanmıştır (16). *S. aureus*'un kolonizasyon için burun ön kısmını seçmesinin nedeni olarak; bu bölgenin iyi havalanması, genellikle nemli olması gösterilmektedir (17). Yenidoğanda %90'a varan burun taşıyıcılık oranı, iki yaşında %20'e azalmakta, dört-altı yaşından itibaren erişkinlerdekine benzer oranda görülmektedir. Son yıllarda Japonya'da yapılan bir çalışmada çocuklarda burun metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılığı araştırılmış, erişkinlerdeki orana benzer şekilde %1.4 olarak saptanmıştır (18). Doğurganlık çağındaki kadınların %10'unun vajeninde *S. aureus* bulunmakta, taşıyıcılık durumu menstrüasyon dönemlerinde artmaktadır (2). Aynı kişide birden fazla farklı *S. aureus* suşuna rastlanabildiği gibi, MRSA pozitif hastaların %69'unda birden fazla bölgede kolonize olabildiği de gösterilmiştir (2, 19).

Doğada ve insan normal florasında yaygın olarak bulunan *S. aureus*, dış ortam koşullarına oldukça dirençli bir bakteridir. Bu özelliklerinin aralıklı veya sürekli taşıyıcılıkta etkili olduğu düşünülmektedir (20). Sürekli taşıyıcılar, genellikle aynı *S. aureus* suşunu taşıdıkları halde aralıklı taşıyıcılar, farklı suşlarla kolonize olmaktadır (3, 21). Çocuklarda sürekli taşıyıcılık erişkinlerden daha fazla görülmektedir. Yaşlı populasyonda ise burun taşıyıcılığı aralıklı olarak görülmektedir, sürekli taşıyıcılığın olmadığı düşünülmektedir (22). Fransa'da

yapılmış bir çalışmada, hastalarda %64.3 oranında aralıklı, %21.4 oranında sürekli taşıyıcılık ve personelde %75 aralıklı, %12.5 oranında sürekli taşıyıcılık tespit edilmiştir. Sürekli taşıyıcılık sıklıkla burunda olmaktadır (23).

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı için risk faktörleri bulunmaktadır. Son 1-24 ay arasında hastaneye yatış, son 12 ay içerisinde polikliniğe başvuru, son 12 ay içinde bakımevinde kalma, son 1-12 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, son dönem böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus (DM) gibi kronik hastalık, intravenöz ilaç kullanımı, MRSA açısından riskli gruplarla kapalı ortamda temas öyküsü bulunması risk faktörleridir (24). *S. aureus* ve MRSA ile burun taşıyıcılığı, hem sağlıklı toplum bireylerinde hem de hastaneye yatan hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Son yıllarda MRSA burun taşıyıcılığı anlamlı bir şekilde artış göstermektedir. Burun taşıyıcılığındaki bu artışın, toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) oranının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (25). *S. aureus* burun ve el taşıyıcılığı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (22). Kolonize olan *S. aureus* suşlarının kişiden kişiye geçtiği bilinmektedir (26). Çocuklar arasında bu geçiş daha fazla olmaktadır. Özellikle deri ve yumuşak doku infeksiyonu olan çocuklardan, kapalı ortamlarda birlikte bulunduğu çocuklara geçişin yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (18). TK-MRSA'nın yaygın olduğu New York'ta burun taşıyıcılık oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, çocuk ve ebeveynleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada *S. aureus* taşıyıcılık oranı çocuklarda %35, ebeveynlerinde %28 olarak tespit edilmiştir. Sadece bir kişide MRSA taşıyıcılığı gösterilmiş ve bu kişide sık hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı gibi hazırlayıcı risk faktörlerinin olduğu belirtilmiştir. MRSA taşıyıcılığı tespit edilen çocuk ve ailesi uzun süre takip edilmiş ve aile içi geçiş olduğu, ancak taşıyıcılığın uzun süre devam etmediği gösterilmiştir (27, 28). Çocuk ve gençlerde taşıyıcılık oranlarının daha yüksek oranlarda görülmesinin, bu yaş gruplarında solunum sekresyonları ile temasın fazla olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (29). *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan kişilerde viral üst solunum yolu infeksiyonları sırasında etrafa yayılımın 40 kat daha fazla olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir (30).

Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığının özellikle invaziv infeksiyonların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (9, 22, 31). Burun

taşıyıcılığı sonrası invaziv infeksiyonların görüldüğü gruplar, cerrahi uygulananlar, hemodiyaliz hastaları, *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* [sürekli ambulatuvar periton diyalizi (CAPD)] uygulanan hastalar, diyabetik hastalar, alkolikler, immünsüpresif hastalar, yoğun bakım ünitesine kabul edilenler, uyuşturucu madde kullananlar, ileri yaştakiler, intravenöz alet uygulananlar olarak bildirilmektedir (31, 32).

Hemodiyaliz hastalarında yüksek oranda burun taşıyıcılığı ve stafilokok infeksiyonlarına yatkınlık bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak, azalan immünite, artan deri kolonizasyonu ve diyaliz için çok sayıda damar girişimlerinin yapılması, deri bütünlüğünün bozulması, prostetik alet varlığı, hastaneye sık başvuru gösterilmektedir (32-34). CAPD uygulanan hastalarda *S. aureus* burun taşıyıcılığının çıkış yeri infeksiyonu açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle kateter implantasyonundan önce burun taşıyıcılığının araştırılması önerilmektedir (35).

Burun taşıyıcılarında görülen invaziv infeksiyonlar genellikle buruna kolonize olan suş ile oluşmaktadır (26). Yapılan bir çalışmada *S. aureus* bakteriyemili hastaların %82'sinde kandan ve burundan elde edilen izolatların aynı olduğu tespit edilmiştir (32). MRSA ile kolonize hastalarda, metisilin duyarlı *S. aureus* ile kolonize olanlara göre daha sık infeksiyon gelişmektedir (36).

Burun kültürünün burun taşıyıcılığını saptamada %93 duyarlılık ve %95 negatif prediktif değere sahip olduğu Sanford ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (37).

4. KLİNİK

Staphylococcus aureus'un neden olduğu infeksiyonlar arasında follikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, yara infeksiyonları, erizipel, sellülit, nekrotizan fasiit gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit, protez eklem infeksiyonları, septik artrit, piyomiyozit gibi kemik ve eklem infeksiyonları, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi gibi toksine bağlı hastalıklar, pnömoni, ampiyem gibi akciğer infeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, perikardit ve menenjit yer almaktadır (2).

Hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) infeksiyonları genellikle cerrahi alan infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, pnömoni, kan dolaşımı infeksiyonları şeklinde görülürken, TK-MRSA suşları sıklıkla abse, sellülit, follikülit, impetigo gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına neden olmaktadır. Ancak, TK-MRSA hastanede yatış gerektiren ve ölüme neden olan bakteriyemi, endovasküler infeksiyonlar, ventrikülitler, derin doku abseleri, nekrotizan fasiit, nekrotizan pnömoni, akciğer absesi, sepsis, kemik ve eklem infeksiyonları gibi orta dereceli ya da şiddetli klinik tablolar da oluşturabilmektedir. (38-43). Bazı çalışmalarda çocuk yaş grubunda Waterhouse-Friderichsen sendromu, ampiyem, septik tromboflebitis, piyomiyozitis, septik artrit gibi klinik tablolar da bildirilmiştir (44-48).

5. ANTİBİYOTİKLER

Staphylococcus aureus infeksiyonlarına bağlı ölüm oranı, antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce %90 civarında bildirilmekteydi. Önce sülfonamidlerin keşfi, ardından 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilini bulması ve 1940 yılında Forey ve Chain tarafından penisilinin büyük miktarlarda üretiminin başarılması ile stafilokokal infeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. İlk penisilinaz üreten stafilokoklar ise 1944'de Kirby tarafından bildirilmiştir. 1950'li yıllarda penisilinin yanısıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi o dönemde kullanımda olan diğer antibiyotiklere de direnç gelişmiştir. 1960 yılında metisilinin ve daha sonra da diğer penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilokokal infeksiyonların tedavisinde ikinci önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak çok kısa bir süre içerisinde, ilk kez 1961 yılında İngiltere'de stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yıllardan itibaren de MRSA suşlarında çoklu antibiyotik direnci problemi ortaya çıkmıştır (4, 49-51). İlk vankomisin dirençli *S. aureus* 2002 yılında tespit edilmiştir (52).

6. ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Penisilin Direnci: *Staphylococcus aureus*'un beta laktam antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç mekanizması genellikle penisilinaz enzimi üretimidir (3). Stafilokoklarda penisilinaz üretiminden *blaZ* geni sorumludur, bu gen anti-represör

blaI, ve represör *blaI* komşu genlerinin kontrolü altında çalışmaktadır (53). Penisilinin kullanıma girmesinden hemen sonra az sayıda görülen penisilin direnci, bugün insanlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının %95'inden fazlasında görülmektedir (2). Gram pozitif bakterilerde beta laktam direncinin nedeni, beta laktamaz enzimlerine veya penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişikliklere bağlanmaktadır. PBP'lerdeki değişiklikler; PBP'nin beta laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir (54). MRSA, penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olması yanında sıklıkla makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, aminoglikozid ve antiseptik maddelere de dirençli olabilmektedir. TK-MRSA suşlarının, HK-MRSA suşlarına göre, beta laktam olmayan antibiyotiklere daha duyarlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (55, 56).

Metisilin Direnci: Metisiline ve oksasiline dirençli *S. aureus* suşları MRSA olarak tanımlanmaktadır. *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) tarafından oksasilinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nin 4 µg /ml'nin üzerinde olması, metisilin direnci olarak tanımlanmıştır. Beta laktamaz enzimlerinin aşırı üretimi ve penisilinlere karşı düşük afinite gösteren intrinsek penisilin bağlayan protein sentezi gibi farklı mekanizmalar tanımlansa da klinik olarak asıl öneme sahip direnç mekanizması *mecA* geninin kontrolünde PBP2a sentezlenmesidir. Metisilin direnci homojen ve heterojen olmak üzere iki şekilde görülmektedir (2, 49). Homojen dirençte, koloniyi oluşturan tüm bakteriler *mecA* geni taşır ve hepsinde bu direnç vardır. Bakterilerin tümünde yüksek düzey metisilin direnci bulunmaktadır. Heterojen dirençte ise yine tüm bakteriler *mecA* geni taşımakla birlikte, bunların $1/10^4$ - 10^8 bakteride metisilin direnci vardır. Bu direnç *in vitro* olarak saptanabilmektedir. Bu küçük düzeydeki direncin nedeninin *chr* olarak tanımlanan *mec* elementi dışındaki bir bölgede gelişen ek kromozomal mutasyonlar olduğu öne sürülmektedir. Bu direnç tipine daha sık rastlanmaktadır.

Oksasilin MİK değerinin 4-8 µg /ml olması durumunda sınırda oksasilin direncinden bahsedilmektedir. Bazı *S. aureus* suşları *mecA* geni taşımamalarına ve PBP2a üretmemelerine rağmen, metisilin direncini saptamak için laboratuvarında

kullanılan oksasiline sınır düzeyde direnç gösterirler. Bunun bir nedeni bu suşların aşırı beta laktamaz üretmesi, diğer bir nedeni de PBP2 geninin beta laktam antibiyotiklere afinitesinin azalmasıdır. Ancak sınırda direncin klinikte tedavi zorluğu yaratıp yaratmadığı tartışmalıdır. Bu suşların laboratuvar şartlarında ortaya çıkan mutantlar olduğu ileri sürülmüştür (2).

Beta laktam antibiyotiklere duyarlı görünen bazı *S. aureus* suşları MİK değerinden 32 kat veya daha fazla minimum bakterisidal konsantrasyon değeri göstermektedirler. Bu durum, suşların otolitik enzimlerinin aktive olmasına bağlanmaktadır ve beta laktam antibiyotiklere toleranstan bahsedilmektedir. Toleran suşlar özellikle kronik infeksiyonların, yabancı cisim infeksiyonlarının tedavisinde sorun çıkarmaktadırlar (2). Metisilin direncinden sorumlu gösterilen ve penisiline azalmış afinitesi bulunan PBP *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır. *MecA* geni mobil genetik eleman olan stafilokokal kaset kromozom *mec* [*Staphylococcal Casette Chromosome mec (SCCmec)*] üzerinde taşınmaktadır. *S. aureus* için beş farklı *SCCmec* tipi tanımlanmıştır. Taşıdıkları genetik elemanların yapı ve kompozisyonları farklıdır. Bunlar *mecA* kompleksinin yanısıra çeşitli plazmidler ve transpoze olabilen genetik elemanlar içerebilirler. Taşıdıkları *Tn554*, makrolid, klindamisin ve streptogramin B direncinden sorumluyken, *pT181* tetrasiklinlere karşı dirençten sorumludur. *SCCmec* tip I, II ve III genelde HK-MRSA suşlarında bulunurken, *SCCmec* tip IV ve V ise TK-MRSA suşlarında saptanmaktadır. *Mec* tip IV ve V diğer tiplerden farklı olarak daha küçük yapıdadırlar ve *mecA* dışında direnç geni taşımazlar. Bu nedenle toplum kaynaklı suşlar genelde beta laktam dışı antibiyotiklere duyarlıdırlar (3, 57).

Aminoglikozid Direnci: Gram pozitif bakterilerde olduğu gibi stafilokoklarda, aminoglikozid direncinden ribozomal mutasyon veya aminoglikozid modifiye eden enzimler sorumludur (58).

Florokinolon Direnci: DNA giraz (topoizomeraz II) (sıklıkla *gyrA* geninin kinolon direncini belirleyen bölgesi), topoizomeraz IV enzimlerinde (sıklıkla *parC* geninin kinolon direncini belirleyen bölgesi) mutasyonel değişiklikler ve ilacın dışarı pompalanması ile olmaktadır (58-60). Kinolon direnci gösteren *S. aureus* suşlarında,

kinolon ile karşılaşmasından sonra, bakterilerin doku yüzeyine tutunmalarını sağlayan ‘fibronektin bağlayıcı protein’ üretiminin arttığı gösterilmiştir (61).

Makrolid-Linkozamid-Streptogramin Direnci: Makrolid (M)-Linkozamid (L)-Streptogramin B (S_B) (MLS_B) antibiyotiklere dirençli bakterilerde, *erm* geni tarafından kodlanan ve 23S rRNA’yı metilasyona uğratan metilaz enzimleri sentezlenmektedir. Bu enzimler, MLS_B ajanlarının 23 S rRNA ile etkilerini sağlayan A2058 nükleotidini, metilasyona uğratarak değiştirmektedir. Metilasyon sonucu her üç sınıf antibiyotiğe birden çapraz direnç gelişmektedir. İndüklenebilir *erm* geni taşıyan stafilokoklar makrolidlere dirençli iken, genellikle *in vitro* koşullarda klindamisine duyarlı bulunurlar. Bu durumda klindamisin yapısal *erm* geni taşıyan mutantların seleksiyonuna yol açabilir. Bu bakteriler *in vitro* bütün MLS_B ajanlarına dirençlidir. Aktif pompalama sistemi ile gelişen M ve S_B direncinden stafilokoklarda *msr(A)* geni sorumludur (59). Stafilokoklarda *vat(A)*, *vat(B)* ve *vat(C)* genleri tarafından kodlanan asetiltransferaz enzimleri, streptogramin kombinasyonlarına dirençten sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda *vga(A)* ve *vga(B)* tarafından kodlanan aktif pompa proteinleri de tanımlanmıştır (59, 62).

Linezolid Direnci: Linezolid direnci, 23S rRNA kodlayan kromozomal gen mutasyonuna bağlanmaktadır, stafilokoklarda en yaygın olarak G2576T mutasyonu görülmektedir (62). *S. aureus* suşlarında linezolid direncine nadir rastlanmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada direnç oranı %0.03 olarak bildirilmiştir (63).

Daptomisin Direnci: Gram pozitif bakterilerde daptomisin direnci ender olarak görülmektedir. Faz II ve faz III klinik çalışmalarda direnç gelişme oranı %0.2’den az bulunmuştur (62).

Tigesiklin Direnci: Son yıllarda bakterilerde *tet(X)* tarafından kodlanan ve falvine bağımlı bir monooksijenaz enzimi olan TetX proteinin tigesiklini değiştirdiği ve *tet(X)* geni taşıyan bakterilerde tigesikline direnç geliştiği bildirilmiştir (64).

Vankomisin/Teikoplanin Direnci: MRSA infeksiyonlarının tedavisinde, vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlere orta derecede duyarlı ve dirençli *S. aureus* suşlarının saptanması, son zamanların en tehlikeli gelişmesidir. Bu direncin, aşırı peptidoglikan üretimi, artan PBP2 aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir (65). Enterokoklardaki vankomisin direncinden sorumlu *vanA* genini kodlayan *Tn1546* transpozonu *S. aureus*'a transfer edilebilmektedir ki, bu da vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının insanlar arasındaki yayılımını açıklamaktadır (3, 66)

Mupirosin Direnci: Yüksek düzey direnç, kazanılmış *mupA* geniyle oluşmaktadır. *mupA* geninin *in vivo* olarak koagülaz negatif stafilokoklardan, *S. aureus* suşuna transfer edildiği düşünülmektedir (67).

7. TEDAVİ

Stafilokoklar, günümüzde kullanılan tüm antibiyotiklere direnç geliştirebilmekte, bu nedenle özellikle hastane ortamında daha belirgin olmak üzere oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde büyük zorluklar yaşanmaktadır (68). Günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilin, hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) kullanımını kısıtlamıştır. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin, metisilin gibi penisilinaz dirençli penisilinler ile bu sorun çözümlenmiştir. Beta laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonlarının da metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yararlı oldukları kanıtlanmıştır Ancak MRSA kökenlerinin ortaya çıkmasıyla bu ajanlar da etkinliklerini kaybetmişlerdir (65). MRSA infeksiyonlarının tedavisinde altın standart glikopeptidlerdir. Linezolid, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), rifampisin, fusidik asit, florokinolon, tetrasiklin, klindamisin, gentamisin, daptomisin, tigesiklin, kinopristin/dalfopristin tedavide etkili olabilecek diğer seçeneklerdir (68). Araştırma safhasında olan glikopeptid türevlerinden oritavansin, dalbavansin ve televansinin de MRSA infeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir (69, 70).

8. KORUNMA:

Toplumda genellikle *S. aureus* burun taşıyıcılığının eradikasyonuna gerek yoktur. MRSA taşıyıcıları için eradikasyon tedavisi, herhangi bir sağlık kuruluşunda gelişen MRSA epidemisini kontrol altına almak ve tekrarlayan MRSA enfeksiyonu gelişen taşıyıcılarda enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla verilmektedir (19). Bu mikroorganizmaların yayılmasında hastane personelinin el ve burun taşıyıcılığının kaynak olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda MRSA ile kolonize olmuş hastaların eşyaları ve odaları da, infeksiyonların yayılmasında önemli rol oynayabilmektedir (56). Hastanelerde hastane kökenli patojenlerin geçişini azaltmak için, hastane çalışanlarında uygun el hijyeninin sağlanması önemlidir (71).

Nazal %2 mupirosinin günde iki kez beş gün kullanımı etkin bir tedavi olarak gösterilmektedir (9, 72). Kritik hastalarda mupirosine ek olarak rifampisin, TMP-SMX ve kombinasyonları, tüm vücut için klorheksidin önerilmektedir. Oral tedavi sonrasında dirençli MRSA suşları oluşabildiğinden seçilmiş hastalara kombine tedaviler uygulanmalıdır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalara mupirosinin buruna lokal kullanımı endojen kaynaklı MRSA enfeksiyonlarını azaltmaktadır (73). Ancak mupirosin kısa süreli kullanımda başarılı bulunmuş olmasına rağmen, uzun süreli kullanımda aynı başarı elde edilememiştir (25). Cerrahi öncesi nazal mupirosin uygulamasının infeksiyon oranlarında belirgin olarak azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (35, 74). Mupirosinin nazal kullanımı ile hemodiyaliz hastaları ve CAPD uygulanan hastalarda da infeksiyon oranlarında önemli oranda azalma görülmüştür (21). Hemodiyaliz hastalarında nazal mupirosin uygulaması ile *S. aureus*'a bağlı bakteriyeminin 4.26 kat azaldığı gösterilmiştir (75). Hemodiyaliz hastalarında mupirosin kemoprofilaksinin maliyet etkin olduğu bildirilmiştir (76).

Hemodiyaliz hastalarında uygulanan nazal mupirosin uygulaması ile hızlı bir şekilde %87'e ulaşan eradikasyon başarısı elde edilmiş ve bakteriyemi oranında dört-altı kat azalma görülmüştür. Ancak tedaviden üç ay sonra %20-77 oranında relaps çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (9, 77). Türkiye'den yapılmış bir çalışmada *S. aureus* taşıyıcılığı olanlara beş gün mupirosin uygulanmış, %87 oranında eradikasyon sağlanmıştır (78). Mupirosin kullanımı sonrası direnç ortaya çıkabilmektedir. Fawley ve arkadaşları, cerrahi öncesi mupirosin kullanımı sonrası

düşük düzey mupirosin direnci saptamışlardır. Ancak dört yıl süresince kliniklerinde bu direnç prevalansının artmadığını göstermişlerdir (79).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışmaya, 01.09.2008-31.12.2008 tarihleri arasında Denizli’de özel ve resmi diyaliz merkezlerinde hemodiyaliz tedavisi alan 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Bu hastalarda MRSA burun taşıyıcılığı ve risk faktörleri araştırıldı. Çalışma için Fakültemizin 06.06.2008 tarih ve 2445 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışma grubuna alınan bireyler, yapılacak işlem ve sonuçları hakkında bilgilendirildi. Burun sürüntü örneklerinin alınması için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak kendi istekleri ile çalışmaya katıldıkları için imzaları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna alınan hemodiyaliz hastalarının adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, ev adresi, telefon numarası, Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası kaydedildi. MRSA yönünden risk gruplarına yönelik soruların bulunduğu anket formu her hasta için ayrı ayrı dolduruldu. İnfeksiyon bulguları olmadan, burun bölgesinden alınan sürüntü kültürlerinde MRSA izolasyonu kolonizasyon olarak tanımlandı ve ankette kolonizasyon kültürleri, antibiyotik duyarlılık sonuçları hazırlanan formun ilgili bölümüne düzenli olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hemodiyaliz hastalarına MRSA taşıyıcılığı ile ilişkili olabilecek risk faktörlerine ait sigara, alkol, uyuşturucu madde, intravenöz ilaç kullanımı, immun baskılayıcı (İB) tedavi, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda ve/veya yanık ünitesinde yatma öyküsü, huzurevinde yaşama, kateter varlığı, diyalize girme süresi, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon, kalp yetmezliği, malignite, karaciğer hastalığı, hepatitis B virusu (HBV), hepatitis C virusu (HCV), malnütrisyon, kollajen doku hastalığı (KDH) gibi altta yatan diğer hastalıkların varlığı, cerrahi işlem, transplantasyon öyküsü, travma öyküsü, deri ve yumuşak doku infeksiyonu olması, daha önce MRSA taşıyıcılık veya MRSA infeksiyonu öyküsü gibi bilgiler toplandı.

Burun sürüntü örneklerinin alınmasında steril pamuklu eküvyon kullanıldı. Eküvyon, steril serum fizyolojik ile ıslatılarak her iki burun deliğinin 1/3 ön kısmının iç yüzeyine kendi ekseni etrafında çevrilerek sürülmesi suretiyle nazal sürüntü kültürü alındı. Alınan örnekler steril Stuart transport besiyeri ortamına (LP Italiana SPA) aktarılarak Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na taşındı.

Laboratuvar aşamasında kullanılan gereçler:

Steril eküvyon, Stuart taşıma besiyeri, %5 koyun kanlı agar, Mueller Hinton agar, Brain-heart infüzyon agar, mannitollü tuzlu agar, plazma (koagülaz testi), %3'lük H₂O₂ (katalaz testi), lam, steril tüpler, antibiyotik diskleri, Mc Farland ayar dansitometresi, kristal viyole boyası, lugol boyası, sulu fuksin boya, alkol

Stuart Taşıma Besiyeri (*LP Italiana SPA*): Hemodiyaliz hastalarından alınan burun sürüntü örneğinin laboratuvara taşınmasında kullanıldı. Hazır olarak alındı.

%5'lik Koyun Kanlı Agar Besiyeri (*Merck*): Balon joje içinde bir litre distile suya dehidrate besiyeri ilave edildi. Sıcak su banyosunda eritildikten sonra sodyum fosfat tampon sistemi kullanılarak pH: 7.5'e ayarlandı. Daha sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda tutularak steril edildi. Besiyeri 45-50°C'ye soğutulmuş içine 50 ml defibrine steril koyun kanı eklendi. Karıştırılarak aseptik koşullarda petri kutularına döküldü. Stuart taşıma besiyeri ile laboratuvara ulaştırılan örnekler %5 koyun kanlı agara ekildi.

Mannitollü Tuzlu Agar Besiyeri (*Merck*): Bir litre distile su içine toz besiyeri eklendi. Tamamen eriyinceye kadar su banyosunda bekletildi. Daha sonra 121°C'de 15 dakika süre ile steril edildi. Daha sonra uygun ısıda steril olarak petrilere döküldü. Alınan burun sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agar ile mannitollü tuzlu agara eş zamanlı olarak ekildi. 24 saatlik inkübasyon sonrası mannitollü tuzlu agarda sarı pigment görülmesi, *S. aureus* olarak değerlendirildi.

Mueller Hinton Agar Besiyeri (Merck): Bir litre distile su içine toz besiyeri eklendi. Tamamen eriyinceye kadar su banyosunda bekletildi. 121°C'de 15 dakika

süre ile steril edildi. Daha sonra uygun ısıda steril olarak petrilere döküldü. Bu besiyeri antibiyotik disk difüzyon yöntemi için kullanıldı. Besiyerleri 4 mm kalınlığında olacak şekilde hazırlandı.

Mikrobiyolojik tanımlama ve duyarlılık testleri

Alınan örnekler Stuart taşıma besiyeri ile laboratuvara getirildikten sonra %5 koyun kanlı agara ve mannitollü tuzlu agara ekim yapıldı. Kültürler 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. Kanlı agarda tipik olarak *S. aureus* kolonisi görünümü veren tek, düzgün, yuvarlak kenarlı, S tipi, opak, nemli, parlak ve çoğu sarı pigmentli, beta hemolitik olan koloniler, gram boyalı preperat yapılarak mikroskopta değerlendirildi. Gram pozitif kok ve üzüm salkımına benzeyen kümeler yapmış olan koloniler için katalaz aktivitesine bakıldı. Lam üzerine öze ile alınan koloni üzerine %3 H₂O₂ damlatıldı. Gaz kabarcığının oluşması katalaz olumlu olarak değerlendirildi. Katalaz olumlu stafilocok kolonilerinde koagülaz varlığının saptanması için plazma ve steril serum fizyolojik su ile hazırlanan dilüsyona, öze ile alınan koloni eklenerek, süspansiyon oluşturuldu. Tüpler 37 °C'de inkübe edildi. Koagülasyon varlığı 1., 4., 8. ve 12. saatlerde kontrol edilerek değerlendirildi. Pıhtının oluştuğunun görüldüğü tüpler koagülaz pozitif olarak yorumlandı. Eş zamanlı olarak mannitollü tuzlu agara da ekilen ve 24 saat 35 °C'de inkübe edilen kolonilerin sarı renk oluşturması, *S. aureus* üremesi olarak kabul edildi.

Staphylococcus aureus olarak değerlendirilen koloniler *brain hearth* infüzyon agar içinde dansitometre ile kontrol edilerek standart *Mc Farland* 0.5 (10⁸ koloni/ml) olacak şekilde süspansiyon hazırlandı. Süspansiyondan steril eküvyonla alınan koloniler *Mueller Hinton* agar yüzeyine ekildi. Antibiyotik duyarlılığının araştırılmasında *Kirby-Bauer* disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Aşağıdaki antibiyotik diskleri (*Oxoid*) test edilmek üzere, agar yüzeyine yerleştirildi (Tablo-1). Agar, 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. Antibiyotik disklerine ait standart zon çapları ölçüldü ve CLSI kriterlerine uygun olarak duyarlı, orta derecede duyarlı ve dirençli şeklinde değerlendirilerek kaydedildi. Metisilin direncinin saptanması için 1 µg oksasilin içeren diskler kullanıldı. Zon çapı 10 mm'nin altında olanlar dirençli, 11-12 mm olanlar orta derecede duyarlı, 13 mm'nin üzerinde olanlar duyarlı olarak kabul edildi. Çalışmamızda oksasilin direnci sefoksitin disk difüzyon yöntemi ile kontrol edildi.

Bu amaçla 30 µg sefoksitin içeren diskler kullanıldı. Zon çapı <14 mm olanlar dirençli, ≥18 mm olanlar duyarlı olarak yorumlandı.

Antibiyotik diskleri yerleştirilirken, çift disk difüzyon (D-test) yöntemi ile indüklenebilir klindamisin direncinin tespiti için eritromisin ve klindamisin diskleri yan yana 15-26 mm mesafede yerleştirildi. Klindamisin zonunun eritromisine bakan yüzünde düzleşme olması indüklenebilir MLS_B açısından pozitif kabul edildi. Çalışmamızda kontrol amacıyla *S. aureus American Type Culture Collection* (ATCC) 25923 suşu kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen kişilere ait verilerin kaydedildiği formdaki bilgiler SPSS for Windows 15 (*Statistical Package for the Social Science*) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda t-test, chi-square (x^2) ve Fisher's exact testleri kullanılarak p<0.05 bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenlerin çoklu değişkenli analizi yapıldı.

BULGULAR

Denizli'deki özel ve resmi diyaliz merkezlerinde 01.09.2008-31.12.2008 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmaya, hemodiyaliz tedavisi alan 466 hasta alındı. *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı %43.8, MRSA burun taşıyıcılık oranı %7.3 ve *S. aureus* suşlarında metisilin direnci ise %16.7 olarak bulundu. Hastaların 199 (%42.7)'ü kadın, 267 (%57.3)'si erkekti. *S. aureus* burun taşıyıcılığının 115 (%56.4)'i erkeklerde, 89 (%43.6)'u kadınlarda görüldü (p=0.794). MRSA burun taşıyıcılığının 14 (%41.2)'ü kadın, 20 (%58.8)'si erkek cinsiyette görüldü (p=0.994). *S. aureus* burun taşıyıcılığı, kadınların 89 (%44.7)'unda, erkeklerin ise 115 (%43.1)'inde saptandı. MRSA burun taşıyıcılığı ise, kadınların 14 (%7)'ünde, erkeklerin 20 (%7.5)'sinde bulundu (Tablo-1, Tablo-2).

Tablo-1: Cinsiyete göre *S. aureus* burun taşıyıcılığının karşılaştırılması

Cinsiyet	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. aureus</i> olmayanlar n (%)
Kadın	89 (44.7)	110 (55.3)
Erkek	115 (43.1)	152 (56.9)
Toplam	204 (43.8)	262 (56.2)

p=0.722

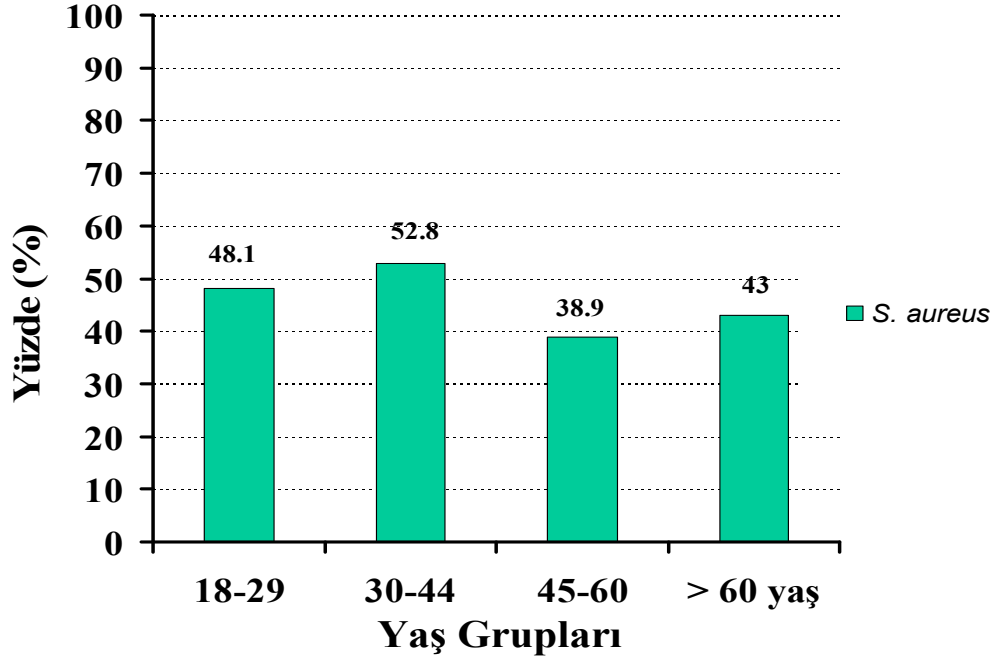
Tablo-2: Cinsiyete göre MRSA burun taşıyıcılığının karşılaştırılması

Cinsiyet	MRSA n (%)	MRSA olmayanlar n (%)
Kadın	14 (7)	185 (93)
Erkek	20 (7.5)	247 (92.5)
Toplam	34 (7.3)	432 (92.7)

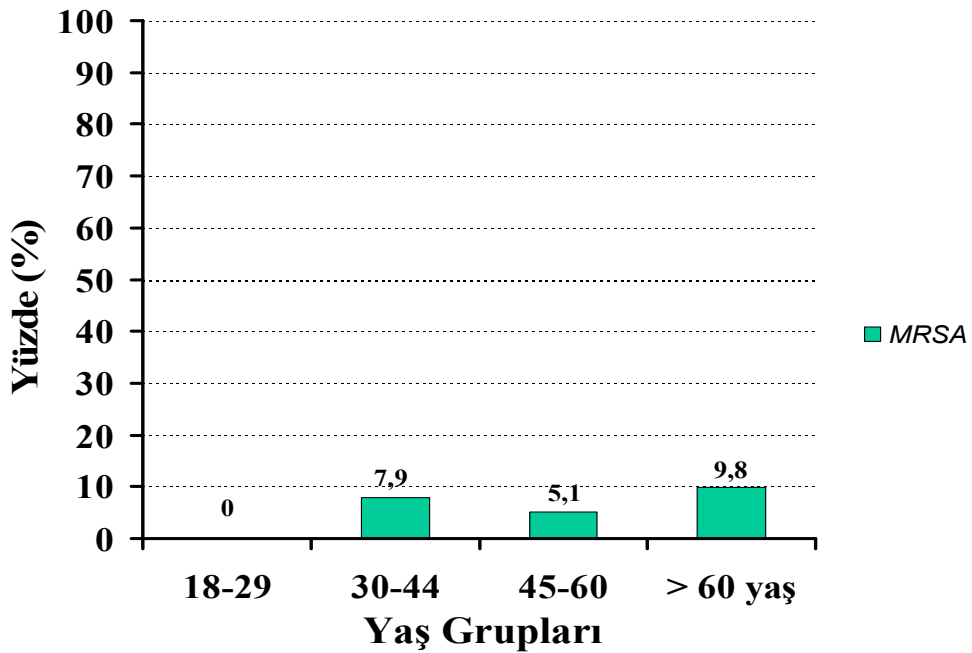
p=0.852

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 55.84 +/- 15.08 (dağılım 18-89) idi. *S. aureus* burun taşıyıcılığı olan hastaların yaş ortalaması 54.66 +/-15.958 olarak bulundu, MRSA burun taşıyıcılığı olan hastaların yaş ortalaması ise 60.21+/-13.535 idi. Yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Staphylococcus aureus burun taşıyıcılık oranı, 30-44 yaş grubunda daha yüksek olmakla birlikte, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.191$) (Şekil-1). MRSA burun taşıyıcılık oranı ise, 60 yaş üzerinde daha yüksek bulundu; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.161$) (Şekil-2).



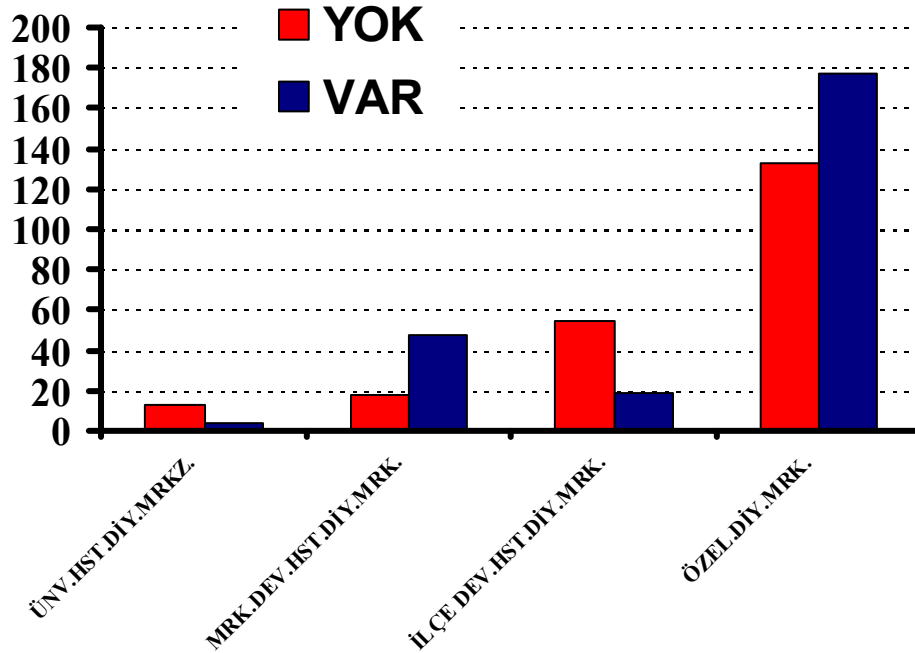
Şekil- 1: Yaş gruplarına göre *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı



Şekil-2: Yaş gruplarına göre MRSA burun taşıyıcılık oranı

Çalışmaya katılanların meslekleri değerlendirildiğinde, 197 (%42.3) ev hanımı, 74 (%15.9) çiftçi, 65 (%13.9) emekli, 64 (%13.7) ticaretle uğraşan, 31 (%6.7) teknisyen, 18 (%3.9) şoför, 10 (%2.1) serbest meslek, 5 (%1.1) işsiz, 2 (%0.4) işçi tespit edildi. Meslek gruplarında *S. aureus* burun taşıyıcılığı, en sık olarak %42.6 oranında ev hanımlarında ($p=0.392$) ve MRSA taşıyıcılığı yine %41.2 oranında ev hanımlarında ($p=0.093$) tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Hastaların, 310 (%66.5)'u özel, 73 (%15.7)'ü ilçe devlet hastaneleri, 66 (%14.2)'si merkez devlet hastanesi, 17 (%3.6)'si üniversite hastanesinde bulunan diyaliz merkezlerinde diyalize girmektedir. *S. aureus* burun taşıyıcılığının 133 (%65.2)'ü özel, 48 (%23.5)'i merkez devlet hastanesi, 19 (%9.3)'ü ilçe devlet hastaneleri, 4 (%2)'ü üniversite hastanesi diyaliz merkezlerinde hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil-3). MRSA taşıyıcılığının 27 (%79.4)'si özel, 5 (%14.7)'i merkez devlet hastanesi, 1 (%2,9)'i ilçe devlet hastaneleri ve 1 (%2,9)'i üniversite hastanesi diyaliz merkezlerinde tedavi alan hastalarda görüldü ($p=0.190$).



Şekil- 3: Diyaliz merkezlerine göre *S. aureus* burun taşıyıcılığı görülme sıklığı

Hastaların 85 (%18.2)'inin aktif sigara içicisi, 284 (%60.9)'ünün ise hiç sigara içmemiş olduğu ve 97 (%20.8)'sinin ise, sigara kullanmayı bıraktığı öğrenildi. *S. aureus* burun taşıyıcılarının %62.7'si (p=0.108), MRSA burun taşıyıcılarının ise %58.8'i (p=0.338) hiç sigara içmemiş olan hastalarda tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların 401 (%86.1)'inin alkol kullanmadığı, 4 (%0.9)'ünün aktif olarak alkol kullandığı tespit edildi. *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığına alkol kullanımının istatistiksel olarak etkili olmadığı görüldü. Sadece bir hastada madde bağımlılığı hikayesi mevcuttu. Hastaların 50 (%10.7)'sinde kateter mevcuttu. Kateter bulunmasının, *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığını etkilemediği saptandı (sırasıyla p değerleri 0.65, 0.077). Kateteri olan hastaların 18 (%36)'inde bir yıldan daha uzun süre kateter bulunmaktaydı. Kateter süresinin de hem *S. aureus* hem de MRSA burun taşıyıcılık oranlarını etkilemediği görüldü (sırasıyla p değerleri 0.598, 0.167). Hastaların diyalize girme süresi ile *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo-3, Tablo-4).

Tablo-3: Diyalize girme süresine göre *S. aureus* taşıyıcılığının değerlendirilmesi

Diyalize girme süresi	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. aureus</i> olmayanlar n (%)
0-6 Ay	24 (58.5)	17 (41.5)
6- 12 Ay	18 (47.4)	20 (52.6)
12 -24 Ay	27 (50.9)	26 (49.1)
24-36 Ay	22 (41.5)	31 (58.5)
3- 5 Yıl	35 (41.2)	50 (58.8)
5-10 Yıl	44 (38.6)	70 (61.4)
10 Yıl ve Üzeri	34 (41.5)	48 (58.5)
Toplam	204 (43.8)	262 (56.2)

p=0.350

Tablo-4: Diyalize girme süresine göre MRSA taşıyıcılığının değerlendirilmesi

Diyalize girme süresi	MRSA n (%)	MRSA olmayanlar n (%)
0-6 Ay	4 (9.8)	37 (90.2)
6- 12 Ay	6 (15.8)	32 (84.2)
12 -24 Ay	3 (5.7)	50 (94.3)
24-36 Ay	3 (5.7)	50 (94.3)
3- 5 Yıl	9 (10.6)	76 (89.4)
5-10 Yıl	5 (4.4)	109 (95.6)
10 Yıl ve Üzeri	4 (4.9)	78 (95.1)
Toplam	34 (7.3)	432 (92.7)

p=0.214

Hemodiyaliz hastalarının altta yatan hastalıkları incelendiğinde, burun taşıyıcılığı ile DM, kanser, hipertansiyon, HBV, HCV, KOAH, kalp yetmezliği, KDH, böbrek transplantasyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-5). MRSA taşıyıcılık oranının ise, sadece KOAH'lı hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo-6).

Tablo-5: Altta yatan hastalıklara göre *S. aureus* burun taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması

Risk faktörleri	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. aureus</i> olmayanlar n (%)	<i>P</i> değeri
DM	59 (45.7)	70 (54.3)	0.598
Kanser	6 (37.5)	10 (62.5)	0.607
KC hastalığı	2 (33.3)	4 (66.7)	0.604
HBV varlığı	8 (44.4)	10 (55.6)	0.954
HCV varlığı	34 (50)	34 (50)	0.263
KOAH	10 (62.5)	6 (37.5)	0.124
Kalp yetmezliği	16 (35.6)	29 (64.4)	0.242
Hipertansiyon	122 (47.8)	133 (52.2)	0.052
KDH	9 (60)	6 (40)	0.198
Transplantasyon	5 (31.3)	11 (68.8)	0.304

Tablo-6: Altta yatan hastalıklara göre MRSA taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması

Risk faktörleri	MRSA n (%)	MRSA olmayanlar n (%)	P değeri
DM	12 (9.3)	117 (90.7)	0.303
Kanser	1 (6.3)	15 (93.8)	0.870
KC hastalığı	-	6 (100)	0.489
HBV varlığı	1 (5.6)	17 (94.4)	0.772
HCV varlığı	2 (2.9)	66 (97.1)	0.135
KOAH	5 (31.3)	11 (68.8)	<0.001
Kalp yetmezliği	1 (2.2)	44 (97.8)	0.169
Hipertansiyon	24 (9.4)	231 (90.6)	0.054
KDH	3 (25)	12 (80)	0.054
Transplantasyon	1 (6.3)	15 (93.8)	0.870

Hastalarda immun baskılayıcı ilaç ve antibiyotik kullanımı, cerrahi, travma ve hastanede yatış öyküsü incelendiğinde, bu faktörler arasında sadece hastanede yatış öyküsü ile *S. aureus* taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo-7). MRSA taşıyıcısı olanlarda ise, son altı ay içinde antibiyotik kullanımının ve hastanede yatış öyküsünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (Tablo-8).

Tablo-7: *S. aureus* burun taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktörleri	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. aureus</i> olmayanlar n (%)	P değeri
İB ilaç kullanımı	3 (33.3)	6 (66.7)	0.804
Cerrahi öyküsü	119 (43.4)	155 (56.6)	0.857
Travma öyküsü	15 (44.1)	19 (55.9)	0.967
Antibiyotik kullanımı	68 (48.9)	71 (51.1)	0.144
Hastanede yatış	90 (52.9)	80 (47.1)	0.003

Tablo-8: MRSA burun taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktörleri	MRSA n (%)	MRSA olmayanlar n(%)	P değeri
İB ilaç kullanımı	1 (11.1)	8 (88.9)	0.838
Cerrahi öyküsü	18 (6.6)	256 (93.4)	0.471
Travma öyküsü	3 (8.8)	31 (91.2)	0.722
Antibiyotik kullanımı	17 (12.2)	122 (87.8)	0.008
Hastanede yatış	23 (13.5)	147 (86.5)	<0.001

Hastaların son bir yıl içerisinde 112 (%24)'sinde ikinci basamak sağlık kuruluşunda, 45 (%9.7)'inde üçüncü, 13 (%2.8)'ünde hem ikinci hem üçüncü sağlık kuruluşunda yatış öyküsü vardı. Son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü olanlarda, *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı yüksek olarak bulundu (sırasıyla $p=0.014$, $p<0.001$) (Tablo-9, Tablo-10). Özellikle ikinci basamak sağlık kuruluşunda yatışı olan hastalarda *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı yüksek saptandı.

Tablo-9: *S. aureus* burun taşıyıcılığı ile hastanede yatış arasındaki ilişki

Hastanede yatış	<i>S. aureus</i> n(%)	<i>S. aureus</i> olmayanlar n(%)
İkinci basamakta yatış	63 (56.3)	49 (43.8)
Üçüncü basamakta yatış	21 (46.7)	24 (53.3)
İkinci ve üçüncü basamakta yatış	6 (46.2)	7 (53.8)
Yatış yok	114 (38.5)	182 (61.5)
Toplam	204 (43.8)	262 (56.2)

$p=0.014$

Tablo-10: MRSA burun taşıyıcılığı ile hastanede yatış arasındaki ilişki

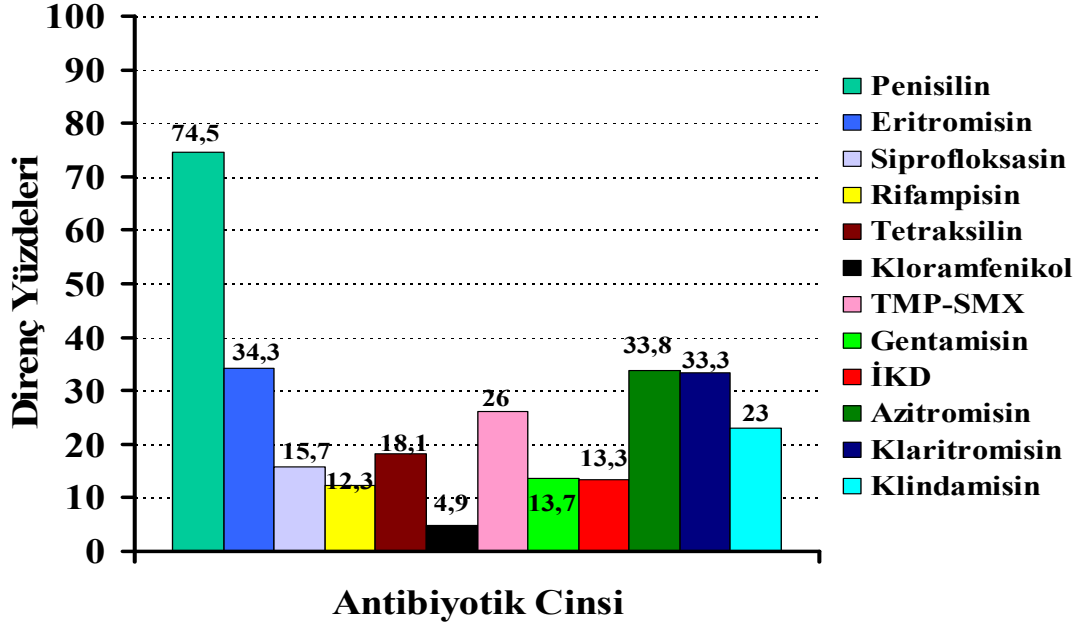
Hastanede yatış	MRSA n(%)	MRSA olmayanlar n(%)
İkinci basamakta yatış	18 (16.1)	94 (83.9)
Üçüncü basamakta yatış	3 (6.7)	42 (93.3)
İkinci ve üçüncü basamakta yatış	2 (15.4)	11 (84.6)
Yatış yok	11 (3.7)	285 (96.3)
Toplam	34 (7.3)	432 (92.7)

$p<0.001$

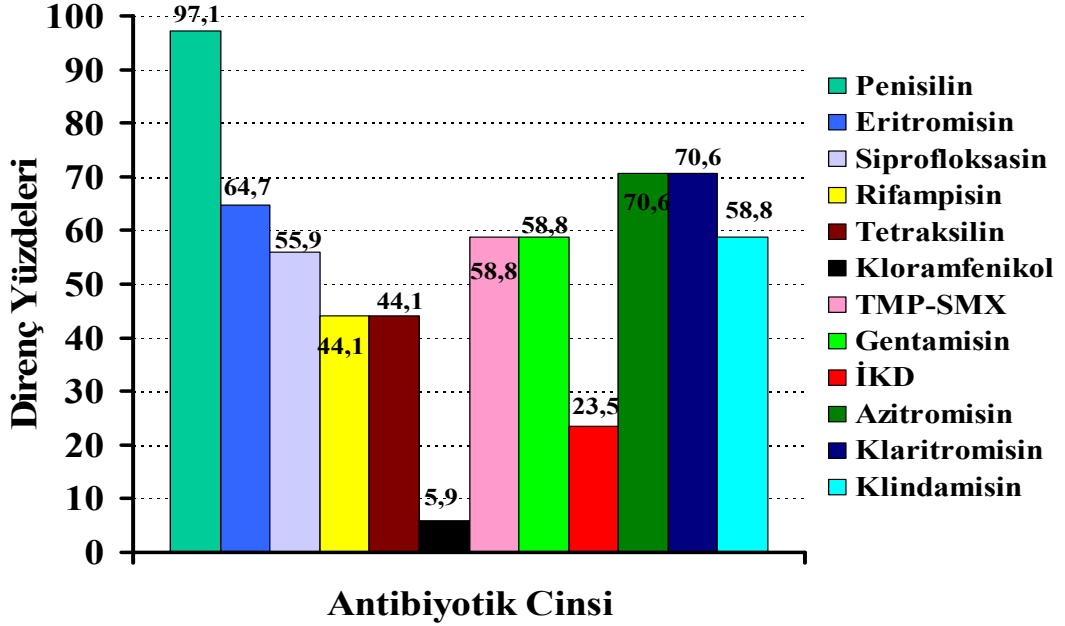
Tekli değişkenli analizde, *S. aureus* burun taşıyıcılığı için hastanede yatma öyküsü ve hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyaliz merkezleri anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Anlamlı bulunan bu risk faktörleri çoklu değişkenli analiz ile

değerlendirildi. İlçe devlet hastanelerinde diyalize girenlere göre merkez devlet hastanesinde diyalize girenlerde [OR:7.5, %95 güven aralığı (GA): 3.5-16.2, p<0.001], özel merkezlerde diyalize girenlere göre ilçe devlet hastanelerinde diyalize girenlerde (OR: 2.0, %95 GA: 1.1-3.6, p=0.016), hastanede yatma öyküsü olmayanlarda ikinci basamak sağlık kuruluşunda yatmaya göre (OR:1.9, %95 GA: 1.2-3.1, p=0.004) *S. aureus* burun taşıyıcılığı arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki saptandı. Tekli değişkenli analizde MRSA burun taşıyıcılığı için anlamlı bulunan risk faktörleri olan hastanede yatma öyküsü, KOAH, antibiyotik kullanımı çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildi. Hastanede yatma öyküsü (OR: 4.0, %95 GA: 1.8-9.0, p=0.001), KOAH (OR: 3.5, %95 GA: 1.0-11.8, P=0.045) ile MRSA burun taşıyıcılığı arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki saptandı.

Burun kültüründe izole edilen *S. aureus*'larda metisilin direnç oranı %16.7 olarak bulundu. Diğer antibiyotiklere olan direnç oranları incelendiğinde, *S. aureus*'ların %74.5'inde penisilin, %33.8'inde azitromisin, %33.3'ünde klaritromisin, %34.3'ünde eritromisin, %23'ünde klindamisin, %18.1'inde tetrasiklin, %15.7'sinde siprofloksasin, %26'sında TMP-SMX, %13.7'sinde gentamisin, %4.9'unda kloramfenikol, %12.3'ünde rifampisin, %13.3'ünde indüklenebilir klindamisin direnci görüldü. Vankomisin, linezolid ve tigesikline direnç saptanmadı (Şekil-4). Metisilin direnci saptanan *S. aureus*'ların diğer antibiyotiklere olan dirençleri değerlendirildi. *In vitro* olarak %97.1'inde penisilin, %64.7'sinde eritromisin, %44.1'inde tetrasiklin %55.9'unda siprofloksasin, %58.8'inde TMP-SMX, %58.8'inde gentamisin, %5.9'unda kloramfenikol, %44.1'inde rifampisin, %23.5'inde indüklenebilir klindamisin direnci görüldü. MRSA'ların tümünde vankomisin, linezolid, tigesiklin duyarlılığı vardı. Oksasilin dirençli tespit edilen MRSA'ların tümünde sefoksitin direnci de saptandı (Şekil-5).



Şekil-4: Burun kültüründe izole edilen *S. aureus*'ların antibiyotik direnç oranları



Şekil-5: Burun kültüründe izole edilen MRSA'ların antibiyotik direnç oranları

TARTIŞMA

İnsanlar için önemli bir patojen olan *S. aureus*, rektal, faringeal, aksiller, perineal, el ve burun gibi değişik vücut bölgelerinde taşıyıcılığa yol açabilmektedir. Burun taşıyıcılığında *S. aureus*, insanlara zarar vermeden kişilerin burun ön kısmında bulunmaktadır (9). *S. aureus* burun taşıyıcılığı, invaziv infeksiyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (9, 22, 31). Burun taşıyıcılığında 10^3 - 10^4 kadar mikroorganizma olabilmektedir (30). Dünyada iki milyar kişinin *S. aureus* taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (20). Bakteri, lokal tedaviyle burundan uzaklaştırıldığında çoğu taşıyıcılarda diğer vücut bölgelerinden de kaybolmaktadır. Aynı suşla tekrar kolonizasyon genellikle mümkün olmamaktadır. Bu durum lokal immün yanıtın varlığını göstermektedir (9).

Staphylococcus aureus infeksiyonları ve bunlardaki metisilin direnci, halen tüm dünyada önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu infeksiyonlar, hastanede kalış süresini uzatmakta, hasta morbidite ve mortalitesini artırmakta ve epidemilere yol açmaktadır. Aynı zamanda bu mikroorganizmanın, çoklu ilaç direnci sorunu, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ve tedavi maliyetlerinin yüksekliği tedavide de sorun oluşturmaktadır (9, 22, 80).

Genel olarak, MRSA infeksiyonları tüm dünyada artış göstermektedir. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi [*European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)*]'nde 2007 yılında 31 ülkeden bildirilen sonuçlar yayınlanmıştır. Buna göre, MRSA infeksiyon oranı %22 olarak tespit edilmiştir. MRSA infeksiyon oranı coğrafik olarak farklılıklar göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde %3'ün altında, Güney Avrupa ülkelerinde ise %50'lerin üzerinde oranlar rapor edilmiştir. Tüm Akdeniz ülkeleri, Romanya, İngiltere, İrlanda'da %25 ve üzerinde MRSA infeksiyon oranları görülmektedir. Bu raporda, Fransa, Türkiye ve Slovenya'da oranlarda azalma olduğu, Hollanda, Finlandiya, Danimarka'da artış görüldüğü bildirilmiştir. Japonya ve Hong Kong gibi batı Pasifik ülkelerinde %70'lerin üzerinde MRSA oranları görülmüştür (3, 81, 82). EARSS raporunda, Türkiye'de 2003'de %43 olan MRSA infeksiyon oranının 2007 yılında %34'e gerilediği bildirilmiştir; ancak bu raporda Türkiye'den sadece 14 hastanenin verileri

bulunmaktadır (81). Ülkemizde 2003-2007 yılları arasında yapılan başka çalışmalarda ise, hastane kökenli MRSA infeksiyon oranları %1.2-63.6 olarak bildirilmiştir (83-86). Bu konuyla ilgili 2002-2006 yılları arasındaki ülkemiz verilerinin incelendiği bir meta-analizde, stafilokok infeksiyonlarında metisilin direnç oranı %52.3 olarak bildirilmiştir (87).

Son yıllarda MRSA, toplumdan edinilmiş infeksiyonlarda da sorun oluşturmaya başlamıştır (38, 88). Avrupa'da genel olarak toplum kaynaklı MRSA sıklığı %0.03-%1.5 olarak bildirilirken, Avusturalya'da yapılan bir çalışmada ise %7.3, Pasifik Adalarında %24 oranında bildirilmiştir (89-91). Ülkemizde TK-MRSA infeksiyon oranları ise, yapılan çalışmalarda %9.1-35.4 olarak saptanmıştır (92-94).

Staphylococcus aureus ve MRSA burun taşıyıcılığı, insülin bağımlı DM, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında, alerji nedeni ile tedavi gören hastalarda, intravenöz ilaç kullanan ve tekrarlayan *S. aureus* deri infeksiyonu olan hastalarda sık görülmektedir (9, 22, 80). Burun taşıyıcılığı olanların %25-33'ünde *S. aureus*'a bağlı infeksiyon gelişmektedir. İnfeksiyonlar, sıklıkla burun taşıyıcılığında tespit edilen *S. aureus* suşları ile olmaktadır (16, 36). Burun taşıyıcılığının erken tespit edilmesi, infeksiyonların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (95).

Staphylococcus aureus burun taşıyıcılık oranı, çeşitli ülkelerde %16.4-38 olarak bildirilmiştir (6, 8, 96). Bu oran hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olup, son yıllardaki uluslararası verilerde, bu gruptaki burun *S. aureus* taşıyıcılık oranı %27.9-59.5 olarak belirtilmiştir (16, 23, 95, 97). Hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* burun taşıyıcılığı, bu çalışmalar arasında en yüksek olarak Danimarka'da tespit edilmiş olup, bu ülkede toplum kökenli *S. aureus* infeksiyon oranları %10-47 (98-100), hastane kaynaklı *S. aureus* infeksiyon oranları ise %17.5-57 (99-101) olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ülkede, MRSA infeksiyon oranları düşüktür (81).

Ülkemizde *S. aureus* infeksiyonları, %7.5-50 oranlarında görülmektedir (102-104). Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda *S. aureus* burun taşıyıcılık oranları ise, %22-67.5 olarak bildirilmiştir (105-107). *S. aureus* burun taşıyıcılık

oranı, Hatay’da en yüksek (107), İzmit’te (105) yapılan çalışmalarda ise en düşük elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı %43.8 olarak bulunmuştur.

Toplum kaynaklı MRSA burun taşıyıcılık oranı, çeşitli çalışmalarda %0.03-7.3 olarak bildirilmiştir (6-8). Bu oran hemodiyaliz hastalarında %2.36-15.3 olarak bulunmuştur (94, 96, 108, 109). MRSA burun taşıyıcılığı, en yüksek olarak Sırbistan’da saptanmıştır. Tayvan’da düşük olarak saptanan MRSA burun taşıyıcılık oranı hemodiyaliz hastalarında %2.36, toplumda %1.9-13.2 olarak raporlanmıştır (110-112). Ancak bu ülkedeki hastane kökenli MRSA infeksiyonları %26.3-86.7 ve toplum kökenli MRSA infeksiyonları %2.7-26 oranlarında bildirilmiştir (113-116). Çalışmamızda burun MRSA taşıyıcılığı, %7.3 oranında bulunmuştur.

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda burun taşıyıcılığından elde edilen *S. aureus* suşlarında %5-57.1 oranında metisilin direnci tespit edilmiştir (105, 107, 117). En yüksek oran Şencan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiş olup, bu oranın ülkemizdeki HK-MRSA infeksiyon oranlarıyla uyumlu olduğu belirtilmiştir (107). Başka bir çalışmada ise, burun taşıyıcılığında elde edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %5-8 olarak düşük saptanmıştır (105). Çalışmamızdaki metisilin direnci, %16.7 oranında bulunmuştur ve bu oranın, ülkemiz verilerinin ortalamasına göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, çoklu değişkenli analizde, *S. aureus* taşıyıcılığı için risk faktörleri incelendiğinde, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü olmayanlara göre, ikinci basamak sağlık kuruluşunda yatma öyküsü olanlarda *S. aureus* taşıyıcılığı daha yüksek oranda bulundu. Merkez devlet hastanesinde ve özel diyaliz merkezlerinde diyaliz tedavisi alanlarda, ilçe devlet hastanelerindeki diyaliz merkezlerinde diyaliz tedavisi alanlara göre, *S. aureus* burun taşıyıcılığı daha yüksek saptandı. Özel diyaliz merkezleri ve merkez devlet hastanesinde diyaliz tedavisi gören hasta sayısının fazla olmasının, *S. aureus* taşıyıcılık oranının yüksek bulunmasında etkili olabileceği düşünüldü. En düşük oran da üniversite hastanesi diyaliz merkezinde bulunmuştur ancak burada diyalize giren hasta sayısı çok azdır.

Çalışmamızda, burun MRSA taşıyıcılığı için risk faktörleri çoklu değişkenli analizde incelendiğinde, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü olmayanlara göre, ikinci basamak sağlık kuruluşunda yatma öyküsü olanlarda ve KOAH'ı bulunanlarda MRSA taşıyıcılığı daha yüksek bulundu.

Son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü, çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı için risk faktörü olarak gösterilmiştir (6, 8, 118-120). *S. aureus* suşları çevre koşullarına dayanıklı bir mikroorganizma olması nedeniyle hastane ortamında kolay kolonize olmakta ve hızla yayılmaktadır. Yüksek *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığının bulunduğu hastane personelinden veya kullanılan ortak aletlerle hastaneye yatışından kısa bir süre sonra bu *S. aureus* suşları ile hastaların burun ve çeşitli vücut bölgelerinde kolonizasyon oluşmaktadır. Bu kolonizasyonun devamı, taşıyıcılığa neden olmaktadır (9, 20, 78).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığı çalışmamızda olduğu gibi başka çalışmalarda da MRSA burun taşıyıcılığında risk faktörü olarak bulunmuştur (120-122). Bu sonuçta, KOAH'ı olan hastaların sık sık hastaneye yatması, sık antibiyotik kullanması ve intravenöz ve aerosol olarak immun baskılayıcı tedavi almalarının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Antibiyotik kullanımı, *S. aureus* ve/veya MRSA burun taşıyıcılığını artırmaktadır (8, 118, 120-122). Çalışmamızda tekli değişkenli analizde son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, MRSA burun taşıyıcılığı için risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0.008$). Antibiyotikler, insan normal florasındaki duyarlı mikroorganizma sayısını azaltarak ve dirençli mikroorganizma sayısını artırarak normal florayı değiştirmektedir. Aralıklı veya sürekli burun taşıyıcılığı bulunan kişilerin taşıyıcılık dönemlerinde aldıkları antibiyotik tedavileri ve aynı zamanda hastane ortamında antibiyotiklerle çevre kontaminasyonu, çoklu antibiyotik dirençli suşlarının oluşmasına neden olmaktadır (9). Antibiyotik etkisi MRSA'nın yayılma hızının artışına ve dirençli kökenlerin tüm dünyada yayılmasına katkıda bulunmaktadır (9). Hastane ortamında oluşan bu suş ile burun taşıyıcılığının oluşması ve hastanın taburculuğu ile kişiden kişiye geçiş yoluyla bu çoklu antibiyotik dirençli suşlar topluma yayılabilmektedir (6).

Evans ve arkadaşlarının hastaneye yatırılan yüksek riskli hastalarda MRSA taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmada, son altı ay içerisinde florokinolon, sefalosporin, karbapenem kullanımının MRSA burun taşıyıcılığını artırdığı gösterilmiştir (118). Çalışmamızda hastalar tarafından kullanılan antibiyotiklerin isimleri bilinmediği için antibiyotik türlerinin taşıyıcılık üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Yoğun bakım üniteleri, MRSA infeksiyonlarının sık görüldüğü birimlerdir. Dolayısıyla bu ünitelere yatan hastalarda yatıştan kısa bir süre sonra burunda MRSA taşıyıcılığı meydana gelmektedir (84, 123). Ancak çalışmamızda, hastaların yoğun bakım ünitesinde kalmasının, hem *S. aureus* hem de MRSA burun taşıyıcılığını etkilemediği görülmüştür ($p>0.05$). Oztoprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda burun MRSA taşıyıcılığı %23.7 olarak yüksek oranda saptanmıştır (84). Aynı zamanda bu çalışmada MRSA burun taşıyıcılığının MRSA infeksiyonunu önemli oranda artırdığı da gösterilmiştir.

Hastanede çalışmak *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığını artırmaktadır. Sağlık personeline yapılan bir araştırmada *S. aureus* burun taşıyıcılığı, ameliyathane, laboratuvar, poliklinik, servis, yoğun bakım ünitesinde çalışan yardımcı sağlık personeline doktorlar ve hemşirelere oranla daha yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastalar arasında sadece iki hasta hastanede çalışmakta olduğu için bu risk faktörü değerlendirilemedi.

Cinsiyetin de bazı çalışmalarda MRSA burun taşıyıcılığını etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, erkeklerde MRSA burun taşıyıcılık oranı daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde burun MRSA taşıyıcılığının daha yüksek olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (6, 119). Zer ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında MRSA burun taşıyıcılığını araştırdıkları bir çalışmada, kolonizasyonu etkileyen risk faktörü olarak erkek cinsiyet anlamlı bulunmuştur (119). Başka bir çalışmada ise, MRSA burun taşıyıcılık oranının kadın cinsiyette daha yüksek olduğu görülmüştür (124).

Önceden geçirilen MRSA infeksiyonu, MRSA burun taşıyıcılığı için risk oluşturmaktadır (20). Çalışmamızda MRSA infeksiyon öyküsü araştırıldı ancak hastalarımızda MRSA infeksiyon öyküsüne rastlanmamıştır. Skiest ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada TK-MRSA ile infekte olan hastaların %24'ünde öncesinde MRSA infeksiyon öyküsü olduğu gösterilmiştir (125).

Hemodiyaliz hastalarında diyalize girme sıklığı arttıkça hastanede bulunma süreleri artmaktadır. Hemodiyalize girme sıklığının MRSA burun taşıyıcılığı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, haftalık diyaliz sayısı fazla olan hastalarda MRSA burun taşıyıcılık oranı haftalık diyaliz sayısı daha az olanlara göre yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (110). Haftalık diyaliz sayısı risk faktörü olarak çalışmamızda da araştırıldı ancak çalışmamıza dahil edilen hastalardan iki hasta dışında tüm hastalar haftada üç kez diyalize girmekte idi.

İnsan immün yetmezlik virüsü [*human immunodeficiency virus* (HIV)] infeksiyonunun varlığı hem *S. aureus* hem de MRSA taşıyıcılığını artırmaktadır. Homoseksüel ilişki, intravenöz ilaç kullanımı, bu hastalığın, kronik bir hastalık olmasından dolayı sık hastaneye başvuru, bu artışın nedenleri olarak gösterilmektedir (9). Bizim çalışmamızdaki hastalarda HIV pozitifliğine rastlanmamıştır.

Huzurevinde kalmak, *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı oranını artırabilmektedir. Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, huzurevinde kalan kişilerle evde kalan kişilerde *S. aureus* burun taşıyıcılığı benzer bulunmuştur. Ancak huzurevinde kalanlarda MRSA oranı evde kalanlara göre çok daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı zamanda evde kalanlarda tespit edilen *S. aureus*'un antibiyotiklere direnci daha düşük bulunmuştur (126).

Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığını, hasta yaşı da etkileyebilmektedir. Toplumda ve sağlık bakımı ile ilişkisi olan kişilerde yapılan bir çalışmada, burun *S. aureus* taşıyıcılığı, 20 yaş altında ve 71-80 yaşları arasında daha yüksek olarak saptanmıştır (120). Benzer olarak, Saxena ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, *S. aureus* burun taşıyıcılığı en yüksek olarak 75-84 yaş

grubunda %85.7 oranında bulunmuştur (127). Aynı araştırmacıların yaptığı başka çalışmalarda da *S. aureus* burun taşıyıcılığı yaşlı hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur (128, 129). Resić ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da burun *S. aureus* taşıyıcılığında en yüksek oranın, 55-64 yaş grubunda ve en düşük oranın da 25-34 yaş grubunda olduğu gösterilmiştir (109). Yaşlı grupta burun taşıyıcılık oranının yüksek olmasının nedeni olarak, bu kişilerde kronik hastalıkların varlığı ve bu nedenle sık hastaneye başvuruların olması, antibiyotik kullanımının artması olarak gösterilmektedir (121). Bazı çalışmalarda ise *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı genç yaş grubunda daha yüksek bulunmuştur (96, 128). Bizim çalışmamızda ise, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, diğer çalışmalardan farklı olarak *S. aureus* taşıyıcılık oranı en yüksek olarak %52.8 oranında 30-44 yaş grubunda bulunmuştur.

Hemodiyalize girme süresi de *S. aureus* burun taşıyıcılığını etkileyebilmektedir. Duran ve arkadaşları tarafından diyalize girme süresi, *S. aureus* taşıyıcılığı olanlarda 38.4+/-24.3 ay, taşıyıcı olmayanlarda 27.3+/-18.5 ay olarak bulunmuş ve diyalize girme süresinin uzun olmasının bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (130). Çalışmamızda *S. aureus* burun taşıyıcılığı 6 ay ve daha kısa süredir diyalize girenlerde daha fazla görülmüştür ancak diyalize girme süresi ile *S. aureus* burun taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu gruplarda taşıyıcılığın yüksek olmasının nedeninin, böbrek yetmezliğinin ilk tanısı sırasında, hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde yatışın sık olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nikotinin gram pozitif bakterilerin büyümesi üzerine inhibisyon etkisi ile, burun *S. aureus* taşıyıcılığını azalttığı düşünülmektedir (131). Çocuk ve gençlerin seçildiği bir çalışmada *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı aktif olarak sigara içenlerde düşük, pasif sigara içicilerde ise daha yüksek olarak tespit edilmiştir (132). Ancak başka çalışmalarda, sigara içme ve sigaralı ortamda bulunmanın *S. aureus* burun taşıyıcılık oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (133, 134). Bizim çalışmamızda ise hiç sigara içmemiş hastalarda daha yüksek oranda taşıyıcılık tespit edilmiştir; ancak sigara içicileriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyabetes mellitus, *S. aureus* burun taşıyıcılığı için önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Diyabetik hastalar, kan şekeri ve diyabet komplikasyonlarının takibi için sık hastaneye başvuran ve hastane ortamında uzun zaman geçiren hastalardır. Taşıyıcılık oranlarının hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde yüksek oranlara ulaşmasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (106). Saxena ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* burun taşıyıcılık oranını araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, diyabetik olmayan ve 65 yaş altındaki hastalara göre yaşlı ve diyabetik hastalarda burun taşıyıcılık oranını daha yüksek bulmuşlardır (129). Hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada da diyabetik hastalarda MRSA burun taşıyıcılık oranı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek oranda saptanmıştır (107). Almanya’da bakımevlerinde yapılan bir çalışmada *S. aureus* burun taşıyıcılığı için diyabetes mellitusun bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (136).

Hipertansiyonun *S. aureus* burun taşıyıcılığı için bir risk faktörü olduğu bir çalışmada bulunmuştur (122). Çalışmamızda hipertansiyonu risk faktörü olasılığı nedeniyle araştırdık; ancak hem *S. aureus* ve hem de MRSA burun taşıyıcılıkları üzerine bu hastalığın risk faktörü olarak bir etkisinin olmadığını gösterdik ($p>0.05$).

Kronik hepatit B infeksiyonunun *S. aureus* burun taşıyıcılıklarında risk faktörü olabileceği düşünülerek ülkemizde yapılan bir çalışmada, *S. aureus* burun taşıyıcılığı ile kronik hepatit B infeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır (135). Skiest ve arkadaşları viral hepatitler de dahil olmak üzere karaciğer hastalıklarının, stafilokok infeksiyonların gelişimine etkilerini araştırdıkları çalışmada bu hastalıkları anlamlı risk faktörü olarak bulmamışlardır (125). Çalışmamızda da benzer olarak HBV, HCV ve karaciğer hastalıklarının burun taşıyıcılığı üzerine etkisinin olmadığını gösterdik ($p>0.05$).

Kateter üzerinde *S. aureus* kolonizasyonunun oluşmasının burun taşıyıcılığına etkisi olabilmektedir. *S. aureus* burun taşıyıcılığı hemodiyaliz hastalarında vasküler alet ilişkili sepsis gelişiminde önemli rol oynamaktadır (127). Jean ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzun süreli tünelli kateter uygulanan hastalarda *S. aureus*

burun taşıyıcılığı yüksek oranda saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda ise, kateter varlığı ile *S. aureus* taşıyıcılığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Transplantasyon, cerrahi işlem ve immun baskılayıcı tedavi *S. aureus* burun taşıyıcılığında risk oluşturabilmektedir. Burun taşıyıcılığı kardiyak cerrahi sonrası sternal yara yeri infeksiyonu açısından önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Mortalite oranının da burun taşıyıcılarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (74). *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı renal transplantasyon uygulananların %10.6, kontrol grubunun %29.9'unda tespit edilmiştir (137). Bizim çalışmamızda 11 hastanın renal transplantasyon öyküsü olup bu hastaların %31.2'sinde *S. aureus*, %6.3'ünde MRSA burun taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Ancak renal transplantasyon uygulanmayan hastalarla anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda aynı zamanda immun baskılayıcı tedavi ve cerrahi işlemlerin de *S. aureus* taşıyıcılık oranını etkilemediği görüldü ($p>0.05$).

Metisilin dirençli *S. aureus* suşlarındaki çoklu ilaç direnci, önemli bir sorun oluşturmaktadır. Çoklu ilaç direnci, özellikle hastane kaynaklı MRSA suşlarında daha sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda hastane kaynaklı MRSA infeksiyonlarında antibiyotik direnç oranları, klindamisine %28.6-72, eritromisine %81-85.7, siprofloksasine %68-81.1, rifampisine %42.8-70.2, TMP-SMX'e %63-71.4, gentamisine %42.8-84.5, tetrasikline %57-85.7 olarak bulunmuştur ve indüklenebilir klindamisin direnç oranı %8-20.4 olarak bildirilmiştir (138-142).

Toplum kaynaklı MRSA infeksiyonlarında ise, antibiyotik direnç oranları siprofloksasine %36-58, klindamisine %8.3-54, eritromisine %16.7-71, gentamisine %45-52, TMP-SMX'e %0-4.45, tetrasikline %0-8.3 olarak tespit edilmiştir ve indüklenebilir klindamisin direnci %7.1-24.4 olarak bulunmuştur (93, 106, 143-145). Kuehnert ve arkadaşlarının toplumda yaptıkları çalışmada vankomisin ve TMP-SMX'e direnç saptamamışlardır (124). Okul öncesi sağlıklı çocuklarda yapılan bir araştırmada elde edilen tüm suşların vankomisin, gentamisin, TMP-SMX, rifampisin ve mupirosine duyarlı olduğu belirtilmiştir (145).

Çalışmamızdaki MRSA suşlarında ise %64.7'sinde eritromisin, %44.1'inde tetrasiklin, %55.9'unda siprofloksasin, %58.8'inde TMP-SMX, %58.8'inde gentamisin, %5.9'unda kloramfenikol, % 44.1'inde rifampisin ve %23.5'inde indüklenebilir klindamisin direnci saptandı.

Bu sonuçların hastane kaynaklı MRSA suşlarına göre daha duyarlı, toplum kaynaklı MRSA suşlarına göre daha dirençli olduğu görüldü. Hemodiyaliz hastalarının sık sık hastaneye yatması ve sağlık kurumlarına sık başvurması nedeniyle, bazı hastalarda MRSA burun taşıyıcılığının hastaneden kaynaklanabileceği düşünüldü. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, bizim sonuçlarımızdan daha yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda klindamisine %23-48, gentamisine %47.6-76, eritromisine %53-85.7, siprofloksasine %51-71, TMP-SMX'e %35-88, rifampisine %19-64 oranlarında direnç bulunmuştur (17, 107, 130).

Hemodiyaliz hastalarında gelişebilecek infeksiyonlarda ampirik tedavi seçiminde MRSA burun taşıyıcılığı ve çoklu antibiyotik direncinin dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca bu risk grubunda kabul edilen hemodiyaliz hastalarında dirençli bakterilerle kolonizasyonun ortadan kaldırılması düşünülmelidir.

Son yıllarda MRSA suşlarında glikopeptidlere direnç saptanmıştır. Çalışmamızda vankomisin, linezolid ve tigesiklin direncine rastlanmamıştır. Bu da toplumumuzda halen MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlerin güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir. Son bir yıl içinde hastaneye yatış ve son altı ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan, KOAH'ı bulunan ve ikinci basamak devlet hastanelerinde ve özel diyaliz merkezlerinde diyalize giren bölgemizdeki diyaliz hastalarında, stafilokokal infeksiyonu düşünüldüğünde ampirik tedavide glikopeptid kullanımının uygun olacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı ülkemiz verileriyle uyumlu bulunurken, bu infeksiyonlardaki metisilin direnci ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda çoklu değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak; *S. aureus* burun taşıyıcılığı için hemodiyaliz tedavisi alınan kurumlar ile son bir yıl

içinde hastanede yatma öyküsünün olması ve MRSA burun taşıyıcılığı için son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsünün olması ve KOAH varlığı saptanmıştır. Bu hasta grubunda *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı oranının ve risk faktörlerinin bilinmesi, bu hastalarda gelişen infeksiyonların tedavi ve önlenmesinde katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

SONUÇLAR

. Sunulan araştırmada; Denizli'deki hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* burun taşıyıcılık oranı %43.8 ve bu suşlarda metisilin direnci %16.7 oranında saptandı. Bu hasta grubunda MRSA burun taşıyıcılığı %7.3 oranında bulundu.

. Yaş, cinsiyet, meslek, huzurevinde kalma, kateter varlığı, hemodiyalize girme süresi, cerrahi ve travma öyküsü, transplantasyon, HBV, HCV varlığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara ve alkol kullanımı, DM, kanser anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

. Tekli ve çoklu değişkenli analizde *S. aureus* burun taşıyıcılığı için hemodiyaliz tedavisi alınan kurumlar ile son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsünün olması anlamlı risk faktörü olarak bulundu.

. Tekli değişkenli analizde MRSA burun taşıyıcılığı, için son bir yıl içerisinde hastanede yatma öyküsü, son altı ay içerisinde antibiyotik kullanma ve KOAH varlığı anlamlı risk faktörü olarak bulundu. Çoklu değişkenli analizde ise, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü ve KOAH varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

. *Staphylococcus. aureus* suşlarında vankomisin, linezolid, tigesiklin direncine rastlanmadı.

ÖZET

Özlem Köseoğlu, Denizli bölgesi'ndeki hemodiyaliz hastalarında metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunun araştırılması, risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Hemodiyaliz hastalarında infeksiyon etkeni olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sık görülmektedir. MRSA burun taşıyıcılığının infeksiyon gelişiminde önemli rol oynaması, bu hasta grubunda MRSA burun taşıyıcılığının araştırılmasını gerektirmektedir. Bu çalışmada bölgemizdeki hemodiyaliz merkezlerinde tedavi alan 466 hastada MRSA burun taşıyıcılık oranları değerlendirildi. Burun *S. aureus* taşıyıcılığı %43.8 oranında ve bu suşlarda metisilin direnci %16.7 oranında saptandı. Tüm hemodiyaliz hastaları içinde burun MRSA taşıyıcılık oranı %7.3 olarak bulundu. Tekli değişkenli analizde, *S. aureus* burun taşıyıcılığı için hastanede yatma öyküsü ve hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyaliz merkezleri anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Bu faktörler, çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, ilçe devlet hastanelerinde diyalize girenlere göre merkez devlet hastanesinde diyalize girenlerde [OR:7.5, %95 güven aralığı (GA): 3.5-16.2, $p<0.001$], özel merkezlerde diyalize girenlere göre ilçe devlet hastanelerinde diyalize girenlerde (OR: 2.0, %95 GA: 1.1-3.6, $p=0.016$), hastanede yatma öyküsü olmayanlara göre ikinci basamak sağlık kuruluşunda yatanlarda (OR:1.9, %95 GA: 1.2-3.1, $p=0.004$) *S. aureus* burun taşıyıcılığı daha yüksek ve bağımsız bir ilişki saptandı. Tekli değişkenli analizde MRSA burun taşıyıcılığı için, hastanede yatma öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve antibiyotik kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak tespit edildi. Bu faktörler çoklu değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, hastanede yatma öyküsü (OR: 4.0, %95 GA: 1.8-9.0, $p=0.001$), KOA (OR: 3.5, %95 GA: 1.0-11.8, $P=0.045$) ile MRSA burun taşıyıcılığı arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında burun taşıyıcılık oranı ülkemiz verileriyle uyumlu bulunurken, bu infeksiyonlardaki metisilin direnci ise daha düşük bulundu. Bu hasta grubunda *S. aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığı oranının ve risk faktörlerinin bilinmesi, bu hastalarda gelişen infeksiyonların tedavi ve önlenmesinde katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, kolonizasyon, burun taşıyıcılığı, hemodiyaliz

SUMMARY

Özlem Köseoğlu, Evaluation of the risk factors and prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in hemodialysis patients at Denizli.

Methicillin resistance *S. aureus* (MRSA) seen frequently among hemodialysis patients as cause of infection. Because of important MRSA role in infection evaluation requires MRSA nasal carriage research. In this study, 466 patients treated at Denizli region hemodialysis centers, nasal carriage ratios were evaluated. Nasal MRSA carriage ratio was determined as % 43,8 and methicillin resistance was determined as %16.7 at this strains. Nasal MRSA carriage ratio was determined as %7.3. Hospitalization and treated at hemodialysis centers were determined significant risk factors for *S. aureus* nasal carriages by monovariate analyse. When this factors were evaluated by multivariate analyse, more significant and independent relations were detected, within whose treated at central general hospital dialysis center than treated at district general hospital dialysis center (OR: 7.5, %95 CI:3.5-16.2, $p<0.001$), within whose treated at district general hospital dialysis center than treated at private dialysis center (OR: 2.0, %95 CI: 1.1-3.6, $p=0.016$) and within patients who has non-hospitalization than has hospitalization at secondary care (OR:1.9, %95 CI: 1.2-3.1, $p=0.004$). Hospitalization, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and antibiotic usage for MRSA nasal carriage were detected significant risk factors by monovariate analyse. When this factors were evaluated by multivariate analyse, COPD (OR: 3.5, %95 CI: 1.0-11.8, $P=0.045$) and hospitalization (OR: 4.0, %95 CI: 1.8-9.0, $p=0.001$) were detected significant and independent risk factors for MRSA nasal carriage.

As a result; *S. aureus* nasal carriage ratio was found similar to our country ratio but methicillin resistant was found lower than similar studies. In this study ,by multivariate analyse, last 1 year hospitalization and hemodializ centers were determined as independent risk factors for *S. aureus* nasal carriage, last 1 year hospitalization and COPD were also determined as independent risk factors for MRSA nasal carriage. Our opinion; determination of *S. aureus* and MRSA nasal carriage ratios and risk factors contribute to infection prevention and treatment of this patient group.

Key words: Methicillin resistant Staphylococcus aureus, colonization, nasal carriage, hemodialysis

KAYNAKLAR

1. Sheagren JN, Schaberg DR. Staphylococci. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infections Diseases. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006: 1585-1591.
2. Dündar V, Dündar DÖ. In: Wilke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 3.baskı. 2008: 2065-2077.
3. Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia 2005: 2321-51.
4. Çetinkaya Şardan Y. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4: 205-217.
5. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001;7: 178-82.
6. Kenner J, O'Connor T, Piantanida N, Fishbain J, Eberly B, Viscount H, et al. Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24: 439-444.
7. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. J Hosp Infect 2004;56: 321-325.
8. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrel BJ. Risk factors for colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: Emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis 2005;41: 159-66.

9. Kluytmans J, van Belkum A, Verburgh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997;10: 505-520.
10. Peacock S. *Staphylococcus aureus*. In: Gillespie SH, Hawkey PM, editors. Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2nd edition England 2006: 73-98.
11. Verhoef J, Fluit AC, Schmitz FJ. Staphylococci and other *Micrococcaceae*. In: Cohen J, Powderly WG, editors. Infectious Diseases. 2nd edition. Toronto 2004: 2119-2132.
12. Bannerman TL. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase positive cocci that grow aerobically. In: Murray RP, Baron JE, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. Vol 1, 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology 2003; 129-139.
13. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. Dördüncü Baskı. İzmir 2004: 495-523.
14. Kloos WE, Bannerman TL.: *Staphylococcus* and *Micrococcus*. Murray RP, Baron JE, Pfaller MA, Tenover, Yolken RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition. American Society for Microbiology, Washington D.C.1995; 282-98.
15. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Fifth edition, Chapter 11 Lippincott, USA. 1997; 539-576.
16. Zimakoff J, Bangsgaard Pedersen F, Bergen L, Baagø-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, et al. *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo-and peritoneal-dialysis centres in Denmark. The Danish Study Group of Peritonitis in Dialysis (DASPID). J Hosp Infect 1996;33: 289-300.

17. Saxena S, Singh K, Talwar V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in community in the East Delhi area. *Jpn J Infect Dis* 2003;56: 54-56.
18. Ozaki K, Takano M, Higuchi W, Takano T, Yabe S, Nitahara Y, et al. Genotypes, intrafamilial transmission, and virulence potential of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from children in the community. *J Infect Chemother* 2009;15: 84-91.
19. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and semiquantitative characterization of nasal and skin methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207: 51-55.
20. Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152: 191-202.
21. Kluytmans JA, Wertheim HF. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection* 2005;33: 3-8.
22. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Leeuwen WV, Belkum AV, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 751-62.
23. Etoh V, Gadou D, Tia H, Gnonsahe D. Epidemiology and prevention of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients and staff at the Cocody Hemodialysis Center in Abidjan, Ivory Coast. *Med Trop (Mars)* 2003; 63: 590-2.
24. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36: 131-139.

25. Henderson DK. Managing methicillin-resistant staphylococci: A paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am J Med* 2006;119: 45-52.
26. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46: 350-359.
27. Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha M. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis* 2000;182: 359-362.
28. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, Manierski C, Singh A, Vager D, et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol* 2007;45: 1705-1711.
29. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998;178: 577-580.
30. Boyce JM. Epidemiology and prevention of nosocomial infections. In: Crossley KB, Archer GL editors: *The Staphylococci in Human Disease*. New York, Churchill Livingstone 1997; 309-329.
31. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population based study of the epidemiology of the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187: 1452-59.
32. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001;344: 11-6.
33. Chow JW, Yu VL. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Arch Intern Med* 1989;149: 1258-62.

34. Koziol-Montewka M, Szczepanik A, Baranowicz I, Jo'z'wiak L, Ksia'z'ekb A, Kaczor D. The investigation of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci nasal carriage among patients undergoing haemodialysis. *Microbiological Research* 2006;161: 281-287.
35. Turner K, Uttley L, Scrimgeour A. Natural history of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its relationship to exit site infection. *Perit Dial Int* 1998;18: 271-273.
36. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114: 107-112.
37. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994;19: 1123-1128.
38. Kluytmans-VandenBergh MFQ, Kluytmans JW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 9-15.
39. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005;40: 100-7.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*- Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48: 707-710.
41. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Eng J Med* 1998;339: 520-532.

42. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352: 1445-53.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in correctional facilities-Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52: 992-6.
44. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med* 2005;353: 1245-51.
45. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113: 1735-40.
46. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 701-6.
47. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40: 1785-91.
48. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006;43: 953-60.
49. Aygen B, Alp E. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*: Tedavi. In: Ünal S, editors. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008: 22-31.

50. Palavecino E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Lab Med 2004;24: 403-418.
51. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Hasta refakatçilerinin ve ziyaretçilerinin el ve burunlarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. Cerrahpaşa J Med 2002;33: 97-103.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51: 565-7.
53. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003;111: 1265-73.
54. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 182-92.
55. Paulsen IT, Firth N, Skurray RA. Resistance to antimicrobial agents other than β -lactams. In: The Staphilococci in Human Disease. Crossley KB, Archer GL editors. NewYork: Churchill Livingston Inc, 1997; 175-212.
56. Mitchel BA, Brown MH, Skurray RA. QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: comperative analysis of resistance to diamines, biguanides, and buanylhydrazones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42: 475-477.
57. Johnson LB, Saravolatz LD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Current Epidemiology and Management Issues. Infect Med 2005;22 : 16-20.
58. Desen A, Di Guilmi AM, Vernet T, Dideberg O. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in gram positive pathogens. Current Drug Targets-Infectious Disorders 2001;1: 63-77.

59. Woodford N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of gram positive cocci. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 2-21.
60. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000;406: 775-81.
61. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, Lew DP, Hooper DC. Induction of fibronectin binding proteins and increased adhesion of quinolone resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1428-1437.
62. Sürücüoğlu S. Gram pozitif bakterilerde direncin moleküler temelleri. In: Yüce A, Çakır N. *Hastane İnfeksiyonları*. 2.baskı, İzmir: Güven Kitabevi 2009: 117-125.
63. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64: 191-201.
64. Moore IF, Hughes DW, Wright GD. Tigecycline is modified by the flavin dependent monooxygenase TetX. *Biochemistry* 2005;44: 11829-35.
65. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci: Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 813-849.
66. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348: 1342-1347.
67. Hurdle JG, O'Neill AJ, Mody L, Chopra I, Bradley SF. In vivo transfer of high-level mupirocin resistance from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-resistant

Staphylococcus aureus associated with failure of mupirocin prophylaxis. J Antimicrob Chemother 2005;56: 1166-8.

68. Ulusoy S, Arda B. Dirençli stafilokok infeksiyonları ve sağaltımı. In: Yüce A, Çakır N. Hastane İnfeksiyonları. 2.baskı, İzmir: Güven Kitabevi 2009: 125-138.

69. Eliopoulos GM. Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant *Staphylococcus aureus* and enterococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24: 826-31.

70. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. Am Fam Physician. 2005;72: 2474-81.

71. Pittet D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. Lancet Infectious Disease 2001;April: 9-20.

72. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003;290: 2976-2984.

73. Muller A, Talon D, Potier A, Belle E, Cappelier G, Bertrand X. Use of intranasal mupirocin to prevent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection in intensive care units. Crit Care 2005;9: 246-50.

74. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J Infect Dis. 1995;171: 216-219.

75. Boelaert JR, De Baere YA, Geernaert MA, Godard CA, Van Landuyt HW. The use of nasal mupirocin ointment to prevent *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients: an analysis of cost-effectiveness. J Hosp Infect 1991;19: 41-6.

76. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8: 235-9.
77. Boelaert JR, DeSmedt RA, De Baere YA, Godard CA, Matthys EG, Schurgers ML, et al. The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *S. aureus* infections in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4: 278-281.
78. Naz H, Çevik FÇ, Aykın N. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi personelinde burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *ANKEM Derg* 2006;20: 141-144.
79. Fawley WN, Parnell P, Hall J, Wilcox MH. Surveillance for mupirocin resistance following introduction of routine peri-operative prophylaxis with nasal mupirocin. *J Hosp Infect* 2006;62: 327-32.
80. Chiang FY, Climo M. *Staphylococcus aureus* carriage and health care-acquired infection. *Curr Infect Dis* 2002;4: 498-504.
81. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007.
82. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of Infections Due to *Staphylococcus species*: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32: 114-32.
83. Turgut H, Saçar S, Sungurtekin H, Toprak S, Asan A, Tefçi F ve ark. Nozokomiyal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Nobel Med* 2005;1: 7-10.

84. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS ve ark. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Am J Infect Control 2006;34: 1-5.
85. Savas L, Onlen Y, Duran N, Savas N. Causes of nosocomial pneumonia and evaluation of risk factors in a university hospital in Turkey. Saudi Med J 2007;28: 114-20.
86. Altıparmak MR, G ng r K, Pamuk GE, Pamuk ON, Ozgen  R, Ozt rk R. Temporary catheter infections in hemodialysis patients: results from a single center in Turkey. Acta Clin Belg 2003;58: 345-9.
87. Coşkuner SA,  zgen  O, Wilke A, Avcı M, Bi er K , Bozca B ve ark. Stafilokoklarda metisilin direncinin araştırıldığı  alışmaların meta analiz sonu ları. XIII. T rk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2007 Antalya (P13-042).
88. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bakteremias from 1980 to 1993: Impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 1996;23: 255-259.
89. Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytik inen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. Emerg Infect Dis 2004;10: 1627-1634.
90. Nimmo GR, Coombs GW, Pearson JC, O'Brien FG, Christiansen KJ, Turnidge JD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Australian community: an evolving epidemic. MJA 2006;184: 384-388.
91. Weber JT. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005;41: 269-272.

92. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9: 1038-1044.
93. Durmaz B, Durmaz R, Sahin K. Methicillin-resistance among Turkish isolates of *Staphylococcus aureus* strains from nosocomial and community infections and their resistance patterns using various antimicrobial agents. *J Hosp Infect* 1997;37: 325-9.
94. Aygen B, Yörük A, Yildiz O, Alp E, Kocagöz S, Sümerkan B, et al. Bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* in a university hospital in Turkey: clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *Clin Microbiol Infect* 2004;10: 309-14.
95. Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiffh H. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients. *Eur J Med Res* 2007;12: 284-8.
96. Munckhof WJ, Nimmo GR, Schooneveldt JM, Schlebusch S, Stephens AJ, Williams G, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, including community associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults. *Clin Microbiol Infect* 2009;15: 149-155.
97. Bogut A, Koziół-Montewka M, Baranowicz I, Józwiak L, Ksiazek A, Al-Doori Z, et al. Characterisation of *Staphylococcus aureus* nasal and skin carriage among patients undergoing hemodialysis treatment. *New Microbiol* 2007;30: 149-54.
98. Pedersen G, Schönheyder HC, Steffensen FH, Sørensen HT. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999;43: 119-26.
99. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult

Staphylococcus aureus bacteraemia between 1981 and 2000. Clin Microbiol Infect 2007;13: 257-63.

100. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med 2002;162: 25-32.

101. Schönheyder HC. Two thousands seven hundred and thirty nine episodes of bacteremia in the county of Northern Jutland 1996-1998. Presentation of a regional clinical database Ugeskr Laeger 2000;162: 2886-91.

102. Ozturk CE, Ozdemir I, Yavuz T, Kaya D, Behcet M. Etiologic agents of cervicovaginitis in Turkish women. Saudi Med J 2006;27: 1503-7.

103. Surucuoglu S, Gazi H, Kurutepe S, Ozkutuk N, Ozbakkaloglu B. Bacteriology of surgical wound infections in a tertiary care hospital in Turkey. East Afr Med J 2005;82: 331-6.

104. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Tuncer O, Kesli R, Berktas M. Distribution, optimum detection time and antimicrobial susceptibility rates of the microorganisms isolated from blood cultures over a 4-year time period in a Turkish university hospital and a review of the international literature. J Int Med Res 2008;36: 1261-72.

105. Mutlu B, Bilen N, Tansel Ö, Bayramgürler D, Coşkuncan F, Vahapoğlu H: Hemodiyaliz ünitesi hastaları ve personelinde burunda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu araştırılması. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 6-10 Ekim 1997, Antalya. Kongre Program ve Özet Kitabı:779.

106. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Gülcan E. Diabetes mellituslu hastalarda burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığını etkileyen faktörler. ANKEM Derg 2004;18: 19-23.

107. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17: 31-34.
108. Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005;43: 132-139.
109. Resić H, Corić A, Dedeić-Ljubović A, Hukić M, Avdić E, Kukavica N. Prevalence of MRSA infections in patients on hemodialysis. *Med Pregl* 2007;60: 97-100.
110. Lo WT, Lin WJ, Tseng MH, Lu JJ, Lee SY, Chu ML, et al. Nasal carriage of a single clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among kindergarten attendees in northern Taiwan. *BMC Infect Dis* 2007;7: 51.
111. Huang YC, Su LH, Chen CJ, Lin TY. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in school children without identifiable risk factors in northern taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 276-8.
112. Huang YC, Hwang KP, Chen PY, Chen CJ, Lin TY. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among Taiwanese children in 2005 and 2006. *J Clin Microbiol* 2007;45: 3992-5.
113. Liao CH, Chen SY, Chang SC, Hsueh PR, Hung CC, Chen YC. Characteristics of community-acquired and health care-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients treated at the emergency department of a teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53: 85-92.
114. Fang YH, Hsueh PR, Hu JJ, Lee PI, Chen JM, Lee CY, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37: 29-34.

115. Wu KC, Chiu HH, Wang JH, Lee NS, Lin HC, Hsieh CC, et al. Characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infants and children without known risk factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35: 53-6.
116. Lin JC, Yeh KM, Peng MY, Chang FY. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Taiwan: risk factors for acquisition, clinical features and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37: 24-8.
117. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Ayaz C, Uçmak H, Hoşoğlu S. Dicle Üniversitesi Hastanesi çalışanları ve diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17: 443-446.
118. Evans RS, Wallace CJ, Lloyd JF, Taylor CW, Abouzelof RH, Sumner S, et al; CDC Prevention Epicenter Program. Rapid identification of hospitalized patients at high risk for MRSA carriage. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15: 506-12.
119. Zer Y, Karaoğlu İ, Namıduru M, Balcı İ, Karagöz İD, Süner A. Sağlık çalışanlarında nazal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu: Risklerin irdelenmesi. XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2009 Antalya (P07-16).
120. Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, Chang FY, Chen YW, Hsiao CF, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 1659-1665.
121. Baykam N, Esener H, Ergonul O, Kosker PZ, Cirkin T, Celikbas A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on hospital admission in Turkey. *Am J Infect Control* 2009;37: 247-9.

122. Daeschlein G, Assadian O, Rangous I, Kramer A. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal carriage in residents of three nursing homes in Germany. J Hosp Infect 2006;63: 216-20.
123. Yerer M, Metan G, Alp E, Eşel D, Güven M, Doğanay M. Yoğun bakım ünitesine kabulde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29: 110-114.
124. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. Prevalance of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis 2006;193: 172-179.
125. Skiest DJ, Brown K, Cooper TW, Hoffman-Roberts H, Musa HR, Elliott AC. Prospective comparison of methicillin susceptible and methicillin-resistant community associated *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients. Journal of Infection 2007;54: 427-434.
126. Lee YL, Cesario T, Pax A, Tran C, Ghouri S, Thrupp LD. Nasal colonization by *Staphylococcus aureus* in active, independent, community seniors, short report. Age and Ageing 1999;28: 229-232.
127. Saxena AK, Panhotra BR. The prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and associated vascular Access-related septicemia among patients on hemodialysis in Al-Hasa Region of Saudi Arabia. Saudi J Kidney Dis Transplant 2003;14: 30-38.
128. Saxena AK, Panhotra BR, Chopra R. Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis. Ann Saudi Med 2004;24: 337-42.

129. Saxena AK, Panhotra BR, Uzzaman W, Venkateshappa CK. The role of the *Staphylococcus aureus* nasal carriage and type of vascular Access in the outcome of high-risk patients on hemodialysis. *J Vasc Access* 2002;3: 74-9.
130. Duran N, Ocak S, Eskiocak AF. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among the diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 2006;60: 1204-9.
131. Ertel A, Eng R, Smith SM. The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in humans. *Chest* 1991;100: 628-30.
132. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004;363: 1871-72.
133. Durmaz R, Tekerekoglu MS, Kalcioğlu T, Özturan O. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among smokers and cigarette factory workers. *New Microbiol* 2001;24: 143-7.
134. Erdoğan H, Arslan H. Portör muayenesinde burun ve boğaz kültüründe *S. aureus* taranması. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2007 Antalya (SS-34).
135. Karbay O, Tamer A, Sahin I, Celebi H. Does chronic hepatitis B increase *Staphylococcus* nasal carriage?. *Ethiop Med J* 2006;44: 121-4.
136. Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM, et al. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron* 2002;91: 399-405.

137. Ada S, Seçkin D, Azap O, Budakoğlu I, Haberal M. Prevalence of cutaneous bacterial infections and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in recipients of renal transplants. Clin Exp Dermatol 2009;34: 156-60.

138. Ulutürk R, Fincancı M, Sarı D, Soysal F, Ceylan B, Boztaş MZ. Kan dolaşımı infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilocok türlerinin antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2009 Antalya (P05-26).

139. Baş Öncül A, Aslan T. Toplumda ve hastanede edinilmiş nazal stafilocok taşıyıcılığında risk faktörleri ve direnç durumlarının karşılaştırılması (tez). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2006.

140. İris NE, Arat ME, Yıldırım T, Sayner HS, Varol B, Erkmen T. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2007 Antalya (P13-010).

141. Dündar D, Sayan M, Sönmez Tamer G, Dündar V, Wilke A. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda indüklenebilir klindamisin direncinin saptanması. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2007 Antalya (P13-030).

142. Yıldız E, Bağcı F, Gür N, Karakoç AE. Metisilin dirençli stafilocok türlerinde indüklenebilir klindamisin direnci. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK 2005 Antalya (P01-66).

143. Oğuz VA, Yapar N, Sezak N, Cavuş SA, Kurutepe S, Peksel H, Cakir N, Yüce A. The rate of inducible clindamycin resistance and susceptibilities to other antimicrobial agents in staphylococci. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 37-44.

144. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksali I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. J Med Microbiol 2007; 56: 342-5.

145. Oguzkaya-Artan M, Baykan Z, Artan C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. Jpn J Infect Dis. 2008;61:70-72.