

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA STAPHYLOCOCCUS
AUREUS VE VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK
TAŞIYICILIĞININ SÜRVEYANSI VE BU
MİKROORGANİZMALARLA GELİŞEN İNVAZİV
İNFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emine KARKAÇ

**KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Yrd. Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL**

**ESKİŞEHİR
2006**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Emine KARKAÇ'a ait "Periton diyalizi hastalarında *Staphylococcus aureus* ve vankomisin dirençli enterokok taşıyıcılığının sürveyansı ve bu mikroorganizmalarla gelişen invaziv enfeksiyonların değerlendirilmesi" Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Gaye USLUER Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Yrd. Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Gaye Usluer'e, Prof. Dr. İlhan Özgüneş'e, Yrd. Doç.Dr. Elif Doyuk Kartal'a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığım meslektaşlarım Dr. Nurettin Erben'e, Dr. Alp Alpat'a, Dr. Saygın Nayman Alpat'a, Dr. Hasan Naz'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Hatice Meriç'e, Dr. Pınar Söylemez'e, Dr. S.Atakan Nemli'ye, Dr. Figen Ünlü' ye, Dr. Osman T. Ertem'e, Dr.Tuğba Kızılok Üstündağ'a, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen diyaliz ünitesi çalışanlarına ve mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, tezimin istatistiklerinin değerlendirmesinde bana yardımcı olan Dr. Ertuğrul Çolak'a, çok teşekkür ederim. Bu günlere gelmem için büyük emek sarfeden annem ve babama, asistanlığım süresince anlayış ve yardımlarını esirgemeyen eşime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Geçtiğimiz yıl aramızdan ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Hasan Çolak' da saygı ve rahmetle anıyorum.

ÖZET

Karkaç E, Periton Diyalizi hastalarında *Staphylococcus aureus* ve vankomisin-dirençli enterokok taşıyıcılığının sürveyansı ve bu mikroorganizmalarla gelişen invaziv infeksiyonların değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006. *S.aureus* taşıyıcılığının infeksiyonların etyoloji ve patogenezinde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı hasta gruplarında burunda *S.aureus* taşıyıcılık oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. VRE, son yıllarda önemli bir nozokomiyal patojen olarak gözlenmektedir.

Bu çalışmada amaç; CAPD hastalarında burun ve diyaliz kateteri çevresinde *S.aureus* taşıyıcılığı, dışkıda ise VRE taşıyıcılığını araştırmak, taşıyıcılıkla invaziv infeksiyon ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışma 01.10.2005 - 31.03.2006 arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi diyaliz ünitesinde periton diyalizi hastalarında yapıldı. Burun ve diyaliz kateteri çevresinde *S.aureus* taşıyıcılığı, dışkıda VRE taşıyıcılığı aylık olarak değerlendirildi. Gelişebilecek invaziv infeksiyonlar ve taşıyıcılıkla ilişkisi prospektif olarak araştırıldı. İzlemdeki toplam 50 hastanın 15'i çalışmayı tamamlayamadı.

En az bir bölgede *S.aureus* taşıyıcılığı %28, burun taşıyıcılığı %17, burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte %6, kateter taşıyıcılığı %6 oranında saptandı. Hastaların %31'inde 19 peritonit atağı gelişti. Peritonitlerde %42 KNS, %5 *Corynebacterium spp*, %5 *K.oxytoca* üredi. Kolonize *S.aureus*'larda %4,5 oksasilin direnci saptandı.

Çalışmayı tamamlayamayan hastalarda en az bir bölgede taşıyıcılık %60, burun taşıyıcılığı %47, burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte %7, kateter taşıyıcılığı ise %7, oranında saptandı. Bir hastada dışkıda VRE taşıyıcılığı saptandı. Hastaların %53'ünde 10 peritonit atağı gelişti, %6'sında tünel infeksiyonu görüldü. Peritonitlerde KNS, *A.faecalis* ve *C.albicans* elde edildi. Tünel infeksiyonunda *P.aeruginosa* üredi. Kolonize *S.aureus*'larda %15,7 oksasilin direnci saptandı

Kateter kaybı nedeniyle 8 hastada hemodiyalize geçildi. 6 hastada kateter kaybının nedeni peritonit, birinde tünel infeksiyonu, birinde ise mekanik nedenler idi. Hastalardan 7'sinde taşıyıcılık saptandı. Kateter kaybının taşıyıcı hastalarda daha fazla olduğu görüldü ($p \leq 0,05$).

Anahtar kelimeler: *S.aureus* taşıyıcılığı, VRE taşıyıcılığı, Periton diyalizi

ABSTRACT

Karkaç E, Surveillance of *Staphylococcus aureus* and vancomycin- resistant enterococci carriage in peritoneal dialysis patients and evaluation of invasive infections caused by these microorganisms. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Clinical Bacteriology and Infection Diseases, Eskişehir, 2006. *S.aureus* carriage has a key role on etiology and pathogenesis of infections. Nasal *S.aureus* carriage is more prevalent in some patients groups. VRE has an important role in nosocomial infections recently. We aimed to define nasal *S.aureus* carriage and colonisation around catheter. We also aimed to define VRE carriage in stool and association between *S.aureus*, VRE carriage and invasive infections.

Study was performed at the patients of Osmangazi University, unit of dialysis between 01.10.2005 and 31.03.2006. Nasal *S.aureus* carriage and colonisation around catheter, VRE carriage in stool were evaluated monthly. Invasive infections and association between infections and carriage was investigated.

The number of patients followed by CAPD programme was 50 at the beginning of the period. 15 of patients couldn't complete the program.

At least one site of body *S.aureus* carriage were detected 28%, 17 % were nasal carriers, 6 % were catheter site carriers, 6 % were carrier for both. 19 peritonitis attacks developed in 31% of patients. In these attacks, KNS, *Corynebacterium spp*, and *K.oxytoca* were isolated.

In the patients who couldn't complete the CAPD programme, at least one site of body *S.aureus* carriage were detected 60%, 47% were nasal carriers, 7% were catheter carriers, 7% were carriers for both. VRE was isolated at one patient. Ten peritonitis attacks developed in 53% of patients. Tunnel infection was detected in 6% of them. CNS, *A. faecalis*, *C.albicans* were isolated in the peritonitis attacks. *P.aeruginosa* was isolated in the tunnel infection. Eight patients in CAPD programme couldn't complete study because of catheter loss. They were passed to haemodialysis. Catheter loss was related with peritonitis, tunnel infection, and functional problems. Seven of them were carrier for *S.aureus*. Carriers had increased risk for catheter loss ($p \leq 0,05$).

Key words: *S.aureus* carriage, VRE carriage, Peritoneal dialysis

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
BÖLÜM	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Stafilokoklar.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Mikrobiyoloji.....	3
2.1.3. Yapı.....	4
2.1.4. Stafilokokal Toksinler.....	5
2.1.5. Stafilokokal Enzimler.....	6
2.1.6. Epidemiyoloji.....	7
2.1.7. <i>S.aureus</i> Taşıyıcılığı.....	8
2.1.8. Stafilokokal İzolatların Tiplendirilmesi.....	12
2.1.9. Patogenez.....	12
2.1.10. <i>S.aureus</i> 'da Direnç Mekanizmaları	13
2.1.10.1. Penisilin Direnci.....	14
2.1.10.2. Metisilin Direnci.....	14
2.1.10.3. Kinolon Direnci.....	14
2.1.10.4. Vankomisin Direnci.....	14
2.1.10.5. Makrolit, Linkozamid, Streptogramin B Direnci.....	14
2.1.11. Klinik Formlar	14
2.1.11.1. Deri / Mukoza ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları.....	15
2.1.11.2. Bakteriyemi ve Endokarditler.....	16
2.1.11.3. Toksin Aracılı İnfeksiyonlar.....	16

2.1.11.4. Organ İnfeksiyonları.....	17
2.1.12. Tanı	17
2.1.13. Tedavi	19
2.2. Enterokoklar.....	22
2.2.1. Epidemiyoloji.....	22
2.2.2. Patogenez ve Virülans Faktörleri.....	23
2.2.3. Enterokoklarda Direnç.....	24
2.2.3.1. İntrensek Direnç.....	24
2.2.3.2. Kazanılmış Direnç.....	25
2.2.4. Enterokoklarda Vankomisin Direnci.....	25
2.2.5. Kolonizasyon.....	27
2.2.6. Enterokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar.....	27
2.2.7. Enterokokların İnfeksiyonlarının Tedavisi.....	28
2.2.8. Koruma ve Kontrol.....	29
3. GEREÇ YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	32
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	32
3.3. Kolonize (Taşıyıcı) Hastanın Tanımlanması.....	33
3.4. İnfeksiyonların Tanımlanması.....	33
3.5. İnfeksiyonların Tedavisi.....	33
3.6. Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Taşınması.....	34
3.7. İdentifikasyon.....	34
3.8. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	35
3.9. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Çalışma Grubu.....	36
4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	36
4.1.2. <i>S.aureus</i> Taşıyıcılığı.....	36
4.1.3. İnvaziv İnfeksiyonlar.....	37
4.1.4. Taşıyıcılık Durumunun Karşılaştırılması.....	48
4.1.5. Kolonize <i>S.aureus</i> 'ların Antibiyotik Duyarlılığı.....	40
4.2. Çalışmayı Tamamlayamayan Hastalar.....	41

4.2.1. <i>S.aureus</i> Taşıyıcılığı.....	42
4.2.2. VRE Taşıyıcılığı.....	42
4.2.3. İnvaziv İnfeksiyonlar.....	43
4.2.4. Taşıyıcılık Durumunun Karşılaştırılması.....	44
4.2.5. Kolonize <i>S.aureus</i> 'ların Antibiyotik Duyarlılığı.....	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	
EK-1: HASTA İZLEM FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
GISA	Glycopeptide Intermediate Staphylococcus aureus
GIS	Gastro İntestinal Sistem
HICPAC	Hospital Infection Control Practice Advisory Committee
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin- Resistant Staphylococcus epidermidis
MSCRAMM	Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules
MSSA	Methicilli- Sensitive Staphylococcus aureus
PBP	Penicilin Binding Protein
PMNL	Polimorpho Nuclear Leukocyte
TMP-SMX	Trimethoprim- Sulfamethoxazole
TSST	Toxic Shock Syndrome Toxin
VRE	Vancomycin- Resistant Enterococci
YDAD	Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci

TABLolar DİZİNİ

4.1	<i>S.aureus</i> taşıyıcılık durumları.....	37
4.2	Peritonit gelişen hastalarda 19 peritonit atağındaki etken mikroorganizmalar...	38
4.3	Peritonit geçiren hastalarda etkenler ve taşıyıcılık durumları.....	38
4.4	<i>S.aureus</i> burun ve / veya cilt taşıyıcılığı olan ve olmayan hastaların..... demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	39
4.5	<i>S.aureus'</i> ların antibiyotiklere direnç oranları.....	41
4.6	Çalışmayı tamamlayamayan 15 hastanın bazı özellikleri ve..... taşıyıcılık durumu	42
4.7	Çalışmayı tamamlayamayan hastalarda gelişen infeksiyonlar, etkenler, taşıyıcılık durumu ve sonuç	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gram-pozitif bakteriler, özellikle gram-pozitif koklar insanlarda önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. Doğada yaygın olarak bulunan bu bakteriler insan ve hayvanlarda, çeşitli vücut bölgelerinde, deri ve mukozal membranlarda normal flora üyeleri olarak yer alırlar. Toplum kökenli infeksiyonlara neden olmakla birlikte hastane kökenli infeksiyonlarda da önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadırlar (23,44,69).

Gram- pozitif koklar arasında insanda en çok hastalık oluşturan cins stafilokoklardır (7). *Staphylococcus aureus* insanlarda infeksiyona neden olan, virülansı yüksek bir patojendir (23,67). Bu yüzden stafilokokal infeksiyonların önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Burunda *S.aureus* taşıyıcılığının infeksiyonların etyoloji ve patogenezinde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir (23,39,74). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insülin bağımlı diabetes mellitus, kronik hemodiyaliz tedavisi alanlar ve intravenöz ilaç bağımlıları gibi bazı hasta gruplarında burun taşıyıcılık oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (21,39,44,50,69,70,74). *S.aureus* taşıyıcısı olan hemodiyaliz hastaları, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda bakteriyemi görüldüğü bildirilmiştir (8). Benzer şekilde sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) hastalarında da *S.aureus* taşıyıcısı olanlarda daha yüksek oranda çıkış yeri infeksiyonu ve peritonit görüldüğü bildirilmiştir (47,61).

Hastane infeksiyonuna yol açmaları ve aynı zamanda birçok antibiyotiğe karşı dirençli olmaları, son yıllarda enterokoklar üzerine dikkatlerin yoğunlaşmasına neden olmuştur (29). Enterokoklar, bugün nozokomiyal üriner sistem ve cerrahi alan infeksiyonlarında en sık izole edilen ikinci patojen, bakteriyemide de en yaygın görülen üçüncü patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterokokların intrensek olarak dirençli oldukları üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, invaziv girişimlerdeki artış, uzun süreli hastanede yatma ve savunma sistemleri bozuk konakçılarının artması enterokoklara bağlı infeksiyonların artmasına yol açmıştır (32).

Günümüzde enterokoklarda en kaygı verici direnç glikopeptid direncidir. Vankomisine dirençli suşların çoğunlukla diğer antimikrobiyal ajanlara da dirençli bulunması, tedavide büyük güçlükler yaratmış ve fatal seyreden infeksiyonlara neden olmuştur (29). 1989'da vankomisin dirençli enterokok (VRE) suşları nozokomiyal

infeksiyonların %0,3' ünden sorumlu tutulurken, bu oran 1993'te %11,4'e çıkmıştır. 2000 yılında ise hem yoğun bakım ünitelerinde, hem de normal servislerde nozokomiyal infeksiyon etkeni olan VRE % 25'in üzerine çıkmıştır (5,32).

VRE için en önemli kaynak gastrointestinal sistem (GİS)' dir. İnfeksiyon saptanan olguların çoğunda infeksiyon gelişiminden önce gastrointestinal kolonizasyon saptanmıştır (31).

Bu araştırmada, kronik böbrek yetmezliği olup CAPD alan hastalarda burunda ve kateter çevresinde *S.aureus* kolonizasyonu ve buna bağlı gelişen invaziv infeksiyonların araştırılması amaçlanmıştır. Yine aynı grup hastada GİS VRE kolonizasyonu ve buna bağlı gelişebilecek VRE infeksiyonların izlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. STAFİLOKOKLAR

2.1.1. Tarihçe

Stafilokoklar ilk olarak Pasteur ve Koch tarafından incelenmiş, kültürde üretilmiş, fakat kapsamlı ilk araştırmalar 1881'de Ogston ve 1884'te Rosenbach tarafından yapılmıştır. 1881 yılında Ogston, insan apse materyalinden elde ettiği bakteriyi üzüm benzeri küme yapması nedeniyle *Staphylococcus* olarak adlandırmıştır. Üç yıl sonra Rosenbach mikroorganizmayı saf olarak üreterek, kolonilerinin sarı-turuncu pigment oluşturması nedeniyle *Staphylococcus aureus* ismini vermiştir. Rosenbach, *S. aureus*' un yara infeksiyonu ve furonkülozisten sorumlu olduğunu, *Staphylococcus epidermidis*' in ise normal ciltte kolonize olduğunu göstermiştir. Daha sonra stafilokokların, cerrahi alan infeksiyonları, travma sonrası yaşamı tehdit eden infeksiyonlar ve influenza sonrası görülen fatal pnömonilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu mikroorganizmalar, antibiyotik öncesi dönemde yaşamı tehdit eden önemli patojenler olarak değerlendirilmiştir (64,73).

S.aureus infeksiyonlarına karşı mücadelede 1946- 1950 yılları arasında penisilinlerin önemli katkıları olmuş, stafilokokal infeksiyonların tedavisi bu dönemde başarılı bir şekilde yapılmış, ancak stafilokoklardaki hızlı direnç gelişimi bu infeksiyonların tedavisinde önemli bir sorun teşkil etmiştir (50,71 ,73).

2.1.2. Mikrobiyoloji

Stafilokoklar, *Micrococcaceae* familyasında yer alan 0,5- 1,5 µm çapında, düzensiz kümeler, bazen dördü, ikişerli kok ya da tek tek koklar şeklinde görülen gram- pozitif bakterilerdir (7,50,69,73). Hareketsiz ve sporsuzdurlar, fakültatif anaerop (yalnız *S.saccharolyticus* anaerop) olup daha çok aerop ürerler. Genellikle katalaz olumlu olup çoğunluğu %10 NaCl' li ortamda ve 18- 40°C arasında üreyebilirler (7,69). Mikrokoklardan, glukozdan asit yapmaları, lizostafine ve furazolidona duyarlılıkları ile, streptokoklardan ise katalaz pozitifliği ile ayrılırlar. Koloni rengi genellikle krem rengi ile altın sarısı arasındadır (24). *Staphylococcus* genusunda 32 tür saptanmıştır(50,73). Bunların 16 tanesi insanda bulunur (50).

Stafilokokların sayıları fazla olmasına rağmen sadece birkaç tanesi insanda yaygın olarak hastalık yapar. Ailenin en iyi bilinen üyesi olan *S.aureus*' un virülansı oldukça yüksektir (54). *S.epidermidis*, deri ve muköz membranların normal florasının önemli bir bileşenidir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda cilt infeksiyonları, yabancı cisim infeksiyonları ve derin yerleşimli infeksiyonlara sıklıkla neden olurlar. *S. saprophyticus* genç bayanlarda alt üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. *S. lugdunensis* ve *S.schleiferi* rölatif agresif iki tür olarak ifade edilmektedirler. Bunlar yabancı cisim infeksiyonu, bakteriyemi, endokardit, kemik infeksiyonları ve çeşitli organlarda apse oluşumunu içeren bazı infeksiyonlara neden olabilirler (64,73).

2.1.3. Yapı

Stafilokoklar sıklıkla gevşek bir polisakkarit kapsül ile çevrelenmiştir. Bu kapsül serotiplerin tanımlanmasında kullanılabilir. *S.aureus*'ta 11 kapsül serotip tanımlanmıştır (54,69). Serotip 5 ve 8 en yaygın olanlardır ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'u içermektedir. *S.aureus*, infeksiyon etkeni olarak ilk izolasyonda yüksek düzeyde polisakkarit kapsül bulundurur, fakat laboratuvaradaki subkültürlerde bu polisakkarit kapsül hızla kaybolur. Kapsülün fonksiyonu tam anlaşılamamıştır. Fagositozu engelleyerek *S.aureus*'un invaziv karakterine katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülmüştür (50,54,69,73).

Peptidoglikan tabaka, hücre duvarında bulunan önemli bir makromoleküldür (69,73). Hücre duvarının ağırlığının yarısını oluşturur (54). Glikan zincirleri N-asetil muramik asit ve N-asetil glikozamin subünitlerinden oluşur (50,73). Bu tabaka, ozmotik stabiliteyi sağlar ve bakteriye şekil verir. Gram- negatif bakterilerden farklı olarak çapraz bağlara sahiptir. Bu bağlar hücre duvarının rijit olmasını sağlar. Peptidoglikan tabaka, endotoksin benzeri aktivite ile endojen pirojenlerin salınımı, komplemanın aktivasyonu, monositlerden interlökin-1'in üretimi ve polimorfonükleer lökositler (PMNL)'in agregasyonunu uyarıcı etki gösterir (54,69).

Tüm *S.aureus* suşlarının yüzeyinde peptidoglikan tabaka boyunca çıkıntılar yapan proteinler bulunur. Bunlardan biri protein A'dır. Protein A, immünglobulin alt gruplarının Fc parçasına bağlanma özelliğine sahiptir. Protein A, koagülaz negatif stafilokoklarda bulunmamaktadır (69,73).

Teikoik asit, polisakkarit içeren fosfat makromolekülleridir. Polisakkaritler türe spesifiktir; ribitol teikoik asit *S.aureus* hücre duvarında, gliserol teikoik asit ise *S. epidermidis* hücre duvarında bulunur (73).

2.1.4. Stafilokokal Toksinler

S.aureus, en az beş sitolitik veya membran hasarlayıcı toksin, iki eksfoliatif toksin, sekiz enterotoksin ve toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) olmak üzere virülans faktörü olan birçok toksin üretir. Sitolitik toksinlere hemolizin de denir. Enterotoksinler ve TSST-1, süperantijen olarak bilinen polipeptid sınıfının üyeleridir(54).

Alfa Toksin: Çoğu *S.aureus* tarafından üretilir. *S.aureus*' un en güçlü membran hasarlayıcı toksinidir. Toksin, damar düz kaslarını bozar. Dermonekrotik ve nörotoksiktir. Eritrosit, lökosit, trombosit, hepatosit gibi birçok hücre tipine toksiktir. Eritrositler en duyarlı hücrelerdir. Kanlı agarda üreyen *S.aureus* kolonilerinin çevresinde oluşan beta hemolizden bu toksin sorumludur. Bakteriyel kromozom ve plazmid üzerinde kodlanır (54,69,73).

Beta Toksin: Sfingomiyelinaz C olarak da bilinir. Isıya labil protein olan bu toksin çoğu *S.aureus* tarafından üretilir. Sfingomiyelin, lizofosfatidilkolin, eritrosit, lökosit, makrofaj ve fibroblast gibi çeşitli hücrelere toksiktir. Stafilokokal hastalıkların karakteristik apse formasyonu ve doku hasarında alfa toksin ile birlikte rol alır (54,73).

Delta Toksin: Hemen hemen tüm *S.aureus* suşları ve diğer stafilokokların çoğu tarafından üretilir. Çoğu memeli hücrelerini ve intrasellüler membran yapılarını etkileyen geniş spektrumlu sitolitik bir aktiviteye sahiptir (54).

Gama Toksin ve Panton- Valentin Lökosidin: İki polipeptid zincirinden oluşan iki komponentli toksinlerdir. Toksinler sinerjik etkilidir. PMNL, monosit ve makrofajlara toksiktir (54,73).

Eksfoliatif Toksin (ET): *S.aureus* %5-10 oranında bu toksini üretir. ETA ve ETB olmak üzere iki farklı formu tanımlanmıştır. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromuna neden olur (54,73).

Enterotoksinler: Serolojik olarak sekiz farklı enterotoksin (A-E), (G-I) ve enterotoksin C'nin de üç alt tipi tanımlanmıştır. Enterotoksinler ısıya dayanıklıdır (100° C 30 dakika). Gastrik ve jejunal enzimlere dirençlidir. *S.aureus* suşlarının

%30-50'si tarafından üretilir. Hastalık ile en sık ilişkili olan Enterotoksin A'dır. Stafilokokal besin zehirlenmesinden sorumludur (54,73).

Toksik Şok Sendromu Toksini: Önceleri pirojenik ekzotoksin C ve enterotoksin F olarak adlandırılan TSST-1, ısıya ve proteolitik enzimlere dirençlidir, kromozom ilişkili ekzotoksindir (54).

2.1.5. Stafilokokal Enzimler

Koagülaz: *S.aureus* suşları bağlı ve serbest olmak üzere 2 tip koagülaza sahiptir. Bağlı koagülaz (clumping faktör) *S.aureus*'un hücre duvarında bulunur; fibrinojene bağlanarak fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca stafilokokların birbirlerine yapışmasını da sağlar. Serbest koagülaz ise dışarıya salgılanır. Koagülazın hastalık patogenezindeki rolü çok açık olmamakla birlikte apsenin etrafında fibrin formasyonu oluşturarak infeksiyonu lokalize ettiği, böylece mikroorganizmaları fagositozdan koruduğu öne sürülmektedir (54,69,73).

Katalaz: Tüm stafilokoklar tarafından üretilir. Toksik hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümünü katalize eder (9,54). Streptokoklardan en önemli tanımlama yöntemi katalaz testidir. Bakteriler bu enzim sayesinde fagositler içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye direnç kazanır (69).

Hiyalüronidaz: Bu enzim bağ dokusunun asellüler matriksinde bulunan asidik mukopolisakkaritleri hidrolize eder. *S.aureus*'un dokularda yayılmasına yardım eder. *S.aureus* suşlarının %90' dan fazlası üretir (54,69).

Fibrinolizin: Stafilokinaz da denilen bu enzim tüm *S.aureus* suşları tarafından üretilir ve fibrin tabakasını eritebilir (54).

Lipaz: Tüm *S.aureus* suşları ve koagülaz negatif stafilokokların %30'dan fazlası birkaç farklı lipaz üretir. Lipidleri hidrolize eder ve böylece stafilokokların yağ içeren vücut bölgelerinde yaşamasını sağlar (54).

Nükleaz: İnfeksiyon patogenezindeki rolü bilinmemektedir (54).

Penisilinaz: Penisilin kullanımı ile birlikte ortaya çıkan, penisiline dirençten sorumlu olan enzimdir. Plazmidler aracılığı ile başka türlere aktarılabilir penisilin direnci tüm dünyaya yayılmıştır (54).

2.1.6. Epidemiyoloji

S.aureus' un doğal konağı insandır. İnsanların bu bakteri ile karşılaşması doğumdan hemen sonra gerçekleşmektedir (69).

Bazı *S.aureus* suşlarının epidemik karakter taşıdığı ve nozokomiyal epidemilere neden olduğu bilinmektedir. Ancak epidemik *S.aureus* suşlarını diğerlerinden ayıran patojenik özellikler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşları hastalarda infeksiyonlara kolaylıkla neden olurken, metisiline dirençli suşlar genellikle fırsatçı bir patojen gibi hareket eder (16).

1944'ten beri hastane kökenli *S.aureus* suşlarında beta- laktamaz üretimine bağlı penisiline direnç gelişmiştir. 1950'de hastane kökenli infeksiyonlarının yaklaşık %80'i bu penisilinaz üreten suşlarla meydana gelmiştir (71,73). Bu yıllarda *S.aureus*, pandemik hastane infeksiyonlarının önemli bir nedeni olarak bildirilmiştir(73).

1960'ların ilk yıllarında beta laktamaz'dan etkilenmeyen penisilin (metisilin) keşfi dirençli *S.aureus*'a karşı savaşta geçici bir rahatlama meydana getirmiştir. Takip eden yıllarda semisentetik penisilinlerin üretilmesi ve infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması *S.aureus* suşlarının epidemik olarak yayılmasının azalmasını sağlamıştır (16,73).

Günümüzde stafilokoklar ile ilgili en önemli sorun, her yıl giderek artan metisilin direncidir. Özellikle hastanelerde MRSA kolonizasyonu önem kazanmaktadır (39). MRSA kökenleri herhangi bir hastaneye kolonize hastalar veya sağlık çalışanları tarafından girmekte ve hastalar arasında genellikle sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile yayılmaktadır (23,69,73). Endemik bir nozokomiyal patojen haline geldikten sonra MRSA'nın eradikasyonunun güç olması ve epidemilerin getirdiği mali yük nedeniyle MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojik incelemesi oldukça önemlidir (16). MRSA kökenleri ile kolonize olan kişilerde *S.aureus* infeksiyonlarının gelişme riski duyarlı kökenlerle oluşan kolonizasyonlara göre daha yüksek olmaktadır (13,69).

İlk MRSA epidemileri 1960'ların başında İngiltere'den bildirilmiştir. Erken MRSA epidemileri aminoglikozidlerle kontrol edilebilirdi.1970'lerin sonunda *S.aureus*' ta gentamisine direnç meydana gelmesi hastane salgınlarının yeni bir yüzüne rehberlik etmiştir. Daha sonra MRSA suşları sadece hastanelerde değil

toplumda da tüm dünyaya yayılmıştır. Bazı ülkelerde hastanelerde %80'lere varan oranlarda MRSA infeksiyonları bildirilmektedir (33). Ülkemizde yapılan çalışmalarda %50-100 arasında değişen MRSA infeksiyonu oranları bildirilmiştir (2,22). MRSA özellikle büyük hastanelerde daha önemli bir sorundur. Metisilin direnci küçük hastanelerde (<200 yatak) %14.9, orta büyüklükteki hastanelerde (200-499 yatak) %20.3, büyük hastanelerde (>500 yatak) ise %38.3 olarak bildirilmiştir(16).

2.1.7. *S.aureus* Taşıyıcılığı

Stafilokoklar cilt ve mukoz membranların normal flora üyeleridir (64,69). *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) , orofarinks, gastrointestinal kanal ve ürogenital kanalda bulunur. En patojen tür olan *S. aureus*'un esas yerleşim yeri burun delikleri ve perinedir. Burun taşıyıcılığında kolonize olan mikroorganizma sayısı 10^2 - 10^3 kadar olabilir. Büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde anterior nazofarinkste daha yaygındır (54,69,73). Aynı kişinin burnunda birden fazla *S.aureus* suşu birlikte bulunabilir (24,69).

Yenidoğanlar *S.epidermidis* ve sıklıkla *S.aureus* ile kolonize olmaktadır. Yenidoğanlar genellikle *S. aureus*'u önce umbilikal bölge daha sonra burunlarında taşırlar (54). Yenidoğan döneminden sonra bazı kimselerde, sıklıkla aynı suşla olmak üzere taşıyıcılık kalıcı olabilir (69,73). *S.aureus* burun taşıyıcılığı oranları hastane dışında %30- 50 arasında değişir. Yatan hastalar ve personel daha yüksek taşıyıcılık oranlarına sahiptir (54,69,73). Taşıyıcılık oranları kolonizasyon ve nozokomiyal geçişten dolayı hastanede kaldıkları süre boyunca artış gösterebilir (39,73). Taşıyıcılık oranı özellikle hemodiyaliz hastalarında (39,40,44,54,64,69,73), sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda (39,40), insülin alan diyabetiklerde (39,40,44,54,64,69,73), ilaç bağımlılarında(39,40,64,69,73) ve kronik dermatolojik durumlarda (39,54,64,69,73) yüksektir. HIV ile infekte hastalarda –ilerlemiş AIDS tablosunda – *S.aureus* taşıyıcılık oranları anlamlı oranda artmıştır (39,40,69). İnterlökin-2 tedavisi görenlerde de oran genel popülasyona göre çok yüksek bulunmuştur (39,40,44,64,69,73).

Stafilokokların tüm tipleri ile hastalık oluşmasının temelindeki olay taşıyıcılık durumu gibi görünmektedir (64). Taşıyıcılar mikroorganizmanın yayılmasında

önemli kaynaklardır. Yayılım direkt temas ve hava yolu geçişi ile olabilir. Taşıyıcıların giysi ve yatakları da yayılım için kaynak oluşturabilir (73).

Taşıyıcılık 3 şekilde olabilmektedir;

- Sürekli taşıyıcılar
- Aralıklı taşıyıcılar
- Taşıyıcı olmayanlar.

Sağlıklı insanların yaklaşık %20'si sürekli taşıyıcıdır. %60'ı aralıklı taşıyıcıdır ve %20'si taşıyıcı değildir. Çoğu infant doğduktan kısa bir süre sonra kolonize olur, fakat taşıyıcılık yaşla birlikte azalır. Birçok insanda taşıyıcılık paterni 10-20 yaş arası değişir. Sürekli taşıyıcı çocukların bir kısmında, aralıklı taşıyıcılık veya taşıyıcı olmamaya dönüşür. Sürekli taşıyıcılık, çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır. Taşıyıcılık oranları %20-55 arasında bildirilmiştir (16,39,40,50). Taşıyıcılık prevalansının yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi birçok faktör tarafından etkilendiği bildirilmiştir (16). Daha yüksek taşıyıcılık oranlarının nedenleri henüz açıklanamamıştır (40,50). Belli konak özellikleri(genetik veya HLA antijenleri)'nin vücudun normal florasını kontrolde önemli olduğu, bazı genetik faktörlerin *S.aureus*'un yapışabilmesi için belli reseptörler veya doku komponentlerini kontrol edebildiği öne sürülmektedir (39,64).

Kolonizasyonun mekanizması henüz tam olarak çözülmemiştir. Hastanın burun rezervuarı endojen infeksiyon kaynağıdır. *S.aureus* bakteriyemi olgularının % 80' inden fazlasında hastalığa hastanın burnundan izole edilen suş neden olmuştur. Genotipik verilere göre sürekli taşıyıcılar genellikle aynı *S.aureus* suşunu taşıdıkları halde aralıklı taşıyıcılar farklı suşlarla kolonize olurlar. Sürekli taşıyıcıların *S.aureus* yükü aralıklı taşıyıcılardan daha fazladır. Bu da hem daha fazla yayılım hem de daha yüksek infeksiyon oranlarına neden olmaktadır (40,50).

S.aureus taşıyıcılığı çeşitli ortamlarda infeksiyonların gelişmesinde bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Cerrahi hastalarında (genel, ortopedik, torasik cerrahi), hemodiyalizde, CAPD'de, HIV pozitiflerde ve yoğun bakım hastalarında geniş araştırmalar yapılmıştır (40). Travma, cerrahi ve diğer riskli durumlarda *S.aureus* taşıyıcılarında infeksiyon riski yüksektir. Ayrıca cilt ve mukoz membranlarında tekrarlayan stafilokokal infeksiyonlara maruz kalabilirler (24,64,73).

MRSA kolonizasyonu, etkenin hızlı yayılımında ve ciddi infeksiyonların ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır. Muder ve ark. (51) MRSA taşıyıcılarında infeksiyon gelişme sıklığını %25, taşıyıcı olmayanlarda % 4,5 bulmuşlardır. Yapılan bir çalışmada, CAPD hastalarında MRSA taşıyıcıları taşıyıcı olmayanlardan daha fazla infeksiyon riskine sahiptir (46). MRSA ile perioperatif kolonizasyon, yoğun bakım ünitesinde post operatif MRSA infeksiyonu önemli ölçüde arttırmaktadır. Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yapılan, bakteriyemi oranı ile ilgili bir çalışmada, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ile kolonize hastaların *S.aureus* bakteriyemisi için artmış riske sahip oldukları, fakat MRSA ile kolonize hastalarda çok daha yüksek risk olduğu görülmüştür (73).

MRSA infeksiyonları için en riskli hastalar şunlardır:

- Üçüncü derece büyük bakım hastanelerinde tedavi görenler,
- Yaşlı hastalar,
- İmmüdüşkünler,
- Yoğun bakımda kalanlar,
- Yanık hastaları,
- Cerrahi yarası olanlar,
- IV damar yolu olanlar.

Hastanede kalış süresi, daha önce antibiyotik kullanımı, yakınında mikroorganizma ile kolonize veya infekte hastanın olması da MRSA infeksiyonu için hazırlayıcı faktörlerdir. Ağır bakım gerektiren ve bakımevinde kalan kolonize ve infekte hastalar da önemli MRSA kaynağıdır (58,73).

MRSA infeksiyonlarını kontrol altında tutmak için alınacak önlemler sağlık kuruluşunun kaynaklarına, hasta popülasyonuna ve o kuruluşteki MRSA prevalansına göre belirlenmelidir. Asıl hedef olan MRSA'nın eradikasyonunu sağlamak mümkün olmadığı zaman, hastane içi ve hastaneler arası MRSA yayılımının minimuma indirilmesi ve epidemilerin ortaya çıkışının önlenmesi amaçlanmalıdır(16).

MRSA infeksiyonunun epidemik olduğu düşünüldüğünde yapılması gerekenler şunlardır (16):

- Hastaların klinik durumları uygunsa hemen taburcu edilmeli,

- Taburcu edilemeyenler izole edilmeli, bu hastalardan ve aynı serviste yatan diğer hastalardan ve servis personelinden tarama kültürleri alınmalı (burun, boğaz, perine, yara, cilt lezyonları, balgam, sondalı ise idrar),

- MRSA probleminin yaşandığı serviste infeksiyon kontrol önlemleri artırılmalı (tüm personelin el dezenfeksiyonunda antiseptik deterjan veya %70'lik alkol kullanması ve eğitim),

- MRSA problemi olan bir hastaneden gelen tüm hastalar öncelikle bir izolasyon odasına yerleştirilmeli ve tarama kültürleri alınmalı,

- MRSA ile kolonize ya da infekte tüm hastalar kaydedilmeli,

- Hastayla ve yakın çevresiyle temas sırasında eldiven, maske, tek kullanımlık önlük giyilmeli.

Kolonizasyon eradikasyonu 3 şekilde yapılabilmektedir;

- Sistemik antibiyotikler

- Lokal antibiyotikler veya dezenfektanlar

- Bakteriyel interferans.

Rifampin ve TMP-SMX gibi sistemik antibiyotikler ile elde edilen sonuçlar direnç gelişimi ve önemli ölçüde yetersiz başarı oranları nedeniyle hayal kırıklığına neden olmuştur. Lokal dezenfektanlar daha başarılı olmuştur. Risk grubundaki taşıyıcılarda ve sağlıklı taşıyıcılarda *S.aureus*'un eliminasyonunda burun ön deliğine %2'lik mupirosin burun pomadı uygulaması oldukça etkili bulunmuştur. Mupirosin, taşıyıcılık tedavisinde en etkili seçenektir. *S.aureus* ve MRSA' yı da kapsayan gram-pozitif bakterilere karşı etkili, oldukça dar spektrumlu topikal antibiyotiktir. Bakteriyel isoleucyl- tRNA sentetazı inhibe ederek protein sentezini irreversibl durdurur. Günde iki kez, en fazla beş gün süreyle kullanıldığında iyi tolere edilir. Düşük düzeyde ve yüksek düzeyde direnç vardır, fakat genellikle uzamış kullanımda ortaya çıkar. Günümüzde mupirosinin intranazal uygulaması taşıyıcıların *S.aureus* için dekolonizasyonunda standarttır. Çoğu dekontaminasyon rejimleri bir hafta boyunca her gün klorheksidin bazlı sabunla tüm vücudun yıkanmasını önermektedir. Takibinde kontrol kültürleri alınmalıdır. Bakteriyel interferans, nonpatojenik türler ile patojenik türler hasta üzerinde yerleşmek için rekabet eder. Bu uygulamanın birkaç komplikasyonu meydana geldiği için terkedilmiştir (16,50).

2.1.8. Stafilokokal İzolatların Tiplendirilmesi

Bakteriyel tiplendirmenin epidemiyolojik amacı, kaynağı doğru bir biçimde tanımlamak ve infeksiyon salgınının geçiş mekanizmasını belirlemektir. Tiplendirme metodları 2' ye ayrılır:

- Fenotipik teknikler
- Genotipik teknikler

Fenotipik teknikler ile mikroorganizmaya ait karakteristikler araştırılır. Biotiplendirme, antimikrobiyal duyarlılık, serotiplendirme, bakteriyofaj tiplendirme fenotipik tekniklerdendir(73).

Genotipik teknikler, kromozomal ve ekstra kromozomal elemanların direkt DNA bazlı analizini içerir; ribotiplendirme, Suothern Blot analizi, Pulse Field Gel Elektroforez ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu bazlı metodlar gibi (73).

Bakteriyofaj tiplendirmesi *S.aureus* infeksiyonlarının epidemilerinin araştırılmasında önemli rol oynamıştır. Moleküler tiplendirme metodları günümüzde *S.epidermidis*, *S.aureus* ve özellikle MRSA ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır(73).

2.1.9. Patogenez

Burun mukozası veya deride kolonize olan *S.aureus*, küçük bir travma sonrası daha derin dokulara veya kana yayılır. Bakterinin virülans faktörleri ve konak savunması arasındaki karşılıklı ilişkiye bağlı olarak infeksiyon meydana gelir(24,69).

Adhezyon ve İnvazyon: *S.aureus*, burun mukozasına teikoik asit komponentleri aracılığı ile bağlanır. Bu bağlantıda nazofaringial mukozadaki müsün önemli role sahiptir. *S.aureus*'un bütünlüğü bozulmuş deriye, yabancı cisimlere ve endotelial hücelere adhezyonunda ise bakterinin adherens matriks molekülleri ile reaksiyona giren mikrobiyal yüzey komponentleri ile konak dokularındaki fibrinojen, fibronektin, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, kemik sialoproteinleri, kollajen ve laminin yapıları arasındaki ilişki rol oynar (24,44,73). Peptidoglikan tabakanın dışında bulunan fibronektin bağlayan protein, kollajen bağlayan protein, clumping faktör ve protein A, adhezyonda ve kompleman aktivasyonunda rol oynarlar. Suşların birçoğu dış yüzeyde polisakkarit tabakası taşır. Bu tabaka, hücreye sarılı durumda kapsül, hücreden gevşek yayıldıklarında ise slime tabakası özelliği gösterir (24). Adhezyon sonrası konak dokularının invazyonu ise bakterinin epitelial

veya mukozal yüzeylere penetrasyonu ile başlar ve yukarıda bahsedilen *S.aureus*' a ait çok sayıda enzim ve toksin görev alır (69).

Kemotaksis: *S.aureus* mukozalara veya epitelyal tabakaya penetre olduğu zaman PMNL'ler ve monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilmeye çalışılır. Bu hücrelerin bakterinin vücuda girdiği ve çoğaldığı yere hareketleri ise mikroorganizma tarafından üretilen sinyaller aracılığı ile gerçekleşir. Bu sinyallerin en önemlileri peptidoglikan tabaka, teikoik asit ve protein A gibi hücre duvarı komponentleri ve ekstrasellüler ürünleridir. Konağa ait en önemli uyarıcılar bakteriyel komponentler tarafından tetiklenen kompleman sisteminin aktivasyonudur(69).

Oponizasyon ve Fagositoz: *S.aureus*'un çoğalmaya başladığı bölgeye göç eden hücreler tarafından fagositozu için öncelikle bu hücrelerin bakteriyi tanımasını gerekir. Bu tanıma IgG antikorlarının Fc parçası ve başta C3b olmak üzere kompleman reseptörleri ve koreseptörlerinin oponizasyonu ile gerçekleşir. Oponizasyonun ardından fagosite edilen stafilokoklar fagositer vakuollerin içinde hızla öldürülür. Öldürme işleminde hidrojen peroksit, süperoksit ve diğer reaktif radikaller ile fagositler içindeki düşük pH, laktoferrin ve granüler katyonik proteinler görev alır. Bazı durumlarda *S.aureus* fagositer hücreler içinde de yaşamını sürdürebilir veya konağa ait diğer savunma mekanizmalarında bozukluklar veya yetersizlikler nedeniyle sık tekrarlayan, invaziv *S.aureus* infeksiyonları oluşabilir(69,73).

2.1.10. S. aureus'ta Direnç Mekanizmaları

S.aureus, klinik kullanımda olan antibiyotiklere kısa sürede etkin direnç mekanizmaları geliştirebilmektedir Direnç gelişimi, sülfonamidlerle başlamış, en son olarak da glikopeptid direnci gelişmiştir.

2.1.10.1. Penisilin Direnci

İlk kez 1944'te *S.aureus*'ta bir beta- laktamaz olan penisilinaz yapımına bağlı olarak penisilin direnci bildirilmiştir. Penisilinaz üretimi günümüzde %80-90 civarındadır. Plazmidler üzerinde taşınmaktadır (50,71).

2.1.10.2. Metisilin Direnci

Oksasilinin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK)' nun 4 µg/ ml'nin üzerinde olması halinde metisilin direncinden bahsedilmektedir. Bu dirençten sorumlu mekanizmalar, mecA geni varlığına bağlı penisilin bağlayan protein(PBP) 2a yapımı olmak üzere PBP' lerin beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinde azalma ve beta- laktamazların aşırı yapımıdır. PBP 2a varlığında, metisilin, nafsilin ve oksasilin gibi semisentetik penisilinazlara dirençli beta-laktamlara ve tüm sefalosporinlere direnç kazanılır(23,50,71).

2.1.10.3. Kinolon Direnci

Bu tür dirençten sorumlu mekanizmalar, kinolonların hedefi olan topoizomeraz IV veya DNA girazdaki spontan kromozomal mutasyonlar veya çoklu ilaç efluks pompasının indüksiyonudur (71).

2.1.10.4. Vankomisin Direnci

S.aureus' ta peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik ve van A operonunun konjugal transferi olmak üzere iki yoldan direnç gelişimi tanımlanmıştır. Peptidoglikan biyosentezindeki kromozomal mutasyon, orta düzeydeki vankomisin direncinden sorumludur. Van A operonunun konjugal transferine bağlı dirençte ise vankomisin MİK değeri $\geq 128\mu\text{g}/\text{dl}$ 'dir (50,71).

2.1.10.5 Makrolid, Linkozamid, Streptogramin B Direnci

Bu grup antimikrobiklere direnç, bakteriyel ilaç hedefinin modifikasyonu, ilacın kendi kendini modifiye- inaktive etmesi ve ilacın intrasellüler birikmesinin azalması olmak üzere 3 şekilde gelişir (50).

2.1.11. Klinik Formlar

S.aureus'un oluşturduğu infeksiyonları deri/mukoza yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi ve endokarditler, toksinleriyle oluşan hastalıklar ve organ infeksiyonları olmak üzere dört grupta incelemek mümkündür.

2.1.11.1. Deri / Mukoza Ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Folikülit: Kıl folikülleri ve çevresi ile sınırlıdır. Sistemik semptom bulunmaz (24,50,70).

Fronkül: En yaygın stafilokokal enfeksiyondur. Ağrılı ve lokalize olan lezyon kıl folikülü veya bezinde gelişir. En sık boyun ve kalçada yerleşir. Otoinokülasyonla çevresinde yeni lezyonlar oluşabilir. İnfekte hastalar, enfeksiyon nedeni olan stafilokokları sıklıkla taşırlar. Spontan drenaj veya cerrahi insizyon ile enfeksiyon spontan geriler (24,70,73).

Kronik Fronkülozis: Toplumun yaklaşık %2-3'ü, sıklıkla aynı *S.aureus* faj tipinin neden olduğu tekrarlayan fronkül atakları ile seyreden kronik fronkülozise sahiptir. Tedavide oral bir antibiyotikle beraber klorheksidin banyosu ve intranasal antistafilokokal pomadlar kullanılır (70,73).

Karbonkül: Stafilokokal enfeksiyonlar fronkülden daha derin subkutan dokulara yayılabilir, bir veya daha fazla apse gelişebilir. Bu form karbonkül olarak bilinir. Apseler sıklıkla boyun arkasında meydana gelir. Bakteriyemi yapabilir(50,73).

İmpetigo: Özellikle çocuklarda görülen, yüzeysel deri enfeksiyonudur. Kırmızı bir makül olarak başlar, daha sonra veziküle dönüşür. Sarı bir kurut oluşturarak iz bırakmadan iyileşir (24,50,70).

Süpüratif Hidradenit: Apokrin ter bezlerinin piyojenik enfeksiyonudur. Aksilla, perine ve genital bölgede görülür. Hipertrofik skar bırakır (24,50,70).

Mastit: Emziren annelerde doğumdan sonra 2-3. haftalarda görülür. Antibiyotik tedavisi ve gerekirse cerrahi drenaj yapılır (24,50,70).

İkincil Deri İnfeksiyonları: En sık ekzema, özellikle atopik dermatiti olanlarda ve cilt ülseri olanlarda meydana gelir. Yetişkinlerdeki cilt kolonizasyonu %100'e yakındır. (73).

Paronişi: Tırnakların çevresindeki yumuşak dokuda meydana gelen *S.aureus* enfeksiyonudur (70,73).

Cerrahi İnfeksiyonlar: *S.aureus*, cerrahi enfeksiyonların iyi bilinen bir nedenidir. İnfeksiyon, cerrahinin major bir komplikasyonu olabilir. Kaynak hastanın kendi taşıyıcılık durumu, diğer taşıyıcılar veya diğer infekte hastalar olabilir (73)

2.1.11.2. Bakteriyemi Ve Endokarditler

Bakteriyemi: *S.aureus* bakteriyemisi genellikle intra veya ekstrasvasküler bir infeksiyon odağına ikincil olarak gelişir (3). Toplumdan kazanılmış stafilokokal bakteriyemi genellikle sellülit, osteomyelit, pnömoni gibi bir odaktan kaynaklanırken, hastane kökenli stafilokokal bakteriyemi daha çok damar içi kateterden kaynaklanır. Nozokomiyal bakteriyemiler sıklıkla yaşlı ve altta yatan hastalıkları olanlarda görülmekte, mortalite %35 civarında seyretmektedir (24,50). Metastatik komplikasyonların görülme sıklığı %20 civarındadır (3).

Endokardit: Doğal kapak endokarditlerinin %25-35, protez kapak endokarditlerinin %10-15' inden *S.aureus* sorumludur (3). Akut başlar ve hızla ilerler. En çok mitral kapak tutulur. Aort kapağı tutulursa prognoz daha kötüdür. Kan, idrar, deri lezyonlarının kültürü ve Ekokardiyografi tanıya yardımcıdır (24,50).

2.1.11.3. Toksin Aracılı İnfeksiyonlar

Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu: Bu terim, başlıca stafilokokal eksfoliyatif toksinlerin neden olduğu bir grup deri hastalığını tanımlar; Jeneralize haşlanmış deri sendromu, stafilokokal kızıl ve büllöz impetigo. Toksin kan akımına geçer ve *S.aureus*'un bulunduğu bölgenin uzaklarında intraepidermal deskuamasyonlar yapabilir. Yeni doğanlarda ve 8 yaş altı çocuklarda yaygındır. Yüz, aksilla ve kasık başlangıçta en fazla etkilenen bölgelerdir. Büllöz formasyon ve daha sonra oluşan epitelyal deskuamasyon tüm vücut bölgelerine yayılabilir. Ciddi sıvı-elektrolit kaybı sonucu hipovolemi ve sepsis oluşabilir. Aynı hastalığın daha ılımlı formu stafilokokal kızıldır; burada deskuamasyon olmaksızın eritem görülür. Büllöz impetigoda ise yalnızca lokal deskuamasyon vardır (24,73).

Toksik Şok Sendromu: *S.aureus*'un yol açtığı ciddi bir hastalıktır. Olguların yarısından TSST-1 üreten *S.aureus* suşları sorumlu iken diğer yarısından enterotoksin B ve C üreten suşlar sorumludur. Yüksek emiciliği olan intravajinal tamponların kullanılması ile ilişkili, menstrüasyon sırasında veya hemen sonrasında genç kadınlarda çok yaygın olarak görülmüştür. Burun ve vajinal taşıyıcılarında daha sık görülür. Hastalık yüksek ateş, kusma, ishal, boğaz ağrısı ve kas ağrısı ile karakterizedir. Kırk sekiz saat içinde hepatik ve renal hasar ile ciddi şoka ilerleyebilir. Ciltte raş gelişebilir. Kan kültürü genellikle negatiftir (24,73).

Stafilokokal Besin Zehirlenmesi: Stafilokokal enterotoksinlerin, besin ile birlikte alınması ile meydana gelir. Aslında bir infeksiyon değil, intoksikasyondur. Toksin ısıya dirençlidir. Toksin içeren besinin yenmesinden 1-5 saat sonra kusma ve ishal tablosu gözlenir (73).

2.1.11.4. Organ İnfeksiyonları

Bu çok iyi bilinen klinik tablolar dışında *S.aureus*, menenjit, beyin apsesi, epidural apse, subdural ampiyem ve süpüratif intrakranial flebit gibi birçok santral sinir sistemi infeksiyonuna neden olabilir (3). İleri yaş, kardiyovasküler sistem hastalığı, immün düşüklük predispozisyon oluşturur (24).

Pürülan perikarditlerin en önemli etkeni *S.aureus*' tur (3). Perikardit, travma veya göğüs cerrahisi sonrası veya hematojen yayılımla meydana gelir. Aseptik perikardiyal efüzyonlar predispozan faktörlerdir (24).

Pnömoni, aspirasyon veya hematojen yayılım sonrası meydana gelir. Akciğer apsesi ve ampiyem gibi komplikasyonlara yol açabilir. Toplum kökenli *S.aureus* pnömonileri influenza epidemilerinden sonra, hastane kaynaklı olanlar ise genellikle entübasyon sonrası veya aspirasyona bağlı gelişir (24).

Plevral ampiyem olgularının yaklaşık 1/3' ünde etken *S.aureus*' tur. Pnömoni ve akciğer apselerinde komşuluk yoluyla veya göğüs cerrahisinin bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Tedavi, drenaj ve antibiyoterapidir (24,70).

Osteomyelit, septik artrit, septik bursit ve piyomyozit de stafilokoklara bağlı gelişen diğer organ infeksiyonlarıdır (24,70).

Ayrıca üriner sistem infeksiyonları, intravasküler kateter infeksiyonları, periton diyaliz kateter infeksiyonları, hemodiyaliz greft, şant ve kateter infeksiyonları, kalp pili infeksiyonları ve damar greft infeksiyonları da *S.aureus*' un neden olduğu infeksiyonlardır (3).

2.1.12. Tanı

Stafilokokların mikrobiyolojik incelemesinde yayma, kültür ve serolojik yöntemlerden yararlanır.

Örnekler: Sürüntü, irin, kan, trakeal aspirat, spinal sıvı vb. örneklerden izole edilebilir (9).

- **Yayma:** Çoğu stafilokokal lezyon bol miktarda PMNL ve *S.aureus* içerir(73). İrin veya balgam yaymasında tipik stafilokoklar görülür. Saprofitleri patojenlerden yayma ile ayırmak mümkün değildir (9).

- **Kültür:** Stafilokoklar aerobik olarak kanlı agarda tipik 2 mm ve daha büyük çaplı koloniler oluşturarak 37°C’de bir gecelik inkübasyonda ürer. Kültür sonuçlarının yorumlanması kolonizasyon ile infeksiyon ayırımını yapmaya ihtiyaç olduğundan karmaşıktır. Hem *S.aureus* hem de *S.epidermidis* normal floranın bir parçası olabilir. (9).

Kültür vasatında üreyen bakterilerin identifikasyonunda bazı testler kullanılır:

Katalaz Testi: Bir damla hidrojen peroksit düz bir zemine konur. Üreyen bakteriden küçük bir miktar alınarak bu solüsyona katılır. Kabarcıkların oluşması testin pozitif olduğunu gösterir (9).

Koagülaz Testi: Sitrathlı insan veya tavşan plazması ile kültürde üreyen kolonilerden alınan bir miktar örnek karıştırılır, 37°C’de bekletilir, 1-4 saatte pıhtılaşırsa test pozitifdir. Tüm koagülaz pozitif stafilokoklar insanlar için patojenik kabul edilir (9).

Antimikrobik Duyarlılığı: Klinik olarak anlamlı izolatlar için mikrodilüsyon veya disk difüzyon duyarlılık testleri kullanılır. Antimikrobik duyarlılık testleri sonucu penisilin G’ ye direnç, beta- laktamaz pozitifliğini düşündürür. *S.aureus*’un %90’ ı beta- laktamaz üretir. Metisiline direnç mecA geninin varlığı ile ilişkilidir. Bu gen PBP’yi kodlar ve semisentetik penisilinlerden etkilenmez (9).

- **Serolojik Testler:**

S.aureus’u diğer stafilokok türlerinden ayırt etmek için birçok laboratuvarında hızlı metotlar kullanılır (73):

- Slide koagülaz faktör reaksiyonu
- Lateks aglütinasyon testi

Endokardit ve osteomyelit gibi derin stafilokokal infeksiyonlarda mikrobiyolojik örnek almak zordur. Bu hastalarda *S.aureus* infeksiyonlarının tanısında serolojik yöntemlerden yararlanılabilir. Hemolizin, nükleaz ve hücre duvarı - ribitol - teikoik asit gibi stafilokokal ürünlere karşı antikolar çeşitli immünolojik teknikler ile araştırılabilir. Antikolar, hastalığın başlangıcından itibaren iki haftada gelişir. Ancak, derin stafilokokal infeksiyonu olmayan birçok kimsede de bu

antikorlar bulunabilir. İnfekte olan ile olmayan kimseler hemen hemen aynı antikor titrelerine sahip olabilir. Sonuç olarak bu testler düşük prediktif değere sahiptir ve maliyet etkin değildir. Tanıya yardımcı olabilir fakat, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır (54,73).

2.1.13. Tedavi

Stafilokokların oluşturduğu, hem invaziv doku nekrozu ile seyreden infeksiyonlar, hem de ekzotoksinlerle oluşan infeksiyonlar özenle tedavi gerektirmektedir (79).

Tedavi iki temel üzerine kurulmalıdır:

- Destek tedavisi
- Etkene yönelik özgül tedavi

Destek tedavisi, semptomatik tedavi ile birlikte, infeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasına yönelik girişimleri de kapsar. Apselerin drene edilmesi, nekrotik dokuların temizlenmesi, hastanede komplikasyon olarak gelişen ortopedik protezlerin, şantların, kateterlerin ve kalp kapakçıklarının infeksiyonlarında bu kaynakların infeksiyonlarına yönelik girişimler ve bazı hazırlayıcı nedenlerin (ör. diyabet) kontrol altına alınması destek tedavisi kapsamındadır (79).

Özgül tedavi antistafilokokal tedavidir. Stafilokoklar, antibiyotiklere, özellikle beta- laktamlara duyarlılıklarına göre 4 gruba ayrılır: (79)

- Beta- laktamaz (-) penisilin G' ye duyarlı olanlar ,
- Beta- laktamaz (+) metisiline duyarlı olanlar (MSSA),
- Beta- laktamaz (+) metisiline dirençli, glikopeptidlere duyarlı olanlar (MRSA),
- Metisiline dirençli olup, glikopeptidlere orta düzeyde duyarlı (GISA) ve glikopeptidlere dirençli olanlar (GRSA).

Beta - laktamlar: Penisilinlerin kullanıma girmesinden kısa süre sonra bu antimikrobiklere direnç geliştirmişlerdir. Bugün %10'dan daha az suş bu antibiyotiğe karşı duyarlıdır. Bu nedenle ampirik tedavide günümüzde penisilin G kullanılmamaktadır. Penisilinlere dirençli stafilokoklardan dolayı beta- laktamaz hidrolizine dirençli semisentetik penisilinler geliştirilmiştir (54). Bunun yanında beta- laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmiş geniş etki sahalı penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler de beta-laktamaz üreten stafilokok infeksiyonlarında

kullanılabilir. Karbapenemler de beta- laktamaz oluşturan stafilokok infeksiyonlarında etkilidir (79).

Makrolidler: Stafilokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve uygun olgularda alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir(79).

Klindamisin: Stafilokoklara karşı etkili bir antibiyotiktir. Yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında kullanılabilir(79).

Rifampisin: Stafilokoklara karşı çok düşük konsantrasyonlarda bile in vitro etkinlik gösterir. Hücre içinde de yüksek düzeyde bulunabildiğinden intrasellüler stafilokoklara da etkilidir. Yalnız başına kullanıldığında kısa sürede direnç geliştirebildiği için kombine edilmelidir (79).

Kinolonlar: Duyarlı MSSA infeksiyonlarının tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir (79).

Aminoglikozidler: Beta- laktamlar veya glikopeptidler ile kombinasyon tedavisi içinde yer alabilirler. Yalnız başına antistafilokoksik etkinlikleri yoktur (79).

Ko-trimoksazol: MSSA'ların neden olduğu deri- yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde seçilebilecek antibiyotiklerdendir (79).

Glikopeptitler: MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk akla gelen antibiyotiklerdir. Vankomisin ve teikoplanin iki üyesidir. Etkinlikleri birbirine denk olarak değerlendirilmektedir (79).

Streptograminler: Kinopristin (streptogramin B) ve dalfopristin (streptogramin A) olmak üzere iki birimden oluşur. Tek başlarına sınırlı antibakteriyel aktiviteye sahipken, birlikte oluşturdukları sinerji sayesinde aktiviteleri artar. MSSA ve MRSA'da kullanılabilir (41).

Linezolid: Oksazolidinonların bir üyesidir. MRSA suşlarında etkili bulunmuştur. Ayrıca GISA' da da etkisinden bahsedilmektedir (4).

Yüzeysel stafilokokal lezyonlar genellikle lezyonun basit drenajı ile tedavi olur. Drenaj, kronik stafilokokal infeksiyonların tedavisinde de önemlidir (73).

Akut ciddi stafilokokal infeksiyonlarda (ör. bakteriyemi, pnömoni) hemen antibiyotik tedavisi başlanması gerekir. Antibiyotik duyarlılık testleri mutlaka yapılmalıdır. Penisilinaza dirençli bir penisilin veya bir sefalosporin, duyarlılık testi sonuçlanana kadar kullanılabilir. Her ikisine de duyarlı olduğu durumlarda hücre duvarına etkili antibiyotiklerle aminoglikozidler sinerjik etkiden dolayı kombine

edilebilmektedir. Özellikle immün düşkün hastalarda olmak üzere, beta- laktamaz inhibitörlü semisentetik penisilin ve bir aminoglikozid sıklıkla ciddi infeksiyonlarda kombine kullanılır (73).

Özel Gruplarda Tedavi: Kronik fronkülozis gibi tekrarlayan infeksiyonu olan hastalarda reinfeksiyonu kontrol etmek ve olası ise taşıyıcılık durumunu elimine etmek için bazı önlemler alınmaktadır. *S.aureus* burun taşıyıcılığının eradikasyonu için birçok farklı ajan ve ilaç kombinasyonları kullanılmasına rağmen, topikal mupirosin üzerinde fikir birliği vardır. Yüksek düzey mupirosin direnci %5' ten azdır. Lokal antiseptik (ör.klorheksidin ve povidon iyot) veya antibiyotik uygulanımı sıklıkla yetersiz kalmıştır. Eliminasyon için topikal antimikrobiyaller ve antiseptik ajanlar direkt olarak buruna veya diğer vücut bölgelerine uygulanmış, sistemik ajanlar kullanılmış, antiseptik sabunlarla banyolar yapılmıştır (73).

Kemoprofilaksi genellikle kalça kemiği ve kalp kapağı replasmanı gibi koagülaz pozitif veya koagülaz negatif stafilokoklar ile oluşabilecek infeksiyonun protezi ve hastayı harap edebileceği durumlarda cerrahi öncesinde önerilir. Bu amaçla kısa süreli yüksek doz kemoprofilaksi, cerrahi sırasında verilir (73).

Stafilokoklar çoğu antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmektedir. Yakın zamana kadar metisiline dirençli stafilokokların tedavisinde antibiyotik seçeneği olarak glikopeptidler kullanılmaktadır (44,73). Günümüzde bazı *S.aureus* izolatlarında vankomisine karşı duyarlılıkta azalma bildirilmiştir. Bu durum kaygı verici olmakla birlikte daha tehlikeli olan vankomisin dirençli enterokoklardaki direnç genlerinin yapay olarak stafilokoklara transfer edilebilir olmasıdır. (Laboratuvarda *E.faecalis*'ten *S.aureus*'a vankomisin direncinin transfer edildiği gösterilmiştir). Enterokoktan *S.aureus*'a transfer edilen vanA geninin vankomisin direncini kodladığı düşünülmektedir (73). Bu izolatların tamamının kalınlaşmış hücre duvarı içermeleri dikkat çekmiştir. GISA suşlarında veriler, yapılan çalışmalara göre birkaç bağımsız mutasyonun bir araya geldiğini göstermiştir (73). Bu transferin doğal olarak meydana gelmesi durumunda stafilokoklar vankomisine oldukça dirençli olacaklardır. Virülansı yüksek, tedavi edilemeyen bakteriler ortaya çıkacaktır(54,73). Nitekim ilk vankomisine duyarlılığı azalmış *S.aureus* izolatı (GISA) 1996'da Japonya'dan bildirilmiştir (36). Daha sonra tüm dünyadan vankomisine duyarlılığı azalmış *S.aureus* izolatları bildirilmeye başlanmıştır. Henüz ülkemizde glikopeptidlere duyarlılığı almış *S.aureus* suşu bildirilmemiştir (33). Ne

yazık ki daha sonra, 2002 yılında, ABD’de arka arkaya iki vankomisine dirençli *S.aureus* kökeni (GRSA) bildirilmiştir (10,11).

Vankomisin direnci ve glikopeptidlere karşı meydana gelen azalmış duyarlılık, alternatif MRSA tedavilerine acilen ihtiyaç olduğunu ortaya çıkarmıştır. MRSA’ ya karşı etkili ilaçların dikkatsiz kullanımı direnç gelişimine ve değerli bir ilacın sürekli kaybına yol açacaktır (73).

Stafilokokal infeksiyonlarla mücadelede günümüzde henüz etkili bir aşı yoktur. Bu alanda çalışmalar sürmektedir (73).

S.aureus infeksiyonlarından korunma amacıyla şu an için en etkili yöntem başta el yıkama olmak üzere infeksiyon kontrolünün temel prensiplerine uyulmasıdır(69).

2.2. ENTEROKOKLAR

Önceleri *Streptococcus* cinsi içinde, D grubu streptokoklar olarak yer alan enterokoklar, 10-45 °C ısı aralığında, %6,5 NaCl varlığında, 9,6 pH ortamında üreyebilme, %40 safra varlığında eskülünü hidrolize edebilme, çoklu antibiyotik direnci ve tedaviye yanıt farklılıkları gibi özellikleri ile, 1980’li yılların ortalarında, moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı ile ayrı bir cins oldukları belirlenerek *Enterococcus* genusu olarak taksonomide yerlerini almışlardır (12,31,49,52,55).

Enterokoklar, katalaz negatif, gram- pozitif koklardır. Tek tek, çiftler halinde veya kısa zincirler şeklinde bulunurlar. Fakültatif anaeropturlar (65). Koyun kanlı, triptikaz soy agar, % 5 koyun kanlı beyin- kalp infüzyon agar veya herhangi bir kanlı agarda kolaylıkla ürerler (31,65). Yirmidört saatlik inkübasyondan sonra kanlı agarda büyük, beyaz koloniler yaparlar. Koloniler genellikle hemoliz yapmazlar, fakat bazen alfa veya beta hemoliz yapabilirler (55).

2.2.1. Epidemiyoloji

Enterokoklar, insan ve hayvanların dışkılarında yaygın olarak bulunan enterik bakterilerdir (31,49,55). Doğada da yaygın olarak bulunurlar. Çevre koşullarına dayanıklı olduklarından her çeşit ortamda canlılıklarını sürdürebilirler. Hastane ortamında bulunan steteskop, kapı tokmağı, yatak gibi cansız maddeler üzerinde uzun süre yaşayabilmekte, bunun yanı sıra sağlık personeli ile hastadan hastaya taşınarak hastane infeksiyonuna neden olabilmektedir. (15).

Bir gram feçeste 10^7 adet *E.faecalis* bulunmaktadır. Bundan daha az oranda olmak üzere genitüriner sistemde de bulunduğu gösterilmiştir. *E.faecium*'un dağılımı da benzerdir, fakat bu mikroorganizma genel olarak daha az sıklıkta görülür (31,55). Enterokokal infeksiyonların çoğu kişinin kendi barsak florasından kaynaklanır. Hastadan hastaya ortak ekipmanlar veya sağlık personelinin elleri ile taşınabilir. Kontamine su ve gıdalar ile de geçebilir (12,20,53,55).

Enterokoklar en sık üriner sistem infeksiyonlarına neden olurlar (31,49,55). Komplike üriner sistem infeksiyonlarının önemli bir etkenidir. Özellikle yapısal anomalisi olan, antibiyotik kullanan, invaziv girişim yapılan hastalarda görülür (31,49,52). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları çalışmasında enterokoklar izole edilen en sık beşinci etken olarak rapor edilmiştir (42).

İnfektif endokardit olgularının üçüncü sıklıkta etkenidir. Doğal kapak infeksiyonlarının %5-20, yapay kapak endokarditlerinin ise %6-7' sinden sorumludur(31).

Enterokokların pelvik ve intraabdominal infeksiyonlardaki rolü tartışmalıdır. GİS'in doğal flora üyeleri olmaları nedeniyle izole edildiklerinde infeksiyon etkeni olup olmadığını belirlemek güçtür (31,49). Bu nedenle, bu grup infeksiyonlarda diğer etkenlere karşı uygulanan tedavi ile klinik düzelme sağlanamaz, kültür pozitifliği devam ederse enterokoka yönelik tedavi uygulanmalıdır (31).

CAPD uygulanan hastalarda peritonite neden olurlar. Salpenjit, endometrit, pelvik apse, ampiyem, endoftalmit, septik artrit, dekübit ülseri, diyabetik ayak infeksiyonu gelişimine de neden olabilirler (31,49).

Klinik örneklerde en sık *E.faecalis* (%80-90) , ikinci sıklıkta *E. faecium* (%5-10)'a rastlanır (12,20,31,49,65). Fakat son yıllarda klinik örneklerde izolasyon oranı *E. faecium* lehine değişme eğilimindedir (65).

2.2.2. Patogenez ve Virülans Faktörleri

Enterokoklar kommensal mikroorganizmalardır. Belirgin virülans faktörleri olmamasına rağmen ciddi hastalıklara neden olurlar. Toksinleri yoktur, fakat hidrolitik proteinleri tanımlanmıştır (55). Sitolitik toksin, jelatinaz, süperoksit, enterokokal yüzey proteini ve agregasyon faktörü oluşturabilme, antibiyotiklere

direnç, hiyalüronidaz, lipoteik asit, fibronektin, ve yüzey karbonhidratları, patojenitesine katkıda bulunan virülans faktörleridir (65).

Enterokok türleri arasındaki farklılıklar ve antibiyotik direnci özellikleri, infeksiyonun seyrini ve mortalite oranını etkilemektedir. Bakteriyemilerde en sık *E. faecium* izole edilmektedir ve *E. faecalis*'e göre kliniği daha mortal seyirlidir. Vankomisine duyarlılığına göre türler arasında VRE'nin etken olduğu infeksiyonlarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi fark olmadığını belirten çalışmalar da vardır (25,28,72).

2.2.3. Enterokoklarda Direnç

1970'li yıllarla birlikte enterokokların hastane infeksiyonu etkenleri arasındaki yeri ve önemi artmıştır. Bu artışın en önemli nedenlerinden biri enterokokların hastanelerde sıklıkla kullanılan 3. kuşak sefalosporinler gibi birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençli olmaları, ayrıca kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır (5,12).

Antibakteriyel direnç iki ana başlıkta incelenebilir (49):

- İntrensek (doğal) direnç
- Kazanılmış direnç

2.2.3.1. İntrensek Direnç

Bu direncin özellikleri türe özgüdür; enterokok türlerinin tümünde bulunur. Söz konusu direnç kromozomaldır. Enterokoklar beta-laktamlara, aminoglikozidlere (düşük düzeyde), klindamisine, florokinolonlara ve trimetoprim- sulfametoksazole intrensek direnç göstermektedirler (52).

Beta- laktam Antibiyotiklere İntrensek Direnç: Enterokoklar, beta- laktam antibiyotiklere tam veya kısmi direnç gösterirler. Bu tip dirençte rol oynayan mekanizma, penisiline karşı düşük afiniteli PBP'nin üretimidir(5,12). Ayrıca enterokoklar, tedavi dozunda beta- laktamlara karşı tolerans göstermektedirler (52).

Aminoglikozidlere İntrensek Direnç: Tüm enterokoklar, aminoglikozidlere karşı değişik düzeylerde intrensek direnç gösterir. Kromozomal mutasyon sonucu membran permeabilitesindeki azalma ile oluşan bu direnç, tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç şeklindedir. Hücre duvarına etkili penisilin veya glikopeptidler bu noktada ilaç geçişini artırarak aminoglikozidlerin etkinliğini artırmaktadır (5).

2.2.3.2. Kazanılmış Direnç

Genellikle bir DNA mutasyonu veya yeni bir DNA segmentinin transferi sonucu gelişmektedir. Enterokoklarda yeni bir DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur (52).

Beta-laktam Antibiyotiklere Kazanılmış Direnç: İki ayrı direnç mekanizması saptanmıştır. İlki; *E.faecium* suşlarında görülen, kromozomal olan ve penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artmasıyla ortaya çıkan dirençtir (5). Diğeri ise beta- laktamaz üretimidir. Enterokoklardaki beta- laktamazların çoğu yüksek düzeyde gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmaktadır. Penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğere üredopenisilinleri hidrolize eder. Penisilinaza dirençli penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri etkilemez. Beta- laktamaz üreten ilk suş 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda beta- laktamaz yapımı saptanmamıştır (5).

Aminoglikozidlere Kazanılmış Yüksek Düzeyde Direnç: 3 temel mekanizma ile oluşur;

- Aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi
- Aminoglikozid transportunun değişmesi
- Ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklik

Yüksek düzey aminoglikozid direnci(YDAD)'nin en sık görülen mekanizması aminoglikozid modifiye edici enzim üretimidir. Bu enzimi kodlayan genler, plazmid ve transpozon kaynaklıdır. Bu mekanizmada asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olmak üzere 3 tip enzim tanımlanmıştır. Bu enzimleri kodlayan direnç geni gentamisin, kanamisin ve netilmisinde bulunur, streptomisinde yoktur. Enterokoklarda YDAD varlığında kombine tedavide sinerjizm görülmemektedir (5).

Diğere iki direnç mekanizması klinik olarak nadiren görülmektedir.

2.2.4. Enterokoklarda Vankomisin Direnci

Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde beta- laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere 1980' li yıllarda direncin ortaya çıkması üzerine vankomisin uzun yıllar tek uygun antibiyotik olarak kullanılmıştır (12). VRE' ler ilk kez 1988'de

Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'den bildirilmiş, bunu daha sonra diğer Avrupa ülkeleri ve ABD izlemiştir (31).

ABD'de aşırı antibiyotik kullanımı ve artan kolonizasyon VRE direncinin ortaya çıkmasında en önemli nedendir. Avrupa'da ise hayvanlarda büyümeyi artırıcı faktör olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsin kullanımı vankomisin direncinin yükselmesine neden olan en önemli etkidir (31).

Ülkemizde ilk VRE olgusu 1998 yılında Antalya'dan Tümer ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (5,29). VRE ile karşılaşan merkez sayısı 2003 yılı itibariyle 10'u aşmıştır (15).

Vankomisin hücre duvarını geçerek, peptidoglikan tabakasındaki pentapeptidin D-ala-D-ala terminal ucuna bağlanır ve hücre duvarı sentezini inhibe eder (12,20,52,53,65). VRE'da ise ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirip D-ala-D-ala- laktat veya serin meydana gelir. Bu uca vankomisin bağlanma yeteneği çok azdır (53).

Günümüzde enterokoklarda 6 tip vankomisin direnci tanımlanmıştır:

Van A Tipi Direnç: Vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde direnç mevcuttur. İndüklenebilir (12,65). Van A direncinde yalnızca vankomisin varlığında oluşan PBP'lerin artışı sonucu beta- laktam antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık meydana gelir. Bu da VRE'lerin tedavisinde vankomisin ve beta- laktam kombinasyonunun başarısını açıklamaktadır. Bu tür direnç Avrupa'da siktir (12).

Van B Tipi Direnç: Kromozomal yerleşimlidir. Vankomisine değişik düzeylerde direnç gözlenir, fakat teikoplanine duyarlıdır (12,65). Bu tür direnç ABD'de siktir (12).

Van C Tipi Direnç: Vankomisine düşük düzeyde yapısal direnç mevcuttur, teikoplanine duyarlıdır. İndüklenmez ve transfer edilemez bir dirençtir (5,12).

Van D Tipi Direnç: Vankomisin ve teikoplanine dirençlidir. Van D geni kromozomaldır, konjugasyon ile transfer edilemez (4,12).

Van E Tipi Direnç: Vankomisine düşük düzeyde dirençli, teikoplanine duyarlıdır (5,12).

Van G Tipi Direnç: Vankomisine düşük düzeyde dirençli, teikoplanine duyarlıdır. Nadir görülen bir direnç tipi olup transfer edilemez (5).

2.2.5. Kolonizasyon

VRE kolonizasyonu ile infeksiyonunu birbirinden ayırmak bazen oldukça güç olabilir. VRE infeksiyonu olan hastaların altta yatan ciddi hastalıklarına bağlı morbidite ve mortaliteleri yüksek olduğu için VRE' ye bağlı direkt morbidite ve mortalitenin belirlenmesi zordur (12). Bununla birlikte VRE sorunu olan birçok merkezde hastaların çoğunun bu mikroorganizma ile sadece kolonize olması ve VRE infeksiyonu oranlarının yüksek olmaması sevindiricidir (15).

VRE kolonizasyonu hastaneden çıktıktan sonra haftalar, aylar boyunca devam edebilir. Yüksek riskli hasta grubunda uzun süre VRE ile kolonize kalma ihtimali daha yüksektir (12).

VRE ile kolonizasyon ve/veya infeksiyon için risk faktörleri 3 grupta toplanabilir (65):

- Demografik risk faktörleri: Hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatmak, VRE ile kolonize veya infekte hastanın yakınında olmak, VRE ile kolonize hastaya bakım veren hemşireden bakım almak.
- Altta yatan hastalığın ağırlığı ile ilgili risk faktörleri: Yüksek APACHE II skoru, böbrek yetmezliği, yakın zamanda ameliyat geçirme, *C. difficile*' e bağlı kolit, hepatobiliyer hastalık, immün supresyon ve organ alıcısı olmak.
- Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri: Daha önceden vankomisin, seftazidim, siprofloksasin, metronidazol gibi antimikrobik ilaçları almak.

2.2.6. Enterokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar

Enterokoklar virülansı düşük mikroorganizmalardır. Özellikle hastaneye yatırılan yaşlı, immünsuprese ve ciddi hastalığı olanlarda hastalık oluşturmaktadır. Üriner sistem infeksiyonu en sık rapor edilen infeksiyondur. İkinci sıklıkta intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar ile cerrahi sonrası yara infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonlarda çoğunlukla patojenitesi yüksek başka bir mikroorganizma ile birlikte bulunur. Üçüncü sıklıkta bakteriyemiler bildirilmiştir. Daha az olarak santral sinir sistemi infeksiyonları, neonatal infeksiyonlar, solunum sistemi infeksiyonları, diyabetik ayak infeksiyonları, dekübit ülserleri ve yanık infeksiyonlarına neden olur(26).

Üriner Sistem İnfeksiyonu: Enterokoklar, en sık üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. Bu infeksiyonların büyük bölümü hastane kaynaklıdır. Komplike olmayan sistit, pyelonefrit, prostatit ve renal apselere neden olabilir (26). Hastaneye yatış, enstrümantasyon, yapısal anomali, tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı durumlarında daha sık görülür (26,49,52).

İntraabdominal- Pelvik İnfeksiyonlar: Enterokoklar, normal yetişkinlerin feçeslerinde bulunduğu gibi, rutin vajinal kültürlerin % 17' sinde de bulunur. Obstetrik ve jinekolojik hastalarda sezaryen sonrası salpenjit, endometrit ve bakteriyemiye neden olduğu bildirilmiştir. Sirotik hastalarda spontan peritonite neden olabilir. Ayrıca nefrotik sendrom ve CAPD tedavisi alanlarda da peritonit yapabilir. İntraabdominal apse ve bakteriyeminin eşlik ettiği biliyer sistem infeksiyonları meydana gelebilir (26,52).

Bakteriyemi: Nozokomiyal enterokokal bakteriyemiler çoğunlukla polimikrobiyaldir (26,49). Vakaların büyük çoğunluğunda üriner veya intravasküler kateter bulunurken, intrabdominal, pelvik, biliyer veya yara infeksiyonları da kaynak olabilmektedir (26).

Endokardit: Bakteriyel endokarditlerin % 5-15' inden enterokoklar sorumludur. Daha çok yaşlılarda, özellikle 65 yaş üstünde görüldüğü bildirilmiştir. İnfantlarda nadiren, çocuklarda ara sıra görülür (52). Normal kapakta meydana gelebileceği gibi altta yatan bir patoloji olduğunda da görülebilir (26,52).

2.2.7. Enterokokal İnfeksiyonların Tedavisi

Birçok antibiyotiğe intrensek veya sonradan kazanılmış olarak dirençli olması nedeniyle enterokoklarda tedavi problemlidir ve seçilecek ilaçlar sınırlıdır (12). Çoğu antibiyotik klinik uygulamada bakterisidal konsantrasyonlarda olmadığından enterokokal infeksiyonların tedavisi karmaşıktır (55).

İmmün sistemi baskılanmamış konakta oluşan enterokokal infeksiyonlar çoğu zaman ampisilin, amoksisilin, penisilin veya vankomisin gibi tek bir antibiyotikle tedavi edilir. Nitrofurantoin ve kinolonlar, üriner sistem infeksiyonu ve prostatitte kullanılabilir. Beta-laktamaz üreten suşlarla gelişen infeksiyonlar ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat, piperasilin-tazobaktam veya imipenem ile tedavi edilebilir. Hayatı tehdit eden menenjit ve endokardit gibi infeksiyonlarda aminoglikozid ile hücre duvarına etkili bir antibiyotik kombine edilir.

Glikopeptidlere dirençli enterokoklarla gelişen infeksiyonlar, en zor tedavi edilen enterokokal infeksiyonlardır. Direnç fenotipine göre vankomisin veya teikoplanin kullanılabildiği gibi, sinerjik etki oluşturabildiğinden glikopeptid ile bir beta-laktam kombine de edilebilir. Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozid üçlü kombinasyonu da seçenekler arasındadır. Ayrıca tek başına veya rifampisin ve aminoglikozid ile kombine kinolon da kullanılmıştır. Tetrasiklin, ofloksasin, rifampisin, fosfomisin, daptomisin, novobiyosin, nitrofurantoin, kloramfenikol gibi antibiyotiklerle başarılı sonuç bildiren vaka raporları vardır (26).

Kinopristin-dalfopristin, vankomisine dirençli ciddi *E. faecium* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan streptogramin grubundan bir antibiyotiktir. İlaç, kinopristin (streptogramin B) ve dalfopristin (streptogramin A) denen iki sinerjistik parçadan oluşur. Streptogramin A'ya dirençli olduğundan *E. faecalis*'e etkisizdir. Ayrıca linezolid, vankomisine dirençli *E. faecium* tedavisinde gentamisine kombine olarak kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (26).

Düşük virülanslı olmalarına rağmen enterokoklardaki antibiyotik direnci önemlidir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci, beta- laktamaz ve vankomisin direnci nedeniyle gelecek yıllarda da enterokokların tedavisi problem olmaya devam edecektir. (52).

2.2.8. Korunma ve Kontrol

Enterokoklar, normal GİS ve kadın genital sistem florasının bir elemanı oldukları için infeksiyonların çoğunun hastanın endojen florasından kaynaklandığı düşünülmektedir (15). Kontamine eller ve kontamine yüzeyler ya da tıbbi cihazlar yoluyla transferi de mümkündür (12).

Vankomisin direncindeki dramatik artış nedeniyle Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) 1995 yılında nozokomiyal VRE yayılımını kontrol altına alabilmek için bazı öneriler yayınlamıştır (12,15):

- Uygun vankomisin kullanımı
- Hastane personelinin eğitimi
- Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı
- Kontrol önlemlerinin uygulanması

Uygun Vankomisin Kullanımı: Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların kontrolüne yönelik önlemler genellikle antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve mikroorganizmaların hastalar arası yayılımının engellenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri şunlardır;

Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar:

- Beta-laktam antibiyotiklere dirençli gram- pozitif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi infeksiyonlar,
- Beta-laktam antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi olan kişilerde gram- pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar,
- Metronidazole yanıt vermeyen veya çok ağır seyreden antibiyotiğe bağlı ishal olguları,
- “American Heart Association” önerilerine uygun olarak infektif endokardit profilaksisi,
- MRSA veya MRSE infeksiyonlarının oranının yüksek olduğu merkezlerde protez cihaz implantasyonu içeren majör cerrahi girişimler öncesinde profilaksi: Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz yapılmalı, altı saatten uzun süren operasyonlarda ikinci bir doz verilmelidir. Maksimum iki dozdan sonra profilaksi sonlandırılmalıdır.

Vankomisin kullanımından kaçınılması gereken durumlar:

- Rutin cerrahi profilaksi,
- Febril nütropenik hastaların ampirik tedavisi: Sadece MRSA prevalansının yüksek olduğu hastanelerde ve febril nütropeni epizodunun başlangıcında, gram- pozitif infeksiyon şüphesinin yüksek olduğu durumlarda vankomisin kullanımı önerilebilir.
- Diğer kan kültürlerinin negatif olduğu durumlarda kan kültüründeki tek bir MRSE üremesinin tedavisi,
- Ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine kültürde beta- laktam dirençli mikroorganizma izole edilmemiş olmasına rağmen devam edilmesi,
- Periferik veya santral vasküler kateteri olan hastalarda kolonizasyon veya infeksiyon gelişimini önlemek amacıyla profilaktik kullanım,
- Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonu,
- Antibiyotiğe bağlı ishal olgularının primer tedavisi,

- MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu,
- Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde rutin profilaksi,
- CAPD veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda rutin profilaksi,
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda beta- laktam antibiyotiklere duyarlı infeksiyonların tedavisi,
- Vankomisin içeren solüsyonların irrigasyon amacıyla ya da topikal olarak uygulanması.

Kontrol Önlemlerinin Uygulanması: HICPAC tarafından hastadan hastaya VRE geçişini önlemek için alınması gereken önlemler şunlardır:

- VRE ile infekte veya kolonize olan hastaların tek kişilik odalara veya diğer VRE pozitif hastalarla birlikte aynı odaya yerleştirilmesi,
- VRE pozitif hastaların odasına girerken steril olmayan temiz eldiven giyilmesi,
- Hasta ile veya hasta odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gayta inkontinansı olması, ileostomi, kolostomi veya açık yara drenajı varlığında VRE pozitif hastanın odasına girerken steril olmayan temiz bir önlük giyilmesi,
- Eldiven ve önlüğün hasta odasını terk etmeden hemen önce çıkarılması ve ellerin antiseptikli bir sabunla ya da su içermeyen antiseptik ajanlarla yıkanması, eldiven ve önlük çıkarılıp eller yıkandıktan sonra odadaki yüzeylerin hiçbiriyle tekrar temas edilmemesi.
- Nozokomiyal VRE yayılımının minimale indirilebilmesi için çok sayıda bölümün ve personelin işbirliğini gerektiren, multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır (12).

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışma, 01.10.2005 – 31.03.2006 tarihleri arasında hastanemiz diyaliz ünitesinde tedavi alan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma için fakültemiz Etik Kurul'unun 31.10.2006 tarih ve 618 sayılı kararı ile onayı alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Söz konusu tarihler arasında, çeşitli etyolojilere bağlı son dönem böbrek yetmezliği için sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) tedavisi alan ve fakültemiz Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 18 yaş ve üstü hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Toplam 50 hasta çalışmaya alındı. İzlem süresi 6 ay, izlem sıklığı ayda bir kez olarak belirlendi. İzlem süresini tamamlamadan CAPD programından çıkanlar, çıktıkları tarihe kadar takip edildi.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çeşitli etyolojilere bağlı olarak gelişen kronik böbrek yetmezliği hastası olup peritoneal diyaliz tedavisi almakta olan 18 yaş üstü tüm hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Ölüm, renal transplantasyon, hemodiyaliz programına geçiş durumlarında hastaların izlemleri sonlandırıldı. Bu hastaların takip süresinde elde edilen verileri ayrı bir grup olarak değerlendirildi.

Hastalar, nefroloji polikliniğine aylık rutin kontrole geldiklerinde *S.aureus* kolonizasyonunu araştırmak için burun, periton diyaliz kateteri çevresi, VRE kolonizasyonunu araştırmak için dışkı veya rektal sürüntü kültürleri alındı. Kolonizasyon saptanan hastaların izlem süresince kolonize mikroorganizmaya bağlı gelişebilecek invaziv infeksiyonlar açısından takibi yapıldı. Hastaneye yatırılması halinde hastalar konsülte edildi. Olası infeksiyon odaklarının araştırılmasına yönelik klinik ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Mikrobiyolojik inceleme sonrası saptanan infeksiyon etkenleri ve duyarlılık özellikleri kaydedildi. İnfeksiyon etkeni olan

mikroorganizmaların kolonize mikroorganizmalar ile fenotipik ve genotipik özelliklerinin karşılaştırılması planlandı.

3.3. Kolonize (Taşıyıcı) Hastanın Tanımlanması

Hastalar, burun kültüründe ve/veya katater çevresi kültüründe en az 1 kez *S.aureus* üremesi halinde *S.aureus* taşıyıcısı olarak kabul edildi (61). Rektal sürüntü örneğinde en az 1 kez VRE üremesi halinde GİS VRE taşıyıcısı kabul edildi. İzlem periyodu boyunca *S.aureus* ve VRE taşıyıcılıkları tedavi edilmedi.

3.4. İnfeksiyonların Tanımlanması

Çıkış yeri infeksiyonu; kültür pozitifliği olsun veya olmasın kateter çevresindeki deride eritem ve/veya drenaj varlığı ile tanımlandı (47).

Tünel infeksiyonu; subkutan kateterin üzerinde eritem, endurasyon, ve/veya drenaj varlığı ve/veya kateterin yer değiştirmesi ve kültür pozitifliği ile tanımlandı(47).

Peritonit; peritoneal sıvıda bulanıklaşma ve 100 lökosit/ mm^3 , %50 polimorf nüveli lökosit olması ile tanımlandı(47).

Peritonit, çıkış yeri ve tünel infeksiyonları, CAPD ilişkili infeksiyonlar olarak sınıflandırıldı(47).

3.5. İnfeksiyonların Tedavisi

Çıkış yeri infeksiyonu, tünel infeksiyonu ve peritonit geliştiğinde kültür sonucu çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi planlandı. Kültür sonucu ve klinik cevaba göre gerekirse modifikasyon planlandı. Minimum tedavi süresi 14 gün olarak belirlendi. Kateter ilişkili infeksiyon, tekrarlayan peritonit veya tedavi yetersizliğinde kateterin çıkarılması planlandı(19).

Çalışmaya alınan tüm hastalar için çalışma formu oluşturuldu. Çalışma formu 6 bölümden oluşmakta idi. Formun birinci bölümünde adı-soyadı, yaşı-cinsiyeti, protokol numarası, adresi ve telefon numarası gibi demografik bilgiler yer aldı. İkinci bölümde eşlik eden başka bir kronik hastalığın varlığı ve ilaç kullanımı sorgulandı. Bunlar, diyabet, hipertansiyon, malignite, kardiyak, hepatik, pulmoner yetmezlik gibi hastalıklar ile steroid veya immünsupresif ilaç kullanımı idi. Üçüncü bölümde CAPD süresi, CAPD sıklığı ve CAPD kateter cinsi yazıldı. Dördüncü bölümde hasta hijyeni

değerlendirildi. İyi, orta, kötü olmak üzere üç derecede hijyenle ilgili değerlendirme yapıldı(78). Beşinci bölümde tespit edilen infeksiyon odağı işaretlendi. Altıncı bölümde son 1 ayda hastaneye yatış olup olmadığı, antibiyotik kullanımı, varsa süresi ve son 6 ay içinde periton kateterinin ilk kez uygulanması veya kateter değişimi olup olmadığı kaydedildi.

Kolonizasyon kültürleri hazırlanan formun ilgili bölümüne düzenli olarak kaydedildi. *S.aureus* veya VRE izole edildiğinde kültür antibiyogramı da bu forma kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar, herhangi bir nedenle hastaneye yattığında yatan hastalar için öykü, fizik inceleme ve laboratuvar değerlerinin yer aldığı ek bir form oluşturuldu. Ayrıca, hastalarda infeksiyon etkeni olan tüm üremeler ve antibiyotik duyarlılıkları da bu formda yer aldı. Çalışma formu Ek-1' de görülmektedir.

Hastaların *S.aureus* ve VRE taşıyıcısı olup olmamalarına göre demografik özellikleri ve bazı risk faktörleri açısından karşılaştırılması planlandı.

3.6. Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Taşınması

Burun kültürleri her iki burun deliğinin 1/3 ön kısmından tek bir steril pamuklu çubukla burun içinde dairesel hareketler yapılarak alındı. Cilt örnekleri steril pamuklu çubukla, kateter giriş yeri çevresinden 3 cm bir alana çubuğun yuvarlanarak sürülmesiyle elde edildi. Örnekler Stuart transport besiyeri içeren kültür tüplerine konularak hızla Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler % 5 koyun kanlı agara inoküle edildi ve 35 °C'de 48 saat inkübe edildi. Bakteriyel üreme için her gün kontrol edildi.

Dışkı ve rektal sürüntü örnekleri standart steril pamuklu çubukla alınıp Stuart transport besiyeri içeren kültür tüplerine konularak Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler VRE için özel seçici besiyerine (vankomisin (6mcg/ml), gentamisin(10 mcg/ml), amfoterisin B(1 mcg/ml) ilave edilmiş % 5 koyun kanlı agar) inoküle edildi. 72 saatten fazla inkübe edildi. Her morfolojik tipteki tek koloniler *E. faecium* ve *E. faecalis* tanımlanması için değerlendirildi.

3.7. İdentifikasyon

***S.aureus*:** Kanlı agardaki koloni morfolojileri, Gram boyama özellikleri, katalaz testi pozitifliği, koagülaz testi pozitifliği ile suşları tayin edildi.

VRE: Vitek 2 (Bio Merieux) otomatik identifikasyon ve duyarlılık sistemi ile tanımlandı.

İzolatlar -70 °C de beyin-kalp infüzyon broth içeren steril ependorf tüplerinde saklandı.

3.8. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Antibiyotik duyarlılığının araştırılmasında Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Burun ve kateter çevresinde üreyen *S.aureus* için Mueller Hinton besiyeri üzerine oksasilin, vankomisin, teikoplanin, penisilin, levofloksasin, klindamisin, sulfametoksazol, kloramfenikol, eritromisin antibiyotik diskleri yerleştirildi.

VRE izolatlarının antibiyotik duyarlılığı için ampisilin, vankomisin, teikoplanin, levofloksasin, linezolid, gentamisin, linkomisin, tetrasiklin, nitrofurantoin, streptomisin antibiyotik diskleri kullanıldı. Bunun için vankomisin, teikoplanin, ampisilin ve yüksek düzey gentamisin (MİK >500 µg/ml) için direnç durumu E test ile (AB Biodisk, Dalvagen, İsviçre) belirlendi. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “SPSS for Windows 13” paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analizde t testi, Mann Whitney U testi ve χ^2 testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU

01.10.2005- 31.03.2006 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Diyaliz Ünitesi'nde izlenen 50 periton diyalizi hastası çalışma kapsamına alındı. Çeşitli nedenlerle 15 hasta çalışmayı tamamlayamadı. Çalışmayı 35 hasta tamamladı. Hastaların 6 aylık izlem süresinde burun ve diyaliz kateteri çıkış yerinde *S.aureus* taşıyıcılığı, dışkıda ise VRE taşıyıcılığı prospektif olarak değerlendirildi.

4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların % 57 (20)'si kadın, % 43(15)'ü erkekti. Yaşları 18- 70 arasında değişmekteydi. Hastaların %14 (5)'ü günde 1 kez uygulanan aletli periton diyalizi, % 86 (30)'sı ise günde 4 kez uygulanan sürekli ayaktan periton diyalizi almakta idi. Periton diyalizi uygulama süreleri 1- 72 ay arasında değişiyordu. Tüm hastalarda Tenchoff çift kumlu diyaliz kateteri mevcuttu. Hastaların %31 (11)'ine son 6 ay içinde diyaliz kateteri takılmış, %69 (24)'una ise son 6 ayda yeni diyaliz kateteri takılmamıştı. Hasta hijyeni değerlendirmesinde hastaların %11 (4)'ünde orta düzeyde, %89 (31)'unda ise iyi düzeyde hijyen saptandı. Hijyeni kötü olan hasta yoktu. Hastaların %23 (8)'ü diyabetik, %77 (27)'si ise diyabetik değildi. Bir hastada malignite mevcuttu ve immüsupresif tedavi almaktaydı. Hastaların %51 (18)'inde son 1 ay içinde hastaneye yatma öyküsü varken, %49 (17)'unda yoktu. Hastaların %37 (13)'si son 1 ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış, %63 (22)'ünün ise antibiyotik kullanma öyküsü yoktu.

İzlem süresinde hastaların %30 (15)'u çalışmayı tamamlamadan CAPD programından çıktı; 2 hastaya renal transplantasyon uygulandı, 5 hasta değişik nedenlerle kaybedildi, 8 hastada hemodiyalize geçildi.

4.1.2. *S.aureus* Taşıyıcılığı

Çalışmamızda, hastaların %28 (10)'ünde en az bir bölgede *S.aureus* taşıyıcılığı saptandı. Bir hastadan *S.aureus* izole edilme sayısı her bir bölge için 1- 4 arasında değişiyordu. Sadece burun taşıyıcılığı % 17 (6), burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte %6 (2), sadece kateter taşıyıcılığı %6 (2), en az bir bölgede (burun veya

kateter) taşıyıcılık oranı hastaların %28 (10)'inde saptandı. Hastaların %71 (25)'inde ise hiçbir bölgede taşıyıcılık yoktu. Tablo-1'de taşıyıcılık durumları yer almaktadır.

Tablo 4.1. *S.aureus* taşıyıcılık durumları.

	Kateter taşıyıcılığı yok		Kateter taşıyıcılığı var	
	n	%	n	%
Burun taşıyıcılığı yok	25	71	2	6
Burun taşıyıcılığı var	6	17	2	6
Toplam	31	88	4	12

Taşıyıcılık bölgesinde metisiline duyarlı ve dirençli suşların dağılımı değerlendirildi; sadece burun taşıyıcısı olan 6 hastanın tamamında MSSA üremesi saptandı. Burun ve kateter taşıyıcılığının birlikte olduğu 2 hastadan 1'inin burnunda MSSA, diğerinde ise burunda farklı zamanlarda hem MRSA, hem MSSA üremeleri ve kateter çevresinde de MSSA üremesi saptandı. Kateter taşıyıcılığı olan 2 hastada üreyen *S.aureus*' lar metisiline duyarlı idi.

4.1.3. İnvaziv İnfeksiyonlar

Hastaların %31 (11)'inde toplam 19 peritonit atağı gelişti. İzlem boyunca çıkış yeri infeksiyonu ve tünel infeksiyonu görülmedi. Peritonit ataklarında etken olarak *S.aureus* izole edilemedi. Peritonit ataklarının %42 (8)'sinde etken koagülaz negatif stafilokok (KNS), % 5 (1)'inde *Corynebacterium spp.*, % 5(1)'inde *K.oxytoca* idi. Peritonitli olguların %48 (9)'sinde ise etken izole edilemedi. Gelişen infeksiyonlarda elde edilen etkenler Tablo-2' de gösterilmiştir. Peritonit gelişen hastaların 4'ünde taşıyıcılık varken 7'sinde yoktu. Tablo- 3'te peritonit ataklarındaki etkenler ve taşıyıcılık durumları ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Peritonit gelişen hastalarda 19 peritonit atağındaki etken mikroorganizmalar.

Etken mikroorganizma	Peritonit epizodu	
	n : 19	%
Koagülaz negatif stafilokok	8	42
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	5
<i>K.oxytoca</i>	1	5
Kültür negatif	9	48

Tablo 4.3. Peritonit geçiren hastalarda etkenler ve taşıyıcılık durumları.

Hasta	Peritonit Atağı (PA) n : 19	Etken	Taşıyıcılık
1	PA1 PA2 PA3 PA4 PA5	KNS KNS KNS KNS Kültür (-)	Yok
2	PA1 PA2	<i>Corynebacterium spp</i> Kültür (-)	Var
3	PA1	KNS	Yok
4	PA1	<i>K. oxytoca</i>	Var
5	PA1	Kültür (-)	Var
6	PA1	Kültür (-)	Yok
7	PA1	KNS	Var
8	PA1 PA2	KNS Kültür (-)	Yok
9	PA1 PA2 PA3	KNS Kültür (-) Kültür (-)	Yok
10	PA1	Kültür (-)	Yok
11	PA1	Kültür (-)	Yok

4.1.4. Taşıyıcılık Durumunun Karşılaştırılması

Hastaları *S.aureus* taşıyıcısı olup olmamasına göre demografik özellikleri ve bazı risk faktörleri açısından karşılaştırdık; Tablo- 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. *S. aureus* burun ve/ veya cilt taşıyıcılığı olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Karakteristik	<i>S.aureus</i> taşıyıcı	<i>S.aureus</i> taşıyıcı değil	p değeri
Hasta sayısı	10	25	
Ortalama yaş	47	48	0,792
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	6 / 4	14 / 11	1,000
Diyabet (Evet / Hayır)	0 / 10	8 / 17	0,073
Ortalama diyaliz süresi (ay)	18	23	0,570
Antibiyotik kullanımı (Evet / Hayır)	3 / 7	10 / 15	0,709
Diyaliz sayısı (günde bir kez / günde dört kez)	3 / 7	2 / 23	0,128
Hijyen (İyi / Orta)	8 / 2	23 / 2	0,561
Hastanede yatış (Evet / Hayır)	4 / 6	14 / 11	0,471
Kateter değişimi veya ilk kateter uygulaması (Evet / Hayır)	4 / 6	7 / 18	0,689

Burun ve/veya kateter taşıyıcısı olanlarla olmayanların yaş ortalaması sırasıyla 47 ve 48 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,792$).

Taşıyıcılarda çalışmaya dahil edilmeden önceki CAPD süresi ortalama 18 ay, taşıyıcı olmayanlarda 23 ay olarak bulundu. Taşıyıcı olmayanlarda toplam diyaliz süresi daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,570$).

Kadın hastalarda taşıyıcılık %30 (6/ 20), erkeklerde %27 (4/ 15) idi. Taşıyıcılık ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 1,000$).

Diyabeti olan ve olmayan hastaların taşıyıcılık oranları karşılaştırıldığında, diyabeti olanlarda %0 (0/8), olmayanlarda ise %37 (10/27) oranında taşıyıcılık mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,073$).

Günlük uygulanan diyaliz sayısı ile taşıyıcılık durumunun ilişkisi değerlendirildi. Günde 1 kez CAPD alanlar ile günde 4 kez CAPD alanların taşıyıcılıkları sırasıyla %60 (3/5) ve %23 (7/30) idi. Arada fark olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,128$).

Hasta hijyeni değerlendirmesinde, hijyeni iyi olanlar ve orta düzeyde olanların taşıyıcılık oranları sırasıyla %26 (8/31) ve %50 (2/4) olarak bulundu.

Hijyen ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,561$).

Son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü ile taşıyıcılık oranları arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastanede yatan ve yatmayan hastalarda taşıyıcılık oranları sırasıyla %22 (4/18), ve %35 (6/17) idi. Hastaneye yatış ile taşıyıcılık arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,471$).

Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı olan ve olmayanlarda taşıyıcılık oranları sırasıyla %23 (3/13) ve %32 (7/22) bulundu. Antibiyotik kullanımı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,709$).

Diyaliz kateteri takılma zamanı ile taşıyıcılık durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya katılan hastalarda son 6 ayda diyaliz kateteri ilk defa takılan ya da değiştirilen hastalar ile kateter ilk uygulaması veya değişimi olmayanların taşıyıcılık oranları sırasıyla %36 (4/11) ve %25 (6/24) bulundu. Kateter takılması ya da değiştirilmesi ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,689$).

4.1.5. Kolonize *S.aureus*' ların Antibiyotik Duyarlılığı

Kolonizasyonda burun ve kateter çevresinden elde edilen 22 *S.aureus* suşuna kültür antibiyogram yapıldı. Yapılan kültür antibiyogramda %95,5 penisilin direnci mevcuttu. Oksasilin direnci %9,1, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %4,5, eritromisin direnci %4,5 olarak bulundu. Suşların tamamı teikoplanin, vankomisin, klindamisin ve fusidik aside duyarlı idi. Suşların antibiyotik duyarlılıkları Tablo- 5' te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. *S. aureus*' ların antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Dirençli suşlar	
	n:22	%
Penisilin	21	95,5
Klindamisin	0	0
Eritromisin	1	4,5
Fusidik Asit	0	0
Teikoplanin	0	0
Vankomisin	0	0
TMP-SMX	1	4,5
Oksasilin	2	9,1

4.2. Çalışmayı Tamamlayamayan Hastalar

İzlem süresinde hastaların %30 (15)'u CAPD programından çıktı; hastaların %13 (2)'üne renal transplantasyon uygulandı, %33(5)'ü değişik nedenlerle kaybedildi, hastaların %54 (8)'inde ise hemodiyalize geçildi.

Hastaların %73 (11)'ü kadın, %27 (4)'si erkekti. Hastaların yaşları 24-68 arasında değişmekteydi. Hastaların %7 (1)'si günde 1 kez uygulanan aletli periton diyalizi, %93 (14)'ü ise günde 4 kez uygulanan sürekli ayaktan periton diyalizi almakta idi. Periton diyalizi uygulama süreleri 2- 72 ay arasında değişiyordu. Tüm hastalarda Tenchoff çift kahlı diyaliz kateteri mevcuttu. Hastaların %7 (1)' sine son 6 ay içinde diyaliz kateteri takılmış, %93 (14) hastaya ise son 6 ayda yeni diyaliz kateteri takılmamıştı. Hasta hijyeni değerlendirmesinde hastaların %13 (2)'ünde orta düzeyde, %87 (13)'sinde ise iyi düzeyde hijyen saptandı. Hijyeni kötü olan hasta yoktu. Hastaların %33 (5)'ü diyabetik, %67 (10)'si ise diyabetik değildi. Hastaların %80 (12)'inde son 1 ay içinde hastaneye yatma öyküsü varken, %20 (3)'sinde yoktu. Hastaların %73 (11)'ü son 1 ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış, %27 (4)' sinin antibiyotik kullanma öyküsü yoktu.

4.2.1. *S.aureus* Taşıyıcılığı

Burun taşıyıcılığı %47 (7), burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte %7 (1), sadece kateter taşıyıcılığı %7 (1), en az bir bölgede (burun veya kateter) taşıyıcılık oranı hastaların %60 (9)'ında saptandı. Hastaların %40 (6)'ında hiçbir bölgede taşıyıcılık yoktu. Taşıyıcılık bölgesinde metisiline duyarlı ve dirençli suşların dağılımı değerlendirildi; burun taşıyıcısı olan 7 hastanın 3'ünde MSSA, 3 hastada MRSA, 1'inde farklı zamanlarda hem MRSA, hem MSSA üremeleri saptandı. Burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte olan 1 hastada MSSA taşıyıcılığı mevcuttu. Sadece kateter taşıyıcılığı olan 1 hastada da MSSA taşıyıcılığı görüldü.

Çalışmayı tamamlayamayan hastaların taşıyıcılık durumu Tablo-6'te gösterilmiştir:

Tablo 4.6. Çalışmayı tamamlayamayan 15 hastanın bazı özellikleri ve taşıyıcılık durumu

Çıkış nedeni	Taşıyıcı		Taşıyıcı değil	
	n : 9	%60	n : 6	%40
Eksitus	1	%20	4	%80
Hemodiyalize geçiş	7	%87,5	1	%12,5
Renal transplantasyon	1	%50	1	%50

4.2.2. VRE Taşıyıcılığı

Çalışmamızda hastalardan VRE kolonizasyonu için seri rektal sürüntü örnekleri alındı. VRE üremesi (*E.faecium*) hastaların %6 (1)'sında saptandı. Bu hasta, 3 yıldır periton diyalizi alan, ve tekrarlayan peritonit atakları nedeniyle çok kez ve uzun süre hastanede yatmış ve son 6 ayda seftazidim, vankomisin, amikasin, imipenem, flukonazol, amfoterisin B, sefazolin tedavileri almıştı. Rektal sürüntü örneğindeki VRE ilk kez 30.11.2005' te hastanede yattığı dönemde alınan numunede saptandı. Hastanın dışkılarından arka arkaya 1 hafta arayla 2 kez VRE izole edildi. Daha sonraki kültürlerde üretilmedi. Üreyen mikroorganizmanın duyarlılık paterninde vankomisin MİK > 256, teikoplanin MİK = 32 bulundu. Üreyen

E.faecium izolatu ampisilin, teikoplanin, levofloksasin, vankomisine dirençli, nitrofurantoin, tetrasiklin ve kinopristine duyarlı bulundu.

4.2.3. İnvaziv İnfeksiyonlar

Çalışmayı tamamlayamayan hastaların %53 (8)'ünde 10 peritonit atağı görüldü. Tünel infeksiyonu hastaların %6 (1)'sında gelişti İzlem boyunca çıkış yeri infeksiyonu görülmedi. Peritonitlerde etken olarak *S.aureus* izole edilemedi. Peritonitlerin birinde etken koagülaz negatif stafilokok (KNS), 1' inde *A.faecalis*, 1'inde *C.albicans* üredi. Diğer 7 peritonitte ise etken izole edilemedi. Tünel infeksiyonu gelişen 1 hastada *P.aeruginosa* üremesi oldu. Tablo- 7' de çalışmadan çıkan hastalarda gelişen invaziv infeksiyonlar, etkenler, taşıyıcılık ve sonuç ayrıntılandırılmıştır.

Tablo 4.7. Çalışmayı tamamlayamayan hastalarda gelişen invaziv infeksiyonlar, etkenler, taşıyıcılık durumu ve sonuç

Çalışmadan Çıkanlar	Tünel İnf. (Tİ) Peritonit atağı (PA)	Etken	Taşıyıcılık	Sonuç
1	PA1	<i>C. albicans</i>	Negatif	Exitus
2	PA1	Kültür (-)	Negatif	Exitus
	PA2	Kültür (-)		
3	PA1	<i>A. faecalis</i>	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
	PA2	Kültür (-)		
4	Tİ1	<i>P. aeruginosa</i>	Negatif	Hemodiyalize Geçiş
5	PA1	Kültür (-)	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
6	-	-	Negatif	Exitus
7	PA1	Kültür (-)	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
8	-	-	Negatif	Exitus
9	PA1	KNS	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
10	-	-	Pozitif	Transplantasyon
11	PA1	Kültür (-)	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
12	PA1	Kültür (-)	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
13	-	-	Pozitif	Hemodiyalize Geçiş
14	-	-	Pozitif	Exitus
15	-	-	Negatif	Transplantasyon

VRE taşıyıcısı olan tek hastada 3,5 aylık takip süresince VRE'ye bağlı invaziv infeksiyon gözlenmedi.

4.2.4. Taşıyıcılık Durumunun Karşılaştırılması

S.aureus burun ve/ veya cilt taşıyıcılığı olup olmamasına göre hastalar demografik özellikler ve bazı risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Taşıyıcılarda çalışmaya dahil edilmeden önceki CAPD süresi ortalama 16 ay, taşıyıcı olmayanlarda 22 ay olarak bulundu. Taşıyıcı olmayanlarda toplam diyaliz süresi daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0, 723$).

Kadın hastalarda taşıyıcılık %55 (6/ 11), erkeklerde %75 (3/ 4) idi. Taşıyıcılık ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 1,000$).

Diyabeti olan ve olmayan hastaların taşıyıcılık oranları karşılaştırıldığında; diyabeti olanlarda %40 (2/5), olmayanlarda ise %70 (7/10) taşıyıcılık mevcuttu. Bununla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,329$).

Günlük uygulanan diyaliz süresi ile taşıyıcılık durumu değerlendirildi. Günde 1 kez CAPD alanlar ile günde 4 kez CAPD alanların taşıyıcılıkları sırasıyla % (0/1) ve %64 (9/14) idi. Arada fark olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,400$).

Hasta hijyeni değerlendirmesinde, hijyeni iyi olanlar ve orta düzeyde olanların taşıyıcılık oranları sırasıyla %69 (9/13) ve %0 (0/2) olarak bulundu. Hijyen ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p= 0,143$).

Son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü ile taşıyıcılık oranları arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastanede yatan ve yatmayan hastalarda taşıyıcılık oranları sırasıyla %58 (7/12), ve %66 (2/3) idi. Hastaneye yatış ile taşıyıcılık arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p= 0,471$).

Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı olan ve olmayanlarda taşıyıcılık oranları sırasıyla %54 (6/11) ve %75 (3/4) bulundu. Antibiyotik kullanımı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,604$).

Diyaliz kateteri takılma zamanı ile taşıyıcılık durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya katılan hastalarda son 6 ayda diyaliz kateteri takılan ve takılmayanların taşıyıcılık oranları sırasıyla %100 (1/1) ve %57 (8/14) bulundu.

Kateter takılması ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 1,000$).

Peritonit ve tünel infeksiyonu nedeniyle hastalarda kateter kaybı gözlemlendi ve 8 hastada hemodiyalize geçildi. Kateter kaybı olan hastaların 6'sında peritonit, 1' inde tünel infeksiyonu, 1' inde de mekanik nedenlerle hemodiyalize geçildi. Bunların 7 (%87,5)' sinde taşıyıcılık mevcuttu. Kateter kaybı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p\leq 0,05$).

4.2.5. Kolonize *S.aureus*' ların Antibiyotik Duyarlılığı

Kolonizasyonda burun ve kateter çevresinden elde edilen 19 *S.aureus* suşuna kültür antibiyogram yapıldı. Yapılan kültür antibiyogramda %78,9 (15) penisilin direnci mevcuttu. Oksasilin direnci %15,7 (3), trimetoprim- sulfametoksazol direnci %5,25 (1), eritromisin direnci %10,5 (2) olarak bulundu. Suşların tamamı teikoplanin, vankomisin, klindamisin ve fusidik aside duyarlı idi.

5. TARTIŞMA

Stafilokoklar önemli infeksiyon etkenleri olarak 100 yıldan uzun bir süredir tıp dünyasını meşgul etmektedir. Halen en sık karşılaşılan cilt ve yumuşak doku infeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, infektif endokardit, bakteriyemi ve prostetik cihaz infeksiyonu etkenleri arasında yer alan stafilokoklar, son yıllarda nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaya başlamışlardır (16).

S.aureus, ciltte ve mukozal yüzeylerde kolonize olmaktadır. Yapılan çalışmalarda en fazla burunda *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır (56,78). Stafilokok infeksiyonlarının epidemiyolojisinde burunda *S.aureus* taşıyıcılığının önemi 30 yıldır bilinmektedir (59). Burunda *S.aureus* taşıyıcılık prevalansı, çalışılan popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Taşıyıcılık, yaş, ırk, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatma öyküsü gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir (40).Yapılan çalışmalarda insülin bağımlı diyabet, hemodiyaliz hastaları, CAPD hastaları, intravenöz ilaç bağımlılarında artmış taşıyıcılık oranları bildirilmiştir (6,19,78). Yine *S.aureus* cilt infeksiyonu olanlarda da taşıyıcılık oranları yüksek bulunmuştur (35).

S.aureus taşıyıcılığının infeksiyonların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Cerrahi hastalarında, hemodiyaliz hastalarında, CAPD'de, HIV infeksiyonu olan hastalar ve yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda nazal taşıyıcılarda taşıyıcı olmayanlardan daha fazla infeksiyon geliştiği gösterilmiştir (1,6,14,19).

Von Eiff ve ark.(74) tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada *S.aureus* bakteriyemisi olan hastalardan burun kültürü alınmış, 219 bakteriyemik hastanın %82,2'sinin burnunda, kandaki ile aynı genotipte *S.aureus* taşıdıkları görülmüştür. Aynı çalışmanın bir kolunda, burun kültürlerinde *S.aureus* üreyen 1278 hasta 5 yıl izlenmiş, bakteriyemi gelişen 14 hastanın %86'sının, burunda taşınan *S.aureus* ile aynı genetik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile *S.aureus* bakteriyemisinin endojen kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Cerrahi dışı hasta grubunda yapılan benzer bir çalışmada *S.aureus* burun taşıyıcılarında bakteriyemi oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (77).

S.aureus, hemodiyaliz hastalarında vasküler giriş yeri infeksiyonları ve bakteriyemilerde en sık soyutlanan mikroorganizmadır. Taşıyıcılarda infeksiyon

oranları daha yüksek bulunmuştur (77). Benzer şekilde, CAPD hastalarında da *S.aureus*, çıkış yeri ve tünel infeksiyonuna neden olmakta ve kateter kaybına yol açmaktadır (19). Yapılan bir çalışmada *S.aureus* taşıyıcısı CAPD hastalarında infeksiyon riskinin *S.aureus* taşıyıcısı hemodiyaliz hastalarından daha fazla olduğu gösterilmiştir (40).

Bu konuda yapılan bir çalışmada Luzar ve ark. (45) 140 periton diyalizi hastasında %45 oranında *S.aureus* burun taşıyıcılığı bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, CAPD hastalarında, burun taşıyıcılığı %23, çıkış yeri taşıyıcılığı %24 olarak bulunmuştur (19). Wanten ve ark. (75) bir çalışmada burun taşıyıcılığını %57 hastada tespit etmiştir. Sesso ve ark. (62) CAPD alan 43 hastada yaptıkları bir çalışmada %65 hastada burun ve/ veya kateter çıkış yeri kolonizasyonu saptamıştır. Bizim çalışmamızda genel anlamda diğer çalışmalardan biraz daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda sadece burun taşıyıcılığı %17, burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte % 6, sadece kateter taşıyıcılığı %6, ve en az bir bölgede taşıyıcılık % 28 oranında bulunmuştur. Hasta sayısının az olması nedeniyle oranların gerçek değerlerinden daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda, özellikle insülin bağımlı diyabeti olanlarda burun stafilokok taşıyıcılık oranları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır(6,43,48).Luzar ve ark. (45) burun taşıyıcılık oranlarını diyabetiklerde %77, diyabetik olmayanlarda %36 olarak bulmuştur. Piraino ve ark.(61) yaptıkları bir çalışmada insülin bağımlı diyabeti olan ve olmayan hastalarda taşıyıcılık ilişkisini araştırmış, diyabeti olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir. Benzer olarak başka bir çalışmada, diyabeti olanlarda burun taşıyıcılık durumunun taşıyıcı olmayanlarla yakın oranlarda olduğu bulunmuştur (75). Turner ve ark. (68) diyabeti olanlarda burun taşıyıcılık durumunu taşıyıcı olmayanlarla benzer oranlarda bulmuştur. Biz de periton diyalizi alan hastalarda diyabeti olan ve olmayan hastaların taşıyıcılık durumunu araştırdık. Bizim çalışmamızda, diyabetiklerde hiç *S.aureus* taşıyıcılığı saptanmamıştır; diyabeti olmayanlarda ise %37 burun ve/veya cilt taşıyıcılığı saptanmıştır. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,073).

Piraino ve ark.(61)'nin yaptıkları çalışmada cinsiyet ve ırk (siyah-beyaz) yönünden taşıyıcılık durumuna bakılmış, kadın-erkek cinsiyet ve siyah-beyaz ırk arasında taşıyıcılık durumu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Davies ve ark.

(19) ise çalışmalarında, CAPD hastalarında burun taşıyıcılığının erkeklerde daha fazla olduğunu (%80) bulmuştur. Bizim çalışmamızda kadınlarda %30, erkeklerde %27 taşıyıcılık olduğu görüldü. Taşıyıcılığın istatistiksel anlamda cinsiyetle ilişkisinin olmadığını saptadık ($p= 1,000$).

Davies ve ark. (19) yaptıkları çalışmada *S.aureus* burun taşıyıcılığı olan ve olmayanların ortalama yaşlarını karşılaştırmış, ancak her iki grupta yaş farkı gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da burun ve/veya cilt kolonizasyonu olan hastaların yaş ortalaması 47, taşıyıcı olmayan hastalarda ise 48 idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,792$).

Luzar ve ark. (45) çalışmalarında *S.aureus* burun taşıyıcılarında, taşıyıcı olmayanlardan daha fazla çıkış yeri infeksiyonu geliştiğini göstermiştir. Ayrıca meydana gelen 11 *S.aureus* peritonitinin tamamı taşıyıcı olan hastalarda görülmüştür. Piraino ve ark.(61) 138 periton diyalizi hastasında yaptıkları bir çalışmada *S.aureus* infeksiyonları ve nazal taşıyıcılık arasındaki ilişkiyi araştırmış, burun taşıyıcılarında peritonit ve çıkış yeri infeksiyonu oranlarını daha yüksek bulmuşlardır. Sewell ve ark.(63) hastaları, taşıyıcılık durumlarına göre kronik taşıyıcı, intermittan taşıyıcı ve taşıyıcı olmayanlar olmak üzere üç gruba ayırmış, kronik ve intermittan taşıyıcılarda, taşıyıcı olmayanlardan daha fazla infeksiyon geliştiğini saptamıştır. Benzer şekilde, Turner ve ark. (68) CAPD hastalarında yaptıkları bir çalışmada taşıyıcıları 4'e ayırmış, kronik, intermittan, nadir taşıyıcı ve taşıyıcı olmayanlar olarak gruplandığı hastalarda gelişen infeksiyonları incelemiştir. Buna göre intermittan ve kronik taşıyıcılarda, nadir taşıyıcılar ve taşıyıcı olmayanlardan daha fazla *S.aureus* çıkış yeri infeksiyonu gelişmiştir. Burun taşıyıcısı olmayanlarda hiç *S.aureus* peritoniti gelişmemiş, 31 nazal taşıyıcının 6'sında *S.aureus* peritoniti gelişmiştir. *S.aureus* cilt/ burun taşıyıcılığının *S.aureus* peritoniti geçirme riskini artırdığı bulunmuştur. Davies ve ark. (19) 171 hastanın katıldığı, CAPD hastalarında yaptıkları bir çalışmada burun ve kateter çıkış yeri *S.aureus* taşıyıcılığının çıkış yeri infeksiyonunu 6,7 kat artırdığını saptamıştır. Lye ve ark. (47) *S.aureus* burun taşıyıcısı olan ve olmayan CAPD hastalarında peritonit ve çıkış yeri infeksiyonu oranlarını araştırmış, taşıyıcı olanlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Oxton ve ark. (57) peritoneal diyaliz ilişkili infeksiyonlar için risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada *S.aureus* burun taşıyıcılığının, peritonit ve kateter ilişkili infeksiyonlarda artmış bir risk oluşturduğunu göstermişlerdir. Wanten

ve ark. (75) 54 CAPD hastasında yaptıkları bir çalışmada, *S.aureus* peritoniti, burun ve cilt taşıyıcısı olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Sesso ve ark. (62)'nin yaptıkları çalışmada 43 hastada izlem boyunca 50 peritonit epizodu gelişmiş, bunların 16'sından *S.aureus'* un sorumlu olduğu saptanmıştır. Tüm *S.aureus* peritonitlerinin kronik ve intermittan taşıyıcılarda geliştiği gösterilmiştir. Literatür bilgileri, burun ve cilt taşıyıcılığının *S.aureus* infeksiyonu gelişiminde hazırlayıcı bir faktör olduğunu göstermesine rağmen bizim çalışmamızda 6 aylık izlem boyunca, taşıyıcı olan hastaların hiçbirinde *S.aureus'* a bağlı invaziv infeksiyon gelişmedi.

Moleküler çalışmalar ile kolonize mikroorganizma ile etken mikroorganizmanın faj tiplendirmesi yapılabilmektedir. Luzar ve ark. (45) yaptıkları çalışmada, oluşan invaziv *S.aureus* infeksiyonlarının %85'inin burunda kolonize olan mikroorganizma ile aynı faj tipinde olduğu bulunmuştur. Pignatari ve ark.(60) CAPD hastalarında *S.aureus* nazal ve/veya perikateter cilt kolonizasyonu olan hastalarda gelişen peritonitlerin kolonize olan mikroorganizma ile aynı genotipte olduğunu göstermiştir. Sesso ve ark. (62) *S.aureus* peritoniti olan 8 hastanın izolatlarına faj tiplendirmesi yapmış, peritonit etkenleri ile ciltte taşınan *S.aureus'*ların aynı faj tipinde olduklarını bulmuştur. Çalışmamızda invaziv infeksiyon etkeni olarak *S.aureus* izole edilemediğinden faj tiplendirmesi yapılamamıştır.

CAPD hastalarında burun taşıyıcılığı, invaziv infeksiyonlara ve kateter kaybına neden olmakta, böylece morbidite ve maliyeti kötü yönde etkilemektedir. Davies ve ark. (19) yaptıkları çalışmada taşıyıcılık ve kateter kaybı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmış, *S.aureus* infeksiyonlarının %51.3' ünün kateter kaybına neden olduğunu saptamışlardır. Lye ve ark. (47) *S.aureus* burun taşıyıcısı olan ve olmayan CAPD hastalarında kateter kaybını karşılaştırmış, taşıyıcı olanlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdan kateter yetmezliği nedeniyle çıkan 8 hasta hemodiyalize geçmiştir. Bu hastaların izlemde kaldıkları süre içinde %87,5'sinde taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık ile kateter kaybı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.05$)

Turner ve ark. (68) yaptıkları çalışmada, taşıyıcı olmayanların antibiyotik kullanımını %79, taşıyıcıların ise %66 olarak bulunmuştur. Benzer olarak bizim çalışmamızda antibiyotik alanlarda %23, almayanlarda ise %32 burun ve/ veya cilt

taşıyıcılığı saptanmıştır. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,709$).

Periton diyaliz süresi uzadıkça taşıyıcılık oranının artıp artmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (61,75). Wanten ve ark. (75) çalışmalarında CAPD hastalarında burun taşıyıcılığının periton diyalizi süresi ile ilişkisini değerlendirmiş, taşıyıcı olan ve olmayanlarda süre açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.23$). Piraino ve ark. (61) da benzer şekilde, periton diyalizi hastalarında, burun taşıyıcılığı olan ve olmayanların diyaliz süreleri arasında anlamlı bir fark gösterememiştir. Yine Lye ve ark. (47) burun taşıyıcılığı ile periton diyalizi sürelerini karşılaştırmış, her iki grup hastada diyaliz sürelerini benzer bulmuştur (taşıyıcılarda $16,5\pm 12,8$, taşıyıcı olmayanlarda $14,9\pm 11,6$). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde taşıyıcılarda 18, taşıyıcı olmayanlarda 23 ay ortalama diyaliz süresi saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P= 0,570$).

Salgınlara yol açabilmesi, beta- laktamların yanı sıra diğer antibiyotiklere de çoklu direnç gösterebilmesi ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle MRSA, özel bir önem taşımaktadır (59). MRSA infeksiyonlarından önce genellikle hastalar bu mikroorganizma ile kolonize olmaktadır (23). MRSA taşıyıcılarının MSSA taşıyıcılarından daha fazla infeksiyon gelişme riski taşıdığı bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (46,51). Lye ve ark. (46) MRSA burun taşıyıcılığı ve CAPD hastalarında gelişen infeksiyonları araştırdıkları bir çalışmada toplam 167 hastanın % 16,8' inde MRSA burun taşıyıcılığı saptanmıştır. MRSA taşıyıcıları MSSA taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında MRSA taşıyıcılarında, daha yüksek oranlarda peritonit ve çıkış yeri infeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. MRSA burun taşıyıcılığının peritonit ve çıkış yeri infeksiyonlarını artırdığı, kateter kaybı ve CAPD programından çıkmaya neden olduğu gözlenmiştir. MRSA infeksiyonlarının intraperitoneal vankomisin ile tedavisi 12 hastada başarısız olmuş ve kateter kaybına yol açmıştır. MRSA infeksiyonu sonrası CAPD programından çıkma, MSSA' dan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, MRSA peritonitlerinin, CAPD yetersizliğinin önemli bir nedeni olduğu vurgulanmıştır. Muder ve ark. (51) bakımevinde kalanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada MRSA taşıyıcılarında *S.aureus* infeksiyonlarının daha fazla geliştiğini saptamıştır. Yaptığımız çalışmada burun taşıyıcısı olan 6 hastanın tamamında MSSA üremesi saptanmıştır. Burun ve kateter taşıyıcılığının birlikte olduğu 2 hastadan birinin burnunda MSSA, diğerinin burnunda ise farklı zamanlarda

hem MSSA, hem MRSA üremeleri ve kateter çevresinde de MSSA üremesi saptanmıştır. Kateter taşıyıcılığı olan 2 hastada üreyen *S.aureus*'lar metisiline duyarlı bulunmuştur.

Holley ve ark. (37) bir çalışmada tünel infeksiyonları için risk faktörlerini araştırmıştır. Bu çalışmada *S.aureus*' un tünel infeksiyonlarında %52 oranında etyolojiden sorumlu olduğu bulunmuştur. Çalışmamızdan kateter yetmezliği gelişerek hemodiyalize geçen ve çalışmadan çıkan bir hastada tünel infeksiyonu gelişmiş ve etkenin *P.aeruginosa* olduğu gösterilmiştir.

Zelenitsky ve ark. (80) periton diyalizi hastalarında peritonit gelişen hastaların mikrobiyolojik özelliklerini araştırmıştır. Bu çalışmada *S.epidermidis* ve *S.aureus*, kültür pozitif olgularda en sık izole edilen etkenler olup, sırasıyla %27,8 ve %19,3 sıklığında görülmüştür. *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri, gram-negatif türler arasında en sık görülen etkenler olarak bulunmuş, sırasıyla % 7,1, % 6,8 ve %5,2 oranlarında görülmüştür. Davies ve ark. (19) peritonite en fazla neden olan etkeni *S.epidermidis* bulurken, *S.aureus*' a bağlı peritonit ve çıkış yeri infeksiyonu bu çalışmada %17 bulunmuştur. Çolak ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada periton diyalizi hastalarında görülen peritonit ataklarındaki etkenleri %25,7 (9/ 35) hastada izole etmişlerdir. Buna göre 4 hastada KNS, 2 hastada *E. coli*, 2 hastada *Candida* türleri, 1 hastada *Pseudomonas* türü mikroorganizma izole edilmiştir. Bizim çalışmamızda, peritonit gelişen hastalardan %42'sinde etken koagülaz negatif stafilokok (KNS), %5'inde *Corynebacterium* sp., %5'inde *K.oxytoca* olarak bulunmuştur. Hastaların %48'inde ise kültürde üreme saptanamamıştır. Çalışmamızda peritonit etkeni olarak *S.aureus* saptanamamıştır. Fakat yüksek oranda kültür negatif peritonitlerin bulunması bunların bir kısmının *S.aureus*' a bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Kaplowitz ve ark. (38) hemodiyaliz hastalarında ciltte mikrobiyal kolonizasyon ve vasküler giriş yeri infeksiyonunu araştırdıkları bir çalışmada, giriş yeri cilt florasının hasta hijyeni ile paralel olduğunu saptamışlardır. Orta ve kötü hijyene sahip hastalar, hijyeni iyi hastalarla karşılaştırıldığında, ilk grupta % 3,5, ikinci grupta ise % 0,5 cilt kültüründe *S.aureus* üremesi saptanmıştır (p=0.002). Cilt taşıyıcılığı ile ilişkili olmakla birlikte, hasta hijyeni burun taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta hijyeni değerlendirmesinde, hijyeni iyi olanlar ve orta düzeyde olanların taşıyıcılık oranları sırasıyla %26 ve %50 olarak

bulunmuştur. Arada belirgin bir fark göze çarpmakla birlikte hijyen ile hem burun, hem cilt taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,561$).

Periton diyalizi uygulama sıklığının taşıyıcılık durumuna etkisini çalışmamızda araştırılmıştır. CAPD tedavisini günde 1 kez alanlar ile 4 kez alanların taşıyıcılığı karşılaştırılmıştır. Günde 1 kez alanların % 60, 4 kez alanların ise % 23 olarak bulunmuştur. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,128$).

Hastaneye yatış öyküsünün taşıyıcılık durumunu artırması beklenen bir durumdur. Hastaların hastaneye yatışının taşıyıcılığı etkileyip etkilemediği de değerlendirilmiştir. Hastaneye yatan hastalarda % 22, yatışı olmayanlarda ise % 35 oranında taşıyıcılık görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,471$).

Son 6 ayda diyaliz kateteri değiştirilen ya da ilk defa takılanlar ile kateterlerinde bir değişiklik yapılmayan hastaların taşıyıcılık durumunun karşılaştırılmasında ise sırasıyla % 36 ve % 25 oranları elde edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,689$).

Enterokoklar, nozokomiyal bakteriyemilerin üçüncü, üriner sistem ve yara infeksiyonlarının ikinci sıklıkta saptanan etkenleridir (31,49). Çeşitli nedenlerle bağışıklığın baskılanması, hastanede uzun süreli yatış gibi nedenler enterokokal infeksiyon riskini artırmaktadır (65).

Enterokoklar, sindirim sistemi ve kadın genital sisteminin normal florasında bulunur. Bu yüzden enterokokal infeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır (49).

E.faecalis ve *E. faecium* klinik izolasyonu en fazla olan enterokok türleridir (12,49,65). Şekercioğlu ve ark. (66) yaptıkları bir çalışmada 30 enterokok suşunun %50' si *E.faecalis*, %47' si *E.faecium*, %3'ü *E.avium* olarak saptanmıştır. Çalışmamızda (çalışmayı tamamlamadan ayrılan bir hasta) bir hastada VRE taşıyıcılığı saptanmıştır. Taşıyıcılığın *E.faecium* suşu ile olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda VRE taşıyıcılığının erken tespitinde rektal sürüntü kültürlerinin yapılması, en uygun yöntem olarak bildirilmiştir (12). İsrail'de yapılan bir çalışmada, VRE GİS taşıyıcılığının prevalansı yoğun bakım ünitesinde ve diyaliz hastalarında araştırılmış, bu iki grupta sırasıyla %23 ve %4,3 oranlarında taşıyıcılık elde edilmiştir (18). Harris ve ark. (34) cerrahi yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir

çalışmada, 1362 olgunun %10'unun VRE ile kolonize olduğunu saptamışlardır. Grayson ve ark.(30) 134 yoğun bakım hastasını içeren çalışmalarında %0,7 hastada VRE taşıyıcılığı saptamıştır. Literatürde CAPD alan hastalarda VRE taşıyıcılığı ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim yaptığımız çalışmada %2 oranında VRE taşıyıcılığı bulunmuştur.

Antibiyotik kullanım öyküsünün, dirençli enterokok taşıyıcılığı ve infeksiyonu için zemin hazırlayan risk faktörlerinden birisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Edmond ve ark. (25) yaptıkları bir çalışmada anaerob ajanların (metronidazol, klindamisin, imipenem) kullanımının VRE bakteriyemisi gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Fridkin ve ark. (27) yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada, 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımının, VRE insidansında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda VRE ile kolonize olan hastanın peritonit tedavisi için aralıklı olarak seftazidim, vankomisin, amikasin, imipenem, flukonazol, amfoterisin B, sefazolin kullanmıştır.

Warren ve ark. (76) yoğun bakım ünitesinde VRE taşıyıcılığı için risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada risk faktörlerini yoğun bakım ünitesine gelmeden önce en az 3 gün hastanede yatmış olmak, diyaliz tedavisi almak, hastaneye başvurusundan önceki bir yıl içinde iki veya daha fazla hastane başvurusu olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki hastanın, 3 yıldır periton diyalizi almakta olduğu görülmüştür. Ayrıca son 6 aydır tekrarlayan peritonit nedeniyle çok kez ve uzun süreli hastanede yattığı saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

1. CAPD alan hastalarda *S.aureus* taşıyıcılığı %28 olarak bulunmuştur.
2. Bu hastalarda *S.aureus* sadece burun taşıyıcılığı %17, sadece kateter taşıyıcılığı %6, burun ve kateter taşıyıcılığı birlikte %6, en az bir bölgede taşıyıcılık %28 bulunmuştur.
3. Taşıyıcılarda MRSA %5, MSSA %95 olarak bulunmuştur.
4. İnvaziv infeksiyon gelişmesinde *S.aureus* taşıyıcılığı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.
- 5 Peritonitlerde etkenler KNS, *Corynebacterium spp*, *K.oxytoca* olarak bulunmuştur.
6. Kateter kaybına uğrayan hastalarda *S.aureus* taşıyıcılığı yüksek bulunmuştur.
7. Eğer peritonit kateter kaybına neden oluyorsa bu *S.aureus* taşıyıcılığı ile ilişkili olabilir.
8. CAPD tedavisi alan hastalarda GİS VRE taşıyıcılığı düşük bulunmuştur.
9. Bu grup hastada risk faktörlerini belirlemek için daha fazla sayıda hasta içeren karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Amir M, Paul J, Batchelor B, Kariuki S, Ojoo J, Waiyaki P, Gilks C: Nasopharyngeal carriage of *Staphylococcus aureus* and carriage of tetracyclin-resistant strains associated with HIV-seropositivity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 34- 40.
2. Aslan H, Gürdoğan K: Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 165-169.
3. Aygen B: Stafilokok infeksiyonlarında klinik ve tanı. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 06-10 Ekim 1997, Kongre Kitabı, s 331-340.
4. Balık İ, Birengel S: Oksazolidinonlar: linezolid, eperozolid. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (ed'ler). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; 365-374.
5. Başustaoğlu A: Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 141-158.
6. Berman DS, Schaeffler S, Simberkoff MS: *S.aureus* colonisation in intravenous drug abusers, dialysis patients and diabetes. J Infect Dis 1987; 155: 829- 831.
7. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. Onuncu Baskı. İzmir 2000: 239- 268.
8. Boelaert JR: *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. J Chemother 1994; 6(Suppl. 2): 19-24.
9. Brooks GF, Butel JS, Morse SA: The Staphylococci. Medical Microbiology. 21st ed. Stamford: Appleton& Lange, 1998: 197-202.
10. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin- United States. MMWR 2002; 51: 565-567.
11. CDC. Vancomycin- resistant *Staphylococcus aureus*- Pennsylvania, 2002. MMWR 2002; 11: 902.

12. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin- resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686-707.
13. Critchley IA: Eradication of MRSA nasal colonisation as a strategy for infection prevention. Drug Discov Today 2006; 156: 1-7.
14. Colbeck JC, Robertson HR, Sutherland WH, Hartley FC: The importance of endogenous staphylococcal infections in surgical patients. Can Serv Med J 1959; 15: 326-331.
15. Çetinkaya Şardan Y: Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 171-185.
16. Çetinkaya Y, Ünal S: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. Flora 1996; (Ek 3): 3-16.
17. Çolak B, Hızal K, Güz G, Altıok Reis K, Erten Y, Derici Ü, Bali M, Arman B, Sindel Ş: Periton diyaliz hastalarında peritonit sıklığı ve risk faktörleri. Flora 2004; 9 (4): 266- 270.
18. Dan M, Poch F, Leibson L: Rectal colonization with vancomycin- resistant enterococci among high- risk patients in an Israeli hospital. J Hosp Infect 1999; 43 (3):231-238.
19. Davies SJ, C.S.099, Cameron JS, Poston S, 1 and W.C. Noble 2: *Staphylococcus aureus* nasal carriage, exit site infection and catheter loss in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD). Perit Dial Int 1989; 9: 61-64.
20. De Lisle S, Perl TM: Vancomycin- resistant enterococci: A road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. Chest 2003; 123; 504-518.
21. Dokuzoğuz B: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 55-71
22. Dökmetaş İ, Elaldı N, Bakır M: Nöroşirürji kliniği ve nozokomiyal infeksiyon: Bir üniversite hastanesinin üç yıllık takip sonuçları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002; 6: 46-52.

23. Dündar V: Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları. Klimik Dergisi 2000; Özel Sayı 13: 26-27.
24. Dündar V, Öztürk Dündar D: Stafilokok infeksiyonları. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed'ler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi 2002; 1507- 1516.
25. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL: Vancomycin- resistant *E. faecium* bacteremia: risk factors for infection. Clin Infect Dis 1995; 20: 1126.
26. Esen Ş: Enterokokların neden olduğu infeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 159-170.
27. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM: The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin- resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. Ann Intern Med 2001; 135: 175- 178.
28. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B: Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. Clin Infect Dis 2000; 30: 466-472.
29. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüođlu S, Ecemiş T, Özbakkalođlu B: Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. Ankem Dergisi 2004; 18 (1): 49-52.
30. Grayson ML, Grabsch AE, Johnson PDR: Outcome a screening program for vancomycin- resistant enterococci in a hospital in Victoria. MJA 1999; 171: 133-136.
31. Gültekin M: Enterokoklar: mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 121-140.
32. Gündeş SG, Willke A, Karadenizli A, Ateş B: Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk vankomisine dirençli enterokok izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalansı çalışması sonuçları. Klimik Dergisi 2002; 15: 78-81.
33. Gürler N: Hastanede sorun olan mikroorganizmalar: gram- pozitif koklar. 3. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi 2-4 Ekim 2003, Samsun.
34. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA: Co- carriage rates of vancomycin- resistant *Enterococcus* and extended- spectrum beta- lactamase producing bacteria among

- a cohort of intensive care unit patient: implication for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 105- 108.
35. Hedstrom SA: Recurrent staphylococcal furunculosis. Bacteriological findings and epidemiology in 100 cases. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 115- 119.
 36. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-136.
 37. Holley JL, Bernardini J, Piraino B: Risk factors for tunnel infections in continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (3): 344- 348.
 38. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG: Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of vascular Access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1257-1262.
 39. Kluytmans J, Belkum AV, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-520.
 40. Kluytmans J.A.J.W., Wertheim H.F.L: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection* 2005; 33: 3-8.
 41. Korten V: Kinopristin ve dalpofristin. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (ed'ler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; 359-363.
 42. Leblebicioğlu H, Esen S: Hospital- acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003; 53: 207-210.
 43. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD: Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10: 483- 486.
 44. Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339: 520-532.
 45. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, Wone C, Knefati Y, Kessler M, Peluso F: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990; 322 (8): 505- 509.

46. Lye WC, Leong SO, Lee EJC: Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infections in CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 1357-1362.
47. Lye WC, Leong SO, Van Der Straaten J, Lee EJC: *Staphylococcus aureus* CAPD related infections are associated with nasal carriage. *Adv Perit Dial* 1994;10:163-165.
48. Mey A, Gille Y, Thivolet CH: Carriage of *S.aureus* and local infections in diabetic outpatients treated with insulin pen. *Diabetes Care* 1990; 13: 451- 452.
49. Moellering RC: Enterococcus species, *Streptococcus bovis*, and leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2411-2421.
50. Moreillon P, Que YA, Glauser MP: *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005 : 2321-2360.
51. Muder RR, Brennen C, Wagener MM: Methicillin- resistant staphylococcal colonization and infection in a long- term care facility. *Ann Intern Med* 1991; 114: 107-112.
52. Murray BE: Enterococci. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infections Diseases*, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1723-1730.
53. Murray BE: Vancomycin- resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 710- 721.
54. Murray PR, Rosental KS, Kobayashi GS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*, 4th ed, St.Louis: A Harcourt Health Sciences Company; 2002.
55. Murray PR, Rosental KS, Kobayashi GS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*, 4th ed, St.Louis: A Harcourt Health Sciences Company; 2002.
56. Noble WC, Williams REO, Jevons MP, Shooter RA: Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79- 83.
57. Oxtan LL, Zimmerman SW, Roecker EB, Wakeen M: Risk factors for peritoneal dialysis- related infections. *Perit Dial Int* 1994; 14:137-144.

58. Oztoprak Nefise, Cevik Mustafa Aydin, MD, Akinci Eragul, MD, Korkmaz Munire, MD, Erbay Ayse, Eren Selim Sirri, MD, Balaban Neriman, PhD, and Bodur Hurrem: Risk Factors for ICU- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Am J Infect Control 2006; 34:1-5.
59. Özkan F, Yegane S, Tünger A, Duman S: Diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi 1996; 10(2): 149-151.
60. Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L: *Staphylococcus aureus* colonisation and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clinl Microbiol 1990; 28: 1898-1902.
61. Piraino B, Perlmutter JA, Holley JL, Bernardini J: *Staphylococcus aureus* peritonitis is associated with staphylococcus aureus nasal carriage in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 1992; 13(Suppl 2): 332-334.
62. Sesso R, Draibe S, Castelo A, Sato I, Leme I, Barbosa D, Ramos O: *Staphylococcus aureus* skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Nephrol. 1989; 31(5): 264- 268.
63. Sewell CM, Clarridge J, Lacke C, Weinman EJ, Young EJ: Staphylococcal nasal carriage and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. JAMA 1982; 248 (12): 1493- 1495.
64. Sheagren JN, Schaberg DR: Gram- positive cocci. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infections Diseases, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1697-1703.
65. Sümerkan B: Vankomisine dirençli enterokoklar. In: Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (ed'ler). Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları Samsun: Samsun İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Araştırmaları Derneği 2002: 329-334.
66. Şekercioğlu AO, Vural T, Çolak D, Ögünç D, Öngüt G: Kan kültüründe izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik duyarlılık ve yüksek düzey gentamisin dirençliliklerinin saptanması. Ankem Derg 1998; 12: 2114.
67. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M: Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. İnfeksiyon Dergisi 2003; 17(1): 31-34.

68. Turner K, Uttley L, Scrimgeour A, McKewan A, Gokal R: Natural history of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its relationship to exit- site infection. *Perit Dial Int* 1998; 18: 271-273.
69. Tünger A: *Staphylococcus aureus*: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). *Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*, Ankara, 2004: 9-22.
70. Usluer G: *Staphylococcus aureus*' un neden olduğu infeksiyonlar. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). *Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*, Ankara, 2004: 39-53.
71. Ünal S: *Staphylococcus aureus*: direnç mekanizmaları. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (ed'ler). *Önemli ve Sorunlu Gram- Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*, Ankara, 2004: 23-38.
72. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW: Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 484-492.
73. Verhoef J, Fluit AC, Schmitz FJ: Staphylococci and other Micrococcaceae. In Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed, Philadelphia: Elsevier Limited, 2004: 2119-2132.
74. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, and Peters G, for the Study Group: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11-16.
75. Wanten GJ, van Oost P, Schneeberger PM, Koolen MI: Nasal carriage and peritonitis by *Staphylococcus aureus* in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16: 352- 356.
76. Warren DK, Kollef MH, Seiler SM: The epidemiology of vancomycin- resistant *Enterococcus* colonization in the medical intensive- care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 257-263.
77. Wertheim HFL, Vos MC, Ott A, Van Belkum A, Voss A, Kluytmans JAJW, Van Keulen PHJ, Vandenbroucke- Grauls CMJE, Meester MHM, Verbrugh HA: Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non- carriers. *Lancet* 2004; 364: 703- 705.
78. Williams REO: Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56- 71.

79. Yüce K: Stafilokok infeksiyonlarında tedavi ve korunma. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 06-10 Ekim 1997, Kongre Kitabı, s 341- 346.
80. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, Alfa M, Ariano R, Fine A, Harding G: Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis- related peritonitis from 1991 to 1998. Am J Kidney Dis 2000; 36 (5): 1009-1013.

HASTA İZLEM FORMU

Ön bilgi: CAPD tedavisi alan hastalarda da *S.aureus* enfeksiyonu, hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi sık görülür ve ciddi seyreder. Çıkış yeri enfeksiyon, tünel enfeksiyonu ve peritonite neden olabilir ve kateterin kaybına yol açabilir. Bu grup hastalarda da *S.aureus* burun taşıyıcılığı, genel popülasyondan yüksek bulunmuştur.

Amaç: Periton diyalizi hastalarında *S.aureus* burun ve VRE dışkı taşıyıcılığının araştırılması ve bu grup hastalarda gelişen stafilokoksik ve enterokokal enfeksiyonlarda risk faktörlerinin belirlenmesi

Çalışma merkezi: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Ünitesi.

Çalışma Yöntemi:

1. Çalışma süresi: 6 ay.
2. Hasta sayısı: 50 CAPD hastası.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Çalışmaya CAPD tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalar katılacaktır.
2. 15 yaş ve üstündeki hastalar çalışmada yer alacaktır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Ölüm,
2. Renal transplantasyon,
3. Hemodiyaliz programına geçiş.

Metod:

1. Her hastadan çalışmaya kabulde ve izlem süresince 30 günde bir burun, dışkı ve CAPD kateter giriş yeri kültürleri alınacak.
 - a) Burun kültürü, steril pamuklu çubukla her iki burun deliği 1/3 ön kısmından alınacak, işlemde tek çubuk kullanılacak.
 - b) Kateter giriş yeri kültürü, steril pamuklu çubuğun kateter çevresine sürülmesiyle elde edilecektir.
 - c) Dışkı kültürü, gaytadan veya rektal sürüntüden elde edilecek.

d) Herhangi bir nedenle hastaneye yatan çalışma hastaları, yattığı serviste ziyaret edilip infeksiyon mevcudiyeti açısından değerlendirilecek.

2. Kültür sonuçları Mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirilecek ve antibiyogramları yapılacak. MRSA üremesi olursa antibiyogramda glikopeptid için MİK düzeyi çalışılacak.
3. *S.aureus* infeksiyonlarında MRSA ve MSSA için ayrı ayrı taşıyıcılık ile ilişkisi değerlendirilecek ve diğer risk faktörleri belirlenecek.
4. Elde edilen suşlar genotip tayini için saklanacak.
5. Hastalar 6 ay boyunca izlenecek.

Hastaların Demografik Bilgileri:

Adı-soyadı:

Yatış tarihi:

Cinsi-yaşı:

Yattığı servis:

Mesleği:

Yatış tanısı:

Medeni durumu:

Çıkış tarihi:

Dosya no:

Adresi:

Çalışmaya alındığı tarih:

Telefon no:

Özgeçmiş:

A) Eşlik eden hastalık

1. Diabetes mellitus
 - a) İnsüline bağımlı
 - b) İnsüline bağımlı olmayan
2. Hipertansiyon
3. Malignite
4. Kardiak,hepatik,pulmoner yetmezlik
5. Diğer

B) İlaç kullanımı

Steroid/immüsupresif kullanımı

CAPD Özellikleri:

CAPD sıklığı

CAPD süresi

CAPD kateteri cinsi

Hasta hijyeni:

İyi: Elbiseleri ve vücudu temiz

Orta: Elbiseleri ve vücudu biraz kirli

Kötü: Elbiseleri ve vücudunda belirgin kir mevcut.

İnfeksiyon odağı:

Bakteriyemi

Cilt infeksiyonu

Kateter giriş yeri infeksiyonu

Akciğer infeksiyonu

Üriner sistem infeksiyonu

Peritonit

Tünel infeksiyonu

Diğer

Antimikrobik kullanımı:

Antibiyotik adı	Dozu	Başlangıç – Bitiş Tarihi	Tedavi / profilaksi

Son 1 ayda hastaneye yatış var / yok

Son 1 ayda antibiyotik kullanımı var / yok

Son 6 ayda kateter takılması var / yok

KONSÜLTASYON FORMU

Öykü:

Sistem sorgulaması:

Pozitif muayene bulguları:

Tanı:

Öneri:

Sonuç:

HEMOGRAM					*****	
Tarih	Hb	Htc	WBC	Plt	ESR	CRP

BİYOKİMYA								
Tarih	Na	K	Cl	Glu	BUN	Cre	Ca	P

BİYOKİMYA						
Tarih	AST	ALT	ALP	LDH	Tpr	Alb

RADYOLOJİ						

DİĞER LAB.

