

NEVŞEHİR İLİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA NAZAL METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK TAŞIYICILIĞININ ÇEŞİTLİ YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI*

Pelin ÖZMEN¹, Mehmet POLAT², Rukiye YALAP³, Tuğba TEZCAN⁴

P.Özmen:0000-0001-9496-3032, M.Polat:0000-0003-1952-4237, R.Yalap:0000-0001-6485-8741, T.Tezcan:0000-0003-2216-4084

¹Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, NEVŞEHİR

²Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi, Nefroloji Kliniği, NEVŞEHİR

³Kapadokya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, NEVŞEHİR

⁴Kapadokya Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, NEVŞEHİR

ÖZ

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon, morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir. Diyalize giriş yolu, sık hospitalizasyon ve sağlık personeli ile temas enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nazal *Staphylococcus aureus* ve diğer stafilokoklar, taşıyıcı hasta ve personel aracılığıyla vasküler giriş yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında ve personelinde nazal *S. aureus* ve koagülaz negatif *Staphylococcus (KNS)* taşıyıcılığı tespit edilerek, izolatlarda metisilin direnci çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır. Bu sayede, nozokomiyal enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmaya Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi'nde tedavi alan 41'i kadın 52'si erkek 93 hemodiyaliz hastası ile 15 diyaliz personeli dahil edilmiştir. Aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra nazal sürüntü örnekleri alınmıştır. Örneklerden izole edilen stafilokoklardaki metisilin direnci, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, PBP-2a lateks aglütinasyon (LA) testi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) ile incelenmiştir. Hasta örneklerinin (n=93) 18'inde (%19.3) *S. aureus*, 11'inde (%11.8) KNS; personel örneklerinin (n=15) üçünde KNS (%20.0) ve birinde (%6.6) *S. aureus* izole edilmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle hastalardan elde edilen *S. aureus* izolatlarından sadece birinin metisiline dirençli (%1), geri kalanının (%18.2) ve tüm KNS'lerin (%11.8) metisiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Personel örneklerindeki KNS'lerin (%20.0) tümü metisiline duyarlı iken, izole edilen tek *S. aureus* dirençli bulunmuştur (%6.6). Tüm *S. aureus* izolatlarına (n=19), PBP-2a LA ve RT-PCR yapılmış; disk difüzyon ile metisilin dirençli *S. aureus* olarak tanımlanan iki izolatta da LA testi ve *mecA* geni pozitif bulunmuştur. Sonuç olarak, hemodiyaliz ünitelerindeki enfeksiyonların kontrolü için, portör taramalarının düzenli olarak yapılması gerekmektedir. İzole edilen mikroorganizmaların direnç profillerini saptayacak alternatif yöntemler, sağlık kuruluşunun ihtiyaçlarına ve donanımına göre tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: hemodiyaliz, koagülaz negatif stafilokok, *mecA*, MRSA, nazal taşıyıcılık, PBP-2a

ABSTRACT

Investigation of Nasal Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and Coagulase Negative *Staphylococcus* Carriage by Various Methods in Hemodialysis Patients in Nevşehir Province

Infection is one of the important factors affecting morbidity and mortality in hemodialysis patients. Access to dialysis, frequent hospitalizations, and contact with healthcare personnel increase the risk of infection. Nasal *Staphylococcus aureus* and other staphylococci may cause vascular access infections through carrier patients and staff. In this study, nasal *S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus (CNS)* carriers were detected in hemodialysis patients and staff, and methicillin resistance in isolates was investigated by various methods. In this way, it was aimed to contribute to the assessment of nosocomial infection risk. Between November 2019 and March 2020, 93 hemodialysis patients, 41 female, 52 male, and 15 dialysis personnel treated at Nevşehir State Hospital, H. Mustafa and Türkan Öbekli Dialysis Center were included in the study. Nasal swab samples were obtained after the informed consent form was signed. Methicillin resistance in staphylococci isolated from the samples was determined by the Kirby-Bauer disk diffusion method, PBP-2a latex agglutination (LA) test, and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Of the patient samples (n=93), 18 (19.3%) had *S. aureus*, 11 (11.8%) had CNS; of the personnel samples (n=15) CNS was isolated from three (20%) and *S. aureus* from one (6.6%). It was determined that one of the *S. aureus* isolated from the patients was methicillin-resistant (1%); the rest (18.2%) and all CNS (11.8%) were methicillin-susceptible by disk diffusion method. While all of the CNS (20%) in the personnel samples were susceptible to methicillin, only *S. aureus* was resistant (6.6%). The PBP-2a LA test and RT-PCR were performed on all *S. aureus* isolates (n=19); the PBP-2a

İletişim adresi: Pelin Özmen, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, NEVŞEHİR

GSM: (0505) 278 39 97

e-posta: pelin.ozmen@nevsehir.edu.tr

Received/Geliş: 02.03.2022 Accepted/Kabul: 06.04.2022 Published Online/Online Yayın: 29.04.2022

* Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Çevrimiçi Mikrobiyoloji Sempozyumu'nda sunulmuştur. PS-028 (25-27 Aralık 2020)

Atf/Cite as: Özmen P, Polat M, Yalap R, Tezcan T. Nevşehir ilindeki hemodiyaliz hastalarında nazal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok taşıyıcılığının çeşitli yöntemlerle araştırılması. ANKEM Derg. 2022;36(1):23-29.

LA test and mecA gene were positive in both isolates identified as methicillin-resistant S. aureus via disk diffusion. In conclusion, porter screenings should be done regularly to control infections in hemodialysis units. Alternative methods to determine the resistance profiles of isolated microorganisms might be preferred according to the needs and equipment of the health institution.

Keywords: coagulase negative staphylococci, hemodialysis, mecA, MRSA, nasal carriage, PBP-2a

GİRİŞ

Hemodiyaliz hastalarında morbitide ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden ilki kardiyovasküler hastalıklar ikincisi ise enfeksiyöz komplikasyonlardır⁽¹⁷⁾. Hemodiyalizin ekstrakorporeal bir tedavi yöntemi olması ve invaziv işlem içermesi, hastane ortamında diğer diyaliz hastalarıyla aynı ortamda alınan tedaviler ve sağlık personeli kaynaklı bulaş, bağışıklığı baskılanmış olan bu hasta grubunu daha da risk altına sokar. Diyaliz hastalarında diğer hasta gruplarına kıyasla, sepsis nedeniyle yıllık mortalite hızı 100 ila 300 kat fazladır⁽⁸⁾.

Özellikle vasküler girişime bağlı enfeksiyonlar; hastanın diyalize giriş yolları olan geçici veya kalıcı venöz kateter, arteriyovenöz fistül veya arteriyovenöz greftler nedeniyle gelişir. Bu enfeksiyonların risk faktörleri arasında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı önemli bir yer tutmaktadır. Vasküler giriş yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteriler *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS)⁽²⁶⁾. Son yıllarda hemodiyaliz hastalarındaki *S. aureus* enfeksiyonlarının patogeneğinde mikroorganizmanın burunda taşınmasının endojen bir kaynak olarak rol oynadığı saptanmıştır. Burun taşıyıcılığı olan hastalarda, mikroorganizmalar deri ve mukozalarda da kolonize olabildiklerinden bu bakteriler vasküler girişim bölgelerinden hastaya bulaşabilmekte ve enfeksiyon oluşturmaktadır^(23,7). Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi için en önemli risk faktörü santral venöz kateter kullanımınıdır. Arteriyovenöz fistül yada greft, enfeksiyon açısından daha az risk oluşturan vasküler girişim yollarıdır⁽¹⁸⁾.

Bu çalışmada, Nevşehir'deki hemodiyaliz hastalarında ve bu hastalara hizmet veren sağlık personelinde nazal *S. aureus* ve KNS taşıyıcılığı belirlenmiş ve bu izolatlarda çeşitli yöntemlerle metisilin direnci araştırılmıştır. Bu verilerin, nozokomiyal enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında, Nevşehir Devlet Hastanesi, H. Mustafa ve Türkan Öbekli Diyaliz Merkezi'nde tedavi alan 41'i kadın 52'si erkek, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanılı 93 hemodiyaliz hastası ile 15 diyaliz personeli dahil edilmiştir. Çalışmanın etik onayı Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği kurulu (Karar no: 2019-03) tarafından verilmiş, araştırmaya katılan bireylere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından (Proje kodu: KÜN.2019-BAGP-003) desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm bireylerde her iki burun deliği mukozasından steril %0.9'luk serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyon yardımıyla nazal sürüntü örnekleri alınmıştır. Eş zamanlı olarak hastaları demografik özellikleri ve risk faktörleri bakımından değerlendirebilmek adına bilgi formu doldurulmuştur. Sürüntü örnekleri, Kapadokya Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle çalışılmıştır.

Konvansiyonel Yöntemlerle Bakteri İzolasyonu

Örnekler Columbia kanlı agar besiyerine ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kanlı agarda altın sarısı ve porselen beyazı renkte, S tipi, beta-hemoliz zonlu kolonilerden *Staphylococcus Chromogenic Agar'a* (SCA) (CondaLab, İspanya) pasaj alınmış ve plazma koagülaz testleri yapılmıştır. Plazma koagülazı pozitif ve SCA'da morumsu kırmızı (macenta) renkte üremiş koloniler *S. aureus*, yeşil/yeşil-mavi koloni oluşturup koagülazı negatif olanlar ise KNS olarak tanımlanmıştır. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

Metisilin Direncinin Araştırılması

i. Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi

S. aureus ve KNS olarak tanımlanan izolatlarda metisilin direnci, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle sefoksitin diski (30 µg) kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen sefoksitin zon çapı değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiş, ≤22 mm olan suşlar metisilin dirençli olarak raporlanmıştır. *S. aureus* izolatları ve metisiline orta duyarlı ve dirençli bulunan KNS izolatları, Penisilin Bağlayıcı Protein 2a (PBP-2a) lateks aglütinasyon (LA) testi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) uygulanmak üzere ayrılmıştır.

ii. Penisilin Bağlayıcı Protein-2a (PBP-2a) Lateks Aglütinasyon Testi

Kültür sonucuna göre stafilokok olarak tanımlanan izolatlardan disk difüzyon yöntemiyle metisilin dirençli ve orta duyarlı bulunanlara, üretici firmanın önerdiği şekilde PBP-2a LA testi uygulanarak fenotipik metisilin direnci araştırılmıştır. McFarland 1 standartına eşdeğer bulanıklıkta hazırlanmış bakteri süspansiyonundan Columbia kanlı agar üzerine çizgi ekim

yapılmış, ekim hattı üzerine oksasilin diski (1 µg) yerleştirilmiş ve 24 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. Diske yakın üremiş kolonilerden ekstraksiyon aşamasında kullanılmak üzere süspansiyon hazırlanarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda LA test prosedürü uygulanmıştır.

iii. *mecA* gen varlığının RT-PCR ile araştırılması

PBP-2a LA testi uygulanan örneklerde, *mecA* gen varlığının doğrulanması için RT-PCR yöntemine başvurulmuştur. Bu amaçla, RTA Bakteriden Genomik DNA izolasyon kiti (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ile DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA örnekleri, çalışma öncesinde -20°C'de saklanmıştır.

Stafilokok izolatlarından elde edilen DNA'da *mecA* geni varlığı bir dış merkezde PMA Bacterial Viability Kiti (Biotium, ABD) ile q2000B RT-PCR cihazında (LongGene, Çin) araştırılmıştır. Bunun için F-5'-GCAATCGCTAAAGAACTAAG-3 ve R-5'-GGGACCAACATAACCTAATA-3' primer dizileri kullanılmıştır.

iv. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri TURCOSA Analytics programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile diyalize giriş süreleri ve vasküler erişim yollarının nazal mikroorganizma taşıyıcılığı ilişkisi Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile araştırılmış, p<0.001 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 18-88 yaş arasındaki (ortalama 62.16), 41'i (%44) kadın, 52'si (%56) erkek 93 hemodiyaliz hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 52'sinde (%55.9) arteriyovenöz fistül (AVF) ile diyalize erişim sağlanırken, 41'inde (%44) santral venöz kateter (SVK) bulunmaktadır. Hepatit serolojileri değerlendirildiğinde; hastaların sekizinin (%10.4) HBsAg pozitif, altısının (%6.5) anti-HCV pozitif olduğu bilgisi hasta veri formlarından edinilmiştir.

Bu hastaların %14'ünün (n=13) altı aydan kısa bir süre, %13'ünün (n=12) altı ay ila bir yıl arasında, %43'ünün (n=40) bir ila beş yıl arasında, %17.2'sinin (n=16) beş ile on yıl arasında ve %13'ünün (n=12) on yıldan fazla bir süredir haftada üç gün hemodiyaliz tedavisi aldıkları belirlenmiştir. Hastaların diyalize giriş süreleri ve giriş yolları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve diyalize giriş yolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.095).

Tablo 1. Hastaların diyalize erişim yolları ve tedavi süreleri.

Hasta (n=93)	Hemodiyaliz tedavisi süresi	Hemodiyaliz erişim yolu
Kadın n=41 (%44)	0-6 ay (n=6, %14.6) 6 ay-1 yıl (n=3, %7.3) 1-5 yıl (n=14, %34.1) 5-10 yıl (n=10, %24.3) >10 yıl (n=8, %19.5)	AVF (n=21, %51.2) SVK (n=20, %48.8)
Erkek n=52 (%56)	0-6 ay (n=7, %13.4) 6 ay-1 yıl (n=9, %17.3) 1-5 yıl (n=26, %50.0) 5-10 yıl (n=6, %11.5) >10 yıl (n=4, %7.7)	AVF (n= 31, %59.6) SVK (n= 21, %40.3)
Toplam n=93 (%100)	0-6 ay (n=13, %14) 6 ay-1 yıl (n=12, %13) 1-5 yıl (n=40, %43) 5-10 yıl (n=16, %17.2) >10 yıl (n=12, %13)	AVF (n=52, %55.9) SVK (n=41, %44.1)

AVF: Arteriyovenöz fistül, SVK: Santral venöz kateter

Hastalardan alınan örneklerin (n=93) 18'inde (%19.4) *S. aureus*, 11'inde (%11.8) KNS; hemodiyaliz personelinden alınan örneklerin (n=15) üçünden KNS (%20.0) ve birinden (%6.7) *S. aureus* izole edilmiştir. Tüm örneklerin %69'unda (75/108) Columbia kanlı agarda üreme izlenmemiştir. Disk difüzyon yöntemiyle hastalardan izole edilen *S. aureus*'lardan sadece birinin metisiline dirençli (%1.1) ve tüm KNS'lerin (%11.8) metisiline duyarlı olduğu saptanmıştır. Hasta örneklerindeki benzer şekilde, personel örneklerinde tek *S. aureus* izolatının metisiline dirençli, KNS'lerin duyarlı olduğu tespit edilmiştir (%6.6) (Tablo 2).

Tablo 2. Hemodiyaliz hastaları ve personelinden alınan sürüntü örneklerinin kültür ve sefoksitin disk difüzyon testine göre metisilin direnci sonuçları [n (%)].

	Staphylococcus aureus		KNS	
	Metisilin R	Metisilin S	Metisilin R	Metisilin S
Hasta (n=93)	1 (1.1)	17 (18.3)	0	11 (11.8)
Personel (n=15)	1 (6.7)	0 (0.0)	0	3 (20.0)
Toplam (n=108)	2 (1.9)	17 (15.7)	0	14 (13.0)

R: Dirençli, S: Duyarlı, KNS: Koagülaz negatif stafilokok

S. aureus olarak tanımlanan tüm izolatlara (n=19), sefoksitin disk difüzyon testi sonucuna bakılmaksızın PBP-2a LA testi uygulanmış, disk difüzyon testi ile uyumlu olarak metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak tanımlanan her iki izolatta pozitif bulunmuştur. Referans test olarak bu örneklerde RT-PCR da çalışılmış, sadece MRSA olarak tanımlanan bu iki izolatta *mecA* geni pozitif bulunmuştur.

Sefoksitin disk difüzyon testi, PBP-2a LA testi ve *mecA* geni RT-PCR sonuçları %100 uyumlu bulunmuştur. Spearman korelasyon testi ile *mecA* geni ve PBP-2a LA pozitifliği arasında güçlü istatistiksel ilişki saptanmıştır (p<0.001).

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarının sık hastaneye yatış, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve cerrahi girişimler gibi yatkınlık oluşturan nedenlerden dolayı antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar tarafından enfekte edilmeleri tesadüf değildir. Bu dirençli mikroorganizmalar arasında MRSA, metisiline dirençli KNS, vankomisin dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ve çok ilaca dirençli gram negatif basiller sayılabilir⁽¹²⁾.

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon kaynaklı ölümlerin baş nedeni sepsislerdir ve sıklıkla kateterle ilişkili vasküler girişimler sonucu gelişir. Hemodiyaliz hastalarında kateter nedeniyle oluşan enfeksiyon riski, diyaliz tedavisi almayanlara göre 100 kat fazladır⁽⁵⁾. Cuervo ve ark.'nın⁽⁵⁾ çok merkezli çalışmasında kateter ilişkili bakteriyemiler araştırılmış ve hemodiyaliz hastalarının önemli bir risk grubu oluşturduğu bildirilmiştir.

Hemodiyaliz hastalarının kateterle ilişkili enfeksiyonlarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı önemli bir zemin hazırlayıcı faktördür⁽⁶⁾. Nozokomiyal enfeksiyonlarda başı çeken bu mikroorganizmanın metisilin direnci kazanmış suşlarının hastanede kalış süresinin uzamasından mortaliteye kadar giden geniş bir yelpazede problem yarattığı bilinmektedir. Nazal *S. aureus* taşıyıcısı olan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kateter giriş yeri enfeksiyonu ve bakteriyemi insidansının daha yüksek olduğu ve bu enfeksiyonlardan izole edilen suşlarla burunda taşıdıkları suşların aynı oldukları gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Ülkemizde ve dünyada nazal *S. aureus* ve diğer stafilokokların hemodiyaliz hastalarında ve sağlık çalışanlarında taşıyıcılığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kurutepe ve ark.⁽¹³⁾ hemodiyaliz hastalarında %11 oranında nazal MRSA taşıyıcılığı saptamışlardır. Benzer bir çalışmada bu oran %4.5 olarak bulunmuştur⁽⁴⁾. Aydın ve ark.⁽¹⁾ hastane personelinde nazal *S. aureus* taşıyıcılığını %9.8 bulmuşlar ve konvansiyonel yöntemleri kullandıkları bu çalışmada, metisilin direnci saptamamışlardır. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı %19.3 olarak saptanırken, MRSA oranı düşüktür (%1). Ancak, aynı hastalara hizmet veren diyaliz servisi personelinde daha yüksek oranda (%6.6) MRSA taşıyıcılığı tespit edilmiştir.

Tashakori ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ 61 hemodiyaliz hastası ve 13 personelde konvansiyonel yöntemlerle nazal *S. aureus* taşıyıcılığını taradıkları çalışmada hasta ve personeldeki nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sırasıyla %19.67 ve % 38.46 olarak bildirilmiştir. Diyaliz hastalarındaki izolatlardan %6.5'i MRSA iken, personelde MRSA saptanmamıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer olarak sağlık çalışanlarında MRSA taşıyıcılığı %6.1 olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. Lu ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ çalışmasında periton diyalizi hastalarında burunda MRSA kolonizasyonu %2.41, hemodiyaliz hastalarında % 2.36 bulunmuştur. Bu oran, sağlık çalışanlarında %4.3 ve sağlık çalışanı yakınlarında ise %6.8 bulunmuştur.

MRSA'ların toplum ya da hastane kökenli olup olmadıklarını ayırt edebilmek için sahip oldukları Stafilokoksik Kromozomal Kaset (SCC) *mec* gen kaset tipini araştırmak gerekmektedir. Buna göre, SCC*mec* tip I, II ve III daha çok hastane kökenli MRSA suşlarında ; tip IV ve V ise ağırlıklı olarak toplum kökenli MRSA'larda bulunmaktadır⁽⁷⁾. Gen kaset tip tayini yapılmamış olması, bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ancak; MRSA saptadığımız diyaliz hastasına hizmet veren hemşireden de MRSA izole edilmiş olması, hastane kökenli bir MRSA'nın diyaliz servisinde kolonize olduğunu düşündürmektedir. MRSA saptanan hasta 74 yaşında, santral venöz kateterli ve diyalize yaklaşık iki yıldır giren bir kadın hastadır. Çalışmamızın laboratuvar analizleri aşamasına geçildiği dönemde bu hastanın kateterle ilişkili enfeksiyon nedeniyle yoğun bakıma alındığı bilgisi gelmiş, hemokültür sonuçlarına ulaşamamıştır. Ayrıca, MRSA izole ettiğimiz hemşireye mupirosin tedavisi başlanmıştır.

KNS, deri florasının başta gelen üyelerindedir ve genellikle saprofit olarak yaşar. Ancak; doku bütünlüğünün bozulması, intravenöz kateter kullanımı gibi invaziv girişimlere ek olarak yabancı cisimlerin yüzeyine yapışabilme ve konak bağışıklığından kaçabilmeleri sayesinde konakta enfeksiyon oluşturur⁽²⁵⁾. Vasküler erişim yoluna bağlı enfeksiyonlarda KNS'lerin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Kateterle ilişkili bakteriyemi olgularının araştırıldığı bir çalışmada en sık üreyen mikroorganizma %37 ile KNS olmuştur. Aynı hasta grubunun el sürüntülerinde de %11 oranında KNS saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Barbier ve ark.'nın⁽²⁾ çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran yetişkinlerde nazal metisilin dirençli KNS taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmada, bu izolatlardaki metisilin direnç geninin SCCmec tip IV olarak bulunduğu ve bu nedenle toplum kökenli bulaştan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Camargo ve ark.'nın⁽³⁾ son 18 yılda periton diyalizi hastalarında gelişen peritonit etkeni olarak KNS'lerin %13 oranında saptandığı tek merkezli çalışmasında, SCCmec tip III'ün en yaygın gen kaseti olduğu ve diyaliz hastalarında nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak KNS'lerin önemine dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarından %11.8, personelden ise %20 oranında KNS izole edilmiş ve tüm izolatlar metisiline duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmadaki bir diğer kısıtlılık da, 11 Mart 2020 itibariyle ülkemizde de başlayan COVID-19 pandemisi nedeniyle Nevşehir ilindeki özel hemodiyaliz merkezinden veri toplanamamış olmasıdır.

S. aureus ve KNS izolatlarındaki metisilin direncini saptamada altın standart *mecA* geninin PCR ile saptanmasıdır⁽⁹⁾. Ancak bu yöntem, birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşları için, gerçekleştirilmesi pahalı ve emek yoğun bir yöntemdir. PBP-2a LA testi *mecA* geni ürününü üreten suşları saptayabilen, daha kolay ve kısa sürede sonuç veren bir yöntemdir. Bu gene sahip olan ancak PBP-2a üretmeyen suşlardan doğacak yalancı pozitiflikleri ekarte etmesinden dolayı duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur^(11,15). *S. aureus* metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve PBP-2a LA testlerinin karşılaştırıldığı Vural ve ark.'nın⁽²²⁾ çalışmasında, PBP-2a LA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla, %100 ve %97 olarak rapor edilmiştir. Velasco ve ark.⁽²¹⁾, *S. aureus* metisilin direncinin saptanmasında PCR yapılmadığı durumlarda PBP-2a LA testinin %100 duyarlı ve %100 özgül bir test olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Özel ve ark.⁽¹⁶⁾ stafilokoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalakam disk difüzyon yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, referans yöntem olarak PBP-2a LA testini kullanmışlardır.

Çalışmamızda metisilin direncini saptamak için farklı yöntemler uygulanmıştır. Bunun en önemli nedeni, metisilin direncinin farklı donanım ve deneyimli personele sahip sağlık kuruluşlarının direnç saptama yöntemlerine alternatif yaklaşımlar oluşturabilmektir. Çalışmamızda altın standart yöntem olan PCR sonuçları ile PBP-2a LA testi sonuçları %100 uyumlu çıkmıştır (p<0.001).

Çalışmada örneklerin temin edildiği devlet hastanesinin laboratuvarında PCR ile metisilin direncini saptamak mümkün olmasa da, PBP-2a LA testini çalışabilecek donanım ve personel bulunmaktadır. Burası ve bunun gibi ikinci basamak sağlık kuruluşlarında enfeksiyon kontrolünü sağlamak, dolaşımda var olan mikroorganizmaların direnç profillerini doğru ve kolay bir şekilde tespit edebilmek için konvansiyonel yöntemlere alternatif olabilecek moleküler temelli testler kullanılabilir.

Daha önce Nevşehir ilindeki MRSA taşıyıcılığını araştıran bir çalışma yapılmamış olmaması, çalışmamızı özgün kılan en önemli noktadır. Bölgede üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının bulunmaması epidemiyolojik çalışmaların kısıtlı olmasına neden olmaktadır. Nevşehir'in turistik bir şehir olması, hastane florasındaki mikroorganizmaların çeşitliliğini ve bu mikroorganizmalardaki direnç profilini etkileyebilir.

Sonuç olarak, bölgemizdeki hemodiyaliz ünitelerinde enfeksiyon kontrolünü sağlamak amacıyla nozokomiyal enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar yönünden personel ve hastada portör taramalarının düzenli olarak yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır. Tarama yapılan merkezlerin olanakları dahilinde, bu etkenlerin direnç profillerinin tayini için kabul görülebilecek alternatif yöntemlere başvurulmalıdır.

Teşekkür: Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: KÜN.2019-BAGP-003).

Etik Kurul Onayı: Çalışma Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği kurulu (Karar no:2019-03) tarafından onaylanmış ve katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Cappadocia University (Decision no: 2019-03) and signed informed consent form was obtained from the participants.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Aydın, M, Yazıcı, S. Hastane personelindeki nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığının araştırılması. J Ankara Univ Fac Med. 2012;65(1):47-51.
2. Barbier F, Ruppé E, Hernandez D, et al. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IVa between Staphylococcus epidermidis and major clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 2010;202(2):270-81.
3. Camargo CH, de Souza da Cunha MLR, Caramori JCT, Mondelli AL, Montelli AC, Barretti P. Incidence and characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus aureus in peritoneal dialysis-associated peritonitis in a single center using molecular methods. Int Urol Nephrol. 2021;53(2):373-80.
4. Cesur S, Kurşun Ö, AylıD, et al. Nasal Staphylococcus aureus carriage ratio of outpatients undergoing hemodialysis and mupirocin, fucidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole susceptibility of isolated strains. Ortadoğu Tıp Derg. 2016;8(4):177-81.
5. Cuervo G, Camoez M, Shaw E, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. BMC Infect Dis. 2015;15(484):1-7.
6. Elzorkany KMA, Elbrolosy AM, Salem EH. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in hemodialysis vicinity: Prevalence and decolonization approach. Indian J Nephrol. 2019;29(4):282-87.
7. Emre A, Seyman D, Merve Türker M, et al. Cases with skin and soft tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Klimik Derg. 2020;33(2):180-4.
8. Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Martin-Simoes P, et al. Interplay of nasal and rectal carriage of Staphylococcus aureus in intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(10):1811-19.
9. Galia L, Ligozzi M, Bertoncelli A, Mazzariol A. Real-time PCR assay for detection of Staphylococcus aureus, Panton-Valentine Leucocidin and methicillin resistance directly from clinical samples. AIMS Microbiol. 2019;5(2):138-46.
10. Giarola LB, Dos Santos RR, Tognim MC, Borelli SD, Bedendo J. Carriage frequency, phenotypic and genotypic characteristics of Staphylococcus aureus isolated from dialysis and kidney transplant patients at a hospital in northern paraná. Braz J Microbiol. 2012;43(3):923-30.
11. Heraud S, Freydiere AM, Doleans-Jordheim A, Bes M, Tristan A, Vandenesch F, Laurent F, Dauwalder O. Direct identification of Staphylococcus aureus and determination of methicillin susceptibility from positive blood-culture bottles in a Bact/ALERT System using Binax Now S. aureus and PBP2a tests. Ann Lab Med. 2015;35(4):454-7.
12. Kallen AJ, Arduino MJ, Patel PR. Preventing infections in patients undergoing hemodialysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(6):643-55.
13. Kurutepe S, Ecemiş T, Sürücüoğlu S, Kürşat S, Özbakkaloğlu B. Hemodiyaliz hastalarında Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı ve suşların antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2005;19(2):88-91.
14. Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1659-65.
15. Miller SA, Karichu J, Kohner P, et al. Multicenter evaluation of a modified cefoxitin disk diffusion method and PBP2a testing to predict mecA-mediated oxacillin resistance in atypical Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2017;55(2):485-94.
16. Özel G, Aslan V, Erdem GB, Çağatay M, Şencan İ, Mert A. Stafilkoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalaktam disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):258-65.
17. Rteil A, Kazma JM, El Sawda J, Gharamti A, Koubar SH, Kanafani ZA. Clinical characteristics, risk factors and microbiology of infections in patients receiving chronic hemodialysis. J Infect Public Health. 2020;13(8):1166-71.
18. Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, Horita S, Seki G, Moriya K. Bacteremia in hemodialysis patients. World J Nephrol. 2016;5(6):489-96.
19. Tashakori M, Mohseni Moghadam F, Ziasheikhholeslami N, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and patterns of antibiotic resistance in bacterial isolates from patients and staff in a dialysis center of southeast Iran. Iran J Microbiol. 2014;6(2):79-83.
20. Ünver S, Atasoyu EM, Evrenkaya TR, ve ark. Kateterle ilişkili bakteriyemide vücut florasının önemi. İnfeksiyon Derg. 2005;19(1):87-90.
21. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 2005;55(3):379-82.
22. Vural A, Afşar İ, Kurultay N, Demirci M. Staphylococcus aureus'da metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve PBP2a lateks aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2011;25(3):145-49.

23. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(12):751-62.
24. Wu TH, Lee CY, Yang HJ, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among nasal carriage strains isolated from emergency department patients and healthcare workers in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(2):248-54.
25. Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman-AI F, Ayyıldız A. Identification of coagulase negative staphylococci isolated from blood cultures and determination of their methicillin resistance. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2008;65(2):61-6.
26. Zhang H, Li L, Jia H, Liu Y, Wen J, Wu A, Lu Q, Hou T, Yang Y, Yang H, Li W, Zong Z. Surveillance of Dialysis Events: one-year experience at 33 outpatient hemodialysis centers in China. *Sci Rep.* 2017;21;7(1):249.