

Renal Transplantasyonun Nazal ve Orafarengeal *Staphylococcus Aureus* Taşıyıcılığı Üzerine Etkisi

The Effect of Renal Transplantation on Nasal and Oropharyngeal Carriage of Staphylococcus Aureus

Özgür Yörük¹, Hakan Uslu², Mustafa Keleş³, Abdullah Uyanık³, Kemalettin Özden⁴, Gürkan Öztürk⁵, Özalkan Özkan¹, Fatih Bingöl¹, Mustafa Eren⁶, Ramazan Çetinkaya³, Harun Üçüncü¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,¹ Mikrobiyoloji Anabilim Dalı², Nefroloji Bilim Dalı³, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı⁴, Genel Cerrahi Anabilim Dalı⁵, İç Hastalıkları Anabilim Dalı⁶, Erzurum

ÖZET

Bu çalışmada renal transplantasyonun nazal ve orofarengeal *Stafilococcus aureus* (*S. Aureus*) kolonizasyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Transplantasyon Polikliniğinde takip edilen 50 renal transplant hastası (15 kadın, 35 erkek) alındı. Hastaların böbrek naklinden en az 12 ay geçmişti. Kontrol grubu hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyette ve aynı coğrafyada yaşayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Klinik semptomu olmayan, renal transplantasyon hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan nazal ve orofarengeal kültürler alındı ve değerlendirildi. Renal transplantlı hastaların 6'sında (%12) nazal, 3'ünde de (%6) orofarengeal *S. aureus* kültürü pozitif saptandı. Nazal *S. aureus* kültürü pozitif olan 6 hastanın 3'ünde (%6) metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) saptandı. Kontrol grubunda ise 5 (%10) kişide nazal, 2 (%4) kişide orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonu saptandı. Nazal *S. aureus* kültürü pozitif olan kişilerin 3'ünde (%6) MRSA saptandı. Renal transplantasyonlu hastalarda kontrol grubuna göre nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark yoktu ($p>0,05$). Renal transplantasyonlu hastalarda transplantasyon sonrası kullanılan steroid ve immünoşüpresif tedavinin nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Renal Transplantasyon, *Staphylococcus Aureus*

SUMMARY

This study aimed to investigate the effect of renal transplantation on nasal and oropharyngeal colonization of *S. aureus*. Fifty renal transplantation patients (15 female, 35 male) followed up by the Nephrology and Transplantation Outpatient Clinics of Atatürk University Medical School were evaluated. The minimum length of time since renal transplantation was 12 months for all the patients. The control group consisted of healthy individuals of similar age and gender distribution as that of the study group and resided in the same geographical area. Nasal and oropharyngeal cultures of the transplant patients and healthy controls were obtained and studied. Among the renal transplant patients, 6 patients (12%) had nasal *S. aureus*, and in 3 (6%) of these patients, MRSA was detected while in the other 3 (6%), oropharyngeal culture was positive for *S. aureus*. In the control group, 5 patients (10%) had nasal *S. aureus*, and in 3(6%) of these patients, MRSA was detected, while in 2 (4%) patients, oropharyngeal colonization of

Devamı sayfa 32'de

Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa Keleş
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Erzurum/Türkiye
Tel: (0442) 231 72 62
Faks: (0442) 236 13 01
E-posta: keles.m@gmail.com

S. aureus was detected. No differences were found for nasal and oropharyngeal colonization of *S. aureus* between the patient and control groups ($p>0.05$). Thus, it has been determined that steroids and immunosuppressive treatment used after transplantation by renal transplant patients do not have any effects on nasal and oropharyngeal colonization of *S. aureus*.

KEY WORDS: Renal transplantation, *Staphylococcus Aureus*

GİRİŞ

Renal transplantasyonun (RTx) başarısı, alıcıyı enfeksiyondan koruyacak yeterli düzeyde bağışıklığın sağlanması ile greftin reddini önleyecek yeterli immünoşüpresyon arasındaki dengeye bağlıdır. RTx sonrası en iyi bilinen cerrahi olmayan komplikasyonlardan biri de enfeksiyondur. Enfeksiyonlar bakteriyel, viral, fungal veya protozoal olabilir. Kortikosteroidler immünoşüpresif özellikleri nedeniyle hemen bütün organ transplantasyonlarında immünoşüpresif tedavinin değişmez bir parçasını oluşturmaktadır. Genellikle organ transplantasyonlarında ilk gün suprafizyolojik dozlarda kullanılmakta (500-1000 mg i.v.) daha sonra hızla doz azaltılmaktadır. *S. aureus* hem hastane hem de hastane dışında gelişen enfeksiyonlarda önemli rol oynamaktadır. Ciddi enfeksiyonlara yol açan *S. aureus* toplumun %30'unda sağlıklı bireylerde nazofarenks ve burunda lokalize olduğu bildirilmiştir.¹ En sık deri enfeksiyonlarına neden olmakla beraber solunum sistemi enfeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi değişik enfeksiyonlarda da rol oynamaktadır. *S. aureus* enfeksiyonlarında en büyük risk faktörü bakterinin burundaki kolonizasyonu olmasına rağmen, *S. aureus* taşıyıcılığını belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon oluşturma potansiyeli ve epidemiyoloji yapma riskleri nedeniyle taşıyıcılık RTx'in prognozu açısından önemlidir. Antibiyotiklere kısa sürede direnç geliştirmesi de tedavide ayrıca önemli sorunlara yol açmaktadır.²⁻⁴

Çalışmamızda renal transplantasyonun nazal ve orofarengal *S. aureus* kolonizasyonu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya böbrek nakli yapılan 50 hasta ile 50 kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Kontrol grubu hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyette ve aynı coğrafyada yaşayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Diyabetli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik semptomu olmayan, RTx hastalarından boğaz sürüntüsü alınarak kültür yapıldı. Boğaz sürüntü örnekleri kuru, steril eküvyon ile tonsillalar ve farenks arka duvarından alındı. Burun sürüntü örnekleri için vestibulum nazı cildi %0,5 kloroneksidin-alkol solüsyonu ile silindi. Vestibulum nazide ilave kontaminasyondan kaçınmak için steril spekulum, daha iyi görüş sağlamak için "Killian" spekulum seçildi. Her iki nazal kavite ön kısımlarında steril eküvyon ile sürüntü örnekleri alındı. Örnek alınırken fizik muayenede enfeksiyon düşündürülen ateş, hiperemi, eksuda, abse, pürülan nazal ve postnazal sekresyonu, burun tıkanıklığı ile nazal polipozis, geçirilmiş nazal veya sinüs cerrahisi olan ve başka bir sebepten dolayı antibiyotik tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Alınan sürüntü örnekleri bekletilmeden laboratuara ulaştırılarak koyun kanlı agar ve çikolata agar

besiyerine ekilip, 37°C'de etüvde 18 saat bekletildi. Stafilokokların tanımlanmasında, koyun kanlı agarda koloni morfolojisi, gram boyaması, katalaz ve koagülaz testleri kullanıldı. Katalaz testi pozitif gram pozitif koklar stafilokok olarak tanımlandı. Bu kolonilerden 1:5 oranında serum fizyolojik ile sulandırılmış plazma içeren tüplere pasaj alındı. Tüpler 1, 2, 4, 8 ve 24. saatlerde kontrol edildi ve pıhtının oluşması olumlu ve oluşmaması da olumsuz sonuç kabul edildi. Kültürde üçten fazla *S. aureus* kolonisi üreyen olgular taşıyıcı olarak kabul edildi.⁵ *S. aureus* suşlarının metisiline duyarlılığı 1 mg'lık oksasilin diski ile National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı; zon çapı 10 mm ve altında olanlar metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kabul edildi.

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi. İstatistiksel analiz için SPSS istatistik programı 10.0 versiyonu kullanıldı. RTx'li hastalar ile kontrol grubu arasında *S. aureus* taşıyıcılığının karşılaştırılması için ki-kare testi uygulandı. $P<0.05$ olması durumunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Renal transplantasyon yapılan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojisi.

Etiyoloji	n	%
Hipertansiyon	13	26
Kronik intersiyel nefrit	11	22
Glomerülonefrit	10	20
Amiloidoz	10	20
Polikistik böbrek hastalığı	1	2
Bilinmeyen	5	10
Toplam	50	100

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan toplam 50 hastanın (15 kadın, 35 erkek) yaş ortalaması $32,46 \pm 10,20$ yıl (18 yıl ile 54 yıl arası), kontrol grubu olarak alınan 50 hastanın (18 kadın, 32 erkek) yaş ortalaması $32,60 \pm 10,12$ yıl (18 yıl ile 54 yıl arası) olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından bir fark yoktu ($p > 0,05$). Hastaların böbrek yetmezliği sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 30 hastaya (%60) canlı donörden, 20 hastaya (%40) kadaverik donörden böbrek nakli yapılmıştı. Olguların ortalama greft sürvisi $36,81 \pm 28,88$ ay olarak hesaplandı. Transplantasyonu takiben olguların 23'ü prednizolon, siklosporin ve mikofenolat mofetil kombinasyonundan oluşan, 27'si ise prednizolon, takrolimus ve mikofenolat mofetil kombinasyonundan oluşan üçlü tedavi almaktaydı.

Renal transplantlı hastaların 6'sında (%12) nazal, 3'ünde de (%6) orofarengal *S. aureus* kültürü pozitif idi. Nazal *S. aureus* kültürü pozitif olan 6 hastanın 3'ünde (%6) MRSA saptandı. Kontrol grubunda ise 5 (%10) kişide nazal, 2 (%4) kişide orofarengal *S. aureus* kolonizasyonu saptandı. Nazal *S. aureus* kültürü pozitif olan kişilerin 3'ünde (%6) MRSA saptandı. Renal transplantasyonlu hastalarda kontrol grubuna göre nazal ve orofarengal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda RTx hastaların tedavisi için kullanılan steroid ve immünosüpresif tedavinin *S. aureus* nazal ve orofarengal kolonizasyonunu etkilemediğini bulduk. Metisiline dirençli *S. aureus* suşları geçtiğimiz 30 yıl boyunca tüm dünyada önemli bir patojen olarak yerini korumaktadır. ABD'de yapılan bir araştırmada nazal *S. aureus* kolonizasyon oranlarının 65 yaş altındaki kişilerde, erkeklerde, düşük eğitimli-lerde ve astımlılarda diğerlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁶

Allerjik rinitli olguların tedavisinde kullanılan nazal triamcinolone acetonide aqueous'un nazal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği son yapılan bir çalışmada bildirilmiştir.⁷ Talay ve ark. yaptıkları çalışmada astımlılarda inhaler budesonid tedavisinden sonra tedavi öncesine göre hem boğaz hem de burun *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Astımlılar ve kontrol grubu arasında da *S. aureus* kolonizasyonu yönünden bir fark bulunmadığı, her iki grupta da *S. aureus* kolonizasyonu ile olguların cinsiyeti, yaşı, atopi durumu, sigara içmeleri ve astım grubunda hastalık derecesi arasında bir ilişki bulunmadığı bildirildi.⁸

Stafilokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde burunda *S. aureus* taşıyıcılığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı normal popülasyonda %10-30 arasında olduğu bildirilmiştir. Özellikle kronik dermatitli hastalar, alerjik rinitli, diğer kronik lezyonlu ve hemodiyaliz hastalarında burun taşıyıcılığı normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir.⁷ Ancak stafilokokların burundaki kolonizasyonunu etkileyen birçok faktör halen tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Normal şartlarda steroid kullanan olgularda hücreli immünitelik gelişen defekte bağlı olarak artmış kolonizasyon olması beklenebilir. Ancak tüm bu beklentilere rağmen yaptığımız çalışmada steroid kullananlarda artmış oranda nazal stafilokok kolonizasyonu saptayamadık. Burundaki stafilokok taşıyıcılığı burun ön kısmındaki fibronektin ve fibrinojen gibi bazı maddelerin yo-

ğunluğuyla doğrudan ilişkilidir. Bu maddeler *S. aureus*'un burun cildine yapışmasında anahtar rol oynamaktadır. Steroidlerin fibroblastlardan fibronektin salınımını bloke ederek *S. aureus* taşıyıcılık sıklığını negatif yönde de etkiliyor olabilirler.

ABD'de, Avustralya, Havai ve Suudi Arabistan'da ise toplum kökenli MRSA'lar giderek arttığı bildirilmektedir.^{9,10} Bu artış iki mekanizmaya bağlanmaktadır. Bunlardan ilki, hastane kaynaklı MRSA'ların toplum içine hareketlenme göstermesi, diğeri ise, metisilin direncinin Gram-pozitif bakteriler duyarlı *S. aureus* suşlarına genetik materyalin transferi ile gelişebileceği şeklindedir.¹⁰ *S. aureus* ve metisilin direnci için farklı bölgelere ve gruplara göre farklı veriler vardır. Erişkinlerde burunda *S. aureus* taşıyıcılığı %10-50 arasında, MRSA taşıyıcılık oranı da %8 olarak bildirilmiştir.^{11,12}

Ülkemizde ise *S. aureus* burun taşıyıcılığı oranları %17-85 arası değişmektedir, MRSA için bu oran da %13 olarak bildirilmiştir.¹³⁻¹⁴ Saxena ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalığı olan 205 hastada yaptıkları çalışmada %38,05 (78/205) oranında *S. aureus* burun taşıyıcılığı ve %10,7 (22/205) oranında da MRSA taşıyıcılığının olduğunu tespit ettiler. *S. aureus* burun taşıyıcılığının ise %84,6 oranıyla oranla en sık 75-84 yaş grubunda olduğunu belirterek ileri yaşın önemli bir etiyolojik faktör olduğunu savunmuşlardır.¹⁵ Ada ve arkadaşlarının renal transplantasyon yapılan 66 hastada yaptıkları çalışmada şüpheli cilt lezyonlarından aldıkları kültürlerde %42,4 oranında *S. aureus* cilt taşıyıcılığı ve %10,6

Tablo 2: *S. aureus* taşıyıcılığının renal transplantlı hastalar ile kontrol grubundaki oranları.

	Renal Tx'li hastalar n=50	Kontrol grubu n=50	P
Nazal Taşıyıcılık			
<i>S. aureus</i>	6 (%12)	5 (%10)	>0.05
MRSA	3 (% 6)	3 (% 6)	>0.05
Orofarengal Taşıyıcılık			
<i>S. aureus</i>	3 (% 6)	2 (% 4)	>0.05

MRSA: Metisiline dirençli *Stafilokokus aureus*

oranında da *S. aureus* burun taşıyıcılığı olduğunu saptamışlar ancak *S. aureus* taşıyıcılığının takibinin RTx hastalarında *S. aureus* enfeksiyonlarına karşı önlemede yardımcı olmadığını da belirtmişlerdir.¹⁶ Bizim çalışmamızda bu oranlar ise burunda %12, MRSA taşıyıcılığı ise %6 olarak saptandı. Kontrol grubu olarak seçtiğimiz grupta ise bu oranlar; burunda %10 MRSA taşıyıcılığı ise %6 olarak saptandı. Taşıyıcılık oranlarındaki bu değişik veriler; seçilen gruplar arası farklılıklardan, örnek alım ve uygulama farklılıklarından kaynaklanabileceği gibi, yöresel farklılıklardan da kaynaklanabilir. Sonuçların diğer çalışmalara göre daha düşük bulunması sevindirici olmakla birlikte, daha geniş grupların seçildiği ek çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

Sonuç olarak, kısıtlı sayıda olgu ile yapılan bu çalışmada RTx hastaların tedavisi için kullanılan steroid ve immünosüpresif tedavinin nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği saptanmıştır. Bu konuda daha net birşeylerin söylenebilmesi için daha fazla vakayla yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ünal S, Akhan SA. Stafilokok enfeksiyonları. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1996: 773-81.
2. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
3. Cole AM, Tahk S, Oren A et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1064-9.
4. Özdemir L, Kıvanç Ö, Nur N, Kaya S ve ark. Sivas il merkezinde 14-18 yaş lise öğrencilerinde *Staphylococcus aureus* boğaz taşıyıcılığı ve etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26: 9-12.
5. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 1-9.
6. Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 318-25.
7. Yılmaz F, Karabay O, Talay F, Kocoglu E. The effect of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on the nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Am J Rhinol* 2006; 20: 248-50.
8. Talay F, Karabay O, Yılmaz F, Koçoğlu E. Astımlı Hastalarda İnhaler Budezonid'in Nazal ve Orofarengeal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığına Etkisi. *Türk Toraks Dergisi* 2007; 8: 13-6.
9. Stevens CL, Ralph A, McLeod JE, McDonald MI. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Central Australia. *Commun Dis Intell* 2006; 30: 462-6.
10. Şardan ÇY. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 205-17.
11. Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diag Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 1-4.
12. Perras F, Guerrero MC, Bouza E et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 175-9.
13. Karabiber N. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. *Mikrobiyol Bul* 1991; 25: 187-91.
14. Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy MF. Nose and throat carriage in food handlers. *Mikrobiyol Bul* 1993; 27: 62-70.
15. Saxena AK, Panhotra BR, Chopra R. Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 337-42.
16. Ada S, Seçkin D, Azap O et al. Prevalence of cutaneous bacterial infections and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in recipients of renal transplants. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 156-60.