

بررسی تاثیر ریفامپین خوراکی بر وضعیت ناقلی بینی استافیلوکوک طلائی بیماران تحت همودیالیز

دکتر رویا علوی نائینی^۱، دکتر هوشنگ سندگل^۲، دکتر بهادر فرقانی^۳، دکتر محمد درویشی^۴، دکتر حسین حاتمی^{۵*}

۱. متخصص بیماریهای عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۲. متخصص بیماریهای کلیه و مجاری ادراری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۳. دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۴. دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۵. متخصص بیماریهای عفونی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: بیماران همودیالیزی به علت ضعف سیستم ایمنی در معرض خطر عفونت‌های ارگان‌های مختلف بدن قرار دارند. عوامل میکروبی گوناگون در ایجاد این عفونت‌ها نقش دارند که یکی از مهمترین آن‌ها استافیلوکوک آرتروس است و منشاء آن غالباً از پوست، مخاط بینی و حلق بیماران می‌باشد. شیوع کلونیزاسیون بینی استافیلوکوک آرتروس در بیماران همودیالیزی از ۴۲٪ تا ۶۰٪ در مطالعات مختلف متفاوت است که بیشتر از جمعیت عادی می‌باشد (۲۰٪-۴۰٪). این ارگانیزم یکی از مهمترین علل ایجاد عفونت‌های ناشی از شانت، عفونت محل ورود کاتتر، باکتری می، سپتی سمی و عفونت‌های مفصلی و استخوانی در این بیماران می‌باشد و درصد عمده‌ای از موارد مرگ ناشی از عفونت‌ها را تشکیل می‌دهد. هدف این مطالعه تعیین اثر ریفامپین بر وضعیت ناقلی در بینی برای استافیلوکوک آرتروس در بیماران همودیالیزی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی قبل و بعد انجام شد و طی آن از حفرات قدامی بینی جهت جداسازی استافیلوکوک طلائی، کشت تهیه شد. بیماران دارای کشت مثبت تحت درمان با ریفامپین ۳۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۵ روز قرار گرفتند. یک ماه بعد از خاتمه درمان و به فواصل یک ماهه به مدت ۵ ماه نمونه تهیه شده از حفرات بینی بیماران با همان روش اولیه مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار Epi-Info Ver 6 و آزمون مربع کای و قبول مرز معنی داری روی $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد. یافته‌ها: از ۷۴ نفر بیمار همودیالیزی ۳۵ نفر کشت مثبت بودند (۴۷/۳٪). در ماه اول ۲۱ مورد (۶۰٪) کشت منفی به دست آمد. میزان منفی ماندن کشت‌های بینی در ماه‌های بعدی به ترتیب ۹۰٪، ۸۶٪، ۷۶٪، و ۶۷٪ بود (NS). ارتباط آماری معنی داری بین مدت زمان شروع دیالیز و شیوع کلونیزاسیون بینی استافیلوکوک آرتروس دیده نشد.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، ناقلین، همودیالیز

* آدرس برای مکاتبه: تهران، اوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده بهداشت، تلفن و دورنگار: ۲۴۱۴۱۳۶
Hatami@hbi.ir

مقدمه

می‌شوند. در بیماران همودیالیزی، این میکروارگانیزم نقش عمده‌ای در ایجاد عفونت‌های مکرر قسمت‌های مختلف بدن دارد (۱، ۲).

استافیلوکوک آرتروس پاتوژنی است که بیشتر مواقع در طی دوره‌های باکتری می در بیماران همودیالیزی از خون جدا شده است. این میکروب در ۴۲٪ بیماران همودیالیزی، بینی را کلونیزه می‌کند و نقش مهمی در انتشار پوستی و ایجاد عفونت

استافیلوکوک آرتروس ارگانیزم گرم مثبتی است که پوست و حفرات قدامی بینی را کلونیزه می‌کند. شیوع کلونیزاسیون در بینی بزرگسالان بین ۲۰٪ تا ۴۰٪ متغیر است. ۲۰٪ جمعیت به طور طولانی مدت و ۶۰٪ به طور متناوب حامل این ارگانیزم هستند

(۱). پزشکان، پرستاران، بیماران دیابتی، بیماران تحت همودیالیز مزمن و معتادان تزریقی گروه‌های در معرض خطر بالا محسوب

قسمت‌های مختلف بدن دارد (۳،۴). در بیماران همودیالیزی سویه‌های استافیلوکوکی جدا شده از بینی و دست‌ها با هم مشابهت داشته و سویه‌های ایجاد کننده عفونت معمولا همان سویه‌های کلونیزه شده در بینی بیماران است (۵). در یک مطالعه نشان داده شده است که میزان پریتونیت در بیماران همودیالیزی ۰/۵ اپی زود برای هر بیمار در سال است که شایع‌ترین علت آن استافیلوکوک آرئوس بوده و همچنین این میکروارگانیسم مسؤول نیمی از موارد عفونت‌های مربوط به کاتروریدی می‌باشد (۶). استافیلوکوک آرئوس عامل اصلی آرتريت عفونی در بیماران همودیالیزی است (۷). در مطالعه دیگری دیده شده که بیماران همودیالیزی که حامل بینی استافیلوکوک آرئوس هستند؛ ۲ تا ۱۰ مرتبه بیشتر در خطر گرفتاری به عفونت محل جراحی یا عفونت کاتتر وریدی هستند که ۳۰٪ از سویه‌های عامل عفونت همان سویه‌های کلونیزه شده در بینی است (۸). در مطالعه دیگری اشاره شده که ۱۵ نفر از ۲۰ بیمار تحت همودیالیز، کلونیزاسیون استافیلوکوک آرئوس را در بینی و دست‌های خود داشتند و در ۸۷٪ بیماران، سویه‌های کلونیزه کننده دست و بینی یکسان بوده است (۹).

داروهای مختلفی برای ریشه کنی استافیلوکوک از بینی استفاده شده که از میان آن‌ها ریفامپین خوراکی و پماد موپیروسین بینی بیشتر به کار رفته است. در مطالعات متعدد دیده شده که هر دو دارو اثرات یکسانی در کاهش عفونت ناشی از کاتتر دارند و به طور قابل توجهی باعث کاهش پریتونیت و از دست رفتن کاتتر (به علت عفونت) می‌شوند (۱۰). در ۹۳٪ موارد عفونت بوسیله همان سویه‌ای که در بینی کلونیزه شده ایجاد می‌گردد. استفاده از ریفامپین خوراکی به مدت ۵ روز وضعیت ناقلی بینی استافیلوکوک آرئوس را کاهش داده است (۱۱).

استافیلوکوک آرئوس شایع‌ترین علت عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده است (۱۲). در بیماران دیالیزی حتی یک کشت مثبت استافیلوکوک آرئوس بینی با اهمیت تلقی می‌شود و نیاز به پروفیلاکسی دارد (۱۳). ریفامپین خوراکی میزان کلونیزاسیون استافیلوکوک آرئوس بینی را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۳،۱۴). در صورتی که پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز یا جنتامایسین داخل بینی قادر به ریشه کنی

استافیلوکوک از بینی نیستند. استافیلوکوک‌های کلونیزه شده در بینی که مقاوم به متی‌سیلین هستند به طور موفقیت‌آمیزی به وسیله ریفامپین یا پماد موپیروسین درمان شده‌اند (۱۵،۱۶). نتایج تحقیقات گوناگون حاکی از این است که کلونیزاسیون بینی استافیلوکوک آرئوس در بیماران همودیالیزی نقش مهمی در ایجاد و توسعه عفونت‌های سیستمیک دارد و به نظر می‌رسد که استفاده پروفیلاکسی از آنتی‌بیوتیک‌ها در کاهش میزان کلونیزاسیون بینی و کاهش مقاومت دارویی و پیشگیری از عفونت ضروری باشد (۱۷-۱۹).

این مطالعه با هدف تعیین اثر ریفامپین بر وضعیت ناقلی استافیلوکوک آرئوس در بینی بیماران همودیالیزی مزمن انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد (Before and After) روی ۷۴ بیمار همودیالیزی مراجعه کننده به مراکز همودیالیز زاهدان انجام گردید. به این ترتیب که ابتدا با استفاده از سواب استریل آغشته به نرمال سالین از عمق وستیبول‌های قدامی بینی بیماران همودیالیزی نمونه تهیه و سپس بر روی محیط Blood agar کشت داده شد. نمونه‌ها داخل انکوباتور تحت دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شدند. گونه‌های استافیلوکوک آرئوس به وسیله رشد در محیط Manitol salt agar و تست‌های کوآگولاز و کاتالاز (که در مورد استافیلوکوک آرئوس این دو تست مثبت است) از بقیه جدا شدند.

به بیماران ناقل استافیلوکوک آرئوس کپسول ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم به مدت ۵ روز داده شد. در مورد مصرف دارو و عوارض آن (از جمله تغییر رنگ ترشحات بدن) توضیحات لازم داده شد. یک ماه پس از پایان مصرف دارو و با فواصل هر یک ماه یک بار ۶ نمونه با روش قبلی از بیماران تهیه و کشت داده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار Epi-Info Ver 6 و آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی‌داری روی $P < 0/05$ قرار داده شد.

یافته‌ها

از ۷۴ بیمار همودیالیزی، ۳۴ نفر مؤنث و ۴۰ نفر مذکر بودند. حداقل سن بیماران ۷ و حداکثر ۷۳ سال بود. کشت نمونه‌های گرفته شده از وستیبول تمام بیماران از نظر استافیلوکوک مثبت بود. (۴۷/۳٪) ۳۵ بیمار (۱۸ زن و ۱۷ مرد) ناقل استافیلوکوک آرئوس بودند. در هیچکدام از بیماران تا سن ۱۰ یا بیش از ۷۰ سالگی استافیلوکوک آرئوس جدا نشد. بیشترین وضعیت ناقلی در دهه دوم و ششم عمر بیماران، هرکدام ۲۶٪ بود. فراوانی وضعیت ناقلی در دهه سوم، چهارم، پنجم و هفتم به ترتیب ۸٪، ۲۰٪، ۱۴٪ و ۶٪ بود.

دامنه مدت زمان همودیالیز از یک تا ۶ سال بود. بیشترین وضعیت ناقلی در بیماران دارای مدت دیالیز ۶ سال (۲۳٪)، ۴ سال (۲۰٪) و ۳ سال (۲۰٪) مشاهده شد. فراوانی وضعیت ناقلی در بیماران دارای مدت دیالیز یک، دو و پنج سال به ترتیب ۹٪، ۱۱٪ و ۱۷٪ بود (NS). یک ماه بعد از مصرف ریفامپین کشت نمونه بینی ۲۱ بیمار (۶۰٪) از نظر استافیلوکوک آرئوس منفی بود. از ۲۱ بیمار مذکور در کشت مرحله سوم، چهارم، پنجم و ششم به ترتیب ۹۰٪، ۸۶٪، ۷۶٪ و ۶۷٪ همچنان وضعیت غیر ناقلی خود را حفظ کردند (NS).

بحث

در این مطالعه که بر روی بیماران همودیالیزی در مراکز همودیالیز زاهدان انجام شد، ۴۷/۳٪ حامل بینی استافیلوکوک آرئوس بودند. تأثیر ریفامپین در ۶۰٪ از بیماران همودیالیزی ملاحظه گردید. سه ماه پس از انجام پروفیلاکسی با ریفامپین در بیش از ۷۵٪ موارد، کشت بینی همچنان منفی باقی ماند. در این مطالعه بین مدت زمان شروع دیالیز و شیوع کلونیزاسیون بینی استافیلوکوک آرئوس رابطه آماری معنی‌داری بدست نیامد. لذا در بیماران همودیالیزی در هر زمان امکان کلونیزاسیون با استافیلوکوک طلائی وجود دارد.

حاملین بینی استافیلوکوک آرئوس در معرض خطر بیشتری برای عفونت‌های سیستمیک قرار دارند که این خطر از طریق کلونیزاسیون همزمان دست‌ها و سایر نقاط بدن ایجاد می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که گونه‌های استافیلوکوک جدا شده از بینی و دست‌ها مشابهت دارند و از طرف دیگر گونه‌های ایجاد کننده عفونت همان گونه‌های جدا شده از کشت‌های بینی می‌باشد. در واقع عفونت استافیلوکوک یک عفونت القائی است (۵،۶).

در یک مطالعه دیده شده که در ۸۷٪ از بیمارانی که حامل استافیلوکوک آرئوس در حفرات بینی و دست‌های خود بودند، فقط یک گونه استافیلوکوک وجود داشته است (۱۳). کلونیزاسیون دراز مدت با یک گونه استافیلوکوک شیوع عفونت را در بیماران همودیالیزی به نحو قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. در ۹۳٪ از حاملین عامل عفونی همان سوش کلونیزه کننده بینی بوده است (۲).

در یک مطالعه گذشته نگر، بیماران ترخیص شده از بیمارستان با تشخیص آرتريت عفونی در یک دوره ۱۱ ساله در سه مرکز پزشکی بررسی شدند. ۱۱ بیمار مبتلا به آرتريت عفونی بیماران تحت همودیالیز بودند که از این تعداد در ۹ مورد استافیلوکوک آرئوس عامل عفونت بود، ۸ نفر عفونت تک مفصلی و کشت خون مثبت جهت استافیلوکوک آرئوس داشتند. به نظر می‌رسد که تروماهای مکرر پوستی و تماس با پرسنل پزشکی باعث افزایش شیوع وضعیت ناقلی در بینی برای استافیلوکوک و به تبع آن افزایش خطر باکتری می و عوارض آن مانند آرتريت عفونی می‌شود (۷).

پیشرفت‌های جدید در درمان بیماران همودیالیزی (درمان با اریتروپویتین، موپیروسین، کاتترهای طولانی مدت و غشاهای مصنوعی) اپیدمیولوژی باکتری می در بیماران همودیالیزی را تغییر داده است. در فرانسه یک مطالعه آینده‌نگر برای تعیین شیوع عوامل خطر باکتری می در بیماران همودیالیزی مزمن انجام شد. در مجموع ۹۸۸ بیمار که به مدت ۶ ماه در مراکز دیالیز فرانسه تحت بررسی قرار گرفتند، ۵۱ مورد باکتری می ثبت گردید که استافیلوکوک آرئوس (۲۰ مورد) و استافیلوکوک کواگولاز منفی (۱۵ مورد) علل عمده باکتری می در این افراد بودند. انسیدانس باکتری می ۰/۹۳ مورد به ازای هر ۱۰۰ بیمار در ماه بود. استفاده از کاتترها، بخصوص کاتترهای دراز مدت، مهمترین فاکتور منجر به باکتری می در این بیماران شناخته شد (۶). در مطالعه انجام شده

در بیماران همودیالیزی، وضعیت ناقلی بینی برای استافیلوکوک آرتوس ۴۲٪ گزارش گردید و استافیلوکوک آرتوس عامل ۴۰٪ از موارد باکتریایی این بیماران شناخته شد (۴). در طی ۵۰ سال گذشته مطالعات انجام گرفته، نشان داد که کلونیزاسیون بینی با استافیلوکوک آرتوس عامل عمده ایجاد کننده عفونت زخم‌های جراحی بود (۲). در یک پژوهش، فلور پوست و بینی بیماران همودیالیزی و پرسنل بیمارستان بررسی شد. در بیماران همودیالیزی مزمن به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش کلونیزاسیون پوست و مخاط بینی دیده شد. به همین نسبت وضعیت ناقلی در بینی برای استافیلوکوک آرتوس در بیماران همودیالیزی در مقایسه با پرسنل بیمارستانی افزایش یافته بود. فاز تایپینگ استافیلوکوک‌های کلونیزه کننده پوست و بینی انجام شد که به طور متوسط ۹۰٪ مشابهت بین این دو منطقه وجود داشت، به نظر می‌رسد که در بیماران همودیالیزی کلونیزاسیون پوست در اثر تلقیح خود بخودی از مخاط بینی ایجاد می‌شود (۲۱).

نقش وضعیت ناقلی در بینی برای استافیلوکوک آرتوس در اپیدمیولوژی عفونت‌های استافیلوکوکی بیش از ۳۰ سال است که شناخته شده است. در سال‌های اخیر MRSA مشکلات عدیده‌ای در کنترل اپیدمی‌ها ایجاد نموده است. هزینه درمان بعلت شیوع گونه‌های MRSA افزایش یافته است. مویروسین یک آنتی‌بیوتیک موضعی با اثرات ضد باکتریایی علیه استافیلوکوک آرتوس بخصوص گونه MRSA است. تجویز داخل بینی مویروسین نتایج بسیار خوبی در از بین بردن کلونیزاسیون بینی داشت و کاهش عفونت‌های استافیلوکوکی در نرسری‌های نوزادان، بخش‌های همودیالیز، جراحی قلب و توراکس داشته است (۲۲). از بین رفتن تعادل سیستم ایمنی در بیماران همودیالیز با شیوع بالای موارد کلونیزاسیون بینی استافیلوکوک آرتوس و عفونت‌ها ارتباط دارد (۲۳، ۲۴).

یک مطالعه مقایسه‌ای در بیماران دیالیزی برای مقایسه اثرات مویروسین موضعی و ریفامپین خوراکی انجام شده است. در این مطالعه مداخله‌ای آینده نگر ۸۲ بیمار دیالیزی انتخاب شدند و ۴۱ نفر تحت رژیم پروفیلاکسی ریفامپین ۶۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز هر ۳ ماه و ۴۱ نفر رژیم پروفیلاکسی پماد مویروسین بینی ۲٪ روزانه، قرار گرفتند. مدت پیگیری بیماران

یک سال بود. عفونت کاتتر در گروه اول ۰/۱۵ هر سال و برای گروه دوم ۰/۱۳ هر سال بود که هر دو بسیار کمتر از اندازه کنترل ۰/۴۶ در سال بود. پریتونیت استافیلوکوکی در گروه اول ۰/۰۲ در سال و در گروه دوم ۰/۰۴ در سال بود که این میزان کمتر از ۰/۱۶ گروه کنترل بود. نتیجه اینکه مویروسین داخل بینی و ریفامپین هر دو اثرات یکسانی در کاهش عفونت‌های ناشی از کاتتر داشته‌اند و به طور معنی داری باعث کاهش پریتونیت می‌شوند (۲۵).

استفاده پروفیلاکسی از پماد مویروسین بینی شیوع عفونت‌های محل جراحی را ۶۳٪ کاهش داده است، همچنین شیوع باکتریایی در بیماران همودیالیزی را ۸۴٪ کاهش داده است. استفاده از پماد مویروسین بینی یا ریفامپین برای جلوگیری از عفونت‌های استافیلوکوکی در بیماران دیالیزی یا بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب واقع شده‌اند بسیار مقرون به صرفه بوده و باعث کاهش شیوع عفونت و هزینه‌های درمان می‌شود (۲۶).

در مطالعه دیگری دیده شده که کلونیزاسیون مزمن با یک فاز استافیلوکوک آرتوس شیوع عفونت را به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به افراد غیرحامل افزایش می‌دهد. در ۹۳٪ از حاملین عفونت یافته، عفونت بوسیله همان فاژی بود که در بینی کلونیزه شده بود. وانکومیسین داخل وریدی و باسیتراسین موضعی در از بین بردن یا کاهش کلونیزاسیون بینی مؤثر نبودند. ریفامپین خوراکی که برای ۵ روز به بیماران تجویز شد حاملین استافیلوکوک آرتوس را در یک دوره پیگیری یک ماهه کاهش داد ولی پس از ۳ ماه کلونیزاسیون بینی در بسیاری از موارد دوباره ایجاد گردید که اغلب با همان فاز اولیه بود. حاملین به طور تصادفی دوباره تحت بررسی قرار گرفته و به یک گروه ریفامپین و به گروه دیگر پلاسبو داده شد. در هر سه ماه اگر کشت بینی جهت استافیلوکوک آرتوس مثبت می‌شد ریفامپین داده می‌شد. نتیجه اینکه عفونت با استافیلوکوک آرتوس به طور قابل ملاحظه‌ای در حاملینی که پروفیلاکسی نگرفته بودند بیش از کسانی بود که دوره درمانی ریفامپین گرفته بودند. شیوع عفونت‌های کاتتر، پوست و بافت نرم بیماران دیالیزی را می‌توان با استفاده از ریفامپین خوراکی کاهش داد (۲۷).

بودند شیوع عفونت به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر بود ($P < 0.05$). کودکانی که حامل بینی استافیلوکوک آرئوس هستند و تحت دیالیز صفاقی قرار دارند خطر بیشتری از لحاظ ایجاد عفونت‌های وابسته به دیالیز دارند. درمان این کودکان خطر عفونت را کاهش می‌دهد (۲۸).

نهایتاً با توجه به موارد بالا پیشنهاد می‌گردد در بیماران همودیالیزی کشت از مخاط بینی جهت بررسی استافیلوکوک آرئوس انجام شود. آنتی بیوگرام و بررسی مقاومت دارویی قبل از شروع ریفامپین به عنوان داروی پروفیلاکسی توصیه می‌گردد.

بررسی میزان عفونت وابسته به دیالیز در کودکانی که حامل استافیلوکوک آرئوس بودند و تحت دیالیز صفاقی قرار داشتند موضوع تحقیق دیگری بوده است. کودکان حامل استافیلوکوک آرئوس بینی به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند، در یک گروه ریفامپین در گروه دیگر با سیتراپین موضعی و در گروه دیگر پلاسبو داده شد. کودکان ۱ ماه بعد از جهت ایجاد عفونت استافیلوکوکی مورد بررسی قرار گرفتند. شیوع عفونت در کودکانی که حامل استافیلوکوک بینی بودند نسبت به افراد غیرحامل به میزان قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود ($P < 0.05$) و در کودکان درمان شده، نسبت به کودکانی که پلاسبو دریافت کرده

REFERENCES

- 1) FRANCISA . WALDROGEL, Staphylococcus aureus, in : Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin, Principle and practice of infectious Disease Churchill living stone , fifth edition 2000.4 :2069 – 2072 – 2073.
- 2) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh M. nasal carriage of staphylococcus aureus : Epidemiology , underlying mechanism, and associated risks Clin Microbiol Rev 1997 ; 10 : 505 – 520.
- 3) Boelaert JR, De Baere JA , Geernaert MA, Goddr CA, Van Landuyt HW. The use of nasal mupirocin ointment to prevent Staphylococcus bacteremias in haemodialysis patients : analysis of cost – effectiveness J hosp infect. 1991 ; suppl B:41-6.
- 4) Boelaert JR, van Landuyt HW, De Buere YA, et al. [Epidemiology and prevention of staphylococcus. 1994; 15: 61-64
- 5) Boelaert JR , van Landuyt HW, De Baere YA , et al . staphylococcus aureus infections in haemodialysis patients; pathophysiology and use of nasal mupirocin for prevention. J chemother, 1995; 7 suppl: 49-53.
- 6) Herwaldt LA. Reduction of staphylococcus aureus. nasal carriage and infecting in dialysis patients. J Hosp infect. 1998; 40 suppl B: S 13-23.
- 7) Slavghers, Dworkin RJ, Gilbert DN, et al. Staphylococcus aureus septic arthritis in patients on hemodialysis treatment. West J med, 1995; 163(2); 128-32.
- 8) Boelaert JR, van Landuyt HW, Gordts Bz, De Baere YA, Messer Herwaldt LA. Nasal and cutaneous carriage of staphylococcus aureus in haemodialysis patients: the effect of nasal mupirocin . Infect control Hosp Epidemiol 1996;17(12): 809-11.
- 9) Lamb YJ. Overview of the role of mupirocin. J Hosp infect. 1997, suppl B: 27-30.
- 10) Bernardini J, Piranio B, Holley J, Jonstohn JR, Lutes R. A randomized trial of staphylococcus prophylaxis in peritoneal dialysis patients mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. Am J kidney Dis 1996;27(5): 695-700.
- 11) Zimmerman SW, Johnson CA. rifampin use in peritoneal dialysis. peritoneal dialysis Int. 1989; 9:241-243.
- 12) Ward TT, Winn RE, Harststein AI, et al. Observations relation to an interhospital outbreak of methicillin, resistant staphylococcus aureus: Role of antimicrobial therapy in infection control 1981;2:453.
- 13) Arathoon EG, Hamilton JR, Hench CE, et al. Efficacy of short course of nasal novobiocin rifampin in eradicating carrier state of methicillin resistant staphylococcus aureus and in vitro killing studies isolates antimicrob agents chemother 1990; 34:1655- 1659.

-
- 14) Mulligan ME, murra-leisuyre KA, Ribner BS, et al. Methicillin- resistant staphylococcus aureus: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implication for prevention and management *Am j med.* 1993;94:313.
 - 15) Archer GI, Penell E. Detection of methicillin resistance in staphylococcus by using a DNA probe. *Aniticrob Agents chempther.* 1990;34:1720-24.
 - 16) shalit I, Berger SA, Gorea A, et al. Widespread quinolone resistance among methicillin resistant S aureus isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents chemother.* 1989;33:593.
 - 17) Rode H , Hanslo D . dewet pm , et al . Efficacy of mupirocin in methicillin _ resistant Staphylococcus aureus burn Wound infection. *Antimicrob Agents Chemother .* 1989 ; 33 : 1358
 - 18) Muder RR , Brennenc, Wagener MM , etal . Methicillin _ resistant Staphylococcal Colonization and infection in a Long _ term Care Facility : *Ann Intern Med .* 1991; 114 : 107
 - 19) Hill RLR , Duckworth GJ, Case Well MW . Elimination of nasal Carriage of methicillin _ resistant Staphylococcus aureus With mupirouin during a hospital outbreak . *Koziol _ Montewka , M . , A . Chudnicka , etal . Rate of Staphylococcus aureus nasal carriage in immunocompromised Patients receiving haemodialysis treatment . Int J Antimicrob Agents* 2001 18(2) : 193 _ 6
 - 20) Pignatari, A, M . Pfaller , et al. Staphylococcus aureus colonization and infection in Patients on Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990 28(9) : 1898 _ 902
 - 21) Perl , T . M . and J . E . Golub . New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates : Treating . S aureus nasal carriag . *Ann pharmacother* 1998 32(1) : S 7- 16
 - 22) Goldblum, S. E , J. A. Ulrich , et al .Nasal and Cutaneous Flora among hemodialysis patients and personnel: qualitative and qualitative Characterization and Patterns of Staphylococcal Carriage. 1982 *AM J Kindey Dis* 2(2) : 281- 6.
 - 23) Pignatari, A , M . Pfaller , et al. Staphylococcus aureus colonization and infection in Patients on Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990 28(9) : 1898-902.
 - 24) Herwaldt , L. A . Reduction of Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in dialysis patients *J Hosp Infet* 40 Suppl B : S 13 _ 23
 - 24) Davey P . Eradication of nasal carriage of Staplyloccocus aureus _ is it cost _ effective ? *J Hosp Infect .* 1998 ;40 Suppl B : S 31 _ 7
 - 26) Wheat L, Jkohler RB, white AI, etal. Effect of rifampin on nasal carriage of coagulase positive staphylococci, *J infect Dis* 1981 144:177.
 - 27) coles UA. Staphylococcus aureus infection during peritoneal dialysis *J chemother.* 1995; 7 suppl 3:67-70.