

## HAYDARPAŞA NÜMUNE HASTANESİ'NDE BURUN TAŞIYICILARINDAN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA OKSASİLİN DİRENCİ

Ayşe AKGÜL<sup>1</sup>, Volkan DÜNDAR<sup>1</sup>, Tülay METİN<sup>2</sup>, Suat SELÇUK<sup>1</sup>

### ÖZET

Bu çalışmada Haydarpaşa Nümune Hastanesi'nde (HNH) kritik hastaların yattığı on klinikte bulunan hasta ve hastane çalışanlarının burun sürüntülerinden izole edilen *S. aureus* suşlarında oksasiline direnç araştırılmıştır.

Toplam 336 burun sürüntüsünün 229'undan (%68) *S. aureus* suşu izole edilmiştir. *S. aureus* suşlarının 72'si (%31) oksasiline dirençli bulunmuştur (MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/ml). Oksasiline dirençli *S. aureus* (ORSA) sıklığı sırasıyla hemşirelerde %39, hastalarda %38, yardımcı sağlık personelinde %32 ve doktorlarda %20 bulunmuştur. Doktorlarda ORSA sıklığı diğer üç gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.01).

Birbiriyle aynı özelliklere sahip dört genel cerrahi kliniğinden birinde ORSA sıklığı (%15), diğer üç genel cerrahi kliniğindeki ORSA sıklığına göre (%36-42), anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p<0.05).

### SUMMARY

*Oxacillin resistance in Staphylococcus aureus strains isolated from nasal carriers in Haydarpaşa Nümune Hospital.*

Oxacillin resistance in *S. aureus* strains isolated from anterior nares of patients and hospital staff in ten different clinics of HNH, which severely ill patients were hospitalized, was studied.

From 336 nasal swabs cultured, 229 (68%) *S. aureus* strains were isolated and 72 (31%) of them were found to be oxacillin resistant (MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/ml).

The incidence of oxacillin resistant *S. aureus* (ORSA) strains was 39 % in nurses, 38 % in patients, 32 % in other hospital staff and 20 % in physicians. The incidence of ORSA in physicians was significantly lower in respect to the other three groups (p<0.01).

The incidence of ORSA in one of the four general surgery clinics was found to be significantly lower (15%) than the remaining three (36 %-42 %) (p<0.05).

### GİRİŞ

Son yıllarda oksasiline dirençli *S. aureus* (ORSA) suşlarının etken olduğu nozokomiyal salgınlar üçüncü basamak hastanelerinde önemli bir sorun haline gelmiştir (2,8).

ORSA suşlarının hastane içinde yayılmasında taşıyıcı hastalar ve hastane çalışanlarının rolü bilinmektedir (3). Özellikle hastane çalışanları ORSA suşlarını geçici olarak taşıyarak, elleri yoluyla hastalara bulaştırabilmektedir (2,6). Yapılan çalışmalarda ORSA suşlarının neden olduğu hastane infeksiyonlarında infeksiyondan önce kolonizasyonun geliştiği gösterilmiştir (3,5). Taşıyıcıların vücut florasında bulunan ORSA suşlarının rezervuarının burun olduğu kabul edilmektedir (15).

Hastaların vücut floralarına yerleşen ORSA suşları altta yatan hazırlayıcı faktörlerin

1 - Haydarpaşa Nümune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul.

2 - TCDD Yakacık Hastanesi, Yakacık, İstanbul.

varlığında yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yolaçabilirler (5,8). ORSA suşlarının bu riskli hastalarda yolaçtığı infeksiyonların tedavisinde tek seçenek olan vankomisin(14,17), yüksek toksisitesi nedeniyle riski daha da arttırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ORSA suşlarının yolaçtığı hastane infeksiyonu salgınlarının getirdiği kontrol ve tedavi masrafları da dikkat çekici boyutlara ulaşmaktadır (14).

ORSA suşları ile oluşan hastane infeksiyonlarıyla mücadelede atılacak ilk adım, özellikle riskli hastaların yattığı kliniklerde hastalar ve hastane çalışanlarının taranarak problemin boyutlarının ve yayılım yollarının ortaya çıkarılmasıdır (2,3,6).

*S. aureus* suşlarında oksasiline direnci beta-laktam antibiyotiklere afinitesi düşük olan penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a) ile olur (11, 21, 22). PBP2a üretimi kromozomal "mec" geni tarafından kodlanır (10, 26). Mec geni nükleik asit yapısı bakımından homojen olmasına rağmen direncin fenotipi çoğunlukla heterojendir. Deney 37°C'de gerçekleştirildiğinde popülasyonu oluşturan hücrelerden  $<10^{-7}$ 'si direnç göstermektedir (7). Deney koşullarında yapılacak değişiklikler, heterojen suşlarda dirençli subpopülasyonun artmasına neden olur (2,17,21,22). Heterorezistansın ortaya çıkmasında rol oynayan genetik mekanizma(lar) henüz açıklığa kavuşmamıştır (4, 19, 23). Ancak mec geninin dışında, muhtemelen beta-laktamaz plazmidinin de rol aldığı değişik regülatuar faktörlerin direncin ekspresyonuna etkili olduğu öne sürülmektedir (19,23).

ORSA suşlarının az bir kısmında direnç fenotipi homojendir. Homojen direnç gösteren suşlarda PBP2a oluşumunu regüle eden faktörlerin bulunmadığı anlaşılmıştır (19).

Oksasiline heterorezistan *S. aureus* suşlarının tanımlanması mikrobiyoloji laboratuvarlarının önemli bir sorunudur. Bu nedenle ORSA suşlarının araştırılmasında standardizasyonun önemi büyüktür. Bugün için NCCLS M7-T2 kılavuzunun önerdiği mikrodilüsyon yöntemi standart bir yöntem olarak kabul edilmektedir (20).

Bu çalışmada HNH'nde riskli hastaların bulunduğu on klinikte yatan hastalar ve hasta- ne çalışanları *S. aureus* burun taşıyıcılığı yönünden kesitsel olarak taranmış, izole edilen *S. aureus* suşlarının oksasiline direnci buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmış, ORSA suşlarının klinikler ile hasta ve hastane çalışanlarındaki dağılımı incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

HNH beyin cerrahi, plastik cerrahi, ortopedi, yoğun bakım, hemodiyaliz, yenidoğan ve dört genel cerrahi kliniğinde bulunan hasta ve hastane çalışanlarının burun sürüntü kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşları incelenmiştir. İzole edilen suşlar, yağı alınmış süt içinde  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır (16).

Oksasiline duyarlılık deneyi, stok kültürden %5 koyun kanlı agara pasaj yapılarak 24 saat  $37^{\circ}\text{C}$ 'de üretilen suşların 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanmasından sonra %2 NaCl ve katyon eklenmiş Mueller-Hinton buyyonunda (Difco) (12), oksasiline tozu (Bristol-Myers Co) (10, 20) kullanılarak ve  $5 \times 10^4$  CFU/ml final bakteri inokulumu sağlanarak, buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle  $35^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir (20, 22). Oksasiline MIC değeri  $\geq 4\mu\text{g}/\text{ml}$  olan suşlar ORSA olarak kabul edilmiştir (20). ATCC 25923 *S. aureus* suşu kontrol suşu olarak kullanılmıştır (7, 20).

İstatistik analizler  $X^2$  ve Fisher'in kesin  $X^2$  testleri ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 336 burun sürüntü kültüründen 229'unda *S. aureus* izole edilmiş (%68), *S. aureus* suşlarının 72'si (%31) oksasiline dirençli bulunmuştur. Oksasiline duyarlı *S. aureus* (ORSA) ve ORSA suşlarının, hasta ve hastane çalışanları arasındaki dağılımı tablo 1'de, klinikler arasındaki dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. OSSA ve ORSA suşlarının hasta ve hastane çalışanlarına göre dağılımı.

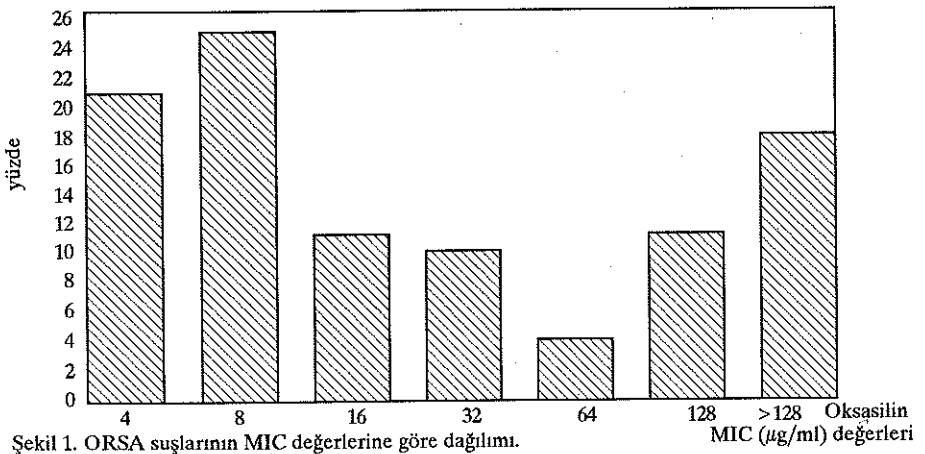
|                      | OSSA                |           | ORSA                |           | Toplam     |
|----------------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|------------|
|                      | MIC≤2 µg/ml<br>Sayı | %         | MIC≥4 µg/ml<br>Sayı | %         |            |
| Hasta                | 63                  | 62        | 38                  | 38        | 101        |
| Hemşire              | 19                  | 61        | 12                  | 39        | 31         |
| Yard. Sağ. Personeli | 15                  | 68        | 7                   | 32        | 22         |
| Doktor               | 60                  | 80        | 15                  | 20        | 75         |
| <b>Toplam</b>        | <b>157</b>          | <b>69</b> | <b>72</b>           | <b>31</b> | <b>229</b> |

Tablo 2. OSSA ve ORSA suşlarının servislere göre dağılımı.

|               | OSSA                |           | ORSA                |           | Toplam     |
|---------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|------------|
|               | MIC≤2 µg/ml<br>Sayı | %         | MIC≥4 µg/ml<br>Sayı | %         |            |
| Beyin C.      | 17                  | 94        | 1                   | 6         | 18         |
| Plastik C.    | 18                  | 90        | 2                   | 10        | 20         |
| Yoğun Bakım   | 7                   | 78        | 2                   | 22        | 9          |
| Yenidoğan     | 2                   | 40        | 3                   | 60        | 5          |
| Hemodiyaliz   | 5                   | 46        | 6                   | 55        | 11         |
| Ortopedi      | 37                  | 64        | 22                  | 36        | 59         |
| 1. Genel C.   | 18                  | 58        | 13                  | 42        | 31         |
| 2. Genel C.   | 18                  | 64        | 10                  | 36        | 28         |
| 3. Genel C.   | 13                  | 59        | 9                   | 41        | 22         |
| 4. Genel C.   | 22                  | 85        | 4                   | 15        | 26         |
| <b>Toplam</b> | <b>157</b>          | <b>69</b> | <b>72</b>           | <b>31</b> | <b>229</b> |

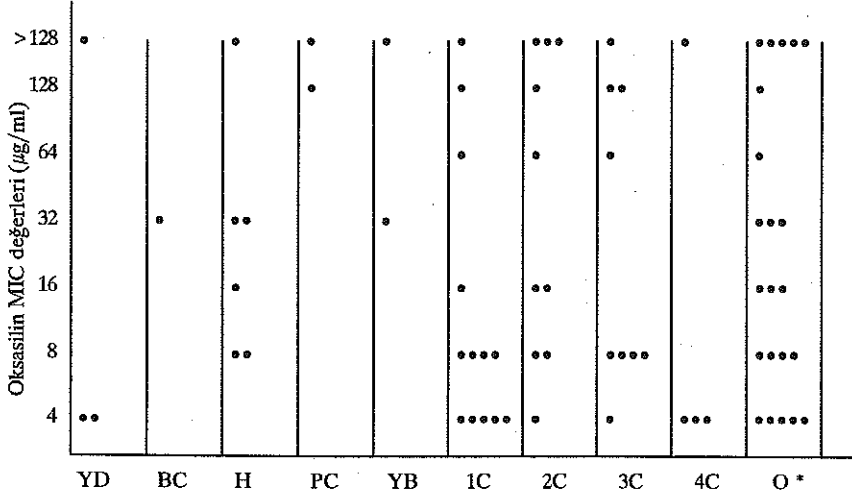
ORSA sıklığı hastalarda %38, hemşirelerde %39, yardımcı sağlık personelinde %32 ve doktorlarda %20 bulunmuştur. Doktorlarda ORSA sıklığı diğer üç gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

ORSA sıklığının en yüksek hemodiyaliz (%55) ve yenidoğan (%60) kliniklerinde bulunmasına rağmen bu kliniklerde taranan kişi sayısı az olduğu için istatistiksel olarak yorumlanması mümkün olmamıştır. Birbirine aynı özelliklere sahip 4 ayrı genel cerrahi kliniğinin incelenmesinde, kliniklerden birinde ORSA sıklığı düşük (%15), diğer üç genel cerrahi kliniğinde anlamlı ölçüde yüksek (%36-42) bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).



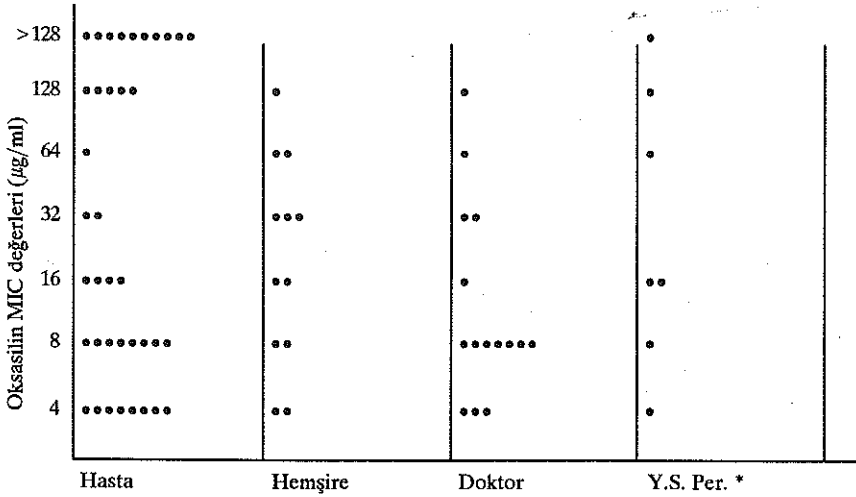
Ortopedi kliniğinde izole edilen *S. aureus* suşları içinde ORSA sıklığı %36 bulunmuştur. Bu oran genel ortalamadan fazla farklı değildir ( $p>0.05$ ).

ORSA suşlarının oksasilin MIC değerlerine göre dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir. Oksasilin MIC değerlerinin kliniklere göre dağılımı şekil 2'de, hasta ve hastane çalışanlarına göre dağılımı şekil 3'de gösterilmiştir.



\*: YD: Yeni doğan, BC: Beyin cerrahi, H: Hemodiyaliz, PC: Plastik cerrahi, YB: Yoğun bakım, 1C: 1.ci cerrahi, 2C: 2.ci cerrahi, 3C: 3.cü cerrahi, 4C: 4.cü cerrahi

Şekil 2. ORSA suşlarının oksasilin MIC değerlerinin servisler arasında dağılımı.



\*: Yardımcı sağlık personeli

Şekil 3. ORSA suşlarının oksasilin MIC değerlerinin hasta ve çalışanlar arasında dağılımı.

İzole edilen ORSA suşlarının %46'sının MIC değeri 4-8 µg/ml (düşük düzeyli oksasilin direnci), % 35'inin MIC değeri  $\geq 64$  µg/ml (yüksek düzeyli oksasilin direnci) bulunmuştur. Yüksek düzeyde dirençli suşların % 80'inin genel cerrahi ve ortopedi kliniklerinde bulunması dikkat çekici olmasına rağmen, bu kliniklerde toplam ORSA suşu sayısının da fazla olması nedeniyle sıklık farkı diğer kliniklere göre anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

ORSA suşları hastane infeksiyonlarında giderek artan sıklıkta görülmektedir (2, 8, 13, 18). ORSA suşları hastalara, onlarla temas eden taşıyıcı hasta veya personelin çoğunlukla elleri aracılığı ile bulaşmakta (2, 8), bulaştığı kişinin deri ve sonra burun florasına yerleşmektedir (5, 15). ORSA suşları ile ortaya çıkan hastane infeksiyonlarında, infeksiyondan önce kolonizasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (3,5).

Bu çalışmada HNH'nde riskli hastaların bulunduğu kliniklerde hasta ve hastane çalışanları arasında ORSA taşıyıcılığının dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla suşların izolasyonunda burun sürüntü kültürlerinin alınması tercih edilmiştir (15).

Burun taşıyıcılardan izole edilen *S. aureus* suşları arasında oksasiline direnç oranının % 31 bulunması HNH'nde floradaki *S. aureus* suşları içinde ORSA'ların önemli bir yer işgal ettiğini göstermektedir.

Çeşitli muayene maddelerinden izole edilen *S. aureus* suşlarında oksasiline direnç oranı ülkeden ülkeye, antibiyotik kullanım politikalarına veya kullanılan tekniğe göre farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde yapılmış olan iki çalışmada *S. aureus* suşlarının % 31'i (24) ve % 48'inin (1) metisiline dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu oran Yunanistan'da % 32 (13), İspanya'da % 29 (25), Hong Kong'da % 25-30 (5), Dublin'de % 42 (18) olarak bildirilmiştir.

Birbiriyle aynı özelliklere sahip dört ayrı genel cerrahi kliniğinin incelenmesinde, kliniklerden birinde ORSA sıklığının düşük (% 15), diğer üç genel cerrahi kliniğinde ilkinde göre daha yüksek (% 35-42) olduğu görülmektedir. Bu sıklık farkı anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). HNH'nde yapılan ve bu dört genel cerrahi kliniğinin profilaktik antibiyotik kullanım özelliklerinin incelendiği bir diğer çalışmada, çalışmamızda ORSA sıklığı düşük bulunan diğer üç kliniğe oranla daha seyrek profilaksi uygulandığı ( $p < 0.001$ ), aynı klinikte profilaksi yapılan hastaların yatış gün sayısının, toplam yatış gün sayısına oranının daha düşük olduğu ( $p < 0.001$ ) saptanmıştır (9). Bu bulgular ORSA sıklığının hastane ortamında kullanılan antibiyotik miktarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (13, 14).

Ortopedi kliniği, özelliği nedeniyle fazla sayıda hastanın uzun süre yattığı bir klinikdir. Beklendiği gibi, *S. aureus* burun taşıyıcısı sayısı ve bunların içinde ORSA suşu sayısı da diğer kliniklere göre yüksek bulunmuştur. Ancak ORSA oranı % 36 ile genel ortalamadan fazla farklı değildir ( $p < 0.05$ ).

ORSA sıklığı hastalarda % 38, hemşirelerde % 39, yardımcı sağlık personelinde % 32 ve doktorlarda % 20 bulunmuştur. Doktorlarda ORSA sıklığı diğer üç gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p > 0.01$ ). Bu durum, hastalarla yakın teması olan grupların el yıkama konusunda yeterince titiz davranmamalarının bir sonucu olabilir (3,6).

ORSA suşlarının % 46'sının MIC düzeyleri 4-8  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuştur (düşük düzeyde oksasilin direnci) (4). Bu suşların bir kısmında oksasilin direncinin PBP2a dışı mekanizmalarla ortaya çıkabileceği göz önüne alınmalıdır (4, 10). Bu nedenle her ne kadar gerçek ORSA sıklığı bizim saptadığımızdan daha düşük olabilirse de, sonuçta PBP2a dışı mekanizmalarla oksasilin direnci gösteren suşların da HNH'nde yüksek oranda bulunmasının nedeni, fazla beta laktam antibiyotik kullanılmasıdır (9, 13, 14).

Bu çalışmanın sonucunda, HNH'nde taşıyıcılardan izole edilen *S. aureus* suşlarında oksasilin direncinin küçümsenmeyecek bir düzeyde olduğu görülmüştür. Bu suşların hakim bir epidemik ORSA suşu olup olmadığının incelenmesi için yeni bir çalışmanın gerekli olduğu düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Akalın H E, Çelik E, Baykal M, Kardeş T: Metisilin'e dirençli *Staphylococcus*'ların bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1: 122 (1987).
2. Brumfitt W, Hamilton J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Medical progress, *N Engl J Med* 320: 1188 (1989).
3. Casewell M W: Epidemiology and control of the "modern" methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect* 7 (Suppl A): 1 (1986).
4. Chambers H F, Archer G, Matsubashi M: Low-level methicillin resistance in strains of *Staphylococcus aureus*,

- Antimicrob Agents Chemother* 33: 424 (1989).
5. Cheng A F, French G L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia in Hong Kong, *J Hosp Infect* 12: 91 (1988).
  6. Cookson B, Peters B, Webster M, Phillips I, Rahman M, Noble W: Staff carriage of epidemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 27: 1471 (1989).
  7. Coudron P E, Jones D L, Dalton H P, Archer G L: Evaluation of laboratory tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, *J Clin Microbiol* 24: 764 (1986).
  8. Duckworth G J, Lothian J L E, Williams J D: Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital, *J Hosp Infect* 11: 1 (1988).
  9. Dündar V, Selçuk S, Özyürek S, Çetinkaya F, Oğuzoğlu N: Haydarpaşa Nümune Hastanesi kliniklerinde antibiyotiklerin kullanımının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 4: 275 (1990).
  10. Hackbarth C J, Chambers H F: Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 991 (1989).
  11. Hartman B J, Tomasz A: Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 85 (1986).
  12. Hindler J A, Inderlied C B: Effect of the source of Mueller-Hinton agar and resistance frequency on the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 21: 205 (1985).
  13. Kosmidis J, Polychronopoulou-Karakatsanis C, Milona-Petropoulou D, Mavrogenis N, Xenaki-Kondyli M, Gargalianos P: Staphylococcal infections in hospital: The Greek experience, *J Hosp Infect* 11 (Suppl A): 109 (1988).
  14. Lacey R W: Multi-resistant *Staphylococcus aureus* - a suitable case for inactivity?, *J Hosp Infect* 9: 103 (1987).
  15. Ludlam H A, Young A E, Berry A J, Phillips I: The prevention of infection with *Staphylococcus aureus* in continuous ambulatory peritoneal dialysis, *J Hosp Infect* 14: 293 (1989).
  16. Massanari R M, Pfaller M A, Wakefield D S, Hammons G T, McNutt L, Woolson R F, Helms C M: Implications of acquired oxacillin resistance in the management and control of *Staphylococcus aureus* infections, *J Infect Dis* 158: 702 (1988).
  17. McDougal L K, Thornsberry C: The role of beta-lactamase in Staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins, *J Clin Microbiol* 23: 832 (1986).
  18. Morgan M G, Harte-Barry M J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a ten-year survey in a Dublin hospital, *J Hosp Infect* 14: 357 (1989).
  19. Murakami K, Tomasz A: Involvement of multiple genetic determinants in high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, *J Bacteriol* 171: 874 (1989).
  20. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically: Tentative Standards M7-T2*. 2. baskı, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1988).
  21. Rossi L, Tonin E, Cheng Y R, Fontana R: Regulation of penicillin binding protein activity: description of a methicillin-inducible penicillin-binding protein in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 27: 828 (1985).
  22. Thornsberry C: Methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci, *Antimicrob Newslet* 1: 43 (1984).
  23. Tonin E, Tomasz A: Beta-lactam-specific resistant mutants of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 577 (1986).
  24. Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özsüt H, Çetin E T: Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated in Istanbul, *ANKEM Derg* 2: 265 (1988).
  25. Trallero E P, Arenzana J M G, Eguiluz G C, Cancer R C: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital, *Rev Infect Dis* 10: 627 (1988).
  26. Ubukata K, Yamashita N, Konno M: Occurrence of beta lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococci*, *Antimicrob Agents Chemother* 27: 851 (1985).