

HAYDARPAŞA NÜMUNE HASTANESİ'NDE BURUN TAŞIYICILARINDAN İZOLE EDİLEN OKSASİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ EPİDEMİYOLOJİSİNİN ANTİBİYOTİK TİPLENDİRME YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Tülay METİN¹, Volkan DÜNDAR², Ayşe AKGÜL², Suat SELÇUK²

ÖZET

Haydarpaşa Nümune Hastanesi'nde (HNH) kritik hastaların yattığı on klinikte hasta ve hastane çalışanlarının *S. aureus* burun taşıyıcılığı taramasından izole edilen ve oksasiline dirençli bulunan *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç paternleri saptanarak suşlar arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır.

On klinikten izole edilen toplam 72 oksasiline dirençli *S. aureus* (ORSA) suşundan hemodiyaliz kliniğinde üç suş birbiriyle benzer direnç paterni göstermiştir. Aynı şekilde 2'nci cerrahi kliniğinde de benzer direnç paterni gösteren üç suş saptanmıştır. Bazı kliniklerde benzer direnç paterni gösteren çiftler halinde altı çift suş daha saptanmıştır. Diğer suşlar arasında ilişki kurulamamıştır.

İkili ve üçlü eşleştirmenin yapılabilmesi, hastane içi bulaşma yollarının açık olduğunu düşündürmüştür. Sonuç olarak HNH'nde hakim bir epidemik ORSA suşu bulunmadığı, multifokal bir hiperendeminin sözkonusu olduğu düşünülmüştür.

SUMMARY

The epidemiology of oxacillin resistant Staphylococcus aureus strains isolated from nasal carriers in Haydarpaşa Nümune Hospital.

In this study, 72 oxacillin resistant *S. aureus* (ORSA) strains isolated from nasal carriers of ten different critical clinics of Haydarpaşa Numune Hospital (HNH) are tried to be typed by examining their antimicrobial susceptibility patterns. Three strains which were isolated from hemodialysis clinic showed similar resistance patterns. In the 2nd surgery clinic there were three strains showing similar resistance patterns with each other too. Six different tweeken strains were found in different clinics. There was no similarity between the other strains.

The results show that, if we can find such similarities between the strains, the route of transmission is open. As a result we thought that there is not any epidemic ORSA strain but there is a multifocal hyperendemicity in HNH.

GİRİŞ

Oksasiline dirençli *S. aureus* (ORSA) suşları, özellikle üçüncü basamak hastanelerinde giderek artan sıklıkta hastane infesiyonlarına yol açmaktadır (2, 9, 12, 14, 15). ORSA suşlarının hastane içindeki kaynağının cansız ortam değil, aksine taşıyıcı hastalar ve hastane personeli olduğu bilinmektedir (2). ORSA suşları hasta ve/veya hastane personelinin vücut florasına, oradan da burnuna yerleşerek bu kişilerin ellerinin doğrudan temasıyla yayılmakta, kolonize olduğu hastalarda predispozan faktörlerin varlığında yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yolaçabilmektedir (3, 4). Bir hastanede ORSA suşlarının epidemiyolojisini belirlemek için,

1 - TCDD Yakacak Hastanesi, Yakacık, İstanbul.

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

önce sürveyans çalışması yapılmalıdır (2). Taşıyıcılardan izole edilen suşlar tiplendirilmeli ve aralarındaki ilişkiye dayanılarak kaynak saptanmalıdır (8). Bir hastane epidemisi varlığında, antibiyotik direnç paternleri yoluyla tiplendirme yöntemi geçerli bir yöntem olarak bildirilmektedir (8).

HNH'nde hasta ve hastane çalışanlarının burun sürüntülerinden izole edilen *S. aureus* suşları arasında ORSA sıklığı % 31 bulunmuştur (1). Bunun üzerine HNH'nde epidemik bir ORSA suşunun hakim olup olmadığının incelenmesi gerekli görülmüştür. İzole edilen ORSA suşları antibiyotik direnç paternlerine göre tiplendirilerek hastane içindeki yayılım özellikleri incelenmeye çalışılmıştır.

Ayrıca ORSA ve oksasiline duyarlı *S. aureus* (OSSA) suşlarının antibiyotiklere direnç oranı karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HNH beyin cerrahi, plastik cerrahi, ortopedi, yoğun bakım, hemodiyaliz, yenidoğan ve dört genel cerrahi kliniğinde hasta ve hastane çalışanlarının burun sürüntü kültürlerinden izole edilen ve -20 °C'de yağı alınmış süt içinde stoklanan *S. aureus* suşları incelenmiştir (13).

HNH'nde kritik hastaların yattığı on klinikte hasta ve çalışanların toplam 336 burun sürüntü kültüründen izole edilen ve oksasiline direnç durumu belirlenmiş olan 72 ORSA, 157 OSSA suşu çalışmaya alınmıştır.

Antibiyotik duyarlılık deneyi, stok kültürden % 5 koyun kanlı agara pasaj yapılarak 24 saat 37 °C'de üretilen suşların, 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanmasından sonra Mueller-Hinton agarında (Difco), standard antibiyotik diskleri kullanılarak agar-disk diffüzyon yöntemiyle, 35 °C'de 24 saat inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir (16). Standard kontrol suşu olarak ATCC 25923 *S. aureus* kullanılmıştır. Tiplendirme, suşların zon çaplarının milimetre olarak karşılaştırılmasıyla yapılmıştır (8).

Ayrıca ORSA ve OSSA suşlarının 12 antibiyotiğe direnç oranı karşılaştırılmıştır.

Standard antibiyotik diskleri olarak; ampisilin (AMP) 10 µg, sulbaktam + ampisilin (SAM) 10+10=20 µg, sefalekssin (CL) 30 µg, vankomisin (VA) 30 µg, gentamisin (CN) 10 µg, amikasin (AK) 30 µg, eritromisin (E) 15 µg, klindamisin (DA) 2 µg, tetrasiklin (TE) 10 µg, kloramfenikol (C) 30 µg, rifampisin (RD) 5 µg, trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) 25 µg (Oxoid) diskleri kullanılmıştır (16).

İstatistiksel analizler X² testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

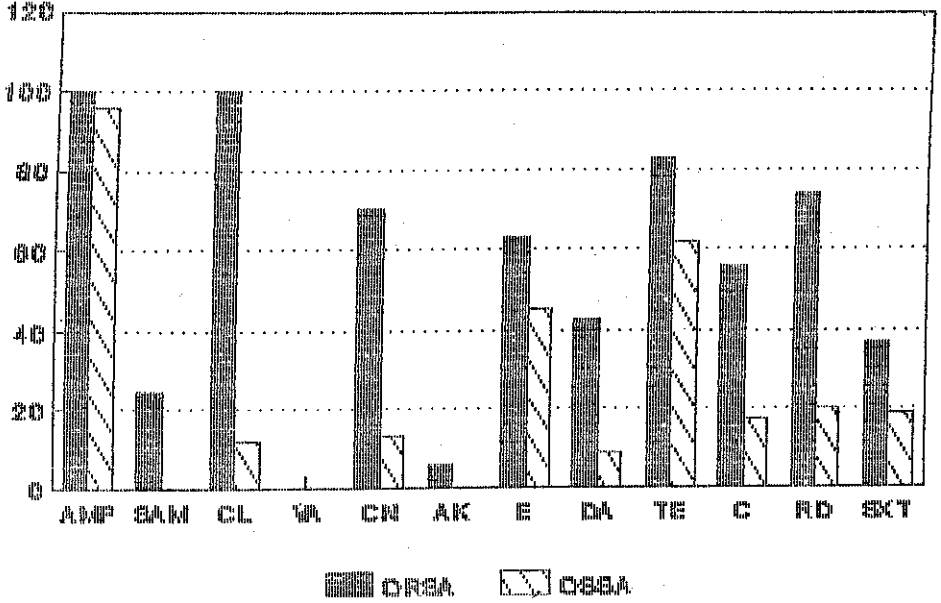
ORSA ve OSSA suşlarının 12 antibiyotiğe direnç oranları tablo 1'de ve şekil 1'de karşı-

Tablo 1: ORSA ve OSSA suşlarının diğer antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılması.

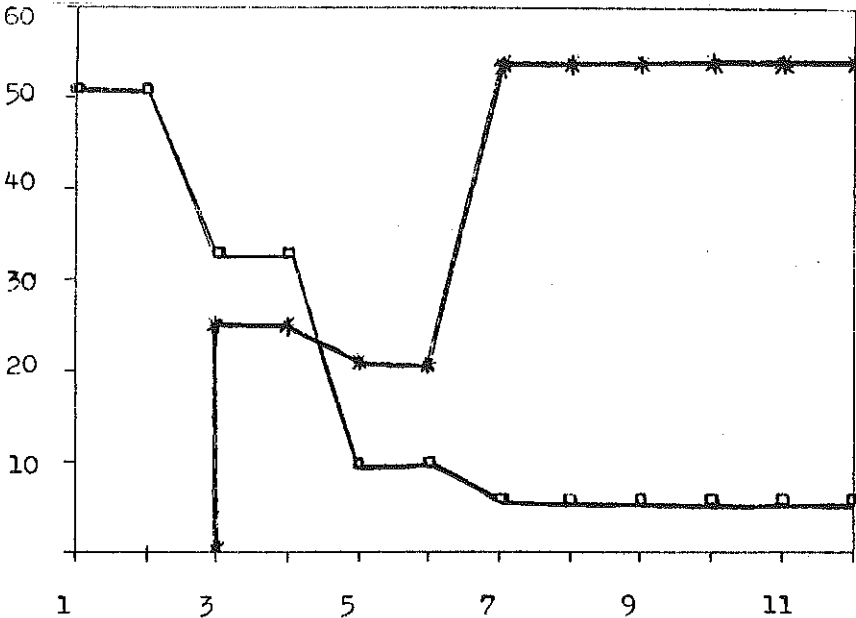
Antibiyotik	ORSA % n=72	OSSA % n=157	p değeri
Ampisilin	100	95	--
AMP + Sulbaktam	25*	0	--
Sefalekssin	100**	0	--
Vankomisin	0***	0	--
Gentamisin	69	13	<0.001
Amikasin	6	0	--
Eritromisin	64	45	<0.01
Klindamisin	43	9	<0.01
Tetrasiklin	83	62	<0.01
Kloramfenikol	56	17	<0.001
Rifampisin	73	20	<0.001
TMS	34	19	<0.01

*: AMP + Sulbaktama direnç homojen dirençli ORSA suşlarında görülür (5). **: ORSA suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olarak bildirilir (14). ***: Vankomisine dirençli *S.aureus* suşu bildirilmemiştir (10).

laştırmalı olarak verilmiştir. ORSA ve OSSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında; gentamisin, klindamisin, kloramfenikol ve rifampisinde direnç oranı ORSA'lar da OSSA'lara göre çok anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.001$), eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazolde direnç oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 1). Şekil 2'de ORSA ve OSSA suşlarının çoklu direnç durumu karşılaştırmalı olarak verilmiştir. ORSA suşlarının % 25'i üç veya dört antibiyotiğe, % 21'i beş veya altı antibiyotiğe, % 54'ü yediden fazla antibiyotiğe dirençli bulunmuştur.



Şekil 1. ORSA ve OSSA Suşlarının antibiyotiklere direnç oranları



Şekil 2. ORSA ve OSSA suşlarının çoklu antibiyotik dirençleri.

OSSA suşlarının % 3'ü tüm antibiyotiklere duyarlı iken, % 48'i bir veya iki antibiyotiğe, % 33'ü üç veya dört antibiyotiğe, % 10'u beş veya altı antibiyotiğe, % 6'sı ise yedi ve daha fazla antibiyotiğe dirençli bulunmuştur (Şekil 2).

Hemodiyaliz kliniğinde bir hasta ve iki hemşireden izole edilen üç ORSA suşu dokuz antibiyotiğe dirençli olup, benzer direnç paterni göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Antibiyotik direnç paterni yoluyla ilişki kurulabilen kişilerin kliniklere göre dağılımı.

İlişkili Kişiler		Klinik
Hasta	Hemşire	Hemodiyaliz
Doktor	Hasta	1. Cerrahi
Doktor	Hasta	1. Cerrahi
Hasta	Hasta	1. Cerrahi
Hasta	Hasta	2. Cerrahi
Hasta	Hasta	2. Cerrahi
Doktor	Yard. Sağ. Pers.	Ortopedi
Hasta	Hasta	Ortopedi

Birinci cerrahi kliniğinde üç çift ORSA suşunda benzer direnç paterni saptanmış olup bu benzer suşlar; doktor-hasta, doktor-hasta ve hasta-hasta şeklinde eşleşmişlerdir (Tablo 2).

İkinci cerrahi kliniğinde, üç hastada dokuz antibiyotiğe dirençli, benzer direnç paterni gösteren üç ORSA suşu saptanmıştır. Ayrıca iki hastada, altı antibiyotiğe dirençli benzer direnç paterni gösteren ORSA suşu bulunmuştur.

Ortopedi kliniğinde iki çift benzer direnç paterni saptanabilmektedir. Bu benzerlik, doktor-yardımcı sağlık personeli ve iki hasta arasında bulunmuştur.

TARTIŞMA

ORSA suşlarının hastane içinde yayılmasında taşıyıcı hastalar ve hastane personelinin rolü bilinmektedir (2, 4). Özellikle hastane çalışanları ORSA suşlarını geçici olarak taşımakta ve elleri yoluyla hastalara bulaştırmaktadırlar (2). ORSA suşları ile oluşan bir hastane epidemisinde antibiyotik tiplendirme yöntemi epidemiyolojik amaçla kullanılabilir (8).

ORSA suşlarının OSSA suşlarına oranla diğer antibiyotiklere daha fazla dirençli buldukları bildirilmektedir (2, 9, 15, 19). Çalışmamızda da ORSA suşları OSSA suşlarına oranla antibiyotiklere anlamlı ölçüde dirençli bulunmuştur. Diğer bir deyişle, burun taşıyıcılarından izole edilen ORSA suşlarının tamamı dört ve daha fazla antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. OSSA suşlarında ise bu oran % 67 bulunmuştur (Şekil 2). ORSA suşlarının % 54'ü, OSSA suşlarının % 6'sı, 7 ve daha fazla antibiyotiğe dirençli bulunmuştur; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

İzole edilen 72 ORSA suşunun antibiyotik direnç paterni incelendiğinde, hemodiyaliz kliniğinde bir hasta ile iki hemşireden izole edilen üç suş birbiriyle benzer direnç paterni göstermiştir. İkinci cerrahi kliniğinde ise üç hastadan izole edilen 3 suş arasında benzerlik bulunmuştur. Ayrıca tüm kliniklere dağılımı olarak ikişer eşleştirilebilen altı çift suş benzer direnç paterni göstermiştir. Diğer suşlar arasında ilişki kurulamamıştır. İkili ve üçlü eşleştirmenin yapılabilmesi, hastane içi bulaşma yollarının açık olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak HNH'nde hakim bir epidemik ORSA suşu bulunmadığı, ancak yoğun antibiyotik kullanımına bağlanabilecek, multifokal bir hiperendeminin söz konusu olduğu düşünülmüştür (6).

KAYNAKLAR

1. Akgül A, Dündar V, Metin T, Selçuk S: Haydarpaşa Nümune Hastanesi'nde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının oksasiline direncinin buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle incelenmesi, *ANKEM Derg* 5: 159 (1991).
2. Brumfit W, Hamilton J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Medical progress, *N Engl J Med* 320: 1188 (1989).
3. Cheng A F, French G L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Hong Kong, *J Hosp Infect* 12:91 (1988).
4. 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).
5. Dündar V, Akgül A, Metin T, Selçuk S: Oxacillin'e dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının ampicillin-sulbactam'a duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 204 (1990).
6. Dündar V, Selçuk S, Özyürek S, Çetinkaya F, Oğuzoğlu N: Haydarpaşa Nümune Hastanesi kliniklerinde antibiyotiklerin kullanımının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 4: 275 (1990).
7. Fekety R: The management of the carrier of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* "Remington J S, Swartz M N (eds): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 8" kitabında s. 169, McGraw-Hill, New York (1987).
8. Finegold S M, Baron E J: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 7.baskı, C V Mosby Co, St Louis (1986).
9. Frank U, Lenz W, Damrath E, Kappstein I, Daschner F D: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* treated with topical mupirocin (pseudomonic acid) in a children's hospital, *J Hosp Infect* 13: 117 (1989).
10. Hackbarth C J, Chambers H F: Methicillin-resistant *Staphylococci*: detection methods and treatment of infections, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 995 (1989).
11. 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).
12. Lyon B R, Skurray R: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic basis, *Microbiol Rev* 51: 88 (1987).
13. 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).
14. McDougal L K, Thornsberry C: The role of beta lactamase in *Staphylococcus* resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins, *J Clin Microbiol* 23: 832 (1986).
15. Menzies R E, Cornere B M, MacCulloch D: Adaptation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* during antibiotic therapy, *J Antimicrob Chemother* 23: 923 (1989).
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard M2-A3*, 3.baskı, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1984).
17. Thomas J C, Bridge J, Waterman S, Vogt J, Kilman L, Hancock G: Transmission and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a skilled nursing facility, *Infect Control Hosp Epidemiol* 10: 106 (1989).
18. Töreci K, Gürler N, Çalangu S, Sarpel C, Eraksoy H, Özsüt H, Çetin E T: Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated in İstanbul, *ANKEM Derg* 2: 265 (1988).
19. Zuccarelli A J, Roy I, Harding G P, Couperus J J: Diversity and stability of restriction enzyme profiles of plasmid DNA from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 28: 97 (1990).