

# Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Nazal Kolonizasyonu ve Hastane Enfeksiyonu İlişkisi

## *Relationship between Nasal Colonization with Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus and Nosocomial Infection in Patients in the Intensive Care Unit*

Rüçhan ULUTÜRK, G. Ülkü ÖZKANTAR, Muzaffer FİNCANCI, A. Cem YARDIMCI, Özden DESTANOĞLU

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatan hastalarda nazal metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu ile MRSA'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyon sıklığını saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastaların (n=286) yatdığı gün ve takiben 4. gün, 7. gün ve daha sonra haftada bir kez olmak üzere her iki burun deliğinden sürüntü örnekleri incelendi. Sürüntü örneklerinin ikisinde kliniğe yatışı sırasında, sekizinde 4. gün, dört hastada 7. gün olmak üzere toplam 14 (%4,9) hastada MRSA ürediği saptandı. Bu hastalara temas izolasyonu ve dekolonizasyon kürü uygulandı; her iki burun deliğine 5 gün günde iki kez mupirosin kullanıldı.

**Bulgular:** Uygulamanın bitiminden 48 saat sonra ön burun deliklerinden örnekler alındı, bunlarda MRSA üremesi gözlenmedi. Kolonize olan 14 hastanın 2'sinde (%14,3) MRSA enfeksiyonu gözlemlendi. 4. gün MRSA kolonizasyonu saptanan bir hastanın 7. günü kan kültürlerinde, 4. gün MRSA kolonizasyonu saptanan bir başka hastanın 10. günü trakeal aspirat örneğinde MRSA ürediği ve stafilocok enfeksiyonu geliştiği saptandı.

**Sonuç:** Bulgularımız YBÜ'de yatış süresi uzadıkça nazal MRSA kolonizasyon prevalansının arttığını ve MRSA ile kolonize hastalarda dekolonizasyon MRSA sıklığının azaltmakla birlikte tamamen eradike etmediğini göstermiştir.

**Anahtar sözcükler:** Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*; nazal kolonizasyon.

### SUMMARY

**Objectives:** This study was designed to evaluate the relationship between nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and nosocomial infection in patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) of İstanbul Education and Research Hospital.

**Methods:** Nasal swabs from both cavities were taken and plated for MRSA on admission, on the fourth and the seventh days, and twice weekly thereafter (n=286). Nasal colonization with MRSA was detected in 14 (4.9%) patients (2 on admission, 8 on the fourth day, 4 on the seventh day). The colonized patients were isolated and decolonized by using nasal mupirocin twice daily for five days.

**Results:** When they were recultured 48 hours after the completion of decolonization therapy, they no longer harbored nasal MRSA, but nosocomial infections were observed in two (14.3%) of the colonized patients. MRSA was isolated from blood on the seventh day from a patient who harbored nasal MRSA on the fourth day, and the other patient had MRSA in the tracheal aspirate on the tenth day.

**Conclusion:** Our results indicate that the prevalence of nasal colonization with MRSA increases as the hospitalization period in the ICU is prolonged, and decolonization of the colonized patients helps to reduce the frequency of nosocomial infections, but is not sufficient for eradication.

**Key words:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; nasal colonization.

## GİRİŞ

Stafilokok türleri arasında *Staphylococcus aureus* en virülan olanıdır.<sup>[1]</sup> İnsan deri ve mukozaları başta olmak üzere birçok vücut bölgesinde normal flora üyesi olarak bulunabilen *S. aureus* günümüzde hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda karşımıza çıkan en sık etkenlerden biridir. Hastane enfeksiyonlarında cerrahi yara enfeksiyonu, ventilatör ile ilişkili pnömoni, intravenöz kateter nedenli bakteriyemi ve serobrospinal sıvı şantları, prostetik eklemler, vasküler greftler gibi protezlere bağlı enfeksiyonlar şeklinde klinik tablolara neden olabilmektedir. Ayrıca kan yoluyla organizmanın bir veya daha fazla uzak bölgesine yayılması *S. aureus* bakteriyemisinin önemli bir komplikasyondur.<sup>[2]</sup> Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile kolonizasyon olası bir stafilokok enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmaktadır.<sup>[3]</sup> Bu bakteri suşlarıyla enfeksiyon ve kolonizasyon anlamlı bir morbidite ve mortalite nedenidir.<sup>[4]</sup> Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan ve *S. aureus* burun kolonizasyonu olan hastalarda *S. aureus* enfeksiyon insidansının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

Bu çalışmada, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'ne yatan hastalarda nazal MRSA kolonizasyonu ile MRSA'nın etken olduğu nozokomiyal enfeksiyon sıklığını saptamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2009 - Şubat 2010 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'ye yatan 286 hasta dahil edildi. Hastaların YBÜ'ye yattığı gün ve takiben 4., 7. gün ve daha sonra haftada bir kez olmak üzere steril eküvyon çubuğu aracılığı ile her iki burun deliğinden, hafifçe bastırılıp çevrilerek nazal sürüntü örnekleri alındı. Alınan örnekler %5'lik koyun kanlı agar ekilerek aerob ortamda 36°C etüvde 18-24 saat inkübe edildi. Koloni morfolojileri uyumlu, Gram olumlu, katalaz ve koagülaz testleri pozitif olan koloniler *S. aureus* olarak değerlendirildi. McFarland 0.5 ile aynı opasiteye ayarlandıktan sonra en fazla 15 dakika içinde metisilin direncinin tespiti için 30 µg'lık sefoksitin (Bio-disc) diski kullanılarak disk difüzyon yöntemi uygulandı. Değerlendirmede 21 mm ve altındaki zon çapları dirençli, 22 mm ve üzerindeki zon çapları duyarlı ola-

rak kabul edildi. Değerlendirmede Clinical and Laboratory Institute (CLSI) kriterleri esas alındı.<sup>[5]</sup> Kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 286 hastanın ikisinde (%0,7) kliniğe yatışı sırasında, sekizinde (%2,8) 4. gün, dört hastada (%1,4) 7. gün olmak üzere toplam 14 (%4,9) hastada MRSA ürediği tespit edildi. Bu hastalara temas izolasyonu ve dekolonizasyon kürü uygulandı ve her iki burun deliğine 5 gün günde iki kez mupirosin pomad kullanıldı. Uygulamanın bitiminden 48 saat sonra ön burun deliklerinden örnekler alındı; bunlarda MRSA üremesi gözlenmedi. Hafızlık takiplerine devam edildi, kolonize olan 14 hastanın 2'sinde (%14,3) MRSA enfeksiyonu gelişti. 4. gün MRSA kolonizasyonu saptanan bir hastanın 7. günü kan kültürlerinde ve yine 4. gün MRSA kolonizasyonu saptanan bir başka hastanın 10. günü trakeal aspirat örneğinde MRSA ürediği ve stafilokok enfeksiyonu geliştiği saptandı.

## TARTIŞMA

*S. aureus*'a bağlı hastane enfeksiyonları son yıllarda metisiline ve birçok antibiyotige çoklu direnç göstermesi nedeniyle giderek önemli bir sorun oluşturmaktadırlar.<sup>[6]</sup> MRSA suşları neden oldukları epidemiler, tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve tedavi maliyetleri nedeniyle tüm dünyada ciddi problem haline gelmişlerdir.<sup>[7]</sup> Tanı için kullanılan tetkikler ve antimikrobiyal tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen ağır stafilokok enfeksiyonlarında mortalite ve komplikasyon oranları yüksek seyretmektedir.<sup>[8]</sup> Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* genellikle hastanede yatan hastaların ve hastane personelinin deri ve burun mukozasında kolonize olur ve nozokomiyal enfeksiyonlar için rezervuar görevi görürler.<sup>[9]</sup> YBÜ'leri MRSA ile hastaların hızlı bir şekilde kolonize olabildiği ve enfeksiyon geliştiği birimlerdir.<sup>[10]</sup> MRSA ile kolonize bir hastanın YBÜ'ye kabulünden sonra gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında bir salgın gelişmesine neden olabileceği bildirilmektedir.<sup>[11]</sup> Ülkemizde *S. aureus* ve MRSA taramaları genellikle sağlık personeline uygulanmıştır ve hastaya dayalı az sayıda araştır-

ma mevcuttur. En sık *S.aureus* taşıyıcılık yeri burun olmakla birlikte pek çok değişik bölgeden izole edilebilir.<sup>[11]</sup>

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yerer ve ark.<sup>[8]</sup> tarafından YBÜ’de yatarak tedavi gören toplam 408 hasta ile yapılan bir çalışmada 23 hastada (%5,64) MRSA kolonizasyonu saptanmış, kolonize olan 23 hastanın 5’inde (%21,7) MRSA enfeksiyonu geliştiği ve kolonizasyonun en yüksek oranda burunda saptandığı bildirilmiştir. Öztoprak ve ark.<sup>[12]</sup> tarafından cerrahi ve nöroloji YBÜ’lerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise takip edilen 249 hastadan 39’unda (%17) burunda MRSA kolonizasyonu saptanmıştır. Bir başka çalışmada YBÜ’de yatan hastalarda burun, boğaz, perine ve aksilladan alınan kültürlerde MRSA kolonizasyon oranı %33,3 olarak bulunmuş, kolonize hastaların %67,4’ünde burun taşıyıcılığı saptanmıştır.<sup>[13]</sup> Akgün ve ark.<sup>[14]</sup> yaptıkları bir çalışmada servisler arasında *S. aureus* taşıyıcılık oranı en yüksek YBÜ’de (%25) saptanmış, YBÜ’de yatan hastalarda *S. aureus* ve MRSA taşıyıcılığını %25 (4/16) ve %75 (3/4) olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada MRSA saptanan hastaların yatış sürelerinin nispeten daha uzun olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda %4,9 MRSA kolonizasyon oranı saptanmıştır. Bulgularımız YBÜ’de yatış süresi uzadıkça nazal MRSA kolonizasyon prevalansının arttığını ve dekolonizasyon uygulaması MRSA ile kolonize hastalarda MRSA sıklığını azaltmakla birlikte tamamen eradike edemediğini göstermiştir.

MRSA suşlarıyla kolonizasyon, enfeksiyon gelişiminde önemli risk faktörlerindedir. Yapılan bir çalışmada YBÜ’ye kabul edilen hastaların %11,4’ü MRSA ile kolonize olmuş ve kolonize hastaların %29’unda enfeksiyon geliştiği,<sup>[15]</sup> bir başka çalışmada kolonize olan 23 hastanın 5’inde (%21,7) MRSA enfeksiyonu geliştiği<sup>[8]</sup> bildirilmiştir. Bir başka çalışmada MRSA kolonizasyonu MRSA enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.<sup>[3]</sup> Bizim çalışmamızda da kolonize olan 14 hastanın 2’sinde (%14,3) enfeksiyon gelişmiştir, bu da nazal MRSA taşıyıcılığını risk faktörü olarak düşündürmektedir.

Özellikle YBÜ’leri gibi kritik bakım alanlarında MRSA enfeksiyonlarının yayılmasında hastane personeli sorumlu tutulmaktadır. Stafilokokların hasta-

ne ortamında en sık görülen yayılım mekanizması, bakterinin hastane personelinin geçici süreye ellerde taşınmasıdır.<sup>[16]</sup> Hastane personelinin elleriyle taşınan stafilokok suşlarının kateter, endotrakeal tüp vb. gibi aletlerin hastaya uygulanması sırasında hastanın derisine ve uygulanan alete geçişi nozokomiyal enfeksiyonlar için en önemli riski oluşturmaktadır.<sup>[17]</sup> Bir çalışmada farklı meslek gruplarındaki 104 YBÜ personelinde MRSA nazal taşıyıcılık oranı %5,8 olarak saptanmıştır.<sup>[18]</sup> Bir başka çalışmada cerrahi, ameliyathane ve postoperatif yoğun bakımda çalışan 62 sağlık personelinin burun ve el kültürleri incelenmiş olup 18 çalışandan *S. aureus* ürettiği ve bunların 4’ünün MRSA olduğu bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Belirtilen süre içerisinde YBÜ’de çalışmakta olan 23 personelin ellerinden yapılan kültürlerde MRSA taşıyıcılığına rastlanmamıştır.

Burun kolonizasyonu kontrolünde mupirosin standart bir tedavi olarak sunulmaktadır. Mupirosin, MRSA izolatları üzerinde etkinliği iyi olan topikal antibiyotik olarak bilinmektedir. Mupirosinin beş gün süreyle, günde iki kez burun deliklerine uygulanmasının *S. aureus* burun taşıyıcılığının %91 oranında eradikasyonunu sağladığı gösterilmiştir.<sup>[20]</sup> Bir çalışmada 175 *S. aureus* suşunun 6’sında (%3,4) mupirosin direnci saptanmış olup, bu suşların tümü MRSA oldukları bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Dekolonizasyon kürü uygulandıktan 48 saat sonra ön burun deliklerinden örnek alınır, eğer MRSA pozitifliği devam ediyorsa tekrarlanan mupirosin uygulamaları mupirosin direncine neden olabileceği için bu uygulama sadece bir kez daha yinelenir. Dekolonizasyon uygulanacak olanların saptanması için sürveyans kültürlerinin gerekmesi, dekolonizasyon tedavisi alanların kültürlerle izlenmesinin gerekmesi, aynı suşla tekrar kolonizasyon olma durumu, ilk kolonizasyonun mupirosine dirençli suşlar olabilmesi ve tedavi süresince mupirosine direnç görülebilmesi gibi faktörler bu kontrol önleminin yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Dekolonizasyon uygulamalarının rutin kullanım için yeterince etkili olmaması nedeniyle birçok sağlık kurumu dekolonizasyon kullanımını MRSA salgınları veya özellikle yüksek prevalansın görüldüğü birimler ile sınırlandırmıştır.<sup>[21]</sup>

MRSA’ları kontrol altına almak ve nozokomi-

yal MRSA transmisyonunu eradike etmek enfeksiyon kontrol programlarının başlıca amacıdır.<sup>[22]</sup> MRSA enfeksiyonlarının kontrolü için farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Kontrollü antibiyotik kullanımı, MRSA kontrolünde başarılı olunabilmesi için el hijyeni, yeterli personel ve fiziki mekan gibi gerekli kaynakların temini önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada dört yataklı kullanılan bir odaya beşinci yatak eklenmesi halinde, beş yataklı odanın relatif kolonizasyon riskinin dört yataklı odaya göre 3,15 kat arttığını göstermiştir. Hasta/personel oranlarının artması ve geçici personel çalıştırılması da enfeksiyon riskini artırmaktadır. Enfeksiyonu en aza indirmek için çok yataklı koşullarda iki yatak arasındaki mesafenin 2,7 m olması yüksek riskli ünitelerde bu mesafenin artırılması, el yıkama musluğu ve dolap hariç her yatağın etrafında 3,7 m<sup>2</sup> boş alanın olması önerilmektedir. Her merkez kendi şartlarını göz önünde bulundurarak MRSA enfeksiyonlarının kontrolü amacıyla bir protokol geliştirebilir.<sup>[21]</sup> Bu çalışmanın yürütüldüğü dönemde kolonizasyon saptanan hastalarda temas izolasyonu uygulanmış, ünite görev yapan sağlık personeline el hijyenine uyumu artırıcı eğitim ve düzenlemeler uygulanmıştır. Personelden alınan el kültürlerinde MRSA izole edilmemiştir.

Sonuç olarak, metisiline dirençli *S. aureus* kolonizasyonu önemli bir risk faktörü olup hastanelerde halen ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Bulgularımız YBÜ’de yatış süresi uzadıkça nazal MRSA kolonizasyon prevalansının arttığını ve MRSA ile kolonize hastalarda dekolonizasyon MRSA sıklığını azaltmakla birlikte tamamen eradike etmediğini göstermiştir. Nazal florada saptanan MRSA suşlarının nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabileceği düşünülerek sürveyans ve kontrol programlarının geliştirilmesi önem kazanmaktadır. YBÜ gibi riskli bölümlerde aktif sürveyans kültürleri ile erken dönemde MRSA kolonizasyonu saptanarak izolasyon tedbirlerinin uygulanması, personelin belirli dönemlerde taramalarının yapılması, tespit edilenlerin dekontamine edilmesi ve el yıkama ile hijyen kurallarına uyma konusunda sıkı düzenlemeler getirilmesi MRSA’ya bağlı hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili ve yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, et al. Staphylococcus, micrococcus, and similar organisms. In: Bailey&Scott’s diagnostic microbiology. 11th ed. Mosby, Inc; 2002. p. 285-96.
2. Bannerman TL, Peacock SJ. Staphylococcus, Micrococcus ve Diğer Katalaz Pozitif Koklar. Çeviri: Gümral R. In: Klinik Mikrobiyoloji (Manual of Clinical Microbiology) editors. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. [Çeviri editörü: Başustaoğlu A] Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. s. 390-411.
3. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, et al. Staphylococcus aureus nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? Control Hosp Epidemiol 2010; 31:584-91.
4. Kaye KS, Anderson DJ, Choi Y, et al. The deadly toll of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in community hospitals. Clin Infect Dis 2008;46:1568-77.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performanse Standartları for Antimicrobial Susceptibility Testing 2005; Doküman M100-S15 Informational Supplement. Wayne, PA.
6. Cookson B, Peters B, Webster M, et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 1989;27:1471-6.
7. Çetinkaya Y, Ünal S. Staflokok nazal taşıyıcılık. Önemi ve tedavisi. Hastane Enfeksiyonları Derg 1999;3:22-32.
8. Yerer M, Metan G, Alp E. Yoğun bakım ünitesine kabulde metisiline dirençli *S. aureus* kolonizasyonu. Erciyes Tıp Derg 2007;29:110-14.
9. Arabacı FE, Oldacay M. Sağlık çalışanlarının burun kültürlerinden izole edilen staflokoklarda metisilin direnci ve slime yapımı pozitifliği. Enfeksiyon Derg 2008;22:165-68.
10. Gould IM. The clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Hosp Infect 2005;61:277-82.
11. Moreillon P, Que Y, Glauser P. Staphylococcus aureus (Including staphylococcal toxic shock). In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2321-51.
12. Öztoprak N, Çevik MA, Akinci E ve ark. Yoğun bakım ünitesinde gelişen nazal metisiline dirençli Staphylococcus aureus kolonizasyonu ve risk faktörleri. Hastane Enfeksiyonları Derg 2005;9:95-100.
13. Sancak B, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri hastalarıda metisilin dirençli Staphylococcus aureus’a bağlı kolonizasyon

- ve enfeksiyon. Mikrobiyoloji Bülteni 1999;33:267-76.
14. Akgün Y, Kiremitçi A, Durmaz G. Hastanede yatan hastalarda Staphylococcus aureus nazal taşıyıcılığı: tek günlük prevalans çalışması. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26:77-82.
  15. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003;36:281-5.
  16. Çetinkaya Y, Ünal S. Stafilokok nazal taşıyıcılık: Önemi ve tedavisi. Hast İnfeksiyon Dergisi 1999;3:22.
  17. Tammelin A, Klötz F, Hambraeus A, et al. Nasal and hand carriage of Staphylococcus aureus in staff at a Department for Thoracic and Cardiovascular Surgery: endogenous or exogenous source? Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:686-9.
  18. Kurutepe S, Gazi H, Sürücüoğlu S ve ark. Klinik ve pre-klinik hastane personelinde metisiline dirençli Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35:178-82.
  19. Şenol G, Öztürk T. Bir eğitim hastanesinin cerrahi ve ameliyathane personelinde Staphylococcus aureus taşıyıcılığı. T Mikrobiyol Cem Derg 2003;33:47-51.
  20. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. Clin Infect Dis 1993;17:466-74.
  21. <http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/strateji.doc> Yoğun bakım ve yanık ünitelerinde MRSA kontrol protokolü.
  22. Martinez-Capolino C, Reyes K, Johnson L, et al. Impact of active surveillance on methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and hospital resource utilisation. J Hosp Infect 2010;74:232-7.