

Bir tıp fakültesi eğitim hastanesi'nde gelişen *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında metisilin direnci: Mevcut enfeksiyon kontrol politikalarının etkinliğinin değerlendirilmesi

Emine Günal (*), Bülent Ahmet Beşirbellioğlu (**), Can Polat Eyigün (**), Ahmet Celal Başustaoğlu (***)

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; hastanemizdeki *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisini, Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarıyla gelişmiş enfeksiyonları karşılaştırarak ortaya koymak ve mevcut enfeksiyon kontrol politikalarının etkinliğini değerlendirmektir. Araştırma, retrospektif vaka kontrol çalışması olup, 2003–2008 yılları arasında hastanemizde *S. aureus* enfeksiyonu gelişen tüm hastalar çalışmaya alınarak, MRSA ve MSSA ile gelişenler olmak üzere iki alt grupta incelendi. *S. aureus* enfeksiyonlarının yıllara, kliniklere, yoğun bakım ünitelerine, oluşturduğu klinik tablolara, enfeksiyon kaynaklarına göre dağılımı ve MRSA/S. *aureus* oranları; her iki grupta karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu çalışmada hem MRSA hem MSSA vakalarında en sık primer kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ve cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) saptanmış olup, MRSA vakalarında yanık enfeksiyonu ve pnömoni, MSSA'ya göre daha sık gözlemlendi ($p<0.05$). MRSA enfeksiyonları en sık cerrahi (%32,5) ve dâhilî yoğun bakımlarda (%23,5), MSSA ise en sık dâhilî kliniklerde (%47,1) görüldü. MRSA/S. *aureus* oranı hastane genelinde %82,6 olup; Yanık Merkezi (%97,5), Beyin Cerrahisi (%91,1), Genel Cerrahi (%88,9) Kliniklerinde en yüksekti. Hastanemizde MRSA/S. *aureus* oranlarının 2003 yılından sonra hızla azaldığı gözlemlendi (2003'de %91,1, 2008'de %65,9) ($p<0.05$). MRSA/S. *aureus* oranlarındaki bu düşme, 2002 yılından beri Enfeksiyon Kontrol Komitesinin aktif olarak çalışmasına ve uygunsuz antibiyotik kullanımının kısıtlanmasına bağlıdır.

Anahtar kelimeler: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA, epidemiyoloji

ABSTRACT

Methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* infections in a medical faculty hospital: Evaluation of the effectiveness of current infection control policies

The purpose of this study was to put forward the epidemiology of *S. aureus* infections in our hospital by comparing the infections developed with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) strains and to evaluate the effectiveness of current infection control policies. The study was designed as a retrospective case-control study. All patients developed *S. aureus* infections between 2003-2008 were studied and evaluated in two subgroups as MRSA and MSSA. Distribution of *S. aureus* infections by years, clinics and intensive care units, tables of infections, sources of infections and MRSA/S. *aureus* rates were assessed by comparing of both groups. In this study, both MRSA and MSSA cases were found most common in primary bloodstream and surgical site infections but burn infections and pneumonia were observed more frequent in MRSA cases versus MSSA ($p<0.05$). MRSA infections were most common in surgical (32.5%) and internal intensive care units (23.5%) when MSSA infections were most common in internal clinics (47.1%). MRSA/S. *aureus* rates were highest in Burn Center (97.5%), Neuro-Surgery (91.1%), General-Surgery (88.9%) Clinics when it was 82.6% in hospital-wide. MRSA/S. *aureus* rates rapidly decreased after 2003 (91.1% in 2003, 65.9% in 2008) ($p<0.05$). This reduction was connected to active work of Infection Control Committee and restriction of inappropriate antibiotic use since 2002.

Key words: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA, epidemiology

- * Diyarbakır Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi
** Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
*** Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Emine Günal, Diyarbakır Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi

E-posta: egunal@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 07.06.2012 • **Kabul tarihi:** 29.01.2013 • **Çevrim içi basım tarihi:** 26.09.2013

Giriş

Stafilokoklar, yol açtıkları ağır enfeksiyonlar nedeniyle uzun süredir tıp dünyasını meşgul etmektedir. İlaçlara karşı hızlı direnç geliştirme yetenekleri sayesinde özellikle hastane ortamında sağaltımı zor ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadırlar.

MRSA'nın günümüzde oluşturduğu sorun, 1940-1950'li yıllarda *S. aureus* suşlarında görülen penisilin direnci ile benzerlik göstermektedir. Penisilin dirençli suşlar da MRSA gibi ilk olarak hastanede yatan hastalardan izole edilmiş, daha sonra toplumda yaygın olarak görülmeye başlanmıştır. Penisilinaz üretiminin antibiyotik kullanımı ile ilişkisi ve hastane personelinin, bu suşlarla kolonize olarak mikroorganizmanın taşınmasında oynadığı rol, günümüzde MRSA ile tekrarlamakta olup, gelecekte de tehdit oluşturmaya devam edecektir. Günümüzde vankomisine ve geliştirilen yeni ilaçlara karşı dirençlerin bildirilmeye başlanması, bu durumun kanıtıdır.

Sıklıkla hastane kaynaklı enfeksiyonlarda karşımıza çıkan ve önemli bir morbidite nedeni olan MRSA, sık kullanılan antibiyotiklere ve antistafilokokal ajanlara karşı dirençli olduğu için, hayatı tehdit eden, uzun süre hospitalizasyon ve ciddi mali yük getiren klinik tablolara yol açmaktadır. MRSA enfeksiyonları hastane enfeksiyonları arasında ilk sıralarda yer almakta olup, yıllar içinde görülme sıklığı artmıştır (1). Üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ortaya çıkan ve yıllarca sürdüğü bildirilen salgınlar, hasta sevk ve nakilleri nedeniyle bölgedeki diğer hastaneleri de etkilemektedir (2). Bu nedenle son 20 yıl içinde MRSA, hastane enfeksiyonu kontrolünde önemli bir sorun haline gelmiştir. Sıklığı ülkelere ve merkezlere göre değişiklik göstermekte olup, ülkemizde çeşitli merkezlerin çalışmaları incelendiğinde, yoğun bakım

ünite (YBÜ)'lerinde MRSA/*S.aureus* oranının (MRSA/*S.aureus* x 100) %50'nin altına inmediği hatta %100'ü bulabildiği görülmektedir (2, 3-8).

Bu çalışmanın amacı; Eğitim Hastanesi'ndeki *S. aureus* enfeksiyonlarını, metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* suşlarıyla gelişmiş enfeksiyonları karşılaştırarak ortaya koymak, özellikle Enfeksiyon Kontrol Komitesi aktif çalışmalarına başladıktan sonraki yıllarda *S. aureus* epidemiyolojisindeki değişimi değerlendirmek ve MRSA kontrol programlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, retrospektif vaka kontrol çalışması olarak, eğitim veren bir üçüncü basamak tedavi kurumu olan Eğitim Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Hastanemizin hastane enfeksiyonu sürveyansı yapılan kliniklerinde 2003–2008 yılları arasında yatan ve enfeksiyon şüphesiyle alınan kültürlerinde *S. aureus* izole edilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait veriler, hastane enfeksiyon kontrol komitesi, hastane bilgisayar işletim sistemi ve yattıkları kliniklerdeki dosya arşivleri incelenerek hazırlanan formlara kaydedildi.

S. aureus enfeksiyonları kendi içinde, MRSA ve MSSA ile gelişenler olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için çalışma grubu ile kontrol grubu arasında vaka sayıları eşleştirilemedi.

Hastaların yalnızca ilk *S. aureus* enfeksiyonu kaydedildi ve tedavi sonrasında tekrarlayan *S. aureus* enfeksiyonları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaneye yattığında inkübasyon döneminde olmayan veya hastalık belirti ve bulgusu olmayan hastalardan, hastaneye yattıktan en az 48-72 saat geçtikten sonra alınmış kültürlerinde üreme olanlar "hastane kaynaklı (HK) enfeksiyon" olarak ele alındı. Hastaneye yattıktan sonraki 48-72 saat içinde alınmış kültürlerinde üreme olan hastalar ise "toplum kaynaklı (TK) enfeksiyon" olarak kaydedildi. Hastaların eş zamanlı olarak alınan kültürlerinden öncelikle kan kültürü sonucu değerlendirmeye alındı. Kan kültüründe üremesi olmayan hastaların diğer vücut bölgelerinden alınan örneklerindeki *S. aureus* üremeleri kaydedildi. Bir veya daha fazla kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi, cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın ise farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla kan kültüründe üremesi ve bu patojenlerin başka bir yerdeki enfeksiyon ile

ilişkili olmaması, ayrıca intravasküler katetere bağlı bakteremi "primer KDE" olarak ele alındı. Başka bir doku veya organdaki enfeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe üremişse bu, "sekonder KDE" olarak kabul edildi. Ayrıca diğer üremelerin hastane enfeksiyonu tanıları da, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre değerlendirilerek kontrol edildi (9).

Kliniklerde yatan hastalardan gelen ve rutin mikrobiyoloji laboratuvarında kültür sonucu izole edilen stafilokoklar; kanlı agardaki koloni morfolojileri, beta hemoliz yapma özellikleri, gram boyanma özellikleri, katalaz testi, mannitol fermantasyonu ve koagülaz testi sonuçlarına göre tanımlandı. İncelenen bakterilerden; beta hemoliz yapan, gram pozitif kok morfolojisine sahip, katalaz pozitif, mannitolü fermente eden ve koagülaz pozitif olanlar *S. aureus* olarak kabul edildi (10, 11). *S. aureus* izolatlarının metisilin duyarlılık testleri Clinical Laboratories Standards Institute (CLSI)'e göre oksasilin diski kullanılarak "Kirby-Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi" ile yapıldı. Testler yapılırken kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı (12, 13).

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 13.0 İstatistiksel Paket Programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel sonuçlar; kesikli veriler için sayı, yüzde; sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, vaka sayısı 30'dan fazla olduğu için, Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak değerlendirildi. Yaş sürekli değişkeni normal dağılıma uygun bulunmayıp, logaritmik ve karekök dönüşümleri hesaplanarak tekrar normalliğine bakıldı ancak normal dağılmadığı görülerek, non parametrik testlerden Mann Whitney U Testi kullanıldı. Diğer sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyduğu görülerek, parametrik testlerden Student T testi kullanıldı. Kategorik veriler için ise Pearson Ki-Kare Testi kullanılarak MRSA ve MSSA grupları arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemliliği değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için, %95 güven aralığı seçilerek, $p \leq 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 2003–2008 yılları arasında hastanemizde yatan ve laboratuvar kültürlerinde *S. aureus* izole edilen hastalara ait toplam 520 sonuç değerlendirmeye alındı. Kültür sonuçlarından 73'ü

(%14), aynı hastanın başka vücut bölgelerinden eş zamanlı olarak alınmış olması veya daha sonraki bir tarihte tekrarlayan enfeksiyona ait olması nedeniyle, çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 447 hastanın 402'sinin (%89,9) HK enfeksiyon, 45'inin (%10,1) ise TK enfeksiyon olduğu saptandı. HK enfeksiyonların MRSA hastalarında (%92), MSSA'lara göre (%81,4) daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi (p<0,05) (Tablo I). TK enfeksiyonlar dışlanarak analiz edilen *S. aureus* enfeksiyonlu 402 hastanın kültür antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde, 332'sinin (%82,6) oksasiline dirençli olduğu görülerek MRSA, 70 (%17,4)'ünün ise oksasiline duyarlı olduğu görülerek MSSA enfeksiyonu olduğu kabul edildi. Hastaların 275'i (%68,4) erkek, 127'si (%31,6) kadın olup, yaşları 0-92 arasında değişmekteydi ve ortalaması 43,76 ± 23,33 yıl olarak hesaplandı. MRSA ve MSSA hastalarının yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

MRSA enfeksiyonları sıklık sırasına göre cerrahi yoğun bakımlarda (%32,5), dahili yoğun bakımlarda (%23,5), cerrahi kliniklerde (%22,6) ve dahili kliniklerde (%21,4); MSSA enfeksiyonları ise en sık dahili kliniklerde (%47,1) gözlemlendi. MRSA ve MSSA hastalarının kliniklere ve YBÜ'lere göre dağılım oranları arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). "MRSA/*S. aureus*" oranı cerrahi yoğun bakımlarda (%90) en yüksek, dahili kliniklerde (%68,26) ise en düşük olarak tespit edildi (Tablo II). MRSA enfeksiyonları sırasıyla en sık Genel Cerrahi (%16,9), Yanık Merkezi (%12,3), Beyin Cerrahisi

(%12,3), Acil Tıp (%11,7), Hematoloji (%9,9), Ortopedi (%8,1), Anesteziyoloji ve Reanimasyon (%4,5) Klinikleri'nde görülürken, MSSA enfeksiyonları Acil Tıp (%14,3), Ortopedi (%12,9), Genel Cerrahi (%10), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%8,6), Hematoloji (%8,6), Nöroloji (%8,6), Tıbbi Onkoloji (%7,1) kliniklerinde karşımıza çıktı. Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Kardiyoloji, Kalp Damar Cerrahisi, Enfeksiyon Hastalıkları Klinikleri'nde yatan MSSA hastalarına ait kültür sonucu bulunmadığı için bu kliniklerde MRSA/*S.aureus* oranı değerlendirilemedi. MRSA/*S.aureus* oranı ise hastane genelinde %82,58 olup, sırayla Yanık Merkezi (%97,6), Beyin Cerrahisi (%91,1), Genel Cerrahi (%88,9), Hematoloji (%84,6), Anesteziyoloji ve Reanimasyon (%83,33) Klinikleri'nde en yüksek bulundu (Tablo III).

MRSA enfeksiyonları, en çok 2003 (%24,7) ve 2005 (%20,5) yıllarında; MSSA enfeksiyonları ise en çok 2007 (%22,9) ve 2008 (%21,4) yıllarında görüldü. MRSA ve MSSA hastalarının yıllara göre dağılım oranları arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Bu sonuçlara göre hastanemiz MRSA/*S.aureus* oranlarının 2003 yılından sonra düşmekte olduğu görüldü (Tablo IV ve Şekil I).

S. aureus'ün oluşturduğu klinik enfeksiyonlara bakıldığında, MRSA hastalarında sırayla en çok primer KDE (%32,5), CAE (%25), pnömoni (%12,3); MSSA hastalarında ise yine primer KDE (%44,3), CAE (%18,6), yumuşak doku enfeksiyonu (YDE) (%8,6) ve genitoüriner sistem enfeksiyonu (GÜSE) (%8,6) gözlemlendi. MRSA ve MSSA hastalarının klinik

Tablo I. Enfeksiyon Kaynaklarına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

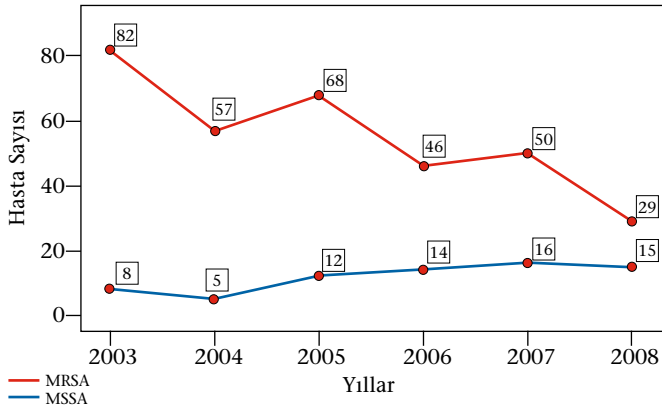
Enfeksiyon Kaynağı	<i>S. aureus</i> n = 447 (%) n (%)	MRSA n = 361 (%) n (%)	MSSA n = 86 (%) n (%)	p değeri
Toplum Kaynaklı	45 (10,1)	29 (8)	16 (18,6)	0,012*
Hastane Kaynaklı	402 (89,9)	332 (92)	70 (81,4)	

* Pearson Ki-kare Testi

Tablo II. *S. aureus* Hastalarının Yattıkları Kliniklere ve Yoğun Bakım Ünitelerine Göre Dağılımı

	MRSA/ <i>S. aureus</i> Oranı (%)	<i>S. aureus</i> n = 402 (%)	MRSA n = 332 (%)	MSSA n = 70 (%)	p değeri
Dâhili Klinikler	68,26	104 (25,9)	71 (21,4)	33 (47,1)	<0,001*
Cerrahi Klinikler	85,39	88 (21,9)	75 (22,6)	13 (18,6)	
Dâhili Yoğun Bakımlar	86,67	90 (22,4)	78 (23,5)	12 (17,1)	
Cerrahi Yoğun Bakımlar	90	120 (29,9)	108 (32,5)	12 (17,1)	

* Pearson Ki-kare Testi



Şekil 1. *S. aureus* Enfeksiyonlarının Yıllara Göre Dağılımı ve MRSA Oranları

enfeksiyonlara göre dağılım oranları arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo V).

402 hastadan 227'sinin (%58,5) kanında *S. aureus* izole edilmişti. Kan kültürlerindeki üremelerin 139'u (%61,23) primer, 88'i (%38,76) ise sekonder KDE olarak belirlendi. MSSA, kan dolaşımı enfeksiyonları arasında primer KDE etkeni olarak daha yüksek oranda saptandı (%79,49'a karşın %57,45) ($p < 0,05$) (Tablo VI).

Tartışma

Günümüzde hastane enfeksiyonlarının önem ve kaynaklarını ortaya çıkararak gerekli tedbirlerin alınması için çok sayıda çalışmalar yapılmasına rağmen, hastane enfeksiyonlarının görülme sıklığı %3-21, yoğun bakımlarda ise %25-33 arasında değişmekte olup, MRSA hastane enfeksiyonlarının %20-60'ından sorumlu tutulmaktadır (14,15). Borg ve ark. (16) Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu ve Güney Akdeniz ülkelerinde, invaziv hastane enfeksiyonu etkenleri % oranları içinde MRSA/*S. aureus* oranlarının medyanını %39 olarak bulmuşlar ve Ürdün, Kıbrıs ve Mısır'da bu oranın %50'nin üzerine çıktığını belirtmişlerdir.

S. aureus, hastane enfeksiyonu oluşturabilen gram pozitif mikroorganizmalar arasında en önemlisidir (15, 17). Çelik ve ark. (17) 2004-2005 yıllarında Fırat Üniversitesi Anestezi YBÜ'de gelişen hastane enfeksiyonlarında, *Pseudomonas* (%31,3) türlerinden sonra 2'inci sırada yer alan *S. aureus* (%11,5) enfeksiyonlarında MRSA/*S. aureus* oranını %96 olarak bildirmişlerdir.

Tablo III. *S. aureus* Enfeksiyonlu Hastaların Yattıkları Kliniklere Göre Dağılımı

Klinikler	MRSA/ <i>S. aureus</i> Oranı (%)	<i>S. aureus</i> n = 402 (%)	MRSA n = 332 (%)	MSSA n = 70 (%)
Acil Tıp	79,59	49 (12,2)	39 (11,7)	10 (14,3)
Anestezi	83,33	18 (4,5)	15 (4,5)	3 (4,3)
Beyin Cerrahisi	91,11	45 (11,2)	41 (12,3)	4 (5,7)
Çocuk	62,5	16 (4)	10 (3)	6 (8,6)
Gastroenteroloji	66,67	3 (7)	2 (0,6)	1 (1,4)
Genel Cerrahi	88,89	63 (15,7)	56 (16,9)	7 (10)
Göğüs Cerrahisi	-	2 (5)	1 (0,3)	0
Göğüs Hastalıkları	-	6 (1,5)	6 (1,8)	0
Hematoloji	84,61	39 (9,7)	33 (9,9)	6 (8,6)
İç Hastalıkları	55,56	9 (2,2)	5 (1,5)	4 (5,7)
Enfeksiyon Hastalıkları	-	2 (5)	2 (0,6)	0
Kardiyoloji	-	4 (1)	4 (1,2)	0
KDC	-	7 (1,7)	7 (2,1)	0
Nefroloji	73,33	15 (3,7)	11 (3,3)	4 (5,7)
Nöroloji	68,42	19 (4,7)	13 (3,9)	6 (8,6)
Ortopedi	75	36 (9)	27 (8,1)	9 (12,9)
Plastik Cerrahi	72,72	11 (2,7)	8 (2,4)	3 (4,3)
Tıbbi Onkoloji	64,29	14 (3,5)	9 (2,7)	5 (7,1)
Üroloji	66,67	3 (7)	2 (0,6)	1 (1,4)
Yanık Merkezi	97,6	42 (10,44)	41 (12,3)	1 (1,4)

* Pearson Ki-kare Testi

Tablo IV. S. aureus Enfeksiyonlarının Yıllara Göre Dağılımı ve MRSA Oranları

	MRSA/S. aureus Oranı (%)	S. aureus n = 402 (%)	MRSA n = 332 (%)	MSSA n = 70 (%)	p değeri
2003	91,11	90 (22,4)	82 (24,7)	8 (11,4)	0,001*
2004	91,94	62 (15,4)	57 (17,2)	5 (7,1)	
2005	85	80 (19,9)	68 (20,5)	12 (17,1)	
2006	76,67	60 (14,9)	46 (13,9)	14 (20)	
2007	75,76	66 (16,4)	50 (15,1)	16 (22,9)	
2008	65,91	44 (10,9)	29 (8,7)	15 (21,4)	

* Pearson Ki-kare Testi

Tablo V. Klinik Enfeksiyonlara Göre Hastaların Dağılımı

Enfeksiyon Bölgeleri	S. aureus n = 402 (%)	MRSA n = 332 (%)	MSSA n = 70 (%)	p değeri
Primer KDE	139 (34,6)	108 (32,5)	31 (44,3)	0,015*
CAE	96 (23,9)	83 (25)	13 (18,6)	
Pnömoni	44 (10,9)	41 (12,3)	3 (4,3)	
Yanık Enfeksiyonu	44 (10,9)	41 (12,3)	3 (4,3)	
YDE	28 (7)	22 (6,6)	6 (8,6)	
İntraabdominal enfeksiyon	17 (4,2)	14 (4,2)	3 (4,3)	
GÜSE	14 (3,5)	8 (2,4)	6 (8,6)	
Kemik-Eklem enfeksiyonu	12 (3)	10 (3)	2 (2,9)	
Diğerleri	8 (2)	5 (1,5)	3 (4,3)	

* Pearson Ki-kare Testi

Tablo VI. S. aureus'a Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Enfeksiyon Tipi	S. aureus n = 227 (%)	MRSA n = 188 (%)	MSSA n = 39 (%)	p değeri
Primer KDE	139 (61,23)	108 (57,45)	31 (79,49)	0,038*
Sekonder KDE	88 (38,76)	80 (42,55)	8 (20,51)	

* Pearson Ki-kare Testi

Nerjaku ve ark. (18) GATF Eğitim Hastanesi'nde 2003-2004 yıllarında YBÜ'lerde, hastane enfeksiyonu etkenleri arasında *S. aureus*'u (%32) ilk, *Pseudomonas* türleri (%15) ve *E. coli*'yi (%15) ise ikinci sırada bulmuşlardır.

Ankara Numune Hastanesi'nde 2005 yılında YBÜ'lerde olguların %8,4'ünde MRSA enfeksiyonu geliştiği ve MRSA enfeksiyonlarının %47'sinin primer KDE, %38'inin pnömoni, %14'ünün CAE olduğu bulunmuştur (19).

Sadoyama ve Gontijo, Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada, 140 yatan hastadan izole edilen 203 *S. aureus* izolatının 45'ini MRSA, 57'sini MSSA olarak tespit etmiş; MRSA vakalarının çoğunu CAE, MSSA'ların ise çoğunu KDE olarak bulurken,

MSSA'ların en çok yenidoğan ve acil ünitelerinde görüldüğünü belirtmişlerdir (20).

Hershow ve ark. (21)'in çalışmasında da nozokomiyal MRSA ve MSSA hastalarında bakteriyemi en sık görülen enfeksiyon olmuştur (sırasıyla %55 ve %59).

Libert ve ark. (22)'in çalışmasında, hastanede yatan hastalarda pnömoni MRSA hastalarında, primer KDE ise MSSA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bulunmuştur.

Çalışmamızda ise hem MRSA, hem MSSA vakalarında en sık primer KDE ve CAE saptanmış olup, MRSA vakalarında yanık enfeksiyonu ve pnömoni, MSSA'ya göre daha sık gözlenmiştir (Tablo VI). Bunun muhtemel nedenleri, hastanede mekanik ventilatör kullanımının MRSA pnömonisi

için bilinen bir predispozan faktör olması ve yanık ünitesinde MRSA/*S.aureus* oranının yüksek olması olabilir (%97,5).

Hastanemizde *S. aureus* hastalarında en sık primer KDE (%34,6) ve CAE (%23,9) geliştiği için; kateterlerin bakımına, ameliyathanelerin dezenfeksiyonuna, alet ve ekipmanların sterilizasyonuna, operasyon esnasında sterilizasyon kurallarına ve operasyon sonrasında hastaların yara bakımına özen gösterilmesi önemlidir.

Öztoprak ve ark. (19)'ın çalışmasında MRSA enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cerrahi yoğun bakımda yatmak; Haessler ve ark. (23)'ün çalışmasında nozokomiyal MRSA ve MSSA hastaları arasında yoğun bakımda yatmak; Wang ve ark. (24)'ün çalışmasında ise cerrahi/dahili servis oranı MRSA için anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda da MRSA/*S.aureus* oranı cerrahi yoğun bakımlarda (%90) ve cerrahi kliniklerde yüksek olup (%85,4) bunun nedeni, MRSA'yı ortama bulaştıracak açık, enfekte yara ve drenaj sıklığının fazla olması ile çoklu travması, açık yarası bulunan ve invaziv cerrahi uygulanan hastaların ortamda yoğun olan bakteriye maruz kalması arasındaki kısır döngüye bağlı gibi görünmektedir.

Lesens ve ark. (25)'in prospektif izlem çalışmasında, hastane kabulünde kan kültürlerinde *S. aureus* izole edilen 230 hastanın 82'si (%35,7) TK, bunların da %56'sı sağlık kuruluşuyla ilişkili olarak bulunmuş, HK ve sağlık kuruluşuyla ilişkili enfeksiyonlarda MRSA/*S.aureus* oranları birbirine yakın (%41'e karşı %33), TK olanlarda bu oran daha düşük olarak değerlendirilmiştir (%11).

Salgado ve ark. (26)'ın metaanalizinde, hastanede tespit edilen TKMRSA/*S.aureus* oranları, 27 retrospektif çalışmada medyan %30,2, 5 prospektif çalışmada %37,3 olarak bulunmuş, TK MRSA vakalarının ise %85'inin sağlık kuruluşlarıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda ise dışlanan 45 TK *S.aureus* enfeksiyonunun %64,4'ü MRSA'ya, HK *S. aureus* enfeksiyonlarının ise %82,6'sının MRSA'ya bağlı geliştiği saptandı. Hastanemizde TK MRSA/*S.aureus* oranının literatüre göre yüksek olmasının muhtemel nedeni (%64,4'e karşı %11-37,3), GATF Eğitim Hastanesi'nin 3'üncü basamak tedavi hizmeti veren bir kurum olduğu için hastaların 1'inci ve 2'nci basamak sağlık kuruluşlarından sevk edilmiş komplike vakalar olması olabilir.

El yıkama kampanyaları, aktif cerrahi yoğun bakım tarama programları ve alkol temelli el dezenfektanlarının kullanımı ile enfeksiyon kontrol programları geliştirilerek nozokomiyal MRSA enfeksiyonlarının azaltıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (27-30).

Meyer ve ark. (31) 2000-2003 yılları arasında Almanya'da Antimikrobiyal Kullanımı ve Antibiyotik Direnci Sürveyansı (SARI) yapılan yoğun bakımlarda MRSA/*S.aureus* oranı ortalamasını %23,6 bulmuşlar, bu değer 3 yıl içerisinde 18 yoğun bakımda %13,3 oranında azaldığını, 114 yoğun bakımda ise %12 oranında arttığını tespit etmişlerdir.

Pan ve ark. (32) İtalya'da klavuzlar çıkmadan 6 ay önce ve 3 yıl sonraki MRSA vakalarını karşılaştırmışlar, enfeksiyon oranının 100.000'de 0,34 (%95 CI: 0,25-0,45) vakadan, 0,17 (%95 CI: 0,14-0,20)'ye, nozokomiyal izolatlarda *S. aureus*'un %53'ten %35'e düştüğünü göstermişlerdir ($p<0,0001$).

Borg ve ark. (16) Doğu ve Güney Akdeniz ülkeleri arasında yaptıkları çalışmada, Türkiye'de MRSA prevalansının 2003-2005 yılları arasında düştüğünü (sırasıyla %43-40-35) bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da hastanemizde MRSA/*S.aureus* oranının 2003 yılından itibaren hızla azaldığı (2003 yılında %91,1 iken 2008 yılına gelindiğinde %65,9) görüldü. MRSA/*S.aureus* oranındaki bu düşme, 2002 yılından sonra Enfeksiyon Kontrol Komitesi'nin aktif olarak çalışmaya başlaması, enfeksiyon kontrol hemşirelerinin sürveyans yapması ve kültür sonuçları doğrultusunda hastaların izolasyon, takip ve kontrolünün yapılması, verilerin kaydedilerek değerlendirilmesi, dezenfeksiyon ve sterilizasyon takibi yanında, özellikle uygunsuz antibiyotik kullanımının kısıtlanmasına bağlanabilir. Özellikle 2007 yılından sonra, MRSA/*S.aureus* oranının yaklaşık %10'luk düşüş göstermesi de, 2006 yılında aktif cerrahi alan enfeksiyonu sürveyansının başlamasına bağlı olabilir.

Hastane ortamında MRSA için kontrol programları hazırlanmış ve çok sayıda personel buralarda görevlendirilmiştir. MRSA kontrol programları, kolonizasyonun önlenmesi ve etkenin hastalar arasında taşınmasının önlenmesine odaklanmaktadır. Böyle bir program; el yıkama, izolasyon önlemlerinin uygulanması, iletişim, eğitim, sürveyans, kontrollü antibiyotik kullanımı gibi temel öğeler üzerinde yapılandırılmaktadır. MRSA enfeksiyonlarının kontrolü için kuruluşların sürveyans verilerinin

yanı sıra, hasta potansiyeli, personel koşulları, teknik donanımları ve kaynaklarına göre kendi programlarını oluşturmaları önerilmektedir. Ancak sağlık kuruluşlarının böyle bir programı uygulaması ve sürdürmesi oldukça zordur ve yeterli olamayabilir. Bizim çalışmamız hastanemizde MRSA kontrol programlarının etkin olduğunu gösterdi. Ancak MRSA/*S.aureus* oranlarımız halen çoğu Avrupa ülkesine göre oldukça yüksektir (33, 34). Bu nedenle sürveyans verilerinin iyi analiz edilerek MRSA'ya yol açan risk faktörlerinin iyi belirlenmesi, izolasyon ve dezenfeksiyon önlemlerinin hassasiyetle takibi önemlidir. Bunların yanı sıra, metisiline direnç gelişiminin altında yatan dinamiklerin ortaya konması ve tedavi davranış modellerinin geliştirilmesi esastır.

Kaynaklar

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals. Clin. Infect. Dis. 2004; 39 (3): 309-317.
2. Tünger A, Ünal S, Dokuzoğuz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-71.
3. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 Status in the United States. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2006; 5 (1): 2.
4. Saltoğlu N, İncecik Ş, Yaman A, Taşova Y, Dünder H. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'lerinden farklı yıllarda belirlenen hastane enfeksiyon tipleri ve izole edilen mikroorganizmalarda antimikrobiyallere duyarlılığın karşılaştırılması. XI. KLİMİK Kongresi, KLİMİK Dergisi 2003; 16: 327.
5. Çetin ÇB, Turgut H, Kaleli I, Yalçın AN, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonlar. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2002; 6: 98-101.
6. Aslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 165-169.
7. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Ökeşli S. Reanimasyon ünitemizde 1990-2002 yılları arasında gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2002; 6: 92-97.
8. Kılıç S, Beşirbellioğlu B, Kılıç A, Pahsa A. Bir eğitim hastanesinde 2003-2004 yılları arasında saptanan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları. Gulhane Med J 2005; 47: 195-198.
9. C. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-332.
10. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. In: Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10uncu Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000: 239-268.
11. Arda M. Temel Mikrobiyoloji Ders Notları, Mikrobiyoloji Kulübü. Arama Siteleri Linkleri 2006: <http://www.mikrobiyoloji.org/docgoster.asp?dosya=110013100> [05.06.2008].
12. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS document, sixteenth informational supplement: M100-S16.
13. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2003. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8th ed. Approved Standard: M2-A8.
14. Drinka P, Faulks JT, Gauerke C, Goodman B. A comparison of previous antibiotic therapy following isolation of MRSA versus MSSA in nursing home residents. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2002; 3 (6): 356-359.
15. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2005; 4 (1): 49-52.
16. Borg MA, Kraker M, Scicluna E, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60: 1310-1315.
17. Çelik İ, İnci N, Denk A, Sevim E, Yaşar D, Yaşar MA. Prevalance of hospital acquired infection in anesthesiology intensive care unit. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10 (3): 132-135.
18. Nerjaku V, Kılıç A, Küçükaraaslan A, Baysallar M, Doğanç L. Bir askeri hastanenin yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. Gulhane Med J 2004; 46 (4): 305-310.
19. Öztoprak N, Çevik MA, Akıncı E, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Am. J. Infect. Control. 2006; 34 (1): 1-5.
20. Sadoyama G, Gontijo Filho PP. Risk factors for methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a Brazilian University Hospital. Braz. J. Infect. Dis. 2000; 4 (3): 135-143.
21. Hershov RC., Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1992; 13 (10): 587-593.

22. Libert M, Elkholti M, Massaut J, Karmali R, Mascart G, Cherifi S. Risk factors for methicillin resistance and outcomes of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *Journal of Hospital Infection* 2008; 68: 17-24.
23. Haessler S, Mackenzie T, Kirkland KB. Long-term outcomes following infection with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection* 2008; 69: 39-45.
24. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. Taipei, Taiwan, *Am. J. Infect. Control.* 2008; 36: 118-122.
25. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, at all. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: Is the centers for disease control and prevention definition for community-acquired bacteremia still appropriate? *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2005; 26 (2): 204-209.
26. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36 (2): 131-139.
27. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, at all. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene, infection control programme. *Lancet* 2000; 356 (9238): 1307-1312.
28. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK, at all. Centers for disease control and prevention epicenters program. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J. Infect. Dis.* 2006; 195 (3): 330-338.
29. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, Vander Werken C. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002; 23 (9): 491-494.
30. Eveillard M, Lancien E, De Lassence A, at all. Impact of the reinforcement of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control programme: A 3-year evaluation by several indicators in a French university hospital. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21 (7): 551-558.
31. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, at all. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in German intensive care units during 2000-2003: Data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2006; 27: 146-154.
32. Pan A, Catenazzi P, Ferrari L, at all. Evaluation of the efficacy of a program to control nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infez. Med.* 2001; 9 (3): 163-169.
33. Köck R, Becker K, Cookson B et all. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe, *Euro Surveill* 2010;15(41):19688.
34. Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de Epidemiyolojisi. *ANK EM Derg* 2012; 26 (Ek 2): 38-47.