

UČESTALOST METICILIN-REZISTENTNIH STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) SOJEVA KOD ZDRAVIH KLICONOŠA U POMORAVSKOM OKRUGU

Ljiljana Petrović Jeremić

Staphylococcus aureus je čest uzrok infekcija u bolnici, ali i van nje. Njegova rastuća rezistencija na beta-laktamske i druge antibiotike otežava lečenje, a učestalost stafilokoknog kliconoštva kod zdravih ljudi, koji mogu biti izvor zaraze, kao i udeo MRSA među njima bili su cilj ovog rada.

Ispitano je 5776 briseva grla i nosa poreklom od zdravih odraslih ljudi u mikrobiološkoj laboratoriji Zavoda za javno zdravlje (ZZJZ) Čuprija. Izolati su identifikovani testom koagulaze u epruveti i pomoću manitol slanog agara sa tabletom novobiocina. Detekcija meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) vršena je disk-difuzionom metodom sa tabletom cefoksitina (30 mcg).

Prevalenca nazalne MRSA kolonizacije iznosila je 3,63%, a 4,29% ispitivanih bili su nosioci *S. aureus*.

Dobijene vrednosti u ovom radu u skladu su sa podacima u drugim zemljama Evrope. Prevalenca meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* među kliconošama je niska, pa su lečenje do obeskličenja i sprovođenje mera za sprečavanje širenja infekcije neophodni da bi tako i ostalo. *Acta Medica Medianae* 2010;49(1):33-36.

Ključne reči: stafilokok, nazalno kliconoštvo, MRSA

Zavod za javno zdravlje, Klinička mikrobiologija, Čuprija

Kontakt: Ljiljana Petrović
Zavod za javno zdravlje,
Klinička mikrobiologija
35230 Čuprija
E-mail: higijena@zzjzcuprija.com

Uvod

Poslednjih godina, sa svih strana sveta pristižu podaci o sve većoj zastupljenosti i širenju MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) u bolničkoj sredini ali i u vanbolničkim uslovima, što predstavlja pretnju čitavoj ljudskoj zajednici. Na osnovu podataka Centra za kontrolu bolesti (Centers for Disease Control and Prevention-CDC), procenjuje se da se broj MRSA infekcija udvostručio za poslednjih 10 godina i da je u SAD broj umrlih od ovih infekcija veći nego broj umrlih od AIDS-a (1).

Između MRSA sojeva bolničkog i vanbolničkog porekla, osim sličnosti, ima i mnogo razlika (2): epidemioloških, kliničkih, po faktorima virulencije i po učestalosti javljanja (3,4). U odnosu na bolničke, vanbolničkih izolata *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) rezistentnih na meticilin je još uvek značajno manje (do devedesetih godina prošlog veka MRSA se nalazio samo među bolničkim pacijentima i osobljem), mada ima predviđanja da će se ta razlika u budućnosti smanjivati (5). Vanbolnički MRSA izolati, CA-MRSA, (community acquired MRSA) su virulentniji, brže se šire i mogu izazvati teže infekcije od bolničkih (hospital

acquired-HA-MRSA), jer poseduju gene koji kodiraju toksine i druge faktore virulencije (PVL geni-leukocidin, enterotoksin) (2). Ipak, osetljiviji su na većinu antibiotika (hinoloni, sulfometoksazol-trimetoprim, klindamicin, tetraciklini, fusidinska kiselina) a CA-MRSA infekcije (infekcije kože i mekih tkiva, osteomijelitis, nekrotizirajuća pneumonija) se lakše leče.

Imajući u vidu da u našoj zemlji postoji mali broj istraživanja o učestalosti stafilokoknog kliconoštva kod zdravih ljudi, koji mogu biti izvor zaraze, značajno bi bilo ispitati zastupljenost zdravih kliconoša i udeo MRSA u zdravoj populaciji u Pomoravskom okrugu.

Cilj

U našoj zemlji, kao i u svetu, do sada je urađen mali broj istraživanja o zastupljenosti stafilokoknog kliconoštva kod zdravih ljudi, koji nisu podložni infekciji, a mogu biti izvor zaraze (kliconoše koje rade u proizvodnji i distribuciji namirnica). Svrha ovog rada bila je ispitivanje zastupljenosti stafilokoknog kliconoštva i učešće MRSA u zdravoj populaciji u Pomoravskom okrugu koga čini 6 opština: Jagodina, Čuprija, Paraćin, Rekovac, Despotovac i Svilajnac, pa su kao ciljevi postavljani:

1. Sakupljanje i identifikacija izolata *Staphylococcus aureus* iz briseva grla i nosa zdravih, radno sposobnih ljudi;

2. Ispitivanje osetljivosti izolovanih stafilokoka na meticilin.

Materijal i metode

U periodu od 17.06.2008-04.12.2008. godine u 6 opština Pomoravskog okruga ispitano je 5766 zdravih, zaposlenih ljudi od 16 do 60 godina koji zbog prirode posla podležu zdravstvenom nadzoru (prema Zakonu o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti - Službeni glasnik republike Srbije 125/04).

U mikrobiološkoj laboratoriji ZZJZ u Čupriji, svi brisevi grla i nosa zasejavani su na krvni agar (bio-Merieux). Posle inkubacije na 35°C u toku 24 sata u aerobnim uslovima, identifikacija *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) je vršena testom koagulaze u epruveti pomoću plazme kunića (Torlak, Beograd) i na manitol-slani agar (Torlak) pomoću tablete Novobiocina (ROSCO Diagnostika, Denemark). Testiranje osetljivosti stafilocoka na meticilin rađeno je disk-difuzijom (DD) metodom u skladu sa zahtevima Clinical and Laboratory Standard Institut (CLSI): bakterijska suspenzija kulture gustine 0.5 Mc Farland, zasejavana je na Hinton agar (Torlak, Beograd) i posle 10 minuta postavljane su antibiogram tablete Penicilina (10 ij) i Cefoksitina (30mcg) (ROSCO Diagnostika, Denemark). Osim toga, ispitivana je antimikrobna osetljivost stafilocoka na gentamicin, hloramfenikol i sulfometoksazol-trimetoprim (SXT). Posle dvadesetčetvoročasovne inkubacije na 35°C, po uputstvu proizvođača, a u skladu sa standardima CLSI-a, čitane su zone inhibicije oko tableta. Penicilin senzitivni *S. aureus* izolati ispitivani su na produkciju beta-laktamaza nitrocefinskim testom (bio-Merieux): disk nitrocefina ovlažen destilovanom vodom postaje ljubičast u toku 30 sekundi, u slučaju da se na njega nanese kultura penicilin-senzitivnog stafilocoka.

Rezultati

Od 5766 ispitanih uzoraka, u 248 briseva nosa ili u 4,29% izolovan je *Staphylococcus aureus*. Meticilinsku rezistenciju pokazalo je 9 izolata ili 3,63% (Tabela 1).

Tabela 1. Zastupljenost stafilocoknog kliconoštva i udeo MRSA kod zaposlenih koji podležu sanitarnom nadzoru

Broj ispitanih uzoraka	<i>S. aureus</i>		MRSA	
	Broj	(%)	Broj	(%)
5776	248	4,29	9	3,63

Tabela 2. Osetljivost *S. aureus* na gentamicin, hloramfenikol, SXT

Izolati	Antibiotici					
	gentamicin		hloramfenikol		SXT	
<i>S.aureus</i>	broj	(%)	broj	(%)	broj	(%)
Osetljivi	208	83,8	194	78,2	168	67,7

Osim na beta-laktamske antibiotike, testirana je i antimikrobna osetljivost *S.aureus* na gentamicin, hloramfenikol i sulfometoksazol-trimetoprim: stafilocoke iz briseva nosa bile su najčešće osetljive

na gentamicin - 83,8%, na hloramfenikol - 78,2%, a prema SXT-u osetljivost je pokazalo 67,7%, što je prikazano u Tabeli 2.

S. aureus izolata osetljivih na penicilin, prema DD testu, bilo je ukupno 8 ili 3,22%, a nitrocefina negativnih samo 5 (2,01%) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost penicilin-osetljivih stafilocoka na osnovu nitrocefinskog testa

Diskusija

S.aureus je vodeći uzročnik vanbolničkih infekcija i jedan od najčešćih uzročnika bolničke bakteriemije. Problem rezistencije *S.aureus* na antibiotike je vrlo izazovan. Sve češća rezistencija *S.aureus* na meticilin znači i rezistenciju na sve beta-laktamske antibiotike koji se danas nalaze u kliničkoj primeni. Ovaj mehanizam rezistencije je udružen sa dvostrukim povećanjem cene lečenja i sa povećanjem smrtnosti. U početku se MRSA javljao samo u velikim bolnicama, ali je danas sve češći uzročnik kolonizacije i infekcije i u manjim bolnicama kao i u vanbolničkoj sredini. Bolesnici koji su kolonizovani u bolnici, posle otpusta mogu kolonizovati i inficirati bolesnike u vanbolničkoj sredini. Suprotno, bolesnici inficirani ili kolonizovani u vanbolničkoj sredini mogu uneti MRSA u bolnicu (6). Iz celog sveta svakodnevno stižu izveštaji o CA-MRSA sojevima kao izazivačima bolničkih bakteriemija i drugih infekcija. Oni se, osim rezistencije na sve penicilinske i cefalosporinske antibiotike, kao i karbapeneme, karakterišu dobrom osetljivošću na „starije“ grupe antibiotika: aminoglikozide, sulfonamide, linkozamide (7). Istraživanje stafilocoknog kliconoštva rađeno je u manjem broju zemalja. Podaci se razlikuju kako po učestalosti kliconoštva tako i po zastupljenosti MRSA među kliconošama. Prevalencija vanbolničkih MRSA u evropskim zemljama je, uglavnom, niska (1,5-9%) (3,8,9,10), a podaci su dobijeni ispitivanjem nazalnog kliconoštva među zdravom populacijom (deca, vojnici, zdravi odrasli koji u poslednjih 12 meseci nisu imali kontakta sa bolničkom sredinom). U SAD-u, među zdravom populacijom, učestalost MRSA kreće se oko 2% (11,12). U našoj zemlji, frekvencija MRSA kod zdravih kliconoša je oko 4% (1), što je u skladu sa podacima iz literature. Prema antibioticima iz drugih grupa, na primer, aminoglikozidima, hinolonima, sulfonamidima, vanbolnički MRSA pokazuju dobru osetljivost (13,14,15), što se vidi i iz ovog rada. Ipak, većina stranih autora za eradikaciju stafilocoknog nazalnog kliconoštva preporučuje rifampin i mupirocin (12,16). Poznato

je da je penicilin davno izgubio primat u lečenju stafilokoknih infekcija. Sposobnost stvaranja inducibilnog enzima – penicilinaze, koji razgrađuje beta laktamski prsten penicilina, širila se ogromnom brzinom među članovima roda *Staphylococcus*, pa je danas procenat penicilin-osetljivih stafilokoka manji od 5%, o čemu slikovito govori Garfikon 1.

Rizik od prenošenja MRSA sa kliconoša na zdrave osobe izvan zdravstvenih ustanova je mali. Međutim, osobe koje su dugo boravile u bolnici, koje su bile na antibiotskoj terapiji, bolesnici na dijalizi, kao i hirurški bolesnici i, uopšte, imuno-kompromitovani, podložni su infekciji. Zdravi nosioci stafilokoka, posebno oni koji imaju veze sa proizvodnjom i distribucijom hrane, moraju se udaljiti sa posla i lečiti dok se ne obeskliče. Ipak, dešava se da posle lokalne primene antibiotika MRSA perzistira ili naseli neko drugo mesto ili da se u toku lečenja razvije

rezistencija na, prethodno, osetljivi agens. Zato je najsigurnije preduzeti jednostavne ali efikasne mere za sprečavanje širenja MRSA, počev od održavanja lične higijene (posebno ruku) i higijene radnog mesta.

Zaključak

Podaci u ovom radu pokazuju da kod zdravih, zaposlenih ljudi u Pomoravskom okrugu procenat nazalnog kliconoštva iznosi 4,29%, da je od toga 3,63% stafilokoka rezistentno na meticilin i da se, sudeći po ovim vrednostima, ne razlikujemo značajno od ostatka naše zemlje ali i drugih zemalja Evrope. Prevalenca MRSA među kliconošama je niska (još uvek), ali sa tendencijom porasta, pa su lečenje do obeskličenja i sprovođenje mera za sprečavanje širenja infekcije neophodni.

Literatura

- Como-Sabeti K, Harriman KH, Buck JM, Glennen A, Boxrud DJ, Lynfield R. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: trends in case and isolate characteristics from six years of prospective surveillance. *Public Health Rep* 2009; 124(3):427-35
- Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 4:S269-72.
- Naimi ST, Le Dell HK, Como-Sabeti K, Borchardt MS, Boxrud JD, Etienne J. Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *JAMA* 2003; 290(22):2976-84.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA; EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355(7):666-74.
- Kobayashi SD, DeLeo FR. An update on community-associated MRSA virulence. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(5):545-51.
- Abudu L, Blair I, Fraise A, Cheng KK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a community-based prevalence survey. *Epidemiol Infect* 2001; 126(3):351-6.
- Warszawsky B, Hussain Z, Gregson DB, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D et al. Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: previous hospitalization is the major risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(11):724-7.
- Grundmann H, Tami A, Hori S, Halwani M, Slack R. Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among elderly people in the community. *BMJ* 2002; 324(7350):1365-6.
- Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, Reboussin BA, Shertz RJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence clonal relationships and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(6):485-91.
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(12):751-62.
- Scheurich D, Woeltje K. Skin and soft tissue infections due to CA-MRSA. *Mo Med* 2009; 106(4): 274-6.
- Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H. Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(4):593-4.
- Sabol KE, Echevarria KL, Lewis JS 2nd. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new bug, old drugs. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6): 1125-33.
- van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4):CD006216.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1265-73.
- Orlović J, Dinić M, Kocić B. Distribution of methicillin-resistant *Staphylococci* isolated from patient material. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(2): 10-14.

FREQUENCY OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) IN HEALTHY NASAL CARRIERS IN POMORAVLJE DISTRICT

Ljiljana Petrović Jeremić

S. aureus is a frequent cause of infections both in hospital setting and outside it. The growing resistance of this pathogen to beta-lactam and other antibiotics complicates the treatment. The aim in this study was to investigate the frequency of nasal carriage of *S. aureus* among healthy population who can be the source of infection, as well as a share of MRSA colonisation.

We analyzed 5.776 throat and nose swab samples taken from adult healthy population; the swabs were analyzed in microbiology labs of the Public Health Institute Čuprija. The isolates were identified by standard procedures based on clumping factor production and using manitol-salt agar with novobiocin disk. Methicillin resistance was determined by disk-diffusion with a 30 mcg cefoxitin disk.

The prevalence of nasal MRSA colonisation was 3,63%; 4,29% of subjects were nasal carriers of *S. Aureus*.

The values obtained in this paper are in keeping with data obtained in other European countries. The prevalence of MRSA among carriers is low, and the treatment to complete absence of germs and implementing measures to prevent the spread of infection are therefore urgently needed. *Acta Medica Medianae* 2010;49(1):33-36.

Key words: staphylococcus, nasal carriage, MRSA