

## OSJETLJIVOST NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS IZOLATA IZ BRISEVA RANA KOD VANBOLNIČKIH PACIJENATA

SENSITIVITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATES FROM THE OUTPATIENTS' WOUNDS SMEARS TO ANTIMICROBE DRUGS

Aleksandra Šmitran, Gordana Prostran Crnčević\*, Miroslav Petković

**Sažetak.** Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) predstavlja veliki problem u terapiji zbog istovremene rezistencije na  $\beta$ -laktamske i veliki broj drugih antibiotika. MRSA je veoma značajan uzročnik intrahospitalnih infekcija, a u posljednjih desetak godina sve češće se javlja i kod vanbolničkih pacijenata. Cilj rada je bio da se utvrdi ušestalost MRSA sojeva u brisevima rana vanbolničkih pacijenata, kao i njihova osjetljivost na antibiotike. Značajno je utvrditi i osjetljivost meticilin osjetljivog *Staphylococcus aureus* (MSSA) na ne- $\beta$ -laktamske antibiotike, kao i opravdanost njihove empirijske upotrebe u svakodnevnoj praksi. U Mikrobiološkoj laboratoriji Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske od 1. juna 2006. godine do 31. decembra 2007. godine izolovana su 102 soja *Staphylococcus aureus* iz briseva rana vanbolničkih pacijenata. Identifikacija sojeva i osjetljivost na antibiotike je rađena na aparatu Vitek 2 Compact (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France), koji je automatski sistem za brzu fenotipsku identifikaciju bakterija i gljiva i određivanje osjetljivosti na antibiotike. Iz briseva rana vanbolničkih pacijenata izolovana su 102 soja *Staphylococcus aureus*, 25 kod žena (24,5%) i 77 kod muškaraca (75,5%). Najveći broj sojeva (35; 34,31%) je izolovan kod osoba starih od 46 do 60 godina i kod osoba starijih od 60 godina (47; 46,07%). Rezistencija na oksacilin, odnosno meticilin je uočena kod 32 soja (31,37%). MRSA sojevi su pokazali veliki stepen rezistencije i na druge antibiotike. Najveći procenat rezistencije su pokazali na gentamicin (84,37%), ciprofloksacin (84,37%), tetraciklin (78,12%), eritromicin (68,75%), klindamicin (50%) i rifampicin (50%). MSSA sojevi su značajniju rezistenciju pokazali prema gentamicinu (18,57%) i tetraciklinima (21,42%). Rezistencija na vankomicin nije utvrđena niti kod jednog soja. Utvrđeno je da je 31,37% MRSA sojeva pokazalo visok stepen rezistencije i na druge antibiotike. Lijek izbora za terapiju rana inficiranih *Staphylococcus aureus* bi trebalo da bude sulfometoksazol+trimetoprim. Rezistencija na vankomicin nije utvrđena.

**Ključne riječi:** *Staphylococcus aureus*, Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

### Uvod

*Staphylococcus aureus* je veoma značajan uzročnik intrahospitalnih infekcija (rane, opekotine, upale pluća, sepse i dr.). Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) pokazuje rezistenciju na  $\beta$ -laktamske antibiotike zbog prisustva mecA gena. MecA gen kodira penicilin vezujući protein (PBP) 2a. PBP2a ima ulogu

transpeptidaze i funkcioniše onda kad su drugi penicilin vezujući proteini blokirani dejstvom antibiotika. Ovaj uzročnik predstavlja veliki terapijski problem zbog istovremene rezistencije na  $\beta$ -laktamske i veliki broj drugih antibiotika, zbog toga što se u sastavu genskog lokusa na kojem se nalazi mecA gen nalaze geni koji kodiraju rezistenciju na druge antibiotike [1]. Lijek izbora u

ovakvoj situaciji je vankomicin koji predstavlja rezervni antibiotik.

U posljednjih desetak godina MRSA se sve češće javlja i kod vanbolničkih pacijenata. Najčešće se *Staphylococcus aureus* izoluje iz inficiranih rana kod školske djece, oboljelih od dijabetesa, te osoba sa ekcemima. Takođe, u faktore rizika spadaju i starija dob i nedavna hospitalizacija [2].

Cilj rada je bio da se utvrdi učestalost MRSA sojeva u brisevima rana vanbolničkih pacijenata, kao i njihova osjetljivost na antibiotike. Takođe, značajno je utvrditi i osjetljivost meticilin osjetljivog *Staphylococcus aureus* (MSSA) na ne- $\beta$ -laktamske antibiotike, kao i opravdanost njihove empirijske upotrebe u svakodnevnoj praksi.

### Materijal i metode

U Mikrobiološkoj laboratoriji Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske od 1. juna 2006. godine do 31. decembra 2007. godine izolovana su 102 soja *Staphylococcus aureus* iz briseva rana vanbolničkih pacijenata. Identifikacija sojeva i osjetljivost na antibiotike je rađena na aparatu Vitek 2 Compact (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France), koji predstavlja automatski sistem za brzu fenotipsku identifikaciju bakterija i gljiva i određivanje osjetljivosti na antibiotike. Osjetljivost na antibiotike se zasniva na određivanju minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Korišćene su kartice za identifikaciju Gram pozitivnih bakterija i AST-P549 kartice za ispitivanje osjetljivosti *Staphylococcus aureus* na antibiotike. Za identifikaciju MRSA korišćen je oksacilin test koji se nalazi u sastavu kartice za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike.

### Rezultati

Izolovani sojevi su utvrđeni kod vanbolničkih pacijenata i to kod 25 žena (24,5%) i 77 muškaraca (75,5%).

Prema godinama starosti pacijenti su podijeljeni u 5 grupa: do 15, 15 do 30, 31 do 45, 46 do 60 i stariji od 60 godina. Najveći broj sojeva (35; 34,31%) je izolovan kod osoba starih od 46 do 60 godina i kod osoba starijih od 60 godina (47; 46,07%).

Rezistencija na oksacilin je utvrđena kod 32 soja (31,37%). Sojevi su dalje podijeljeni u 2 grupe: MRSA i MSSA (sojevi osjetljivi na oksacilin).

MRSA grupu su činila 32 soja *Staphylococcus aureus* rezistentna na oksacilin, odnosno meticilin. MSSA grupu je činilo 70 sojeva osjetljivih na oksacilin i  $\beta$ -laktamske antibiotike. Obe grupe su ispitivane na sljedeće antibiotike: gentamicin, ciprofloksacin, eritromicin, klindamicin, tetraciklin, fosfomicin, fuzidinska kiselina, rifampicin, trimetoprim+sulfametoksazol i vankomicin.

**Tabela 1.** Podjela po starosnim grupama pacijenata kod kojih je izolovan *Staphylococcus aureus* iz rana

Starost (godine)	<i>Staphylococcus aureus</i> n (%)
Mlađi od 15	3 (2,94)
15 do 30	2 (1,96)
31 do 45	13 (12,74)
46 do 60	35 (34,31)
Stariji od 60	47 (46,07)

MRSA sojevi su pokazali veliki stepen rezistencije i na druge antibiotike. Najveći procenat rezistencije su pokazali na gentamicin (84,37%), ciprofloksacin (84,37%), tetraciklin (78,12%), eritromicin (68,75%), klindamicin (50%) i rifampicin (50%). MSSA sojevi su značajniju rezistenciju pokazali prema gentamicinu (18,57%) i tetraciklinima (21,42%). Nijedan izolovani soj nije pokazao rezistenciju na vankomicin (tabela 2).

**Tabela 2.** Rezistencija izolovanih sojeva *Staphylococcus aureus* na ispitivane antibiotike

Antimikrobni lijek	MRSA n (%)	MSSA n (%)
Gentamicin	27 (84,37%)	13 (18,57%)
Ciprofloksacin	27 (84,37%)	6 (8,57%)
Eritromicin	22 (68,75%)	6 (8,57%)
Klindamicin	16 (50%)	3 (4,28%)
Tetraciklin	25 (78,12%)	15 (21,42%)
Fosfomicin	8 (25%)	4 (5,71%)
Fuzidinska kiselina	6 (18,75%)	2 (2,85%)
Rifampicin	16 (50%)	1 (1,42%)
Trimetoprim+ +sulfametoksazol	6 (18,75%)	1 (1,42%)
Vankomicin	-	-

## Diskusija

U ispitivanju je utvrđen visok procenat MRSA sojeva izolovanih iz briseva rana vanbolničkih pacijenata na području grada Banja Luka, te je potvrđena činjenica da su ovi sojevi rezistentni i na veliki broj drugih antibiotika.

Najveći broj sojeva je izolovan iz briseva rana muškaraca. S obzirom da su u pitanju vanbolnički pacijenti, ovaj podatak bi se mogao objasniti većom fizičkom aktivnošću muškaraca u svakodnevnom životu u odnosu na žene.

Jedan od faktora rizika za nastanak stafilokoknih infekcija su godine starosti [3], što je potvrđeno i u ovom ispitivanju. Najveći broj sojeva je izolovan u grupi osoba starih od 46 do 60 godina i u grupi osoba starijih od 60 godina. Starije osobe su podložnije infekciji zbog slabljenja imunskog sistema i zbog već postojećih oboljenja, kao što su dijabetes melitus i oslabljena cirkulacija koje doprinose samom nastanku rana.

Tokom decenija neopravdane i prekomjerne empirijske upotrebe antibiotika bakterije su razvile rezistenciju na njih. Antibiotici koji se najviše propisuju i koriste su  $\beta$ -laktamski antibiotici, prije svega penicilini. *Staphylococcus aureus* je veoma brzo, od uvođenja penicilina, počeo da pokazuje rezistenciju na njega. Oksacilin test (u novije vrijeme cefoksitin test) se koriste za određivanje sojeva sa smanjenom osjetljivošću, odnosno rezistencijom na  $\beta$ -laktamske antibiotike. U ispitivanju je utvrđeno da su 32 (31,37%) soja rezistentna na oksacilin. Sličan procenat izolovanih MRSA sojeva iz briseva rana je utvrđen u Indiji [4] i Pakistanu [5]. U istraživanjima provedenim u SAD sojevi MRSA su izolovani iz rana kod 9% vanbolničkih pacijenata [6], pa do 59% [7] i čak do 70% [8].

Dodatni problem predstavlja i to što su MRSA sojevi veoma rezistentni i na druge antibiotike, što otežava liječenje. U prikazanom ispitivanju MRSA sojevi su pokazali visok procenat rezistencije na gentamicin (84,37%), ciprofloksacin (84,37%), tetraciklin (78,12%) i eritromicin (68,75%). Nešto niži procenat rezistencije je utvrđen na klindamicin (50%) i rifampicin (50%). Znatno niži stepen rezistencije MRSA na gentamicin i tetracikline je uočen u drugim istraživanjima, u kojima se rezistencija na gentamicin kretala do 11% [9], odnosno do 17,6% [10], a rezistencija na tetracikline 35% [10] ili 40% [7]. Značajno je

primijetiti da je utvrđen značajno niži procenat rezistencije na makrolide u odnosu na druga ispitivanja, gdje se procenat rezistentnih MRSA sojeva kretao od 93% [9]. Fuzidinska kiselina, trimetoprim+sulfametoksazol i fosfomicin su pokazali veoma dobro djelovanje. Problem predstavlja činjenica da je u Republici Srpskoj fuzidinska kiselina dostupna samo u obliku masti, a fosfomicin nije uopšte registrovan [11]. Vankomicin je i dalje zadnji lijek za liječenje MRSA infekcija, jer su svi sojevi osjetljivi na ovaj antibiotik.

MSSA sojevi su pokazali izraženiju rezistenciju samo na gentamicin (18,57%) i tetraciklin (21,42%), vjerovatno kao posljedicu široke i prekomjerne upotrebe ovih antibiotika u praksi. Značajno je pomenuti dobru osjetljivost MSSA sojeva na rifampicin, trimetoprim+sulfametoksazol i klindamicin, pa bi se oni mogli u Republici Srpskoj koristiti kao lijekovi izbora kod osoba preosjetljivih na  $\beta$ -laktamske antibiotike. Takođe, poražavajuća je činjenica pojave rezistencije na hinolonske antibiotike i kod MRSA i MSSA, odnosno ciprofloksacin, jer bi ovi lijekovi trebalo da budu korišćeni samo u bolničkim ustanovama i samo za određene indikacije.

U svijetu postoje preporuke za empirijsko liječenje stafilokoknih rana. Neki istraživači preporučuju klindamicin [12], jer je efikasan u eradikaciji i stafilokoka i streptokoka, koji često zajedno inficiraju ranu. Drugi istraživači preporučuju tetracikline kao lijek izbora [13]. Zbog visokog procenta rezistencije MRSA sojeva na klindamicin, te značajne rezistencije i MRSA i MSSA sojeva na tetraciklin, u Republici Srpskoj ove se preporuke ne bi mogle doslovno slijediti. Treća preporuka bi bila trimetoprim+sulfometoksazol [7]. Na osnovu ispitivanja, lijek preporuke bi trebao biti trimetoprim+sulfometoksazol, koji je jeftin, pogodan za oralnu upotrebu i ne predstavlja antibiotik širokog spektra. Druga istraživanja su, takođe, potvrdila osjetljivost *Staphylococcus aureus* na ovaj antibiotik [10,14,15].

Vanbolničke rane ne bi trebalo da se liječe empirijski, nego da se antibiotici obavezno propisuju na osnovu antibiograma.

## Zaključci

Od izolovanih sojeva *Staphylococcus aureus*, 31% je rezistentno na  $\beta$ -laktamske antibiotike.

Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* sojevi pokazali su visok stepen rezistencije i na druge grupe antibiotika.

Najbolje djelovanje na *Staphylococcus aureus* pokazao je trimetoprim+sulfametoksazol.

Nije izolovan nijedan soj *Staphylococcus aureus* rezistentan na vankomicin.

## Literatura

- Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 562-73.
- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis*. 2001; 7: 178-82.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 1763-71.
- Tahnkiwale SS, Roy S, Jalgaonkar SV. Methicillin resistance among isolates of *Staphylococcus aureus*: antibiotic sensitivity pattern & phage typing. *Indian J Med Sci*. 2002; 56: 330-4.
- Bashir A, Mujahid TY, Jehan N. Antibiotic resistance profile: isolation and characterization of clinical isolates of staphylococci from patients with community-acquired skin infections. *Pak J Pharm Sci*. 2007; 20: 299-304.
- Gupta K, Macintyre A, Vanasse G, Dembry LM. Trends in prescribing beta-lactam antibiotics for treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 3930-4.
- Grayson ML. The treatment triangle for staphylococcal infections. *N Engl J Med*. 2006; 355: 724-7.
- No authors listed. Summaries for patients. Changing pattern of community-acquired skin and soft-tissue infection with antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 2006; 144: I11.
- David MZ, Crawford SE, Boyle-Vavra S, Hostetler MA, Kim DC, Daum RS. Contrasting pediatric and adult methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 631-7.
- Grisold AJ, Feierl G, Leitner E, Badura A, Masoud L, Wagner U, Wendelin I, Marth E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Austria: prevalence and clinical features. Abstract number: 1733\_1084. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, 31 Mar - 04 Apr 2007; Munich, Germany. Munich: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2007.
- Stanulović M. Lijekovi u prometu Republika Srpska 2000. Banja Luka: Ortomedics, 2000.
- Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27: 87-96.
- Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:3298-303.
- Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 40-5.
- Elston DM. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: management principles and selection of antibiotic therapy. *Dermatol Clin*. 2007; 25: 157-64.

**Summary.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) represents a big problem in the therapy due to simultaneous resistance to  $\beta$ -laktamske and great number of other antibiotics. MRSA is a very important cause of intrahospital infections and, in the past ten years, it is also more frequent in the outpatients. The aim of the work was to establish the incidence of MRSA isolates in the smears of the outpatients' wounds, as well as their sensitivity to antibiotics. It is important to establish also the sensitivity of methicillin -sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) to non- $\beta$ -lactam antibiotics as well as the justification for their empiric use in everyday's practice. In the Microbiology Laboratory of the Instituta for Public Health of the Republic of Srpska, from 1 June 2006 to 31 Decemembr 2007, there were 102 isolates of *Staphylococcus aureus* from the smears of the outpatients' wounds. Identification of isolates and sensitivity to antibiotics was done on the Vitek 2 Compact (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France) device, which is an automated system for a quick phenotype identification of bacteria and fungi and establishing the resistance to antibiotics. A hundred and two isolates of *Staphylococcus aureus* were from the smears of the outpatients' wounds, 25 in women (24.5%) and 77 in men (75.5%). The gretaest number of isolates (35; 34.31%) was from the patients between 46 and 60 years of age and from the patients over 60 years (47; 46.07%). Resistance to oxacillin, i.e. methicillin was found in 32 isolates (31.37%). MRSA isolates have shown a high degree of resistance to other antibiotics as well. The highest percentage of resistance was shown to gentamicin (84.37%), ciprofloksacin (84.37%), tetracycline (78.12%), erythromycin (68.75%), clindamycin (50%) and rifampicin (50%). MSSA isolates have shown a significant resistance to gentamicin (18.57%) and tetracycline (21.42%). Resistance to vancomycin was not established in any of the isolates. It was established that 31.37% of the MRSA isolates have shown a high degree of resistance to the other antibiotics too. The drug of choice for therpay of the wounds infected by *Staphylococcus aureus* should be sulfamethoxazole+ trimethoprim. Resistance to vancomycin was not established.

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

---

Aleksandra Šmitran, Miroslav Petković,

Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Banja Luka

\*Gordana Prostran Crnčević,

Mikrobiološka laboratorija, Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske, Banja Luka