

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü

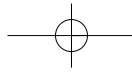
◆ Yrd. Doç. Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan

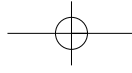
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi - Ankara

Stafilokoklar önemli infeksiyon etkenleri olarak 100 yıldan uzun bir süredir tıp dünyasını meşgul etmektedir. İlk olarak 1881 yılında İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından tanımlanan stafilokoklar o dönemde çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül infeksiyonlara neden olmaktadır. Alexander Fleming'in penisilini bulması ve 1940 yılında Forey ve Chain tarafından penisilinin büyük miktarlarda üretiminin başarılması ile stafilokokal infeksiyonların tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Ancak penisilinin yaygın klinik kullanıma girmesiyle birlikte penisilini parçalayan stafilokok suşları ortaya çıkmıştır. Penisilinaz üretimi ilk olarak 1940'da Abraham Chain tarafından *Escherchia coli*'de saptanmış, ilk penisilinaz üreten stafilokoklar ise 1944'de Kirby tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren stafilokoklarda penisilin direnci giderek artmış, 1950'li yıllarda penisilin'in yanı sıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi o dönemde kullanımda olan diğer antibiyotiklere de direnç gelişmiştir.

1960 yılında metisilin ve daha sonra da diğer penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle birlikte stafilokokal infeksiyonların tedavisinde 2. önemli aşama kaydedilmiştir. Ancak çok kısa bir süre içerisinde (1961) stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yıllardan itibaren de metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında multipl antibiyotik direnci problemi ortaya çıkmıştır. Direnç probleminin artmasıyla birlikte MRSA tüm dünyada nozokomiyal epidemilere yol açan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen epidemik *S. aureus* suşlarını diğerlerinden ayıran patojenik özellikler henüz tam olarak anlaşılammış, pandemilere neden olan metisiline duyarlı 80/81 *S. aureus* (MSSA) suşunun bile virulans belirleyicileri sap-





◆ Yeşim Çetinkaya Şardan

tanamamıştır. 80/81 MSSA suşu hastalarda ve hastane personeline primer cilt lezyonlarına neden olan bir patojenken metisiline dirençli suşlar genellikle fırsatçı bir patojen gibi hareket etmektedir. Bu nedenle çok sayıda hasta kolonize ya da infekte olana kadar MRSA problemi gözden kaçabilmekte ve iyi çalışan bir infeksiyon kontrol sistemi olmayan hastanelerde bu mikroorganizma kolaylıkla endemik hale gelebilmektedir.

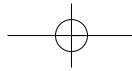
MRSA İnfeksiyonlarının Prevalansı

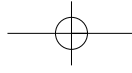
MRSA prevalansı hem coğrafi bölgeler arasında hem de aynı bölgede yer alan sağlık kuruluşları arasında değişkenlik gösterir.

EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalardaki infeksiyon prevalansını saptamak amacıyla planlanmış olan bir çalışmadır. Bu çalışmada 30 Nisan 1992'de çok sayıda Avrupa ülkesinde yoğun bakım ünitelerinde (toplam 1472 yoğun bakım ünitesi) yatmakta olan 10.000'den fazla hasta infeksiyon yönünden araştırılmıştır. Belirlenen günde taranan hastalarda infeksiyon olup olmadığını ve saptanan infeksiyonların ne kadarının yoğun bakımda kazanıldığını araştırmayı amaçlayan bu çalışmada tüm yoğun bakım hastalarının %45'inde infeksiyon olduğu ve bunların %21'ini yoğun bakım ünitesinde kazanılmış infeksiyonların oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm infeksiyonların 1/3'ünde etkenin *S. aureus* olduğu bulunmuştur (*Enterobacteriaceae* %40, *Pseudomonas aeruginosa* %29, *Enterococci* %12, koagülaz-negatif stafilokoklar %19). Dikkati çeken diğer bir nokta ise Avrupa genelinde tüm *S. aureus* infeksiyonlarının %60'ının MRSA suşlarına bağlı olması, ancak ülkeler arasında bu oran yönünden önemli farklılıklar gözlenmesidir (İtalya, Fransa ve Yunanistan'da tüm *S. aureus* suşlarının %80'i, Almanya'da %37'si, İsviçre, İngiltere'de %10'u).

Tablo 1. Avrupa'da nozokomiyal *S.aureus* suşlarında metisilin direnci

Ülke	MRSA (%)
İtalya	34,4
Fransa	33,6
İspanya	30,3
Belçika	25,1
Avusturya	21,6
Almanya	5,5
İsviçre	1,8
Hollanda	1,5
İsveç	0,3
Danimarka	0,1




Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü
Tablo 2. Avrupa'da yoğun bakım hastalarında MRSA dağılımı

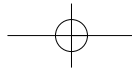
Ülke	S. aureus izolatları (toplam sayısı)	MRSA (%)
Avusturya	102	52,9
Hollanda	34	52,9
Fransa	229	46,3
İspanya	181	39,2
Belçika	80	27,5
Almanya	98	23,5
İsviçre	88	2,3
Hollanda	101	0,0
Toplam	911	32,5

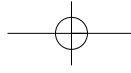
Avrupa'da tüm hastane infeksiyonlarına yönelik bir başka prevalans çalışmasında ise 10 ülkede toplam 43 laboratuvardan gönderilen birbirini izleyen ilk 200 S. aureus üremesi incelenmiş ve toplam 7.333 izolatın %12,8'inin metisiline dirençli olduğu, MRSA üremelerinin 1/3'ünün cerrahi servislerden, 1/3'ünün ise yoğun bakım ünitelerinden geldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da İtalya, Fransa, İspanya, Belçika ve Avusturya'da MRSA oranının yüksek, Almanya'da orta düzeyde, Danimarka, İsveç, Hollanda ve İsviçre'de çok düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yoğun bakım ünitelerinde gelişen infeksiyonlar ayrıca incelendiğinde MRSA oranlarının daha da arttığı (Tablo 2) ve Avrupa genelinde MRSA suşları arasında diğer antibiyotiklere (siprofloksasin, klindamisin, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampisin) direnç oranının da yüksek (Tablo 3) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3. Avrupa'da MRSA suşlarında diğer antibiyotiklere direnç

Ülke	Antibiyotiklere direnç oranı (%)				
	Rifampisin	Siprofloksasin	Klindamisin	Eritromisin	TMP-SMX*
Avusturya	17,1	82,9	30,1	65,0	67,5
Belçika	18,6	91,7	86,9	87,5	75,9
Fransa	54,4	96,0	81,1	83,3	67,2
Almanya	14,0	93,0	34,9	38,4	52,3
İtalya	57,9	83,8	32,2	44,6	53,7
Hollanda	44,4	55,5	44,4	55,5	66,6
İspanya	39,9	84,7	96,8	96,8	67,7
İsviçre	0,0	52,9	70,6	58,8	47,1

*Trimetoprim-sulfametoksazol



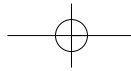


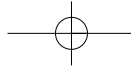
◆ Yeşim Çetinkaya Şardan

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) stafilokoklarda metisilin direnci yıllar içinde yavaş bir progresyon göstermiştir. *S. aureus* suşlarında 1970'li yılların ortalarında %3-5 olan metisilin direnci oranı 1990'lı yıllarda %18'e çıkmıştır. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından koordine edilen NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) çalışmasında 1970'li yılların başından itibaren ABD'de tüm hastanelerden epidemiyolojik veriler toplanmış ve nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin dağılımı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 1986-89 arasındaki dönemde en sık karşılaşılan nozokomiyal infeksiyon etkeni *Escherichia coli*'dir (%16, çoğunlukla üriner sistem infeksiyonu). *E. coli*'yi sırasıyla enterokoklar, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* izlemektedir (%9-12). *S. aureus* nozokomiyal yara infeksiyonlarında en sık saptanan etkindir. Bunu enterokoklar ve koagülaz negatif stafilokoklar izlemektedir. Ayrıca *S. aureus* nozokomiyal pnömoni ve bakteremi etkenleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve *Kandida* türlerinin önemi her geçen yıl giderek artmaktadır. Koagülaz negatif stafilokoklar arasında antibiyotiklere en dirençli olanı *Staphylococcus haemolyticus*'tur. *S. haemolyticus*'ta vancomycin direnci de bildirilmiştir. NNIS verilerine göre 1975-1991 arasında test edilen *S. aureus* suşlarının %11'i metisiline dirençlidir ve bu süre içinde metisilin direncinde 10 kat fazla artış olmuştur (1974'de %2,4-1991'de %29). MRSA oranındaki en belirgin artış büyük hastanelerde (>500 yatak) gözlenmiştir. 1991 verilerine göre küçük hastanelerde (< 200 yatak) *S. aureus* suşlarında metisilin direnci oranı %14,9, orta büyüklükteki hastanelerde (200-499) %20,3, büyük hastanelerde ise %38,3'dür. İngiltere, Belçika ve diğer Avrupa ülkelerinden bildirilen sonuçlar da benzer niteliktedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin hastanesinde 1994 verilerine göre metisiline direnç oranı koagülaz pozitif stafilokoklarda %32, koagülaz negatif stafilokoklarda %41'dir. Türkiye'deki çeşitli devlet ve üniversite hastanelerinde MRSA sıklığı ve stafilokoklarda değişik antibiyotiklere direnç oranları Tablo 4, 5, 6, 7 ve 8'de sunulmuştur.

Tablo 4. Değişik devlet hastanelerinde MRSA sıklığı

Araştırmacı	Yer	Kaynak	Sıklık (%)
Benzonana NA, ve ark.	Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul.	Türk Mik. Cem.Derg,1991	1.5
İnan N, ve ark.	SSK Buca Hastanesi, İzmir	İnfek. Derg. 1992	36
Doğancı L, ve ark.	Deniz Hastanesi, İskenderun	4. Ulusal İnf Hast Kong 1993, İzmir	9
Zarakolu P, ve ark.	Refik Saydam, Ankara	26.Türk Mik Kong 1994, Antalya	19.5
Karabiber N, ve ark.	Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara	Mik. Bül,1995	11.6




Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü
Tablo 5. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi MRSA sıklığı

Araştırmacı	Kaynak	Sıklık %
Ertuğrul N, ve ark.	3. Ulusal Ankem Kongresi, Ankara 1988	32
Özsan M, ve ark.	Mikrobiyoloji Bülteni 1989	28
Ertuğrul N, ve ark.	25. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Bursa 1992	23
Birengel S, ve ark.	İnfek. Derg. 1994	28
Arman D, ve ark.	7. Klimik Kongresi, Ürgüp, 1994	29
Çolak D, ve ark.	Antimik. Kem. Günleri, Antalya 1995	45

Tablo 6. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi MRSA sıklığı

Araştırmacı	Kaynak	Sıklık %
Akalın E, ve ark.	2. Ulusal Kemoterapi Kongresi, 1987	48*
Baykal M, ve ark.	3 Ulusal Ankem kongresi, Ankara 1988	20
Baykal M, ve ark.	Mikrobiyoloji Bülteni 1989	37*
Ünal S, ve ark.	5 Ulusal Ankem kongresi, Antalya 1990	37
Ankan S, ve ark.	5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İstanbul 1995	25

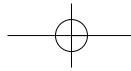
* Koagülaz (+) ve (-) beraber

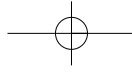
Tablo 7. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi MRSA sıklığı

Araştırmacı	Kaynak	Sıklık %
Töreci K, ve ark.	3. Ulusal Ankem kongresi, Ankara 1990	32
Gürler N, ve ark.	10. Ulusal Ankem kongresi, Antalya 1995	40

Tablo 8. Değişik Ünitelerde MRSA sıklığı

Araştırmacı	Yer	Kaynak	Sıklık (%)
Emektaş G, ve ark.	GATA-Ankara	5. Ulusal Ankem K, Antalya 1990	16
Leblebicioğlu H, ve ark.	19 Mayıs Üniversitesi, Samsun	25. Türk Mikrobiyoloji K, Bursa 1992	37
Kocabeyoğlu Ö, ve ark.	GATA - İstanbul	9. Ulusal Ankem K, Ürgüp 1994	38.6
Erkmen O, ve ark.	Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep	Antimik. Kem. Gün., Antalya 1995	34
Öztürk ve ark.	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul	10. Ulusal Ankem K, Antalya 1995	33



**◆ Yeşim Çetinkaya Şardan****Nazal S. aureus Taşıyıcılığı, Risk Faktörleri ve Sürveyans Çalışmaları**

Nazal S. aureus taşıyıcılığının prevalansı çalışılan popülasyona göre değişkenlik gösterir; yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon gibi birçok faktör tarafından etkilenir. Yenidoğanda %90'a varan nazal taşıyıcılık oranı ilk 2 yıl içinde %20'ye iner, 4-6 yaşından itibaren de erişkin oranına ulaşır. Erişkinlerde nazal S. aureus taşıyıcılığı için %10-50 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir. 3 tip nazal taşıyıcı bulunmaktadır:

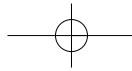
- Devamlı nazal S. aureus taşıyıcıları (%10-20)
- Aralıklı nazal S. aureus taşıyıcıları (%10-20)
- Hiç taşımayanlar (konakçı genetik faktörleri ya da bakteriyel interferans nedeniyle)

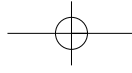
Hastaneye yatışı takiben 5-10 gün içinde hastaların %20-30'u o hastanede hakim olan suşu burunlarında taşımaya başlar. Antibiyotik kullanımı, hemodiyalize girme, diabetes mellitus, immün yetmezlik gibi durumlarda bu oran daha da artar.

Burada S. aureus kolonizasyonu oluşumunda ilk aşama bakteriyel adherensidir. İn vitro koşullarda nazal S. aureus taşıyıcılarında mikroorganizmanın nazal epitel hücrelerine afinitesinin taşıyıcı olmayanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fibronektin vücut sıvılarında ve mukozal yüzeylerde bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. S. aureus'un spesifik olarak fibronektine bağlanan bir protein komponenti vardır. Bu bağlanma protein A ve teikoik asitten bağımsızdır. Gram-negatif mikroorganizmalarda buna benzer bir protein ve fibronektine spesifik bağlanma olmadığı için bu mikroorganizmalar sıklıkla burun florasında yer almazlar. Lektinler, insan hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve spesifik olarak karbonhidratlara bağlanan glikoproteinlerdir. Lektinlerin bakteri yüzeyindeki polisakkaridlere bağlanarak adherensde rol oynadığı sanılmaktadır. HLA antijenlerinden DR3'ün nazal S. aureus taşıyıcılığına predispozisyon yarattığı, DR1, DR2 ve Bw35'in ise herhangi bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir.

Nazal S. aureus taşıyıcılığını etkileyen bazı bakteriyel faktörler de vardır. Deney koşullarında inokulum büyüklüğü ile nazal taşıyıcılık gelişme oranı arasında lineer bir ilişki olduğu gözlenmiştir. S. aureusun hücre duvarındaki teikoik asit adherensde önemli rol oynar. Burunun kalıcı florasındaki bakterilerle interferans nazal S. aureus taşıyıcılığının diğer önemli bir belirleyicisidir.

MRSA ile kolonizasyon ve infeksiyon için en önemli risk faktörleri yaş, altta yatan hastalıklar, nazal kolonizasyon ve yabancı cisimlerdir (kateter, trakeostomi, nazogastrik tüp). MRSA ile infekte olan hastaların çoğunda yatış süreleri uzun, antibiyotik kullanımı fazladır (Tablo 9) ve MSSA ile infekte olan hastalara oranla altta yatan hastalıkları daha ağırdır. Nozokomiyal MRSA infeksiyonlarının ve MRSA epidemilerinin yaklaşık 2/3'ü yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkmaktadır.

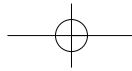


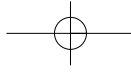

Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü
Tablo 9. Nozokomial S.aureus infeksiyonlarının yatış süresi ve antibiyotik kullanımı yönünden karşılaştırılması

Risk faktörü	MSSA infeksiyonu	MRSA infeksiyonu	p değeri
Yatış-ilk S.aureus üremesi arasında geçen süre			
Crossley ve ark.	27 gün	14 gün	<0.001
Boyce ve ark.	40 gün	15 gün	<0.002
S. aureus üremesi öncesinde 1 veya daha fazla antibiyotik kullanımı			
Crossley ve ark.	%81	%38	<0.001
S. aureus üremesi öncesinde 2 veya daha fazla antibiyotik kullanımı			
Crossley ve ark.	%50	%19	<0.001
Peacock ve ark.	%67	%27	0.03
S. aureus üremesi öncesinde kullanılan antibiyotik sayısı			
Boyce ve ark.	5,1	1,4	<0,001
İlk S. aureus üremesi öncesinde antibiyotik kullanma süresi			
Crossley ve ark.	22 gün	9 gün	<0,001

MRSA'un bir hastaneye girişini takiben eradikasyonu oldukça güçtür. Hastanelerde ve bakımevlerinde başlıca MRSA rezervuarını bu mikroorganizma ile kolonize ya da enfekte olan hastalar oluşturur. Bilinen en önemli yayılım mekanizması hastane personelinin ellerinde geçici süreyle MRSA taşınmasıdır. Çevresel MRSA kontaminasyonunun yoğun olduğu servislerde (yanık üniteleri, MRSA ile kolonize ya da enfekte ekzfoliyatif dermatitli hastaların bulunduğu servisler gibi) yatan hastalarda MRSA infeksiyonu ya da kolonizasyonu riski daha fazladır. MRSA ile kolonize veya enfekte olan ve sekresyonlarını kontrol edemeyen trakeostomili hastaların bulunduğu ortamlarda hava yoluyla yayılım mümkündür. Ayrıca MRSA ile kolonize sağlık personelinin kaynaklanan epidemiler de bildirilmiştir. Ancak sayılan bulaşma yollarından hiçbirisi (çevresel kontaminasyon, hava yoluyla yayılım, kolonize sağlık personeli) sağlık personelinin ellerinde geçici olarak MRSA taşınması kadar önemli değildir.

Pittsburg Veterans Affairs Tıp Merkezi'nde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 197 hasta nazal sürveyans kültürleri alınarak izlenmiştir. Bu süre içinde MRSA taşıyıcılarının %25'inde infeksiyon geliştiği, bu oranın MSSA taşıyıcılarında %4, taşıyıcı olmayanlarda ise %4,5 olduğu saptanmıştır. Tüm infeksiyonların %73'ü





◆ Yeşim Çetinkaya Şardan

MRSA taşıyıcılarında ortaya çıkmış ve rölatif infeksiyon riskindeki artış anlamlı bulunmuştur.

MRSA taşıyan hastaları saptamaya yönelik sürveyans metodları ile ilgili en önemli çalışmalardan biri 1982'de Thompson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada MRSA infeksiyonlarını saptamak ve kontrol altına almak amacıyla 3 değişik sürveyans yöntemi uygulanmıştır:

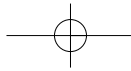
1. Klinik laboratuvar sürveyansı
2. Yüksek riskli hastaların aylık prospektif mikrobiyolojik sürveyansı
3. Daha önceye ait MRSA infeksiyonu ya da kolonizasyonu olan hastaların saptanması ve bu hastalar yeniden hastaneye yattığında kültür sonuçları belli olana kadar izolasyonları

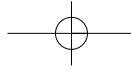
Bu 3 yaklaşımın her biriyle MRSA olgularının yaklaşık 1/3'ünü saptamak mümkün olmuştur. Sürveyans çalışmaları ve kontrol önlemlerinin kombine edilmesiyle MRSA infeksiyonlarının insidans ve prevalansında belirgin bir azalma sağlanabileceği saptanmıştır.

EMRSA infeksiyonlarında kullanılacak sürveyans yöntemleri, korunma ve kontrol önlemleri her sağlık kuruluşunda kaynaklar, hasta popülasyonu ve risk faktörleri göz önüne alınarak belirlenmelidir. Bir MRSA epidemisi saptandığı zaman tarama amacıyla alınacak kültürlerin MRSA ile kolonize olan tüm hastaları saptayabilmesi veyalancı pozitif sonuç vermemesi, diğer bir deyişle hem duyarlılığının hem de negatif prediktif değerinin (NPD) %100'e yakın olması gerekir (Tablo 10).

Tablo 10. Tarama kültürlerinin duyarlılığı ve NPD'leri

Kaynak, kültürün alındığı yer	Duyarlılık (%)	NPD (%)
Sanford ve ark.		
Burun + infekte yara	100	100
Burun	93	95
Kasık veya perine	39	69
Aksilla	25	64
Coello ve ark.		
Burun	78.5	95.3
Burun + boğaz	85.6	96.8
Burun + perine	93.4	98.5
Burun + boğaz + perine	98.3	99.6



**Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü**

MRSA epidemisi belirli bir üniteye MRSA kolonizasyonu ve/veya infeksiyonu oranında belirgin bir artış olması şeklinde tanımlanır. MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojik incelemesinin yapılabilmesi için ilk üremenin saptandığı tarih, kültürün alındığı yer, hastanın o sırada hangi serviste (oda numarası dahil) yattığı, hangi servisler ya da hastaneler arasında ne zaman transfer yapıldığı, diğer infekte veya kolonize hastalarla ilişkisi olup olmadığı, mikroorganizmanın diğer antibiyotiklere duyarlılığı, hastayla ilgilenen doktor ve hemşire ekibi ile ilgili ayrıntılı bilgiye ihtiyaç vardır.

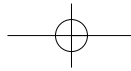
EMRSA İnfeksiyonlarının Kontrolü

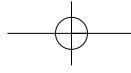
MRSA infeksiyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla alınacak önlemler her sağlık kuruluşunun kaynaklarına, hasta popülasyonuna ve o kuruluştaki MRSA prevalansına göre belirlenmelidir. Asıl hedef olan MRSA'un eradikasyonunu sağlamak mümkün olmadığı için aşağıda açıklanan önlemlerle hastane içi ve hastaneler arası MRSA yayılımının minimuma indirilmesi ve epidemilerin ortaya çıkışının önlenmesi amaçlanmaktadır. MRSA'un endemik nozokomiyal bir patojen olduğu yerlerde fazla iş yükü getirmeyen, rutin hastane prosedürlerini aksatmayan ve çok pahalı olmayan kontrol sistemlerinin geliştirilmesi gerekir.

İlk izolasyon sırasında herhangi bir MRSA suşunun epidemik olup olmadığını söylemek mümkün değildir. İngiltere'de MRSA suşlarının epidemik olup olmadığını belirlemek amacıyla kurulmuş bir stafilokok referans laboratuvarı vardır. Saptanan her suşun bu laboratuvara gönderilmesiyle daha ileri tiplendirme yapılabilmekte ve epidemik özellikleri hakkında bilgi alınabilmektedir.

EMRSA suşlarına karşı önlem alınmamasının getireceği ekonomik yükün infeksiyon kontrol önlemlerinin getirdiği yükten daha fazla olduğu konusunda görüş birliği vardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada MRSA bakteremisinin tedavisinin hasta başına 440 £'a MSSA bakteremisinin ise 60 £'a mal olduğu, aradaki farkın kullanılan antibiyotiklerin daha pahalı ve yatış süresinin daha uzun olmasına bağlı olduğu saptanmıştır. İngiltere'de 1986'da 5 haftalık bir EMRSA salgınının maliyetinin yaklaşık 13.000 £ olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde MRSA epidemilerinin görüldüğü hastanelerde hastaların yasal yollarla tazminat talebinde bulunması da önemli bir problemdir. Bu nedenle tüm hastanelerde MRSA'a karşı etkin infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmış olması gerekir.

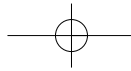
MRSA'un endemik olmadığı bir hastanede sınırlı bir alanda (örneğin bir serviste) 2 ya da daha fazla MRSA üremesinin saptanması durumunda acilen alınması gereken bazı önlemler vardır (esas olarak EMRSA suşları için geçerli). Özellikle riskli ünitelerde her MRSA üremesinin epidemik potansiyel taşıdığı düşünülerek yaklaşımda bulunulmalıdır. Avrupa ülkeleri ile ABD arasında EMRSA infeksiyonlarına yaklaşım açısından bazı farklılıklar bulunmakla birlikte temel prensipler birbirine benzerdir.

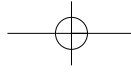


**◆ Yeşim Çetinkaya Şardan**

MRSA ile infekte veya kolonize bir hasta saptandığında yapılması gerekenler (Revised guidelines for the control of EMRSA, 1990:

- Bir serviste 2 hafta içinde 2 ya da daha fazla MRSA üremesi saptandığında alınması önerilen ilk önlem bu hastaların klinik durumları uygunsuzsa hemen taburcu edilmesidir.
- MRSA ile infekte ya da kolonize olan ve taburcu edilemeyen hastalar izole edilmeli, bu hastalardan ve aynı serviste yatan diğer hastalardan, servis personelinin tarama kültürleri alınmalıdır (burun, boğaz, perine, yara, cilt lezyonları, balgam, sondalı ise idrar örneği).
- Cerrahi servisler ve yoğun bakım üniteleri gibi kritik noktalarda her MRSA üremesini takiben tüm hastaların ve personelin taranması gerekir. Diğer yerlerde servisin ya da hastaların türüne ve hastane kaynaklarına göre modifikasyon yapılabilir. Hastaların uzun süre yattığı bir geriatri servisinde arka arkaya saptanan 2-3 MRSA üremesini takiben tarama çalışmalarına başlanması uygunken, yoğun bakım ünitelerinde her yeni MRSA olgusunun ardından tarama çalışmalarının başlatılması gerekir. MRSA probleminin endemik olduğu hastanelerde her yeni MRSA olgusunun ardından tarama yapılması uygun değildir.
- Tarama çalışmaları tüm medikal, paramedikal (fizyoterapi, flebotomi) ve domestik personeli kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi servislerde servise yeni hasta girişinin durdurulması, servisin kapatılması gerekebilir. İzolasyonda öncelik klinik infeksiyonu olan ya da çevreye fazla miktarda MRSA saçtığı düşünülen hastalara verilmelidir (örneğin eksfoliyatif dermatit).
- MRSA probleminin saptandığı serviste hijyenik önlemlerin artırılması gerekir (tüm personelin el dezenkesiyonunda antiseptik deterjan ya da %70'lik alkol kullanılması ve eğitim). Bu servislerdeki tüm hastaların yıkılırken antiseptik deterjan ve şampuan kullanmaları önerilir.
- MRSA problemi olan bir hastaneden gelen tüm hastalar öncelikle bir izolasyon odasına ya da ünitesine yerleştirilmeli ve yukarıda belirtilen tarama kültürleri alınmalıdır.
- Avustralya, Yunanistan, İtalya, Almanya, Avusturya, Fransa, Güney Afrika, İtalya, Orta ve Uzak Doğu'daki birçok ülkede MRSA probleminin ciddi boyutlara ulaşmış olması nedeniyle ülke dışından gelen tüm hastalar başlangıçta MRSA yönünden taranmalıdır.
- MRSA ile infekte ya da kolonize olan tüm hastalar kaydedilmelidir. Kayıtların özel bir şekilde işaretlenmesi daha sonraki yatışlarda hemen farkedilmesi açısından önem taşır. Diğer bir yöntem de bu hastalara MRSA pozitif olduklarını gösteren kartlar verilmesidir.





Hastalar Arası MRSA Transferinin Önlenmesi

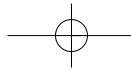
- *Hasta izolasyonu:* MRSA ile infekte ya da kolonize olduğu saptanan tüm hastaların izole edilmesi gerekir. Standard izolasyon önlemleri yürürlüğe konulmalıdır. İzolasyon ünitesinin devamlı bakım olanaklarına sahip olması, her odada tuvalet ve havalandırma sisteminin bulunması tercih edilir. Odaların kapısı kapalı tutulmalıdır. İzolasyon ünitesi oluşturulması mümkün değilse bu hastalar için ayrı odalar oluşturulabilir (problemin boyutu büyükse yetersiz kalabilir). Birkaç hastanın birarada saptandığı durumlarda bu hastaları ufak bir serviste toplama ve bunlarla ilgilenen personeli ayırma yoluna da gidilebilir. İzolasyon öncesinde hastaya bunun nedeni açıklanmalıdır.
- *Personelle yayılımın önlenmesi:* İzolasyon odasına ya da ünitesine giriş çıkışları sorumlu hemşirenin denetiminde olmalıdır. Giriş öncesi personelin bilgilendirilmesi faydalı olabilir. Hastayla veya hastanın yakın çevresiyle temas öncesinde ve sonrasında eller antiseptik bir deterjanla yıkanmalı ya da alkol uygulanmalıdır. Kontamine giysilerle ve çamaşırlarla temas sırasında eldiven giyilmelidir. Bazı özel durumlar dışında maske takılmasına gerek yoktur (balgam aspirasyonu, göğüs fizyoterapisi, eksfoliyatif cilt hastalıkları gibi). Hastayla veya yakın çevresiyle temas sırasında önlük giyilmelidir (ziyaretçiler için de geçerli). Çöp ve çamaşırların hastane idaresine infekte materyal olarak bildirilmesi ve bu hastaların bulunduğu odaların fenolik dezenfektanlarla temizlenmesi gerekir. İzole edilen hastaların çamaşırları ve diğer giysileri hergün banyo sonrası, yatak çarşafı ve havlular ise en az haftada 2 kez değiştirilmelidir.

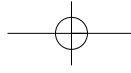
Taşıyıcıların Tedavisi

MRSA taşıyıcılarına tedavi verilmesinin başlıca 2 amacı vardır: herhangi bir sağlık kuruluşunda gelişen MRSA epidemisini kontrol altına almak, tekrarlayan MRSA enfeksiyonu gelişen taşıyıcılarda enfeksiyon gelişimini önlemek. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve direnç gelişimi nedeniyle tedavi edilmesi gereken MRSA taşıyıcılarının belirlenmesi büyük önem taşır. MRSA kolonizasyonunun endemik olduğu bir hastanede taşıyıcıları tedavi endikasyonu yoktur.

Burun dışında kalan diğer bölgelerde eradikasyon sağlamak güçtür. Mikroorganizma topikal antibiyotiklere dirençli olabilir ve antiseptikler her zaman etkili değildir. Fusidik asit, gentamicin gibi sistemik olarak da kullanılan antibiyotiklerin topikal uygulamasından kaçınmak gerekir (direnç gelişimi nedeniyle).

Yeni bir topikal ajan olan mupirosinin (pseudomonic acid) MRSA üzerindeki etkinliği iyidir. Nazal taşıyıcılığın en etkili tedavisi mupirosinin parafin baz (Bactroban nasal) içindeki formunun burun deliklerine günde 3 kez 5 gün süreyle uygulanmasıdır. %1'lik klorheksidin + naseptin krem (%0.1 klorheksidin + %0.5 neomisin) bu-





◆ Yeşim Çetinkaya Şardan

Tablo 11. Nazal MRSA taşıyıcılığının tedavisi

Topikal tedavi

- Mupirosin
- Basitrasin

Oral tedavi

- TMP-SMX
- Siprofloksasin
- Minosiklin
- Novobiosin
- Rifampisin

Topikal + oral tedavi

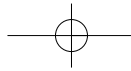
runda taşınan mikroorganizma sayısını azaltabilir, ancak eradikasyonda mupirosin kadar başarılı değildir. Mupirosine dirençli suşlarda kullanımı gerekebilir. Nazal MRSA taşıyıcılığı için tedavi seçenekleri Tablo 11’de özetlenmiştir.

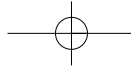
Vücudun ve saçların yıkanması sırasında antiseptik deterjanların kullanılmasıyla ciltteki stafilokok yükü azaltılabilir. MRSA ile infekte ya da kolonize olduğu saptanan tüm hastaların 1 hafta süreyle her gün antiseptik deterjanlarla banyo yapmaları gerekir. Klorheksidin, povidone-iodine, triclosan deterjan solüsyonları ve heksaklorofen tozu stafilokoklara karşı aktiftir. Epidemik suşların klorheksidine daha dirençli oldukları bildirilmişse de bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir. Savlon gibi konsantreler cilt kolonizasyonunu azaltmada antiseptik deterjanların cilde direkt uygulanmasına oranla daha az etkilidir (banyo suyundaki stafilokokları öldürebilir). Saçların da haftada 2 kez antiseptik bir deterjanla yıkanması gerekir. Dermatitli hastalarda antiseptik deterjanların dikkatli kullanılması, irritasyon gelişmesi halinde kesilmesi önerilir.

Mupirosinin polietilen glolik baz içindeki formu ekzema, dekübit ülserleri gibi lezyonlardaki stafilokokların eradikasyonunda başarılıdır. Ancak yanık ve geniş açık yaralarda kullanılmamalıdır. Parafin baz içindeki formu yanık ve geniş açık yaralarda da kullanılabilir. Yoğun ya da uygunsuz mupirosin kullanımı nedeniyle son yıllarda S. aureus suşlarının mupirosine duyarlılığının azaldığı bildirilmektedir. Mupirosinin sık kullanıldığı veya klinik cevabın yetersiz olduğu durumlarda duyarlılık testi uygulanmalıdır.

Heksaklorofen tozu kolonizasyon saptanan durumlarda aksilla ve inguinal bölgeye uygulanabilir. Ancak açık lezyonlarda kullanılmamalı, çocuklarda ise dikkatle kullanılmalıdır.

Topikal nazal uygulamalar genellikle boğaz veya balgamdaki kolonizasyonun temizlenmesinde etkili değildir. Bu durumda izolasyon önlemlerinin uygulanması ve er-



**Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü**

ken taburculuk önemlidir. Bu hastalarda kısa süreli rifampin (5 gün) tedavisi de denebilir. Direnç gelişimini önlemek için rifampinin başka ajanlarla kombine edilmesi önerilir. Siprofloksasinin taşıyıcılık tedavisinde tek başına etkili olmadığı, ancak kombinasyon tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Teikoplanin aktivitesi vankomisine benzeyen yeni bir glikopeptiddir. Vankomisine oranla daha az toksiktir ve kullanımı daha kolaydır (günde tek doz intramusküler). Ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisinin yerini alıp alamayacağı henüz açıklık kazanmamıştır. Ayrıca koagülaz negatif stafilokoklarda teikoplanin direnci bildirilmiştir.

Takip Kültürleri

Burun, perine, cilt lezyonları ve başlangıçta kolonize olduğu bilinen diğer bölgelerden haftada bir kültür alınmalıdır. Arka arkaya 3 kültür negatif bulunduğu eradikasyonun sağlandığı sonucuna varılır. Daha sık aralıklarla kültür alınması "cost effective" değildir. Arka arkaya 3 negatif kültür sonucu alındığında antiseptik deterjanlarla yıkamaya son verilip hasta eski servisine gönderilebilir. Hasta taburcu olana kadar ya da 4 hafta süreyle tarama kültürleri haftada bir tekrarlanır. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda tedavi süresince kültürler tekrarlanmalıdır (antibiyotik kullanımı MRSA'un yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir)

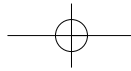
Kolonize ya da İnfekte Hastaların Transferi

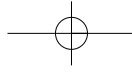
Hastaların diğer servislere transferi minimum düzeyde tutulmalı ve dikkatle izlenmelidir. Başka bir servise transfer sırasında hastaların vücutları ve saçları antiseptik bir deterjanla yıkanmalı, temiz giysiler verilmeli ve yatak çarşafı değiştirilmelidir. Mevcut lezyonların üzeri kapatılmalı, hastayla beraber giden kişiler önlük giymelidir. Transport için kullanılan sedye ya da sandalye işlem sonrasında antiseptik deterjanla ya da alkolle silinmelidir.

Hastanın başka bir departmana gitmesi gerektiğinde önceden haber verilmeli, departmanda mümkün olduğu kadar kısa süre kalınmalı ve mesai saatlerinin sonu tercih edilmelidir.

Cerrahi girişimler öncesinde MRSA eradikasyonu amaçlanır. İnfekte veya kolonize hastalara cerrahi ya da invaziv girişimler sırasında profilaktik vankomisin verilmesi ve mevcut lezyonların operasyon sırasında kapalı tutulması, lezyonların çevresine %70 alkol uygulanması önerilir.

Taburculuk sonrasında hastadan sorumlu pratisyen hekim (ya da bakımevi) bilgilendirilmeli, dekontaminasyon protokolünün bir kopyası gönderilmelidir. Taşıyıcılık uzun süre devam edebilir veya tedavi edilmiş hastalarda yeniden ortaya çıkabilir.



**◆ Yeşim Çetinkaya Şardan**

Hastalar hastane dışında sağlıklı kişiler ve ev halkı için risk yaratmadıkları konusunda bilgilendirilmelidir. MRSA taşıyıcılığı bakımevlerine transferi engelleyecek bir kontrendikasyon değildir.

Personel

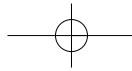
MRSA'un sağlıklı personel ve bunların aileleri için risk oluşturduğunu gösteren bir veri yoktur. Taşıyıcı olan sağlık personeli hasta bakımıyla ilgilenen başka kişilerle yakın temas halindeyse (aynı evi paylaşma) bu kişilerin de taranması gerekir.

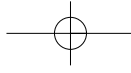
Yalnızca nazal taşıyıcı olan personelin mupirosin tedavisi alırken çalışmasına izin verilir (mupirosin genellikle 24 saat içinde eradikasyon sağlar). Yoğun bakım ünitesinde çalışanlar kısa süre görevden uzaklaştırılabilir. Diğer bölgelerde de kolonize olan personel eradikasyon sağlanana kadar görevden uzaklaştırılır (5 gün antiseptik solüsyonlarla banyo + mupirosin; ardından tüm kültürlerin tekrarı, kültürler negatifse yıkama ve mupirosin kesilir, kültürler 2 günde bir tekrarlanır ve 3 negatif sonuç sonrasında işe dönebilir. 5 gün sonunda kültürler pozitifse yıkama ve mupirosine 4 gün daha devam edilip aynı prosedür tekrarlanır).

MRSA problemi olan servislere ajanslar bağlı geçici elemanların çalıştırılmaması önerilir.

Diğer Yaklaşımlar

Avrupa ülkelerinde EMRSA infeksiyonlarının kontrolü amacıyla genellikle yukarıda özetlenen standard yöntemler kullanılır. Her ülkede MRSA prevalansına göre bu yöntemlerde bazı modifikasyonlar yapılabilir. Örneğin MRSA prevalansının çok düşük olduğu Hollanda'da çok sıkı bir kontrol programı uygulanmaktadır. Hollanda'da ilk MRSA epidemisi 1982 yılında Rotterdam'da büyük bir hastanede ortaya çıkmış, yaklaşık 100 hastayı etkilemiştir. 1984-1986 arasında daha küçük çaplı 4 MRSA epidemisi daha bildirilmiş ve bunu takiben yoğun bir kontrol programı başlatılmıştır. Ülke çapında tüm MRSA üremeleri toplanmış ve incelenmiş, sonuç olarak MRSA suşlarının %60-80'inin ülke dışından geldiği saptanmıştır. Bu nedenle ülke dışından gelen tüm hastalar tarama kültür sonuçları belli oluncaya kadar tek kişilik odalarda izole edilmesine başlanmıştır. Ayrıca MRSA taşıdığı bilinen tüm hastalar (infekte olsun veya olmasın) izole edilmekte, bu hastalarla ilgilenen personel ve MRSA taşıdığı saptanan bir hastayla aynı serviste yatan tüm hastalar da taranmaktadır. Tüm taşıyıcılara (hasta ya da personel) mupirosin tedavisi verilmektedir (günde 3 kez, 5 gün süreyle). Ülke çapında uygulanan bu önlemler sayesinde nadiren ortaya çıkan küçük MRSA epidemileri hızla kontrol altına alınabilmekte ve MRSA'un endemik hale gelmesi engellenmektedir.



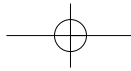
**Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü**

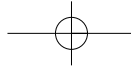
Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise EMRSA infeksiyonlarının kontrolü için önerilen standard bir sistem yoktur. MRSA ile infekte ya da kolonize hastalar için infeksiyon veya kolonizasyon bölgesine ve nozokomiyal yayılım ihtimaline göre "strict isolation" veya "contact isolation" uygulanır. "Contact isolation"da temel prensipler MRSA ile kolonize veya infekte olan hastaların ayrı odalarda izlenmesi, infekte materyalle temas sırasında eldiven giyilmesi, hastayla yakın temas gerektiren ya da sekresyonların sıçraması ihtimali bulunan durumlarda (bronkoskopi, yara irri-gasyonu, trakeotomi bakımı gibi) maske takılmasıdır. "Strict isolation"da ise infekte veya kolonize hastaların ayrı odalarda izlenmesine ek olarak bu odalara giren herkesin eldiven, maske ve önlük kullanması gerekir. Yapılan çalışmalar "contact isolation" yönteminin MRSA infeksiyonlarının kontrolünde "strict isolation" kadar etkili olduğunu göstermiştir. "Contact isolation" daha ucuz olması, sağlık personeli ve hasta uyumunun daha iyi olması gibi nedenlerle de tercih edilmektedir. "Strict isolation" yalnızca MRSA ile sekonder olarak kolonize ya da infekte olmuş yaygın dermatitis veya yanık durumlarında ve MRSA'a bağlı olarak gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarında önerilir. MRSA ile kolonize veya infekte olan her hastanın ayrı bir odada izlenmesinin mümkün olmadığı durumlarda bu hastaların hastanenin ayrı bir bölümünde toplanması ve diğer hastalardan fiziksel olarak ayrılması yoluna da başvurulabilir (cohorting).

Deneysel olarak sağlık personelinin ellerine inoküle edilen MRSA'un 3 saatten uzun bir süre yaşayabildiği, ellerin su ve sabunla yıkanmasıyla tamamen temizlenebildiği gösterilmiştir (23). Bu nedenle el yıkama ve yara bakımı ile ilgili diğer genel önlemlere uyulması MRSA infeksiyonlarının yayılımının önlenmesinde büyük önem taşır. Her türlü yara (infekte ya da kolonize olup olmadığına bakılmaksızın) ile ilgilenirken alınması gereken önlemler şunlardır:

- Yara bakımı sırasında (tüm cerrahi yaralar, dekübit ülserleri, trakeotomiler, diabetik ayak, vb için geçerli) tek kullanımlık (disposable) eldiven giyilmeli ve bir hastadan diğerine geçerken eldiven değiştirilmelidir. Aksi takdirde eldiven yalnızca mikroorganizmaların sağlık personeline geçişini önler. Ancak hastadan hastaya kolaylıkla taşınabilir.
- Akıntılı yaralarla temas sırasında veya giysilere yaradan sıvı sıçraması ihtimali olan durumlarda önlük giyilmelidir.
- Yara bakımı tamamlandıktan sonra eller yıkanmalıdır.
- Pansuman için kullanılan malzemeler hastadan hastaya transfer edilmemeli, "disposable" malzeme tercih edilmeli, bu mümkün değilse her hasta için ayrı bir malzeme seti kullanılmalı ve kullanım sonrasında sterilize edilmelidir.

Hastane personelinin eğitimi her infeksiyon kontrol programının temelini oluşturur. Programın başarılı olmasını sağlamak için tüm personele sorunun ne olduğu ve boyutu, yayılma yolları, izolasyon prosedürleri, yara bakımı ile ilgili genel önlemler hakkında bilgi verilmelidir.





◆ Yeşim Çetinkaya Şardan

Tablo 12. ABD'de 1990 yılında uygulamaya konulan bir MRSA kontrol programının sonuçları

MRSA'lu hastalar	1990	1991	1992
Ortalama yatış süresi (gün)	30,1	20,5	19,5*
Yeniden yatış oranı (%)	8,7	6,2	2,7*
Beklenen harcama (milyon \$)	1,6	2,5	3
Gerçek harcama (milyon \$)	1,6	1,7	1
Harcamadaki yıllık azalma (milyon \$)	-	0,8	1,1
Toplam kazanç (milyon \$)**	-	-	1,9

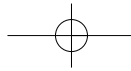
*p<0,005

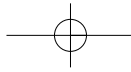
**1991 ve 1992 toplamı

İspanya'da 350 yataklı bir hastanede bir MRSA epidemisini takiben başlatılan kontrol programı sonucunda yoğun bakım ünitesinde 8,2/1000 hasta günü olan MRSA enfeksiyonu oranının 0,7/1000 hasta günü'ne indiği ve MRSA enfeksiyonuna bağlı beklenen mortalite oranında %85 azalma olduğu bildirilmiştir. ABD'de 823 yataklı bir hastanede uygulamaya konulan kontrol programı sonucunda MRSA'lu hastaların (enfekte veya kolonize) ortalama yatış sürelerinde kısalma, yeniden yatış oranında ve hastane masraflarında azalma (2 yıl sonunda yaklaşık 1.9 milyon \$) sağlanmıştır (Tablo 12).

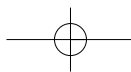
Kaynaklar

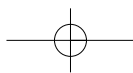
1. Baird D, Coia J. Mupirocin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 1987;2:387-88.
2. Boyce JM, Landry M, Deetz TR, Dupont HL. Epidemic studies of an outbreak of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Infect Control 1981;2:110-6.
3. Boyce JM, White RL, Causey WA, Lockwood WR. Burn units as a source of methicillin-Staphylococcus aureus infections. JAMA 1983;249:2803-7.
4. Bradley SF. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Clin Geriatr Med 1992;8:853-68.
5. Branger C, Goulet P. Esterase electrophoretic polymorphism of methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. J Med Microbiol 1987;24:275-81.
6. Casewell MW, Hill RLR. In-vitro activity of mupirocin (pseudomonic acid) against clinical isolates of Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1985;15:523-31.
7. Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: methicillin resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1986;18(Suppl A):1-12.
8. Cheng AF, French G. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in Hong Kong. J Hosp Infect 1988;12:91-102.
9. Cookson B. Aspects of epidemiology of MRSA in Europe. J Chemother 1995;Suppl 3:93-98.
10. Cookson BD, Peters B, Webster M, Phillips I, Rahman M, Noble W. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 1989;27:1471-76.
11. Cookson BD, Phillips I. Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1988;24:57-65.



**Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü** ◆

12. Cookson BD, Phillips I. The efficacy of mupirocin in eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of the 16th International Congress of Chemotherapy. Eds Rubenstein E, Adam D. Pub Lewin-Epstein Ltd, Israel. 1989;p677.1-677.2.
13. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *J Infect Dis* 1979;139:273-9.
14. Crossley, Lanesman B, Zaske D. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *J Infect Dis* 1979;139:280-7.
15. Doebbeling BN, Reagan DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment: a prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Arch Intern Med* 1994;154:1505-11.
16. Faville RJJr, Zaske DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabath LD, Quie PG. *Staphylococcus aureus* endocarditis: combined therapy with vancomycin and rifampicin. *J Am Med Assoc* 1978;240:1963-65.
17. Foldes M, Munro R, Sorrell TC, Shanker S, Toohey M. In vitro effects of vancomycin, rifampicin and fusidic acid, alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1983;11:21-26.
18. Goldblum SE, Ulrich JA, Goldman RS, Reed WP. Nasal and cutaneous flora among haemodialysis patients and personnel: quantitative characterization and pattern of staphylococcal carriage. *Am J Kidney Dis*. 1982;2:281-86.
19. Hershov RC, Kayr 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;13:587-93.
20. Hill RLR, Ducworth GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:377-84.
21. Jewell M. Cost-containment using an outcome-based best practice model for the management of MRSA. *J Chemother* 1994;6(Suppl 2):35-39.
22. Kerr S, Kerr GE, Mackintosh CA, Marples RR. A survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* affecting patients in England and Wales. *J Hosp Infect* 1990;16:35-48.
23. Lacey RW, Grinstead J. Genetic analysis of methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*: evidence for their evolution from a single clone. *J Med Microbiol* 1973;6:511-26.
24. Marples RR, Reith S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992;2:R25-29.
25. Mehtar S, Drabu YJ, Mayet F. Expenses incurred during a 5-week epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak. *J Hosp Infect* 1989;13:199-203.
26. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization in a long-term-care facility. *Ann Intern Med* 1991;114:107-12.
27. Mulligan ME, Arbeit RD. Epidemiologic and clinical utility of typing systems for differentiating among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:20-28.
28. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-28.
29. Ogston A. Report upon microorganisms in surgical diseases. *Br Med J* 1881;i:369-75.
30. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-86.
31. Peacock JE JR, Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93:526-32.



**◆ Yeşim Çetinkaya Şardan**

32. Reagan DR, Doebbling BN, Pfaller MA et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-6.
33. Report of a combined working party of the Hospital Infection Society and British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1990;16:351-77.
34. Ribner BS, Landry MN, Gholson GL. Strict versus modified isolaton for prevention of nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control* 1986;7:317-20.
35. Rutala WA, Katz EBS, Sherertz RJ, Sarubbi FA. Environmental study of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic in a burn unit. *J Clin Microbiol* 1983;18:683-8.
36. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91:72S-75S.
37. Stamm AM, Long MN, Belcher B. Higher overall nosocomial infection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 1993;21:70-74.
38. Struelens MJ, Mertens R. National survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals: detection methods, prevalence trends and infection control measures. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:56-63.
39. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:309-17.
40. Thornsberry C. Epidemiology of staphylococcal infections - a USA perspective. *J Chemother* 1994;6(Suppl 2):61-65.
41. Tuazon CU, Lin MYC, Sheagren JN. In-vitro activity of rifampin alone and in combination with nafcillin and vancomycin against pathogenic strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13:759-61.
42. Valls V, Gomez-Herruz P, Gonzales-Palacios R, Cuadros JA, Romanyk JP, Ena J. Long-term efficacy of a program to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1994;13:90-95.
43. Vandenbrouke-Grauls C. Epidemiology of staphylococcal infections - a European perspective. *J Chemother* 1994;6(Suppl 2):67-70.
44. Vincent JL. The EPIC Study: a European study of ICU infections. Presentation at the 13th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, 24 March 1993.
45. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braney I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:50-55.
46. Ward TT, Winn RE, Harstein AI, Sewell DL. Observations relating to an interhospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of antimicrobial therapy in infection control. *Infect Control* 1981;2:453-9.
47. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990's and effective control measures. *Am J Med* 1991;91:221S-227S.

