

HASTA REFAKATÇİLERİNİN VE ZİYARETÇİLERİNİN EL VE BURUNLARINDA METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞININ ARAŞTIRILMASI *

A.Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

Background and Design.- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), is a major nosocomial pathogen. Regarding to recent reports, strains of MRSA, which had been largely confined to hospitals and long-term care facilities, are also emerging in the community. Several studies of S.aureus carriage has been performed among different groups of health care workers or among healthy individuals. However, other close relatives of the patients may act as a reservoir in S.aureus transmission to others. In this study, we investigated the hand and nasal carriage of methicillin-resistant S.aureus among patients' accomplices and visitors to determine the role in the epidemiology of infection. The study group is apparently healthy non hospital workers who have temporarily been in the hospital somehow in relation with patients at risk.

Results.- Hand and nose cultures of 140 individuals were performed. S.aureus were found in 30 (21.4%) of nose and 19 (13.6%) of hand samples. Nasal carriage was found in 30 (30/140; 21.4%) and hand carriage was found in 19 (19/140; 13.6%) of these 140 subjects.

Eight (16.3%) of the totally (30+19) 49 strains were found resistant to methicillin in disk diffusion method. Three of the 8 MRSA strains isolated from 140 individuals was obtained from nose and 5 of them was obtained from hands. Therefore, MRSA nasal carriage rate was determined as 2.1% (3/140) and hand carriage rate was defined as 3.6 % (5/140).

Conclusion.- The percentage of MRSA nasal and hand carriage among patients' accomplices and visitors may be epidemically significant in spreading of MRSA both among hospitalized patients and in community.

Kantarcioğlu AS, Yücel A. Investigation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus hand and nasal carriage among patients' accomplices and visitors. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 97-103.

Nozokomiyal infeksiyonlar günümüzde önemli bir sorun oluşturmakta; *S.aureus* ile oluşan hem hastane dışı hem de hastanede gelişen infeksiyonlar, etkenin antibiyotiklere kısa sürede direnç geliştirebilmesi sebebiyle öncelikli bir önem taşımaktadır.

S.aureus infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorunun penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan metisilin direnci olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmektedir.¹⁻⁴ Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer tüm betalaktam antibiyotiklere dirençlidirler. Ayrıca MRSA kökenlerinin beta-laktam antibiyotikler dışında, ekseri makrolidler, klindamisin, kloramfenikol ve aminoglikozidlere

ve antiseptik maddelere de dirençli olabildikleri gösterilmiştir.^{5,6} Tedavide kullanılabilecek antibiyotik sayısının kısıtlılığı sebebiyle MRSA infeksiyonları önemli bir sorun oluşturmakta ve bu infeksiyonların önemi de giderek artmaktadır.

Bu kökenlerin yayılmasında hastane personelinin el ve burun taşıyıcılığının rezervuar rolü üzerinde durulmaktadır. MRSA kolonize olmuş hastaların eşyaları ve odalarının da potansiyel kontaminasyon sebebiyle nozokomiyal infeksiyonda rol oynayabileceği öne sürülmektedir.⁶ Hastane birimlerinde nozokomiyal patojenlerin geçişini azaltmak için hastane çalışanlarında uygun el hijyeninin sağlanmasının gerekliliği vurgulanmaktadır.⁷

* **Anahtar Kelimeler:** Staphylococcus aureus, metisilin direnci, MRSA taşıyıcılığı, hasta refakatçileri, hasta ziyaretçileri; **Key Words:** Staphylococcus aureus, methicillin-resistance, MRSA carriage, patient's accomplices, visitors; **Alındığı Tarih:** 20 Temmuz 2001; Dr. A.Serda Kantarcioğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Ayhan Yücel, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.cff.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s2/022a4.pdf>

S.aureus ve MRSA yönünden hastalar, doktorlar, laborantlar, hemşireler, hastabakıcılar, hastane idari personeli ve diğer çalışanlar gibi çeşitli grupların taşıyıcılığı araştırılmıştır.⁸⁻¹¹ Ancak; hastanede çalışmayan, hastaya refakat veya ziyaret sebebiyle geçici olarak hastanede bulunan, sağlam görünümlü ve hastayla ilişkisi olan kişilerin taşıyıcılığı bu çalışmada ele alınmıştır. Çalışmamızda risk grubundaki hatsaların bulunduğu birimlerde hasta ile yakın temasta olan sağlam görünümlü, hastanede çalışan yakını olmayan ve son üç yıl içinde antibiyotik tedavisi almamış kimselerden ayrılan *S.aureus* kökenleri metisiline direnç yönünden de incelenmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma grubu; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin yoğun bakım ve cerrahi birimlerinde yatan hastalara refakat eden (n=62) veya ziyarete gelen (n=78) sağlam görünümlü, hastanede çalışan yakını olmayan ve son üç yıl içinde antibiyotik tedavisi almamış kişilerden oluşturuldu. Çalışmaya alınanların 76'sı kadın, 64'ü erkekti (yaş aralığı 19-73, ortalama yaş 46). Toplam 140 kişinin herbirinden 140 burun ve 140 el örneği alındı. Burun sürüntü örnekleri burun ön deliklerinden ve el örnekleri avuç içleri ve parmak uçlarından olmak üzere steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyon ile alındı.

Örnekler %5 koyun kanlı agar ve %7.5 tuzlu mannitolü (Chapman) besiyerine ekildi. Kanlı agar 37°C'de 18-24 saat, Chapman besiyeri 37°C'de 72 saat tutuldu. Bu besiyerlerinde kuşku üreme olması durumlarında beta-hemoliz, mannitole etki, lamda kümeleyici faktör ve tüpte koagülaz deneyi yapılarak *S. aureus* kökenleri tanımlandı.¹²

Oksasilin direnci NCCLS önerilerine göre disk-difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi. 0.5 McFarland bulanıklık standardına uygun (10⁸ bakteri/ml) olarak steril serum fizyolojik içinde kökenlerden süspansiyonlar hazırlanıp %4 NaCl içeren Muller Hinton agar (Oxoid) besiyerine ekildi. 1 µg oksasilin (Oxoid) diski konularak 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 11 mm'nin altında zon çapı oluşturanlar dirençli kabul edildi. Kontrol kökeni olarak liyofilize halde sağladığımız ve oksasilin için inhibisyon zon çapları bilinen *S.aureus* ATCC 25923 (29213) standart kökeni kullanıldı.¹³ İnhibisyon zon çapı ≥13 mm olanlar duyarlı, 11-12 mm

olanlar sınırdaki dirençli, <11 mm olanlar dirençli olarak değerlendirildi.¹⁴

BULGULAR

Toplam 140 kişinin burun örneklerinin 30 (%21.4)'undan ve el örneklerinin 19 (%13.6)'undan *S.aureus* ayrıldı. Böylece çalışma grubunu oluşturan 140 kişiden 30'unda (30/140) burunda *S.aureus* taşıyıcılığı (%21.4) ve bu 140 kişiden 19'unda (19/140) ellerde (%13.6) *S.aureus* taşıyıcılığının bulunduğu belirlenmiştir.

Disk difüzyon yöntemi ile (30+19) toplam 49 *S.aureus* kökeninin 8 (%16.3)'i metisiline dirençli bulundu. Ölçülen zon çapları 5 kökeninde 11 mm'nin altında, üç kökeninde 11-12 mm idi. 11 mm'nin altında ölçülen kökenlerin ikisinde üremenin diskin kenarından başladığı gözlemlendi.

140 kişiden ayrılan 8 MRSA kökeninin 3'ü burundan, 5'i elden ayrıldığı için çalışma grubunda burundaki MRSA taşıyıcılığı %2.1 (3/140); ellerde MRSA taşıyıcılığının ise %3.6 (5/140) olduğu anlaşıldı.

TARTIŞMA

S. aureus taşıyıcılığının, mevsim, bölge ve epidemiyolojik faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, sağlıklı erişkinlerde yaşamlarının belli bir döneminde %10-50 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu oran hastanede yatan hastalarda ve hastane çalışanlarında %70'e ulaşabilmektedir.^{15,16} *S.aureus* taşıyıcıları hem kendileri hem de çevrelerindeki kişiler ve özellikle hastanede yatanlar için potansiyel infeksiyon kaynağı olmaktadır. Hastane personelinde ve özellikle yüksek risk grubu hastaların bulunduğu yoğun bakım gibi ünitelerde görevli kişilerdeki kolonizasyonun ciddi nozokomial stafilkok infeksiyonlarının gelişmesinde önem taşıdığı bilinmekte; belirli dönemlerde hastane personelinin taranması önerilmektedir. Özellikle MRSA kökenleriyle oluşan infeksi-

yonlar tedavi ve alınması gerekli önlemler bakımından önem taşımaktadır.¹⁷ Çalışmamızda risk grubundaki hastaların bulunduğu birimlerde hasta ile yakın temasta olan sağlam görünümlü, hastanede çalışan yakını olmayan ve son üç yıl içinde antibiyotik tedavisi almamış kişiler *S.aureus* taşıyıcılığı bakımından ele alınmış ve ayrılan kökenler metisiline direnç yönünden de incelenmiştir.

S. aureus'un geçişinde ve kolonizasyonunda ellerin primer rezervuar ve vektör olabileceği gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁰ Hastane kaynaklı infeksiyonlarda, MRSA kökenleri hasta ve/veya personelin vücut florasına, oradan da burnuna yerleşerek bu kişilerin ellerinin doğrudan teması ile yayıldığı, kolonize olduğu hastalarda predispozan faktörlerin varlığında yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yol açabilmektedir.¹⁷ Hastane çalışanlarının burun taşıyıcılığının *S. aureus* için önemli bir rezervuar oluşturduğu²¹ bu kişilerin yaklaşık %25'inin sürekli taşıyıcı olduğu; bunlar tedavi edildikten sonra el taşıyıcılık oranlarında da önemli azalma meydana geldiği ancak plasebo kontrol grubunda değişiklik olmadığı saptanmıştır. Cerrahi girişim sonrasında yara infeksiyonlarından ayrılan kökenlerin de yaklaşık yarısının operasyon öncesinde hastanın burnunda da bulunduğu²² hemodiyaliz hastalarında da burun ve el taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunun²³ burun ve el kültürleri pozitif ve identik bulunan kişilerin tedavi edildikten sonra el taşıyıcılığı oranının belirgin şekilde azaldığının^{18,24} gösterilmesi *S. aureus* burun ve el taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu çalışmada hastanede çalışmayan fakat hastaya yakın olan refakatçi ve ziyaretçilerin el ve burun taşıyıcılıkları birlikte ele alınmıştır.

Çalışmamızda sağlam görünümlü, hastanede çalışmamış ve son üç yılda antibiyotik kullanmadığını bildiren 140 kişideki burunda *S.aureus* taşıyıcılığı %21.4 (30/140) ve ellerdeki *S.aureus* taşıyıcılığı %13.6 (19/140) bulunmuştur. Bir tıp merkezindeki eğitim görevlileri, öğrenciler ve personelin el ve burun örnekleri ile yapılan bir çalışmada en yüksek taşıyıcılığın burun boşluğunda olduğu, öğrenci ve öğretmenlere göre cerrahi birim personelinin

el taşıyıcılığının daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir.²⁵

S. aureus burun taşıyıcılığı sağlıklı erişkinlerde %20-40, hastane çalışanlarında ise %30-90 arasında bildirilmektedir.²⁶ *S. aureus* burun taşıyıcılığı hastaneden hastaneye değişmekle beraber topluma göre daha yüksektir. Türkiye'de sağlıklı toplumda yapılan çalışmalarda da *S.aureus*'un toplumun %30'unda²⁷ ve %16.8'inde²⁸ nazofarenks ve burunda kolonize olduğu; bunların %15.4'ünün MRSA olduğu bildirilmiştir. Hasta ve/veya çeşitli hastane personeli içeren diğer çalışma grupları için ise kaynaklarda rapor edilen *S.aureus* burun taşıyıcılığı oranları Mutlu ve ark²⁹ %22, Özyurt ve ark³⁰ %27.5, Kaleli ve ark³¹ %29.2 düzeyinde belirlenirken, Öztürk ve ark.³² %33, Mert ve ark³³ %33, Yakıncı ve ark³⁴ %38.9, Erdem ve ark³⁵ %41, Demirci ve ark³⁶ %49.2, Birinci ve ark³⁷ %61 gibi farklı oranlarda yüksek taşıyıcılık bildirmişlerdir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde *S.aureus* burun taşıyıcılığı doktorlarda %31, hemşirelerde %27, hizmetli ve laborantlarda %39 oranında bulunmuştur.³³

Normal erişkin popülasyonda bildirilen taşıyıcılık oranları %14-40, hastane çalışanlarında %30-90 arasındadır. Kaleli ve ark.³¹ sağlıklı normal kontrol grubunda %14, Kazzaz ve ark.²⁸ %16.8 oranında izole etmişlerdir. Biz de bu çalışmamızda hasta refakatçileri ve ziyaretçilerinin burunlarındaki *S.aureus* taşıyıcılık oranının (%21.4) ve ellerdeki oranın (%13.6) olduğunu bulduk. Hastanede çalışmayan ancak hastanede bulunan ve hastalara yakın olan başka kişiler de kolonize olmuş bir taşıyıcı veya ortam ile doğrudan temas yoluyla bu etkenin ve daha önemli olmak üzere MRSA'nın hastalar arasında ve toplumda başkalarına geçişinde rezervuar rolü oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Toplumda edinilen MRSA infeksiyonlarındaki artışı vurgulayan yeni bildirimlerde hazırlayıcı risk faktörleri bulunmaksızın da kişilerde tutulum görülebildiğine işaret edilmektedir. NewYork'da toplumda MRSA prevalensi ve burun kolonizasyonu araştırılmış, sağlıklı toplumda çocuklarda *S.aureus* burun taşıyıcılığı oranı %35 bulunmuş, metisiline duyarlı *S.au-*

reus (MSSA) kökenlerin çoğunlukta olduğu ve hazırlayıcı sebep bulunmayan kişilerde MRSA kolonizasyonunun yüksek oranda olmadığı gözlemlenmiştir.³⁸ Amerika'da kızılderili toplumunda da toplum kaynaklı MRSA infeksiyonları retrospektif olarak incelenmiş, *S.aureus* %55 ve MRSA %45 oranında bulunmuş, toplumda MSSA kökenlerinin dominant olduğu bildirilmiştir.³⁹

Hastane içi ve dışı *S. aureus* kökenlerinde metisilin ve diğer antibiyotiklere direnç açısından farklılık bulunduğu öne sürülmektedir.⁴⁰ Hastaneden hastaneye göre değişmekle birlikte antibiyotiklere karşı direnç topluma göre daha yüksek olarak bildirilmiştir.^{9,41} Çalışmamızda sağlam görünümlü ve hastanede çalışmamış kişilerin burunlarındaki MRSA taşıyıcılığı %2.1 (3/140), ellerindeki MRSA taşıyıcılığı ise %3.6 (5/140) bulunmuştur. Türkiye'deki yapılan bir başka çalışmada sağlıklı bireylerden ayrılan kökenlerde MRSA oranı %15.4 bulunmuştur.²⁸

Çeşitli klinik örneklerden ayrılan kökenlerle yapılan çalışmalarda MRSA oranının daha yüksek olabildiği ve bulunma oranının servislere göre değişebildiği dikkat çekmektedir. Yüzyetmişsekiz klinik *S.aureus* kökeninin 105 (%59)'ünün MRSA, 73 (%41)'inin metisiline duyarlı olduğu saptanmıştır.⁴² Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastalardan ayrılan 78 koagülaz pozitif stafilokok kökeninde metisilin direnci %33 olarak saptanmıştır.³² Yine bu fakültenin kliniklerine ait bir başka çalışmada çeşitli klinik örneklerden üretilen koagülaz pozitif stafilokoklarda metisilin direncinin %36 oranında bulunduğu bildirilmiştir.⁴³ Cerrahi servislere ve yoğun bakım ünitelerinde MRSA'ya bağlı infeksiyon insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Ayrıca insülin kullanan diabetiklerde, hemodiyaliz hastalarında, damar içi ilaç bağımlılarında *S.aureus* taşıyıcılığı ve infeksiyonlarının yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.^{29,30,35,45} Hemodiyaliz uygulanan 98 hastada *S.aureus* burun taşıyıcılığı araştırılmış ve bunların 27 (%27.5)'sinde ve hemodiyaliz kateteri uygulanmamış 50 kişilik kontrol hasta grubunun altısında (%12) *S.aureus* ayrılmıştır. Bu çalışmada, çalışma grubunda dört (%14.8), kontrol grubunda ise bir (%2) izolatta

metisilin direnci saptandığı bildirilmiştir.³⁰ Kan kültürlerinden bakteriyemi etkeni olarak soyulanan 133 *S.aureus* izolatının 45'inin (%33.8) metisiline duyarlı bulunduğu bir çalışmada metisilin direncinin %66.2 (88/133) olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

MRSA taşıyıcılığının geçici veya uzun yıllar kalıcı olabildiği bildirilmiştir.⁴⁷ MRSA kolonizasyonunun hastaneden çıktıktan sonra ne kadar zaman sürdüğünün ve uzun süreli taşıyıcılık için risk faktörlerinin araştırıldığı on aylık bir çalışmada hastanedeki eski taşıyıcılar incelenmiş, devamlı MRSA taşıyıcıların %40 ve ortalama klerens süresinin sekizbuçuk ay olduğu belirlenmiş; elde edilen verilerle, önceden MRSA pozitif olan kişilerde hastaneden çıktıktan sonra uzun süre MRSA taşıyıcılığının devam ettiği sonucuna varılmıştır.⁴⁸

Önceki olgularda toplum kaynaklı MRSA kökenlerinin, sağlık cihazlarıyla temas, antimikrobiyal tedavi almış olmak gibi, bilinen risk faktörlerine sahip kimseleri etkilediği bildirilirken; son zamanlarda risk faktörleri olmaksızın toplum kaynaklı MRSA kökenlerine bağlı ve ölümle sonuçlanan olguların dikkat çekmesiyle ve çocuklarda toplumdaki kazanılmış MRSA ile ilgili infeksiyon bildirimlerinin artmasıyla *S.aureus*'un epidemiyolojisinin değiştiği üzerinde durulmaktadır. İnsanın *S.aureus*'un doğal rezervuarı olduğu, nazofarinks, burun veya derideki asimptomatik kolonizasyonun infeksiyondan daha yaygın olduğu, derideki bariyerin herhangi bir şekilde zarar görmesiyle doğumdan sonra her an infeksiyon gelişebileceği vurgulanmaktadır. Damar içi ilaç kullanıcılarında, insüline bağımlı diyabetlilerde, dermatolojik sorunları olanlarda, uzun süreli intravasküler kateteri bulunanlarda ve sağlık çalışanlarında taşıyıcıların oranının %25-50 olduğu; bulaşmanın kolonize olmuş bir taşıyıcıyla doğrudan temas yoluyla olduğu, ailenin kolonize olmuş üyelerinden çocuklara bulaştığı bildirilmektedir.⁴⁹

S.aureus'un geçişinin ve nozokomiyal *S.aureus* infeksiyonlarının önlenmesi için hastane personelinin zaman zaman taranması gerektiği ve el hijyeni konusunda eğitilmesi gerektiği çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır.^{7,50}

MRSA epidemiyolojisinin değiştiğinin; burun ve el taşıyıcılığı ilişkisinin öneminin ve taşıyıcılığın uzun yıllar ısrarla sürebildiğinin tartışıldığı son günlerde kanımızca, bu geçişte rolü olabilecek olan hasta refakatçilerinin ve ziyaretçilerinin de dikkate alınmasının ve ayrıca bu grupların bilinçlendirilmelerinin hem nozokomial enfeksiyonların hem de toplum kaynaklı kökenlerin yayılmasının önlenmesinde önemli yararı olacaktır.

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hastane enfeksiyonlarının başlıca etkenidir. Yeni bildirimlere göre, büyük ölçüde hastane ve uzun süreli bakım birimleri ile sınırlı olan MRSA kökenleri, toplumda da artmaktadır. Hastane çalışanlarıyla ilgili çeşitli gruplarda ve sağlıklı bireylerde *S.aureus* taşıyıcılığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak hastalara yakın olan başka kişiler de *S.aureus*'un başkalarına geçişinde rezervuar rolü oynayabilirler. Bu çalışmada; enfeksiyonun epidemiyolojisindeki rollerini belirlemek üzere, hastaya refakat veya ziyaret sebebiyle geçici olarak hastanede bulunan, sağlam görümlü, hastanede çalışmayan fakat hastayla yakın ilişkisi olan kişilerin MRSA taşıyıcılığı ele alınmıştır.

Toplam 140 kişinin burun örneklerinin 30 (%21.4)'undan ve el örneklerinin 19 (%13.6)'undan *S.aureus* ayrıldı. Böylece çalışma grubunu oluşturan 140 kişiden 30'unda (30/140) burunda *S.aureus* taşıyıcılığı (%21.4) ve bu 140 kişiden 19'unda (19/140) ellerde *S.aureus* taşıyıcılığının (%13.6) bulunduğu belirlenmiştir.

Disk difüzyon yöntemi ile (30+19) toplam 49 *S.aureus* kökeninin 8 (%16.3)'i metisiline dirençli bulundu. 140 kişiden ayrılan 8 MRSA kökeninin 3'ü burundan, 5'i elden ayrıldığı için çalışma grubunda burundaki MRSA taşıyıcılığı %2.1 (3/140); ellerde MRSA taşıyıcılığının ise %3.6 (5/140) olduğu anlaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Thornsberry C. The development of antimicrobial resistance in staphylococci. J Antimicrob Chemother 1988; 21 (Suppl C): 9-17.
2. Berger-Bachi B. Genetics of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 671-680.
3. Tomasz A, Drugeon HB, De Lancastre HM, Jabes D, McDougal L, Bille J. New mechanisms for methicillin resistance in *S.aureus*: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. Antimicrobial Agents Chemother 1989; 33: 1869-1874.
4. Francioli M, Bille J, Glauser MP, Moreillon P. Beta-lactam resistance mechanisms of methicillin-resistant *S.aureus*. J Infect Dis 1991; 163: 514-523.
5. Paulsen IT, Firth N, Skurray RA. Resistance to antimicrobial agents other than β -lactams. In: The Staphylococci in Human Disease. Crossley KB, Archer GL eds. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997; 175-212.
6. Mitchel BA, Brown MH, Skurray RA. QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: comparative analysis of resistance to diamines, biguanides, and butyrylhydrazones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998; 42: 475-477.
7. Pittet D, Boyce JM. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. Lancet Infectious Disease 2001; April: 9-20.
8. Arditi-Benzonana N, Akgül A, Dündar V, Bilgin S, Mansur T, Selçuk S. Toplumdan kazanılmış cilt enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının oksasilin ve diğer antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 1991; 2: 161.
9. Karabiber N. Normal popülasyonda ve hastane laboratuvar personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı. Mikrobiyol Bül 1991; 25: 187.
10. Akgül A, Dündar V, Metin T, Selçuk S. Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında oksasilin direnci. ANKEM Derg 1992; 6: 14-19.
11. Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı. İnfeksiyon Derg 1999; 2: 195-199.
12. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Washington CW Jr (Eds). Diagnostic Microbiology. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott, 1997; 551-560.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 6th ed. Approved Standard. Document M2-A5. Villanova, Pa, NCCLS, 1997.

14. Brumfit W, Hamilton-Miller J. Methicilin resistant S.aureus. N Engl J Med 1989; 320: 1188-1196.
15. Çetinkaya I, Ünal S. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora 1996; 1 (Ek 1: 3-16).
16. Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy MF, Avcı İY. Nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ve tedavide sefuroksim etkinliği. Türk Hij Den Biol Derg 1992; 49: 103-112.
17. Kluytmans J, Belkum AV, Verbruggen H. Nazal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505-520.
18. Doebbeling BN. Nasal and hand carriage of Staphylococcus aureus in healthcare workers. Chemother 1994; 6 (Suppl 2): 11-17.
19. Mehtar S. The continuing problem of "hospital staphylococci": why? J Chemother 1994; 6 (Suppl 4): 25-31.
20. Williams JV, Vowels B, Honig P, Leyden JJ. Staphylococcus aureus isolation from the lesions, the hands, and anterior nares of patients with atopic dermatitis. J Emerg Med 1999; 17: 207-211.
21. Bal Ç, Aydın MD, Ang Ö. Tıp personelinde nazal stafilocok kolonizasyonu. Enfeksiyon Derg 1997; 11: 237-242.
22. Wenzel RP. Healthcare workers and the incidence of nosocomial infection treatment of one influence the other? A brief review. J Chemother 1994; 6 (Suppl 4): 33-37.
23. Boelaert JR. Staphylococcus aureus infection in haemodialysis patients: Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. J Chemother 1994; 6 (Suppl 2): 19-24.
24. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium oint. Ann Intern Med 1991; 15: 101-106.
25. Malanchin IN. The carriage of Staphylococcus aureus among different population groups. Mikrobiol Z 1993; 55: 68-74.
26. Ruben FL, Norden CW. Staphylococcal Infections. In: Evans NS, Brochman PS (Eds). Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. New York: Plenum Publishing Corp 1991; 621-637.
27. Ünal S, Akhan SA. Stafilocok enfeksiyonları. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. Enfeksiyon Hastalıkları'nda. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1996; 773-781.
28. Kazzaz S, Kalkan A, Ufuk Pekmezci D, Kılıç S. Sağlıklı kişilerin burun ve boğazlarından izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnci. Enfeksiyon Derg 2000; 14: 81-96.
29. Mutlu B, Bilen N, Tansel Ö, Bayramgürler D, Coşkun F, Vahaboğlu H. Hemodiyaliz ünitesi hastaları ve personelinde burunda Staphylococcus aureus kolonizasyonu araştırılması. Tekeli E, Wilke A, ed. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda, 1997; 779.
30. Özyurt M, Yenicesu M, Albay A, Kılçiler G, Vural A, Gün H. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığı. Enfeksiyon dergisi 1998; 3: 343-346.
31. Kaleli İ, Özen N, Yalçın AN, Akşit F. Hastane personelinde burunda S.aureus taşıyıcılığının saptanması. Enfeksiyon Derg 1997; 11: 243-245.
32. Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların klinik materyallerinden izole edilen stafilocokların antibiyotik maddelere duyarlılığı. Ankem Derg 1996; 1: 48-51.
33. Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Eroğlu C, Sağlam S, Öztürk R. Cerrahpaşa kliniklerinde Staphylococcus aureus burun taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg 1996; 10: 380-384.
34. Yakıncı G, Rota S, Sultan N, Sindel Ş. Hemodiyaliz hastalarının burun kültürlerinden elde edilen koagülaz negatif stafilocok ve S.aureus'un metisilin direnci. Tekeli E, Wilke A, ed. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda, 1997; 768.
35. Erdem İ, Bayramer HF, Özel YB, Avkan V. Hemodiyaliz hastalarında S.aureus nazal taşıyıcılığı ve taşıyıcılık ile santral venöz kateter enfeksiyonlarının ilişkisi. Tekeli E, Wilke A, ed. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda, 1997; 785.
36. Demirci M, Yorgancıgil B, Taşkın P, Ardu M. Metisiline dirençli koagülaz negatif staphylococcus suşlarının değişik antibiyotiklere direnç durumları. Ankem Derg 1998; 21: 121-124.
37. Birinci A, Durupınar B, Akpolat T, Özdemir Ş, Günaydın M. Hemodiyaliz hastalarında Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı ve antibiyotik duyarlılığı. Tekeli E, Wilke A, ed. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda, 1997; 760.
38. Shopsis B, Mathema B, Martinez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, Krasinski K, Kornblum J, Alcabes P, Waddington M, Riehman M, Kreiswirth BN. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community. J Infect Dis 2000; 182: 359-362.
39. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, Moor JE. Community-acquired methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* in American Indian community. *JAMA* 2001; 286: 1201-1205.
40. Rosdahi VT, Walsh H, Jasen K. Antibiotic susceptibility and phage type pattern of *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients in general practise compared to strains from hospitalized patients. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 315-320.
 41. Keskin I, Tülek N, Argun C, Gür D, Mert A. Hastane ve toplum kaynaklı *S.aureus* suşlarında farklı yöntemlerle metisiline direnç oranlarının saptanması. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı, Antalya 1996: 231.
 42. Songur M, Sayan M, Yüce A, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* karşı vankomisin ve trimetoprim-sulfametaksazol etkinliğinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1998; 1: 39-41.
 43. Şahin N, Hakko E, Murtezaoğlu A, Tabak F, Mert A, Hondur N, Öztürk R, Aktuğlu Y. Değişik klinik örneklerden üretilen stafilokok kökenlerinde plazma koagülaz özellikleri ve oksasilin ile gentamisine direnç. *Ankem Derg* 2001; 15: 113.
 44. Boyce JM. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* in United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 639-642.
 45. Demirci M, Yorgancıgil B, Demir İ. Hemodiyaliz hastaları ve personelinde *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu. VIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 6-10 Ekim 1997. Antalya, Kongre Kitabı: 757.
 46. Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek MA, Afşar İ, Tümbay E. Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 4: 497-500.
 47. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection persistence of the carriage of methycillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1123-1128.
 48. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andreumont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after Hospital Discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; 10: 1393-1398.
 49. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerging Infect Dis* 2001; 7: 171-182.
 50. Martin MA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the persistent resistant nosocomial pathogen. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994; 14: 170-191.