

---

# Hastanede Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Vankomisine Dirençli Enterokok İnfeksiyonlarında İzolasyon Önlemleri

**Prof. Dr. Zeynep GÜLAY**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR*

---

**K**linik açıdan önemli ve antibiyotiklere giderek direnç kazanan patojen mikroorganizmaların kontrolü, günümüzde hastane epidemiyolojisi açısından en önemli sorun haline gelmiştir. Son 20 yıl içinde, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ve gram-negatif çoklu dirençli bakterilerin ülkemiz hastaneleri dahil olmak üzere birçok hastanede endemik hale geldiği izlenmiştir (1-4). Daha kötüsü bu bakterilerin direnç kapasiteleri her geçen gün artmaktadır. Örneğin; MRSA izolatlarının tüm dünyada yayılmasından ve buna bağlı olarak vankomisin kullanımının artmasından sonra, 1997 yılında vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* (VISA) izolatları ortaya çıkmış, 2002 yılında ise enterokok VanA geni taşıyan ilk vankomisine dirençli *S. aureus* izolatları bildirilmiştir (5-7). Bu süreç, hızla ve elimizdeki tüm olanaklarla bu dirençli patojenlerle mücadeleyi gerektirirken, bazı infeksiyon kontrol uygulamalarının getirdiği maliyet ve idari zorluklar nedeniyle, bu uygulamaların seçimi ve boyutu konusundaki tartışmalar sürmektedir. Tartışmaların odaklandığı konuların başında da doğru uygulandığında MRSA ve VRE kontrolünde etkinliği birçok kez gösterilmiş olan aktif sürveyans kültürleri ile izolasyon önlemleri gelmektedir.

## **GÜNÜMÜZDEKİ DURUM**

### **MRSA**

Metisiline dirençli ilk *S. aureus*, 1961 yılında metisilinin klinik tedaviye girmesinden iki yıl sonra izole edilmiştir. *S. aureus*'ta metisilin direnci SCCmec adı ve-

rilen büyük bir genetik elemanın metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşu genomuna girmesiyle ortaya çıkmıştır (8). Bu elemanda yer alan *mecA* geni beta-laktam antibiyotiklere afinitesi düşük olan yeni bir PBP (PBP 2a) sentezinden sorumludur (9). Epidemiyolojik çalışmalar SCCmec'in çok sık yer değiştirmedini esas olarak hastane çevrelerinde yaşamını sürdürme açısından başarılı birkaç MSSA klonunun bu genetik elemanı kazandığını sonra da bu başarılı klonların tüm dünyada yayıldığını göstermiştir (10). MRSA suşlarının hastadan hastaya doğrudan veya dolaylı temas ile yayıldığı kabul edilmektedir. İnfekte veya kolonize hastaların transferi ile MRSA klonlarının şehirler, ülkeler hatta kıtalar arasında yayıldığı belirlenmiştir. Günümüzde invaziv *S. aureus* infeksiyonlarındaki MRSA oranları Danimarka ve Hollanda'da  $\leq$  %2 iken, İtalya'da %50, Portekiz'de %54 olarak bildirilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1980 yılında metisilin direnci tüm *S. aureus* bakteremilerinin %2'sinde saptanırken, günümüzde bu oran %50'yi geçmiştir (3). Ülkemizde de durum farklı değildir (11-13).

Son yıllarda toplum kökenli MRSA infeksiyonları bildirilmiş olmasına rağmen, eldeki kanıtlar MRSA kolonizasyonu ve infeksiyonunun özellikle yatarak sağlık hizmeti alınan hastaneler veya bakım evlerinde oluştuğunu göstermektedir. Dolayısıyla, sağlık kurumlarındaki yayılımın engellenmesi MRSA kontrol programlarının odağını oluşturmaktadır.

MRSA gelişimi ve bir hastanede yayılımında antibiyotiklerin etkisi üzerinde durulmasına rağmen, MRSA'nın sadece antimikrobiyal bileşiklerin kullanımının kısıtlanması ile uzun süreli kontrol edilebildiğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (14). Yine antibiyotik kullanımı ile MRSA prevalansı arasında kesin bir korelasyon da yoktur. Örneğin; Finlandiya, İngiltere ve İtalya'da antibiyotik tüketimi yaklaşık olarak aynıken (sırası ile 19, 18, 24 DDD/1000 kişi/gün), MRSA prevalansları çok farklıdır (sırası ile tüm *S. aureus* izolatlarının %0.3, %27.5 ve %50.5'i) (15,16).

Genel olarak MRSA kontrolü, hastadan hastaya geçişin engellenmesi ile sağlanmıştır. Hollanda'da yapılmış bir çalışmada MRSA taşıyıcısı olduğundan şüphelenilmeyen bir hastadan MRSA yayılımının temas izolasyonundaki bir hastaya kıyasla 38 kat fazla olduğu görülmektedir (17). Bu nedenle kolonize/infekte hastaların hızla tanımlanması ve temas önlemlerinin uygulanması son derece önemlidir.

## VRE

1988 yılında ilk kez bildiriminden sonra dünyada çeşitli ülkelerdeki hastanelerde endemik hale gelen bir diğer dirençli gram-pozitif kok cinsi vankomisine dirençli (rezistan) *Enterococcus* spp. (VRE)'dir. MRSA izolatları gibi esas olarak hastane ortamında sık rastlanan VRE, MRSA izolatlarına göre daha heterojendir (2,14). *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium* ve diğer türlerde vankomisin direnci gösterilmiştir (18). Enterokok türlerinde vankomisin direnci, peptidoglikan hücre duvar prekürsörleri için alternatif biyosentetik yolları kodlayan VanA, B, C1-C3, D, E, F, G genlerine bağlıdır. Bu genlerden C1-C3 intrensek direnç ile ilgili olup, bazı enterokok türlerinde kromozomal olarak bulunmaktadır. Diğer genler ise

edinsel vankomisin direncini kodlamaktadır. *E. faecium* ve *E. faecalis* gibi klinik olarak önemli türlerde vankomisine direnç gelişimi esas olarak VanA ve VanB gen gruplarının kazanılması ile olmaktadır (14). MRSA infeksiyonlarındaki gibi VRE infeksiyonu ve kolonizasyonu ya bir VRE izolatının yayılmasından ya da direnç genlerinin izolatlar arasında transferinden kaynaklanmaktadır. ABD ile Avrupa ülkelerinde, VRE epidemiyolojisi birbirinden farklıdır (2,14). ABD’de bu izolatlar hemen sadece sağlık kuruluşları ile ilişkili hastalarda görülürken, Avrupa’da avoparsin adlı bir glikopeptid antibiyotik yılarcaya hayvancılıkta kullanılmasına bağlı olarak hem sağlıklı bireyler hem de çiftlik hayvanlarının gastrointestinal sistem (GİS) florasında VRE izolatları saptanmıştır. Bu antibiyotik 1997 yılında Avrupa Birliği kurallarıyla yasaklanmasıyla bazı ülkelerde normal bireylerdeki prevalansın düştüğü bildirilmiştir. Son yıllarda, Avrupa ve ABD’de salgınlara yol açan klinik açıdan önemli VRE izolatlarında *esp* virülans genleri bulunduğu, hayvanlar ve sağlıklı bireylerden izole edilen suşlarda ise bu genin bulunmadığı belirlenmiştir (19).

MRSA suşlarında olduğu gibi, VRE izolatlarının da gerek aynı hastanede gerekse hastaneler arasında yayılımı moleküler epidemiyolojik yöntemlerle gösterilmiştir (20,21). Ancak MRSA’dan farklı olarak bir VRE suşunun hastaneye girişinden hemen sonra çıkan salgınlar dışında, hastanelerdeki VRE prevalansından multipl klonların sorumlu olduğu saptanmıştır (22). Bu durum dışarıdan yeni izolatların girmesiyle açıklanabileceği gibi, hareketli genetik elemanların GİS florasındaki enterokok türlerine horizontal transferi ile de gerçekleşebilir.

Çalışmalar VRE kolonizasyon/infeksiyonlarında antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (14,23,24). Antibiyotik etkisi, normal floranın baskılanmasıyla VRE kolonizasyonuna duyarlılığın artması ve/veya kolonize hastalarda antibiyotik kullanımı ile VRE izolatlarının GİS’te seçilmesi, dışkıdaki konsantrasyonunun ve buna bağlı olarak sağlık personeline, çevreye ve sonuçta diğer hastalara geçişinin artması şeklinde görülebilmektedir. Bu bilgiye rağmen, VRE infeksiyonu/kolonizasyonu insidansını azaltmada hastadan hastaya geçiş yollarına yönelik önlemlerin antibiyotik kısıtlamasından daha önemli olduğu belirtilmektedir (2,14). Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ile VRE infeksiyonu insidansında ancak küçük veya orta düzeyde azalma sağlanabilmesi veya antibiyotik kullanımı ile ilgili hiçbir değişiklik yapılmamasına karşın, yüksek riskli hastalardan sürveyans kültürleri alınması, kolonize hastaların izolasyonu ve bakım süresince bariyer önlemlerine uyulması ile VRE kontrolünün sağlanabilmesi, bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, VRE izolatlarının yayılımında antibiyotiklerin etkisi olmakla birlikte, MRSA izolatlarında olduğu gibi VRE izolatlarının yayılımının engellenmesinde de sıkı infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması çok önemlidir.

## **YAYILIM YOLLARI**

### **1. Sağlık Personelinin Kontamine Elleri ile Taşınma**

Ignaz Semmelweis’den beri yani yaklaşık 150 yıldır, kontamine ellerin mikroorganizmaların hastadan hastaya taşınmasında rol oynadığı bilinmektedir. MRSA ve

VRE gibi çoklu dirençli bakteriler de bunlarla kolonize veya infekte hastaların bakımı ile uğraşan sağlık personelinin elleri, eldivenleri veya her ikisinden birden izole edilmiştir (25-28). Bir çalışmada VRE kolonizasyonu açısından en önemli risk faktörünün serviste VRE ile kolonize/infekte bir hastaya yakın olmak, bir diğer çalışmada ise VRE ile infekte hastalarla beraber aynı kişiden bakım almak olduğu gösterilmiştir (21). Çeşitli çalışmalarda gerek MRSA gerekse VRE izolatları, hasta ile temas eden ve/veya sağlık personelinin dokunduğu farklı yüzeyler ve aletlerde gösterilmiştir. Bunlar arasında stetoskoplar, hastalara yakın yüzeyler, sadece doktorlar tarafından kullanılan bir klavye sayılabilir (14). Bir çalışmada da infekte hastalara doğrudan dokunmadıkları halde sadece çevresel yüzeylere temasla hemşirelerin eldivenlerinin %42 oranında MRSA ile kontamine olduğu gösterilmiştir (28). Benzer bir çalışmada, hasta, hastanın elbiseleri veya hasta yatağı ile tek temasta MRSA ile %17 oranında kontaminasyon olduğunu saptanmıştır (25).

Dolayısıyla, hasta bakımı ile uğraşan personelin elleri doğrudan hastayla veya daha az oranda olmakla birlikte kontamine alet ve yüzeylerle temas sonucunda bu dirençli bakterilerle kontamine olabilir. Günümüzde sağlık personelinin el kontaminasyonu bu bakterilerin hastadan hastaya taşınmasında en önemli yol olarak kabul edilmektedir.

## **2. Sağlık Personelinin Giysilerinin Kontaminasyonu**

Sağlık personelinin giysilerinin MRSA veya VRE ile kontaminasyonu da hastadan hastaya bulaşta rol oynamaktadır. Değişik çalışmalarda VRE veya MRSA infeksiyonu ya da kolonizasyonu olan hastaların bakımı sırasında önlüklerin %37-69 oranında bu bakterilerle kontamine olduğu gösterilmiştir (26,28,29). Bir çalışmada da beyaz önlüklerdeki VRE ve MRSA süşunun sadece önlüğe dokunulmasıyla %27 oranında ellere de geçebildiği gösterilmiştir (30). Hasta bakımı sırasında sadece eldiven kullanımı ile özel giysi + eldiven kullanımını kıyaslayan beş çalışmanın dördünde, ikinci uygulamada VRE ile kolonizasyon oranlarının birinciye kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir (31-35).

## **3. Cihaz ve Aletlerin Kontaminasyonu**

Musluk başlıkları, stetoskoplar, turnikeler, tansiyon aletleri, elektronik termometreler, otoskoplar ve çağrı cihazlarının da eller gibi kontamine olarak çoklu dirençli bakterilerin hastalara geçişinde kaynak işlevi görebileceği bildirilmiştir (14). Rektal termometreler özellikle VRE için önemli bir bulaş kaynağı olabilmektedir (36).

## **4. Çevresel Kontaminasyon**

Hastanelerde yatmakta olan hastalar genellikle bakteri taşıyabilecek birçok cihaz, alet ve çevresel yüzeyle çevrilmiş durumdadır. Yapılan çalışmalarda antibiyotiklere dirençli patojenlerin hasta odasındaki çeşitli alet ve yüzeylerde bulunabildiği gösterilmiştir. Örneğin; VRE, yataklar, tekerlekli sandalyeler, kapı kolları, komodinler, çarşafardan; MRSA izolatları ise yerler, hasta izlem dosyaları, mobilya yüzeyleri hidroterapi kuvvetlerinden izole edilmiştir (37-42). Çevresel konta-

minasyon hem servisler hem poliklinikler için geçerlidir. VRE izolatları kuru yüzeylerde günlerce aylarca kalabilir. Özellikle kumaşlardan eradikasyonu çok zordur. MRSA izolatlarının da örneğin hasta odasındaki steril paketlerin üstünde 38 haftaya kadar kalabildiği gösterilmiştir. Bu çevresel yüzeylerden kaynaklanan bakteriler zaman zaman hastane salgınlarına yol açabilmektedir.

### **MRSA ve VRE İZOLATLARININ YAYILIMININ ENGELLENMESİ**

Bu amaçla yukarıdaki bulaş yollarına yönelik önlemlerin uygulanması gereklidir (14,43-45). Bunlar genel olarak aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Bulaş kaynağının bulunması için aktif sürveyans kültürleri yapılması ve yayılımın engellenmesi için temas önlemlerinin (temas izolasyonu/bariyer önlemleri) uygulanması,
2. El hijyeni ile ilgili kurallara uyumun sağlanması,
3. Eldiven ve özel giysi/önlük kullanımı,
4. Maske takılması (özellikle burna kolonize olan MRSA, VISA, VRSA için),
5. Kolonizasyonun baskılanması ve/veya eradikasyonu,
6. Çevresel dezenfeksiyon,
7. Antibiyotiklerin kontrolü; akılcı kullanımın sağlanması,
8. Bilişim sistemlerinden yararlanma (MRSA taşıyıcısı olduğu bilinen hastalar tekrar hastaneye başvurduğunda sağlık çalışanlarını uyaracak bir yazılımın kullanılması).

Laboratuvara gelen kültürler aracılığıyla saptanan hastalar antibiyotiklere dirençli patojen rezervuarının ancak küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bulaş için en önemli rezervuar, aktif sürveyans kültürleri yapılmadıkça bu etkenleri taşıdığı bilinmeyen, asemptomatik ancak kolonize hastalardır. Bu hastaların aktif sürveyans kültürleri ile saptanması ve izolasyon uygulamasıyla MRSA ve VRE'nin kontrol edilebildiği ülkeler bulunmaktadır. Örneğin; Danimarka'da 1960'lı yılların sonuna doğru %40'lara yaklaşan MRSA prevalansı, aktif sürveyans kültürleri ile kolonize hastaların saptanması, kolonize ve infekte hastalara izolasyon uygulanmasıyla, 1980 yılında %1'in altına düşürülmüş ve 25 yıldır benzer oranlarda tutulmuştur (46).

Çoklu dirençli mikroorganizmaların yayılımının kontrolünde en önemli uygulamanın el hijyeni olduğu belirtilmektedir. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" 1987 yılında yayımladığı kan ve vücut sıvıları, salgıları, çıkartıları ile ilgili önlemler ile 1996 yılında yayınladığı standart önlemler arasında her hasta temasından sonra el yıkamayı önermektedir (43). Buna rağmen, sağlık çalışanları arasında bu kurallara uyumun ortalama %40 olduğu görülmektedir (47-49). El yıkamaya uyumun düşük olmasının nedenleri arasında personelin sayıca yetersizliği, servisin dolu olması, eldivenlerin yalancı bir temizlik hissi vermesi, lavaboların azlığı, deri irritasyonu sayılabilir (14). Kullanımı daha kolay olan alkol

bazlı ürünler bu nedenlerin bir kısmını karşılamaktadır. Pittet ve arkadaşları, el yıkamaya uyumun %48'den %66'ya çıkarılmasıyla MRSA insidansının %16.9'dan %9.9'a düştüğünü bildirmiştir (50). Ancak bu çalışmada diğer önlemlerin etkileri ayrı ayrı ele alınmamıştır. Örneğin aynı çalışmada, kolonize hastaların saptanması ve izolasyonu için sürveyans kültürleri de alınmaya başlanmış, ilk yıl bu amaçla 1863 kültür işlemlenmişken, sonraki dört yıl el yıkama kampanyası ile birlikte bu sayı 10.556'ya ulaşmıştır. Matematiksel modellerde el yıkamaya uyum yüzdeleri %80-90'a çıktığında bile infeksiyon hızının ancak %30 oranında azaldığı gösterilmiştir (51). Dolayısıyla, sağlık çalışanlarının ellerinin hasta bakımı sırasında dirençli bakterilerle geçici olarak kontamine olduğuna dair birçok veri bulunmasına rağmen, tek başına el hijyeninin MRSA, VRE kontrolünü sağlaması uzak bir ihtimal gibi durmaktadır. El hijyenine uyumu arttıran programlar, aktif sürveyans kültürleri, temas önlemleri ve antibiyotik kontrolü ile kombine edilmelidir.

Eldiven kullanımının el kontaminasyonu ve MRSA, VRE gibi dirençli patojenlerin kolonize/infekte hastalardan bu yolla diğer hastalara geçişini engellemede önemli olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (52-54). Ancak, el yıkamaya benzer şekilde diğer sağlık meslek gruplarında eldiven kullanımına > %75 uyum varken, hekimler için uyum %27 olarak bulunmuştur (25).

MRSA en sık burunda kolonize olmaktadır (44). Sağlık çalışanlarının maske kullanmasıyla burun kolonizasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bunun dışında nazal stafilokok kolonizasyonu olan kişilerde deneysel rinovirüs infeksiyonu sırasında basit bir cerrahi maskenin ortama MRSA yayılımını %75 oranında azalttığı saptanmıştır (55).

Kolonizasyonun baskılanması veya eradikasyonu, özellikle MRSA kontrolünde yıllardır kullanılmıştır. MRSA ile kolonize sağlık personeli hastalara bulaş açısından risk taşıdığı için eradikasyon tedavisi önem taşımaktadır. Eradikasyon için nazal mupirosin, klorheksidin banyoları, sistemik tedavi (rifampisin ve minosiklin veya trimetoprim-sülfametoksazol) ile kombine edilmektedir (56,57). Uzun süreli mupirosin kullanımının dirence yol açtığı gösterilmiştir (58).

MRSA ve VRE genellikle çevresel dezenfeksiyon amacıyla kullanılan ürünlere duyarlıdır. Yalnız yüzeylerde kalabilme yetenekleri yüksek olduğundan özellikle VRE için yüzeyi silme yönteminin, yüzey 10 dakika ıslak kalacak şekilde uygulanması gerektiği belirtilmektedir (59).

Gereksiz antibiyotik kullanımı bakterilerdeki indüklenabilir direnç mekanizmalarını uyararak ya da dirençli bakterilerin seçici bir avantaj kazanmasını sağlayarak dirençli bakterilerin endemik hale gelmesine yol açabilir. Bu nedenle tüm sağlık birimlerinde akılcı antibiyotik kullanımı prensipleri benimsenmelidir. VRE için glikopeptidlerin ve antianaerop etkinlikteki preparatların kısıtlı kullanımı gereklidir (60,61).

## **MRSA ve VRE YAYILIMININ ENGELLENMESİNDE İZOLASYON YÖNTEMLERİ**

İzolasyon tanım olarak epidemiyolojik olarak önemli bir mikroorganizmanın doğrudan veya dolaylı yayılımını engellemek için bu mikroorganizma ile (burada MRSA veya VRE) infekte/kolonize (veya tarama kültürü sonuçlarını bekleyen) bir hastanın diğerlerinden fiziksel olarak ayırımıdır.

Uygulamalar en katıdan başlayarak; izolasyon servisleri (bilinen veya saptanan MRSA taşıyıcılarına ayrılan özel yataklı bir birim), MRSA ile kolonize hastaların servisin bir bölümünde bir araya toplanması (diğer hastaların yattığı kısımdan fiziksel bir bariyer ile ayrılabilir) ve bu grupla ilgilenen hemşirelerin ve diğer personelin ayrılması (nurse cohorting), hastaların tek kişilik odalara yatırılması (hemşireler diğer hastalara da bakım verir); MRSA ile kolonize/infekte hastaların servisin ayrı bir bölümünde bir araya toplanması ancak personelin ayrılmaması (patient cohorting), bariyer bakımı (mikroorganizma bulaşının engellenmesi için sağlık çalışanları tarafından önlük, özel elbise, eldiven ve bazen maske kullanımı) (barrier nursing) şeklinde sıralanabilir. Bunun dışında ABD'nin CDC/HICPAC organizasyonu tarafından kullanılan bulaş yoluna göre yapılmış bir sınıflama da bulunmaktadır. Bu "bulaş temelli önlemler", temas önlemleri, damlacık önlemleri ve hava yolu önlemleri olmak üzere üçe ayrılmaktadır (43). Bir de bunların tümüyle beraber uygulanması önerilen standart önlemler yer almaktadır. Standart önlemler, kanla taşınan ve/veya nemli vücut yüzeylerinde bulunan patojenleri engellemeye yöneliktir. Bu önlemler kan, gözle görülür kan içerip içermediğine bakılmaksızın ter hariç tüm vücut sıvıları, salgıları, çıkartıları ile bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozalarla temasta uygulanır.

CDC ve SHEA MRSA, VRE, VISA ve VRSA için temel bulaş yolu doğrudan veya dolaylı temas olduğu için bu hastalara temas önlemleri uygulanmasını önermektedir.

CDC/HICPAC'ın izolasyon önerileri ile ilgili kılavuzunda çoklu dirençli mikroorganizmalar ve MRSA için önerdiği temas önlemleri Tablo 1'de yer almaktadır. Bu öneriler, aynı ülkedeki SHEA önerilerinden esas olarak aktif sürveyans kültürlerinin uygulanması ve kolonize hastalara da izolasyon uygulanması basamağında ayrılmaktadır (Tablo 2). Vankomisine dirençli mikroorganizmalar -özellikle VRE için ise- CDC/HICPAC önerilerinde ayrıca akılcı vankomisin kullanımı, VRE ile infekte hasta ile aynı odada yatan hastalarda dışkı veya perirektal sürüntü örneklerinde VRE aranması, her enterokok izolatına antibiyogram yapılması gibi ek öneriler de yer almaktadır. DSÖ'nün MRSA için önerileri CDC önerilerine benzerdir (45). Hollanda etrafındaki ülkelerle kıyaslandığında, "ara ve yok et" prensibi ile özetlenebilecek başarılı uygulamalarla MRSA prevalansının düşürülebileceğini kanıtlamış bir ülkedir. Hollanda'daki WIP (Working Group for Infection Prevention) grubu önerilerine göre (WIP guideline 35a), başka bir ülkedeki bir hastaneden transfer olan veya orada en az 24 saat yatmış veya opere edilmiş veya

**Tablo 1. CDC/HICPAC temas önlemleri.**

1. Hasta özel bir odaya alınmalıdır. Eğer özel oda yoksa aynı mikroorganizma ile infekte bireylerle beraber serviste özel bir bölgeye alınabilir (cohorting). Eğer ikisi de yapılamıyorsa servisteki diğer hastaların durumu ve mikroorganizmanın epidemiyolojik özelliklerine göre yerleştirilmelidir.
2. Odaya girmeden eldiven (temiz, steril olmayan) takılmalıdır. Hasta bakımı sırasında eldivenler, yüksek miktarda mikroorganizma içermesi beklenen bir materyal (dışkı, yara akıntısı) ile kirlenirse değiştirilmelidir. Odadan çıkarken eldiven çıkarılıp eller yıkanır. Bundan sonra hastanın odasındaki yüzeylerle temas etmemeye özen gösterilmelidir.
3. Eğer giysilerin kirleneceği düşünülüyorsa ya da hastanın diyare, ileostomi veya kolostomisi varsa odaya girerken özel önlük giyilmeli odadan çıkmadan çıkarılmalıdır.
4. Hastanın oda dışına çıkması kısıtlanmalı ancak çok gerekliyse çıkarılmalıdır. Bu durumda da diğer kişilere bulaş riski minimal olacak şekilde önlem alınmalıdır.
5. Mümkün olduğunca hasta veya "kohort" için kullanılan aletler diğer hastalar için kullanılmaz. Ancak çok gerekliyse kullanılmadan önce uygun biçimde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

transfer sırasında dreni veya kateteri olan veya entübe veya açık yarası ya da apse, fronkül gibi bir infeksiyonu olan hastalar; daha önceden MRSA pozitif olduğu bilinen hastalar; MRSA taşıyıcılarının yakınları risk grubu kabul edilerek hastaneye başvurdıklarında sürveyans kültürleri alınıp izolasyon uygulanmaktadır. Sürveyans kültürünün sonucu negatif çıkarsa izolasyon servisinden normal servise alınır. Pozitif çıkarsa izolasyon sürdürülür ve eradikasyon amacıyla tedavi verilir (62).

VRE ve özellikle MRSA'nın yüksek endemisite oranları nedeniyle aktif sürveyans kültürleri ve izolasyon yöntemlerinin uygulanabilirliği ve maliyeti tartışılmakta, bu infeksiyonu engelleyecek tek ve en iyi yöntemin hangisi olduğuna dair arayışlar sürmektedir. Bunun için iyi planlanmış, karıştırıcılar ve yanlılık ("bias") faktörleri göz önüne alınmış ve düzeltilmiş, mümkünse randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Bu konu ile ilgili olarak 2004 yılında yayınlanmış iki meta-analiz çalışması bulunmaktadır.

Cooper ve arkadaşları, MRSA kontrolü için izolasyon önlemlerinin sonuçlarını derleyen meta-analiz çalışmaları için 1966-2000 yılları için MedLine, CINAHL, SIGLE, Embase, Cochrane Kütüphanesi gibi veri tabanlarını taramışlar (63). İlk taramada çıkan 4382 çalışmanın değerlendirmesi sonucunda, yeterli bilgi içeren 46 çalışma bulmuş ve incelemişler. Bu 46 çalışmadan altısı kanıt düzeyi yüksek, sekizi orta, diğerleri kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilmiş. Sonuçta, aktif sürveyans ve izolasyon önlemlerinin sonuçlarının genel olarak olumlu olduğu, başarısızlığın izolasyon şartlarının kapasitesinin aşılması ve önlemlerin kesintiye



**Tablo 2. Çoklu dirençli *S. aureus* ve *Enterococcus* suşlarının hastanede yayılımını engellemek için SHEA önerileri (özet).**

**1. Bulaş rezervuarının bulunması için aktif sürveyans kültürleri**

- a. Hastanelerde doğrudan veya dolaylı temas ile bulaşan, epidemiyolojik olarak önemli antibiyotiklere dirençli patojenlerin yayılımını kontrol etmek için aktif sürveyans kültürleri ve temas önlemlerini içeren bir program başlatılmalıdır (IA).
- b. MRSA, VRE veya her ikisini birden taşıma açısından yüksek riskli hastalarda yatış sırasında sürveyans kültürleri alınmalıdır (IB).
- c. Hastanede yatan ve yukarıdaki bakterileri taşıma açısından yüksek riskli hastalardan periyodik (örneğin; haftalık) sürveyans kültürleri alınmalıdır (IA).
- d. İlk örnekler alındığında yüksek bir prevalans bulunan sağlık kurumlarında, tüm kolonize hastaları saptamak amacıyla, bütün hastaları kapsayan bir kültür taraması yapılmalıdır (IB).
- e. Bu önlemler tüm sağlık kurumlarında, tüm sistemde uygulanmalıdır.
- f. Aktif sürveyans kültürlerinin sıklığı, patojenin prevalansı ve kolonizasyon açısından risk faktörlerine bağlıdır. Örneğin; MRSA prevalansının %50 olduğu bir hastanede, %1 olan bir başka hastaneye kıyasla daha sık uygulanmalıdır (IB).
- g. Bu programın amacı tüm kolonize hastaları saptamak olmalıdır. Böylelikle tüm kolonize hastalara temas izolasyonu veya kohort uygulanır (IB).
- h. VRE için sürveyans kültürleri dışkı örnekleri, rektal veya perirektal sürüntü örnekleri olabilir. PZR, sıvı besiyerinde zenginleştirme ve kantitatif dışkı kültürlerinin her biri, sürüntü örneklerinin doğrudan ekiminden duyarlıdır (IB).
- i. VRE olguları için rutin olarak kohort oluşturulabilir (II).
- j. MRSA için mutlaka burun ön vestibülden sürveyans kültürü alınmalıdır (IB).
- k. Eğer varsa deri bütünlüğünün bozulduğu bölgeler de MRSA için taranmalıdır (IB).
- l. Boğaz kültürlerinin de *S. aureus* ve MRSA saptanmasında burun kültürleri kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. Eğer yapılırsa, aynı hastadan alınan burun kültürü ile aynı plağa ekilmelidir. Böylelikle, maliyet artmadan duyarlılık artar (IB).
- m. Bazı hasta gruplarında MRSA için perirektal-perineal örneklerin de duyarlılığının yüksek olduğunun bildirilmesine rağmen, bu örnekler tek sürüntü örneği olarak alınmamaktadır (IB).
- n. MRSA ile kolonize veya infekte hastalar diğer MRSA hastalarıyla birlikte kohort yapılabilir (II).
- o. Eğer kolonize hastalarda eradikasyon uygulanacaksa bu amaçla kullanılan ilaçlara duyarlı suşları taşıyan hastalar, dirençli suşları taşıyan hastalarla aynı kohorta konmamalıdır (II).
- p. Bakım evleri veya psikiyatrik servisler gibi yerlerde kolonize hastaların saptanması çok önemlidir ama bu alanlarda fiziksel temas kısıtlanırken sosyal temasın sürdürülmesi gerekebilir (II).

**Tablo 2. Çoklu dirençli *S. aureus* ve *Enterococcus* suşlarının hastanede yayılımını engellemek için SHEA önerileri (özet) (devamı).****2. El hijyeni**

- a. Sağlık çalışanları [sağlık hizmeti verenler (shv)] tüm hasta temaslarından önce ve sonra antiseptik içeren bir preparat ile ellerini temizlemek için cesaretlendirilmelidirler (IA).
- b. Eller gözle görülür şekilde kirli ise veya kan, vücut sıvıları veya vücut maddeleri ile gözle görülür şekilde kirlenirse eller su ve sabun ile yıkanmalıdır (IA).
- c. Eller gözle görülür şekilde kirli değilse nemlendirici içeren alkol bazlı bir antiseptik kullanılmalıdır (IB).
- d. Antiseptikleri inaktive etmeyen el losyonları sağlanmalıdır (II).
- e. Uyum oranını arttırmak için el hijyenine uyum izlenmeli ve shv'ye geri bildirim verilmelidir (IB).

**3. MRSA ve VRE gibi epidemiyolojik olarak önemli antibiyotiklere dirençli patojenlerle infekte veya kolonize olduğu bilinen ya da şüphe edilen hastalar için temas önlemleri uygulanması**

- a. MRSA, VRE, VISA, VRSA ile kolonize/infekte olup temas önlemleri uygulanmakta olan hastaların odasına girerken mutlaka eldiven takılmalıdır (IA).
- b. Doğrudan hasta veya çevresel yüzey teması olamayacak durumlar hariç, MRSA, VRE, VISA, VRSA ile kolonize/infekte olup temas önlemleri uygulanmakta olan hastalar ve hasta çevresi ile temas için mutlaka özel önlük giyilmelidir (IA).
- c. Sürveyans kültürleri alınmakta olan yüksek riskli servislerde ek kontrol önlemi olarak universal önlük ve eldiven kullanımı veya sadece eldiven kullanımı uygulanabilir (IB).
- d. Shv'nin burun kolonizasyonunu azaltmak amacıyla; MRSA, VISA, VRSA ile kolonize/infekte olan hastaların odasına girerken izolasyon önlemlerinin bir parçası olarak maske takılmalıdır (II).

**4. Akılcı antibiyotik kullanımı**

- a. Uygunsuz, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Antibiyotikler gereken süre ve dozda kullanılmalıdır (IB).
- b. Hastanın tedavisi için mutlak gerekli değilse vankomisin kullanımı kısıtlanmalıdır (IB).
- c. VRE kolonizasyon riskini azaltmak için bu mikroorganizmalara etkisiz ya da minimal etkili olan üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı kısıtlanmalıdır (IB).
- d. VRE kolonizasyon yoğunluğunu arttırmamak için antianaerop antibiyotiklerin kullanımı azaltılmalıdır (II).
- e. MRSA'nın sürekli taşıyıcılığının engellenmesi için özellikle florokinolon kullanımı kısıtlanmalıdır (IB).
- f. Hastanın menfaati için kolonizasyonun eradikasyonu veya baskılanması gibi bir amaç taşıyorsa kolonizasyonun tedavisinden kaçınılmalıdır (IB).

**Tablo 2. Çoklu dirençli *S. aureus* ve *Enterococcus* suşlarının hastanede yayılımını engellemek için SHEA önerileri (özet) (devamı).**

**5. Kolonize hastalarda kolonizasyonun baskılanması veya temizlenmesi**

- a. MRSA yayılımının engellenebilmesi için uygun olduğunda hem shv hem de hastalarda dekolonizasyon tedavisi uygulanması düşünülmelidir (IB).
- b. Dekolonizasyon tedavisi öncesinde ve süresince duyarlılık testi yapılmalıdır çünkü inaktif bir ajanın seçilmesi eradikasyon olasılığını düşürür (II).
- c. Direnç gelişimi nedeniyle dekolonizasyon tedavisinin yaygın ve/veya uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır (II).

**6. Diğer**

- a. Eğitim programı uygulanmalıdır.
- b. Hastane yüzeylerinin dezenfeksiyonu için kullanılan yöntemlerin -özellikle VRE için- uygunluğundan emin olunmalıdır.
- c. MRSA, VRE, VISA, VRSA ile infekte/kolonize hastaların kayıtlarının tutulması ve tekrar hastaneye başvurduklarında uyarı yapılması için bilişim teknolojilerinden yararlanılmalıdır.
- d. Kritik olmayan hasta bakım malzeme ve cihazlarının tek bir hasta veya kohort için kullanılması, diğer hastalarda kullanımı mutlaka gerekiyorsa ancak uygun temizlik ve dezenfeksiyondan sonra kullanılması gereklidir (tümü IB).

uğramasına bağlı olduğu, şu anda izolasyon önlemlerinden vazgeçilmesi için kanıt bulunmadığı bildirilmiştir.

Marshall ve arkadaşları ise, özellikle endemik MRSA kontrolü ile ilgili yayınları incelemişler, sonuçta bazı kontrol uygulamalarının (aktif sürveyans, temas izolasyonu, el hijyenine uyum, eğitsel etkinlikler ve geri bildirim) beraberce uygulanabilmesi halinde MRSA'nın endemik olduğu koşullarda da kontrol edilebileceğini ancak bunlar arasında etkin olan minimal uygulamaların bilinemediğini randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu belirtmişlerdir (64).

Bu yayınlar dışında Cooper ve arkadaşları, bir matematiksel model ve simülasyon programları yardımıyla uygulamanın zamanlaması, kaynakların önceden belirlenmesi ve şansın kontrol uygulamalarının başarılı mı yoksa başarısız mı olacağını belirleyen faktörler olduğunu, izolasyon önlemlerinin MRSA prevalansını karşılayacak düzeyde olmaması halinde başarısız olacağını göstermiştir (65).

Sonuç olarak; MRSA ve VRE kontrolü ve izolasyon uygulamaları ile ilgili olarak çeşitli sağlık kurumları, antibiyotiklerle dirençli bakteriler ile savaşım örgütleri, infeksiyon hastalıkları ile ilgili kuruluşların önerileri aynı ülkede bile birbirinden farklı olabilmektedir. Ayrıca her hastanenin kendi olanaklarına göre bir yaklaşım belirlemesi gereklidir. Matematiksel modellerde de gösterildiği gibi, plansız uygulamalar ve kapasitenin aşılmasıyla kontrol önlemleri, hiç önlem alınmamasından daha kötü sonuçlara da yol açabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2003;9:1179-86.
2. Barrett SP. Debate-guidelines for GRE control-the case of optimism. J Hosp Infect 2004;57: 285-89.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report; data summary from January1992-June 2001. Am J Infect Control 2001;29:404-21.
4. Dokuzoğuz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:55.
5. Hiramatsu K. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin -Japan 1996. MMWR 1997;46:624-26.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin: United States 2002. MMWR 2002;51:565-7.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Dispatch: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania. MMWR 2002;51:902.
8. Hiramatsu K. Molecular evolution of MRSA. Microbiol Immunol 1995;39:531-43.
9. Hiramatsu K, Cui I, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001;9:486-93.
10. Enright MC, Robinson DA, Randle G, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:7687-92.
11. Aygen B, Yörük A, Yıldız O ve ark. Bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* in a university hospital in Turkey: clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2004;10:309-14.
12. Dökmetaş I, Elaldı N, Bakır M ve ark. Nöroşirurji kliniği ve nozokomiyal infeksiyon: Bir üniversite hastanesinin üç yıllık takip sonuçları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002;6:46-52.
13. Yosunkaya A, Tuncer İ, Reisli R, Uzun S, Ökeşli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002;6:92-7.
14. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86.
15. Diekema DJ, Pfaler MA, Turnridge J, et al. Genetic-relatedness of multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates: SENTRY antimicrobial resistance surveillance centers worldwide. Microb Drug Resist 2000;6:213-21.
16. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357:1851-3.
17. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, Van Der Werkers C. Are MRSA more contagious than MSSA in a surgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:491-4.
18. Başustaoglu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:141.
19. Willems R, Homan W, Top J, et al. Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. Lancet 2001;357:853-5.

20. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis* 1999;179:163-71.
21. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus: risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:140-7.
22. Handwerger S, Skoble J, Discottoo LF, Pucci MJ. Hetrogeneity of the vanA gene in clinical isolates of enterococci from the Northeastern United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:362-8.
23. Donskey CJ, Chowdry T, Hecker M, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-32.
24. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of colonization pressure in the spread of vancomycin-resistant enterococi. *Arch Intern Med* 1998;158:1127-32.
25. McBryde ES, Bradley LC, Whitby M, McElwain DLS. An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2004;58:104-8.
26. Zachary KC, Bayne PS, Morrison V, Ford DS, Hooper DC. Contamination of gowns, gloves and stethoscopes with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:560-4.
27. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson I. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and enviromental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:577-81.
28. Boyce JM, Potetr G, Chenevert C, King T. Enviromental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:622-7.
29. Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ, et al. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by health care workers in an endemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:479-85.
30. Boyce JM, Chenevert C. Isolation gowns prevent health care workers from contaminating their clothing and possibly their hands with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and enterococci. 8<sup>th</sup> Annual Meeting of SHEA, April 1998, Orlando Abst no.S74:52.
31. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of VRE in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996;125:448-56.
32. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Ptel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
33. Buzniak LA, Leet T, Mayfield J, Kollef M, Mundy LM. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:18-25.
34. Srinivasan A, Song X, Bower R, et al. A prospective study to determine whether cover gowns in addition to gloves decrease nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci in an ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:424-8.
35. Boyce J, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multi-drug resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin-resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53.
36. Livornese LL, Dias S, Romanowski B, et al. Hospital acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;117:112-6.
37. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996;348:1615-9.

38. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastics. *J Clin Microbiol* 2000;38:724-6.
39. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998;36:3734-6.
40. Oie S, Kamiya A. Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on naturally contaminated dry mop. *J Hosp Infect* 1996;34:145-9.
41. Dietz B, Raht A, Wendt C, Martiny H. Survival of MRSA on sterile goods packaging. *J Hosp Infect* 2001;49:255-61.
42. Embil J, McLeod J, AlBarrak M, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burn unit: potential role of contaminated hydrotherapy equipment. *Burn* 2001; 27:681-8.
43. Garner JS. Centers for Disease Control and Prevention. The guideline for isolation precautions in hospitals. 1996. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) adresinden ulaşılabilir.
44. Farr BM. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:317-22.
45. Aycliffe GAJ. Recommendations for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [www.who.int/emc-documents/antimicrobial\\_resistance/](http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/)
46. Bager F. DANMAP 98. [www.svs.dk/z/Danmap%201998.pdf](http://www.svs.dk/z/Danmap%201998.pdf)
47. Graham M. Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 1990;18:77-81.
48. Dubbert PM, Dolce J, Richter W, Miller M, Chapman S. Increasing ICU staff handwashing: effects of eradication and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:191-3.
49. Meengs MR, Giles BK, Chisholm CD, et al. Hand washing frequency in an emergency department. *J Emerg Nurs* 1994;20:183-8.
50. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S. Effectiveness of a hospital wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-12.
51. Grundmann H, Hori S, Winter B, Austin DJ. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult ICU: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002;185:481-8.
52. Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, et al. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *J Hosp Infect* 2002;50:276-80.
53. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perenger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999;159:821-6.
54. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, et al. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant enterococci by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis* 2001;32:826-9.
55. Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD, et al. A cloud adult: the *S. aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 1996;124:539-47.
56. Harbarth S, Dharan S, Lissine N, et al. Randomized, placebo-controlled double blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.
57. Karchmer TB, Jernigan JA, Durbin BM, et al. Eradication of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) colonization with different regimens. 9th Meeting of SHEA, 1999, San Francisco, Abst no 65.

58. Vasquez JE, Walker ES, Fransuz BW, et al. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:459-64.
59. Byers KA, Durbin IJ, Simonton BM, Anglim AM, Farr BM. Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:261-4.
60. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotics as a risk for vancomycin resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002;8:802-7.
61. Donskey CJ, Hrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on the establishment of colonization with vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in the mouse gastrointestinal tract. *J Infect Dis* 2000;181:1830-3.
62. Dutch Working Group Infection Prevention Guideline 35a. [www.wlp.nl](http://www.wlp.nl) adresinden ulaşılabilir.
63. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a systematic review of the literature. *BMJ* 2004;329:533.
64. Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, Spelman D. Control of endemic MRSA-what is the evidence?; a personal view. *J Hosp Infect* 2004;56:252-68.
65. Cooper BS, Medley GF, Stone SP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *PNAS* 2004;101:10223-8.