

Ayaktan Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Nazal Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Kolonizasyon Prevalansı ve Risk Faktörleri

Prevalence and Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization Among Outpatients Undergoing Hemodialysis Treatment

Özlem KÖSEOĞLU¹, Selda SAYIN KUTLU², Nural CEVAHİR³

¹ Denizli Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Denizli.

¹ Denizli State Hospital, Clinic of Infectious Diseases, Denizli, Turkey.

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

² Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Denizli, Turkey.

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

³ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Denizli, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 17.05.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 19.09.2011

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) tarafından oluşturulan enfeksiyonlar, hemodiyaliz hastalarında sık olarak görülmekte ve morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Bu hastalardaki nazal kolonizasyonun, MRSA enfeksiyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, ayaktan hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda nazal MRSA kolonizasyon oranının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Eylül 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında Pamukkale/Denizli bölgesinde çeşitli sağlık merkezlerinde hemodiyaliz tedavisi alan 466 erişkin hasta (199'u kadın, 267'si erkek; yaş aralığı: 18-89 yıl, yaş ortalaması: 55.8 ± 15.1) dahil edilmiştir. Hastalardan alınan burun sürüntü örneklerinin, koyun kanlı agar ve mannitolü tuzlu agarda kültürleri yapılmış ve izolatlar konvansiyonel bakteriyolojik yöntemlerle tanımlanmıştır. Hastaların 204 (%43.8)'ünden *S.aureus* izolasyonu yapılmış ve bunların 34 (%16.7)'ünün metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Buna göre MRSA ile kolonize hasta oranı %7.3 (34/466) olarak saptanmıştır. MRSA izolatlarının tümü vankomisin, linezolid ve tigesikline duyarlı bulunmuş; azitromisin ve klaritromisine %70.6, eritromisine %64.7, klindamisin, gentamisin ve trimetoprim-sülfametoksazole %58.8, siprofloksasine %55.9, tetrasiklin ve rifampisine %44.1 ve kloramfenikole %5.9 oranında direnç tespit edilmiştir. MRSA suşlarında indüklenebi-

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Selda Sayın Kutlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kınıklı, Denizli, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 536 601 4596, **E-posta (E-mail):** sayinkutlu@yahoo.com

lir klindamisin direncinin %23.5 (8/34), çoklu ilaç direncinin ise %76.5 (26/34) olduğu görülmüştür. Çoklu değişkenli analizde; son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü [odds ratio (OR): 3.426, %95 güven aralığı (GA): 1.595-7.361, $p=0.002$] ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığı (OR: 5.181, %95 GA: 1.612-16.648, $p=0.006$) MRSA nazal kolonizasyonunu artıran bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında MRSA nazal kolonizasyon prevalansının ve risk faktörlerinin bilinmesinin, MRSA enfeksiyonlarının tedavi stratejileri ve uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; hemodiyaliz; nazal kolonizasyon; risk faktörleri.

ABSTRACT

Infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is frequent among hemodialysis patients and lead to increased morbidity and mortality rates. It is known that nasal colonization plays an important role for the development of MRSA infections. The aim of this study was to determine the prevalence and risk factors for MRSA colonization among outpatients undergoing hemodialysis. A total of 466 adult patients (199 female, 267 male; age range: 18-89 years, mean age: 55.8 ± 15.1 years) who were under hemodialysis between September-December 2008 in different health centers at Pamukkale/Denizli region, Turkey, were included in the study. Swab samples obtained from anterior nares of patients were cultivated on sheep-blood agar and mannitol-salt agar media. The isolates were identified by conventional bacteriological methods. *S. aureus* strains were isolated from 204 (43.8%) patients and 34 (16.7%) were found methicillin-resistant. Thus the rate of MRSA colonization in hemodialysis patients was detected as 7.3% (34/466). All of the MRSA strains were found susceptible to vancomycin, linezolid and tigecycline, while the resistance rates for the other antimicrobial agents were as follows: 70.6% to azithromycin and claritromycin; 64.7% to erythromycin; %58.8 to clindamycin, gentamicin and trimethoprim-sulfamethoxazole; 55.9% to ciprofloxacin; 44.1% to tetracycline and rifampin; 5.9% to chloramphenicol. Inducible clindamycin resistance in MRSA isolates was %23.5 (8/34), and multidrug resistance rate was 76.5% (26/34). Multivariate analysis revealed that the history of previous hospitalization within a year [odds ratio (OR), 3.426; 95% confidence interval (CI), 1.595-7.361, $p=0.002$] and the presence of chronic obstructive lung disease (OR, 5.181; 95% CI, 1.612-16.648, $p=0.006$) were independent risk factors for MRSA colonization in this population. A better understanding of the prevalence and risk factors for nasal MRSA colonization among hemodialysis population may hold significant implications for both the treatment strategies and prevention of MRSA infections to establish appropriate infection control measures.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; hemodialysis; nasal colonization; risk factors.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'un etken olduğu enfeksiyonlar, hemodiyaliz hastalarında sık olarak görülmekte ve önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır^{1,2}. Bağışıklığı yetersiz bu hastalarda, deri ve damar bütünlüğünü bozan girişimlerin yapılması, sağlık çalışanlarıyla yakın temas, hastanede yatma, antibiyotik kullanımı ve normal cilt florasının bozulması enfeksiyon riskini artırmaktadır^{3,4}. Bu enfeksiyonların gelişiminde nazal kolonizasyon önemli rol oynamakta ve kolonizasyonu takiben yaklaşık 10 kat daha yüksek oranda MRSA enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır^{5,6}. Dolayısıyla, enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında MRSA nazal kolonizasyonu için

risk faktörlerinin bilinmesi, erken ve uygun ampirik tedavi seçiminde yararlı olacaktır. Bu çalışmada, ayaktan hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda MRSA nazal kolonizasyon oranı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Eylül 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında Pamukkale/Denizli bölgesinde çeşitli sağlık merkezlerinde hemodiyaliz tedavisi alan 466 erişkin hasta dahil edildi. Etik kurul onayı ile gerçekleştirilen bu araştırma için hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların demografik verileriyle nazal MRSA kolonizasyonu ile ilişkili olabilecek risk faktörleri sorgulanarak kaydedildi (Tablo I).

Hastalardan alınan burun sürüntü örnekleri, Stuart transport besiyerinde laboratuvara ulaştırıldıktan sonra %5 koyun kanlı agar ve mannitollü tuzlu agara ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Suşlar, koloni morfolojisi, Gram ile boyanma özellikleri, katalaz reaksiyonu, lam ve tüp koagülaz testleriyle tanımlandı. Mannitollü tuzlu agarda sarı pigment görülmesi de *S.aureus* olarak değerlendirildi.

İzolatların in vitro antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre saptandı.⁷ Eritromisine dirençli ve klindamisine duyarlı izolatlarda indüklenebilir klindamisin direnci çift disk difüzyon testiyle, metisilin direnci ise oksasilin ve sefoksitin diskleriyle araştırıldı. Kontrol olarak *S.aureus* ATCC 25923 suşu kullanıldı. Beta-laktam sınıfı antibiyotikler dışında üç veya daha fazla antibiyotige karşı direnç, çoklu ilaç direnci olarak tanımlandı.⁸

Verilerin analizinde "SPSS for Windows 17" paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda t-test, ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizde p değeri < 0.1 anlamlı bulunan değişkenlerin çoklu değişkenli analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 466 hastanın 199 (%42.7)'u kadın, 267 (%57.3)'si erkek olup, yaşları 18-89 yıl (yaş ortalaması 55.8 ± 15.1) arasında değişmektedir. Hastaların 204 (%43.8)'ünün burun sürüntü örneğinden *S.aureus* izolasyonu yapılmış ve izolatların 34 (%16.7)'ünün metisiline dirençli olduğu belirlenmiştir. Buna göre MRSA ile kolonize hasta oranı %7.3 (34/466) olarak saptanmıştır.

MRSA izolatlarının hepsi vankomisin, linezolid ve tigesikline duyarlı bulunmuş; direnç oranları ise azitromisin ve klaritromisin için %70.6 (24/34), eritromisin için %64.7 (22/34), klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve gentamisin için %58.8 (20/34), siprofloksasin için %55.9 (19/34), tetrasiklin ve rifampisin için %44.1 (15/34), klindamisin (indüklenebilir) için %23.5 (8/34) ve kloramfenikol için %5.9 (2/34) olarak saptanmıştır. MRSA izolatlarında çoklu ilaç direncinin %76.5 (26/34) olduğu görülmüştür.

Nazal MRSA kolonizasyonu için risk faktörleri değerlendirildiğinde; son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı ve son bir yıl içinde has-

Tablo 1. Hemodiyaliz Hastalarında MRSA Kolonizasyonu İçin Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

Risk faktörleri	MRSA kolonizasyonu		p
	Var n= 34, (%)	Yok n= 432, (%)	
Yaş (ortalama)	60.2	55.5	0.800
Erkek cinsiyet	20 (58.8)	247 (57.2)	0.852
İmmünsüpresif ilaç kullanımı	1 (2.9)	8 (1.9)	0.497
Cerrahi öyküsü*	4 (11.8)	18 (4.2)	0.067
Antibiyotik kullanımı*	17 (50)	122 (28.2)	0.008
Santral venöz kateter varlığı	7 (20.6)	43 (10)	0.054
Diyaliz merkezi			
Özel merkezler	27 (79.4)	283 (65.5)	0.190
Merkez devlet hastanesi	5 (14.7)	61 (14.1)	
İlçe devlet hastaneleri	1 (2.9)	72 (16.7)	
Üniversite hastanesi	1 (2.9)	16 (3.7)	
Diyalize girme süresi			
0-6 ay	4 (11.8)	37 (8.6)	0.214
6-12 ay	6 (17.6)	32 (7.4)	
12-24 ay	3 (8.8)	50 (11.6)	
24-36 ay	3 (8.8)	50 (11.6)	
3-5 yıl	9 (26.5)	76 (17.6)	
5-10 yıl	5 (14.7)	110 (25.5)	
> 10 yıl	4 (11.8)	77 (17.8)	
Diyalize girme sıklığı			
3 kez/hafta	34 (100)	427 (98.8)	1.000
2 kez/hafta	0	5 (1.2)	
Hastanede yatış öyküsü**	23 (67.6)	147 (34)	< 0.001
İkinci basamakta yatış	18 (52.9)	94 (21.8)	
Üçüncü basamakta yatış	3 (8.8)	42 (9.7)	< 0.001
İkinci ve üçüncü basamakta yatış	2 (5.9)	11 (2.5)	
Yatış yok	11 (32.4)	285 (66)	
Yoğun bakım ünitesinde yatış*	11 (32.4)	114 (26.4)	0.450
Huzurevinde kalma*	0	10 (2.3)	1.000
Eşlik eden hastalıklar			
Diabetes mellitus	12 (35.3)	117 (27.1)	0.303
Kanser	1 (2.9)	15 (3.5)	1.000
Kronik karaciğer hastalığı	0	6 (1.4)	1.000
Hepatit B	1 (2.9)	17 (3.9)	1.000

Tablo I. Hemodiyaliz Hastalarında MRSA Kolonizasyonu İçin Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi (Devamı)

Risk faktörleri	MRSA kolonizasyonu		p
	Var n= 34, (%)	Yok n= 432, (%)	
Hepatit C	2 (5.9)	66 (15.3)	0.204
KOAH	5 (14.7)	11 (2.5)	< 0.001
Kalp yetmezliği	1 (2.9)	44 (10.2)	0.233
Hipertansiyon	24 (70.6)	231 (53.5)	0.054
Kollajen doku hastalığı	3 (8.8)	9 (2.1)	0.050
Transplantasyon	1 (2.9)	15 (3.5)	1.000
Sigara kullanımı	4 (11.8)	81 (18.8)	0.366
Alkol kullanımı	0	4 (0.9)	1.000

* Son altı ay içinde;
** Son bir yıl içinde.
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

tanede yatış öyküsü anlamlı bulunmuştur (Tablo I). MRSA kolonizasyonu özellikle ikinci basamak sağlık kuruluşlarında yatmış olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo I). Risk faktörlerinin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi sonunda; hastanede yatış öyküsü [odds ratio (OR): 3.426, %95 güven aralığı (GA): 1.595-7.361, $p = 0.002$] ve KOAH varlığı (OR: 5.181, %95 GA: 1.612-16.648, $p = 0.006$) MRSA nazal kolonizasyonunu artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda hastanede yatış öyküsü ($p = 0.006$) ve antibiyotik kullanımı daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.019$).

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında nazal MRSA kolonizasyonunu takiben yüksek oranda MRSA enfeksiyonu geliştiği gösterilmiş ve kolonizasyon oranının toplumdaki diğer bireylere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir^{9,10}. Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan hastaların %7.3'ünde nazal MRSA kolonizasyonu bulunmuştur. Ülkemizde daha önceki çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında nazal MRSA kolonizasyonu %9.4-27.2¹¹⁻¹⁴, diğer ülkelerde de %2.4-21.7^{3,9,10,15} arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Oranlar arasında, bölgelere ve popülasyonlara göre değişen farklılıklar göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda, son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü ve KOAH varlığı, yüksek MRSA kolonizasyon oranı açısından anlamlı bulunmuştur. Hastanede yatış öyküsü, MRSA nazal kolonizasyonu için iyi bilinen bir risk faktörüdür^{9,10}. Çalışmamızda hastanede yatış öyküsü olanlarda nazal MRSA kolonizasyonunun üç kat arttığı izlenmiştir. Ülkemizde ve bölgemizde rapor edilen yüksek hastane kaynaklı MRSA enfeksiyon oranları, hastanede yatış öyküsü olanlardaki bu riskle ilişkili gözükmektedir¹⁶⁻¹⁸. KOAH'lı hastalarda ise nazal MRSA kolonizasyonunu gösteren çalışma sayısı kısıtlıdır^{19,20}. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kolonizasyonun beş kat arttığı saptanmış ve bu durumun KOAH'lı hastaların hastaneye sık yatması ve sık antibiyotik kullanmalarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz hastalarında gelişen enfeksiyonlar, çoğunlukla toplum kökenli değil, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar olarak kabul edilmektedir²¹. Toplum kökenli ve sağlık bakımıyla ilişkili MRSA izolatlarının ayırımında moleküler tiplendirme yöntemleri ve antimikrobiyal duyarlılık paternleri kullanılmaktadır²². Son yıllarda diyaliz hastalarındaki enfeksiyonlardan, sağlık bakımıyla ilişkili MRSA suşlarının yanı sıra toplum kökenli MRSA suşları da izole edilmekte ve sağlık bakımı sunulan yerlerde, toplum kökenli olarak tanımlanmış MRSA suşlarının neden olduğu enfeksiyon oranlarında artış olduğu ve bu toplum kökenli suşların hastane patojeni haline geldiği vurgulanmaktadır¹⁵. Çalışmamızın en önemli sınırlaması, moleküler tiplendirmenin yapılamamış olmasıdır. Beta-laktam grubu dışındaki antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılık paternlerinin saptanması ve özellikle siprofloksasin duyarlılığı, toplum kökenli suşların sağlık bakımıyla ilişkili suşlardan ayırımında yardımcı olmaktadır¹⁰. Çalışmamızda MRSA suşlarında çoklu ilaç direnci ve siprofloksasin direnci sırasıyla %76.5 ve %55.9 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, MRSA izolatlarının çoğunun sağlık bakımıyla ilişkili olduğunu desteklemekle birlikte, bir kısmının da toplum kökenli olduğunu düşündürmektedir. Benzer olarak Lu ve arkadaşları¹⁰, sağlık bakımıyla ilişkili MRSA kolonizasyonu saptananlarda, izolatların moleküler tiplendirme sonuçlarına göre bir kısmının toplum kökenli, bir kısmının da hastane kaynaklı olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında nazal MRSA kolonizasyon oranı %7.3 olarak saptanmış; son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü ve KOAH varlığı MRSA nazal kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda MRSA nazal kolonizasyon oranının ve risk faktörlerinin belirlenmesinin, MRSA enfeksiyonlarının tedavisi ve uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Johnson LB, Venugopal AA, Pawlak J, Saravolatz LD. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among patients with end-stage renal disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(10): 1057-62.
2. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(2):175-83.
3. Hadley AC, Karchmer TB, Russell GB, McBride DG, Freedman BI. The prevalence of resistant bacterial colonization in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27(4): 352-9.
4. Ghasemian R, Najafi N, Makhloogh A, Khademloo M. Frequency of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and its antimicrobial resistance pattern in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(3): 218-22.
5. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364(9435): 703-5.
6. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6): 776-82.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18, 2008. Wayne, PA.

8. Marchese A, Gualco L, Maioli E, Debbia E. Molecular analysis and susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains circulating in the community in the Ligurian area, a northern region of Italy: emergence of USA300 and EMRSA-15 clones. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(5): 424-8.
9. Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1659-65.
10. Lu PL, Chin LC, Peng CF, et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1): 132-9.
11. Duran N, Ocak S, Eskioçak AF. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among the diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1204-9.
12. Ucuncu H, Uslu H, Ozbek A, Aktan B, Sutbeyaz Y, Altas E. Comparison of the bacterial flora of the nasal vestibule and cavity in haemodialysis patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29(5): 251-4.
13. Kurutepe S, Ecemiş T, Sürücüoğlu S, Kürşat S, Özbakkaloğlu B. Hemodiyaliz hastalarında burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve suşların antibiyotik direnci. *ANKEM* 2005; 19(2): 88-91.
14. Şencan İ, Kaya D, Çatakoğlu N, Şahin İ, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Hemodiyaliz hastalarında burunda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17(1): 31-4.
15. Johnson LB, Jose J, Yousif F, Pawlak J, Saravolatz LD. Prevalence of colonization with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among end-stage renal disease patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(1): 4-8.
16. Alp E, Klaassen CH, Doganay M, et al. MRSA genotypes in Turkey: persistence over 10 years of a single clone of ST239. *J Infect* 2009; 58(6): 433-8.
17. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003; 29(9): 1482-8.
18. Sacar S, Sayin Kutlu S, Turgut H, Cevahir N, Hircin Cenger D, Tekin K. Epidemiology and associated factors for nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary-care hospital. *Epidemiol Infect* 2010; 138(5): 697-701.
19. March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(7): 934-44.
20. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(10): 1032-40.
21. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 791-7.
22. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 4): S269-S72.