

# بررسی فراوانی ناقلین استافیلوکوک طلایی در بینی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آن در کارکنان مرکز آموزشی- درمانی رازی قائم‌شهر پاییز ۸۲

رویا قاسمیان (M.D.) \* نرگس نجفی (M.D.) \* آرمان شجاعی فر (M.Sc.) \*\*

## چکیده

سابقه و هدف: استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) از عوامل بیماری‌زای شایع بیمارستانی است که میزان شیوع آن در طی ۳ دهه گذشته در سرتاسر جهان در حال افزایش می‌باشد. یکی از منابع مهم ایجاد عفونت و انتقال آن توسط کارکنان بیمارستانی است. این مطالعه Cross Sectional جهت تعیین فراوانی ناقلین استافیلوکوک طلایی در بینی و تعیین طرح مقاومت آنتی بیوتیکی آن در کارکنان بیمارستان رازی قائم‌شهر در آبان ماه ۸۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها: نمونه‌ها از ناحیه قدامی بینی ۱۰۰ نفر از کارکنان درمانی بیمارستان، توسط سوآپ پنبه‌ای استریل گرفته شد و پس از قرار دادن در لوله آزمایش حاوی آنگوشت برای شناسایی استافیلوکوک طلایی و آنتی بیوگرام با معیار NCCLS به آزمایشگاه فرستاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۳۶ درصد افراد، ناقل استافیلوکوک طلایی در بینی بوده‌اند. از نظر شغلی ۴۰ درصد پرستاران و ۴۸ درصد خدمات آلوده بودند. هیچ رابطه‌ای بین سن، جنس و سال‌های خدمت با ناقلی وجود نداشته است. بیش‌ترین مقاومت، نسبت به اگزاسیلین (۸۳ درصد) و کم‌ترین مقاومت، مربوط به کلرامفنیکل (۲/۸ درصد) بوده است. مقاومت به وانکومايسين (VRSA) در ۲ مورد (۵/۵ درصد) دیده شد.

استنتاج: فراوانی ناقلین استافیلوکوک طلایی در کارکنان درمانی مطالعه حاضر کم‌تر از آمارهای موجود (۵۰ الی ۹۰ درصد) و در حد شیوع جامعه بوده است (۲۰ الی ۴۰ درصد)، در حالی که مقاومت آنتی بیوتیکی بیش از سایر مطالعات بوده است. شیوع بالای MRSA در این مطالعه و مهم‌تر از آن یافتن VRSA حائز اهمیت بسیاری است و می‌تواند ناشی از مواجهه مداوم ارگانيسم‌های بیمارستانی با انواع آنتی بیوتیک‌ها باشد و باید ضمن شناخت عوامل زمینه ساز، اقدامات مناسب جهت کنترل آن اعمال گردد.

واژه‌های کلیدی: ناقلین استافیلوکوک طلایی، مقاومت آنتی بیوتیکی، متی‌سیلین، وانکومايسين

این تحقیق طی شماره ۸۳-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

\* متخصص بیماری‌های عفونی، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران □ قائمشهر: مرکز آموزشی درمانی رازی

\*\* کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان رازی قائم‌شهر

تاریخ دریافت: ۸۲/۱۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۲/۲۲ تاریخ تصویب: ۸۳/۴/۳

## مقدمه

استافیلوکوک طلائی یکی از شایع ترین علل عفونت های بومی و همه گیر کسب شده در بیمارستان است که می تواند منجر به مرگ و میر و بیمارگنی قابل توجهی شود (۱). آمار عفونت های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوک در سال های اخیر نسبت به گذشته، افزایش قابل توجهی پیدا کرده است که می تواند پیامد استفاده از روش های تهاجمی تر در تشخیص و درمان بیماران و همچنین عدم اجرای مناسب روش های کنترل عفونت بیمارستانی باشد. وخامت عوارض ناشی از عفونت های استافیلوکوکی به تنهایی می تواند توجه کننده اهمیت مطالعات در زمینه کنترل آن باشد. بطور معمول لانه زندگی استافیلوکوک طلائی، قسمت قدامی بینی افراد است که حدوداً ۳۰-۲۵ درصد افراد سالم جامعه می توانند در هر زمانی ناقل استافیلوکوک باشند (۱). در برخی شرایط احتمال ناقل بودن بسیار بیش تر است شامل: پزشکان، پرستاران و کارکنان بخش های بیمارستانی (به ترتیب ۵۰، ۷۰ و ۹۰ درصد) (۱) معمولاً این افراد می توانند موجب انتقال آلودگی به اطرافیان خود نیز باشند که در مورد کارکنان درمانی بیمارستان، یکی از مهم ترین خطرات، انتقال عفونت به بیماران خواهد بود و خطر ایجاد عفونت های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوک را در این بیماران افزایش خواهد داد. (۱، ۲). متأسفانه یکی از مهم ترین مشکلات، احتمال انتقال گونه های مقاوم استافیلوکوک طلائی بیمارستانی (MSRA) است که در این صورت احتمال ایجاد عفونت با اجرام مقاوم را افزایش خواهد داد. متأسفانه ژن مقاومت به متی سیلین، ژنی است که دارای پایداری کامل است. احتمالاً انتشار ژن مقاومت در اثر فشار انتخاب آنتی بیوتیکی است (۳) از مشکلات مهم دیگری که همیشه امکان آن در بیمارستان وجود دارد احتمال مقاومت اجرام بیمارستانی به آنتی بیوتیک های جدید و

خط آخر درمان و یکی از معضلات، احتمال وجود سوش های استافیلوکوک با افت حساسیت پذیری در برابر وانکومايسين (VISA) و مهم تر از آن استافیلوکوک مقاوم به وانکومايسين (VRSA) است. اولین مورد مقاومت به وانکومايسين در سال ۱۹۹۶ در ژاپن گزارش شد (۴) و از ژوئن ۲۰۰۲ تا کنون ۸ بیمار با عفونت های بالینی توسط سویه VISA در امریکا گزارش شده اند و اولین مورد عفونت بالینی با سویه VRSA در سال ۲۰۰۲ از عفونت محل خروج کاتتر در یک بیمار دیابتی مبتلا به نارسایی کلیه در میشیگان جدا شد (۵).

به علت پیدایش روزافزون سویه های مقاوم، مطالعه روی مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکوک طلائی امری ضروری به نظر می رسد. دانستن طرح مقاومت آنتی بیوتیکی می تواند راهنمای مناسبی در درمان ناقلین و همچنین کنترل عفونت های بیمارستانی باشد و حتی لازم است که این نوع مطالعات به صورت دوره ای از سوی گروه های کنترل عفونت بیمارستانی در هر مرکزی به صورت مجزا انجام شود.

در این مطالعه فراوانی ناقلین استافیلوکوک از راه بینی در کارکنان درمانی بیمارستان رازی تعیین شده و سپس الگوی مقاومت استافیلوکوک طلائی جدا شده به خصوص MRSA مورد بررسی قرار گرفت و همچنین احتمال وجود استافیلوکوک مقاوم به وانکومايسين نیز بررسی شد.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش توصیفی در آبان ماه سال ۱۳۸۲ بر روی کارکنان درمانی مرکز آموزشی- درمانی رازی قائم شهر انجام شده است. در این مطالعه در مدت یک ماه ۱۰۰ نفر از ۱۸۹ شاغل در این مرکز به غیر از پزشکان و دانشجویان به روش سرشماری تصادفی، نمونه گیری شده اند. نمونه گیری جهت یکسان بودن

انکوباتور- ترکیب و کیفیت محیط رشد) کنترل کیفی انجام شد.

استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی سیلین: با استفاده از دیسک oxacillin (1-microgram) هر نمونه‌ای که پس از ۲۴ ساعت در انکوباسیون ۳۵ درجه، هاله عدم رشد بیش از ۱۰ میلی‌متر داشت، MRSA تلقی شد (۱ و ۶). پس از به‌دست آمدن نتایج اولیه و اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS با روش های آمار توصیفی، تجزیه و تحلیل صورت گرفت.

### یافته‌ها

در این مطالعه از بین ۱۰۰ نفر کارکنان درمانی سالم که نمونه کشت قدام بینی برای آن‌ها انجام شد، ۳۶ نفر کشت مثبت از نظر استافیلوکوک طلایی داشتند. جدول شماره ۱ درصد و میزان مقاومت سویه های استافیلوکوک طلایی را نسبت به آنتی بیوتیک های مورد بررسی نشان می دهد. بیشترین میزان مقاومت (۸۳ درصد) در مقابل آگزاسیلین و کمترین مقاومت در برابر کلرامفنیکل (۲/۸ درصد) بوده است. در رابطه با آگزاسیلین پس از بررسی نتایج آنتی بیوگرام از همان ابتدا در شروع کار ۸ نفر از یازده نفر S.A مثبت به آگزاسیلین مقاومت داشته اند که با شک احتمالی به وجود اشکال در کارایی دیسک آگزاسیلین جهت اطمینان بیش تر به طور همزمان از دو دیسک آنتی بیوگرام آگزاسیلین (پادتن طب) و کلوگزاسیلین (ایران دارو) به طور موازی استفاده شد. در نتیجه آن ۲۵ نمونه استافیلوکوک طلایی به دست آمده با دو دیسک فوق به طور همزمان بررسی شدند.

بر اساس معیار قرار دادن کلوگزاسیلین به عنوان (MRSA) ۷۶ درصد مقاوم بوده اند؛ بر اساس معیار قرار دادن آگزاسیلین، ۸۳ درصد مقاوم ۱۴ درصد نیمه حساس و ۳ درصد حساس بوده اند. مقاومت در برابر وانکومایسین در ۲ مورد (۵/۵ درصد) دیده شد. کلیه موارد VRSA با

شرایط و کمیت و کیفیت، توسط یک نفر و به وسیله سوآپ پنبه‌ای استریل، انجام شده که پس از مرطوب شدن با یک قطره آب مقطر استریل وارد قسمت قدامی هر دو سوراخ بینی افراد مورد مطالعه شده و سپس بلافاصله نمونه را وارد لوله آزمایش حاوی مایع آب گوشت (نوترین) که از قبل آماده و استریل شده بود، کرده و در دمای -۲۵ تا ۳۷<sup>o</sup> به آزمایشگاه انتقال داده شد. نمونه های گرفته شده جهت تکثیر به مدت ۲۴ ساعت در آزمایشگاه در دمای ۳۷<sup>o</sup> نگهداری شدند و سپس هر نمونه به سه محیط ۱- مانتیول سالت فنل رد آگار (manitol salt phenol red agar) ۲- چاپ من آگار (chapman agar) ۳- بلاد آگار (blood agar) ساخته شرکت مرک المان انتقال داده شد.

توده‌های زرد تخمیر کننده مانتیول و یا بتا همولیتیک و یا توده‌های تیییک روی آگار خوندار از نظر اثبات وجود استافیلوکوک طلایی مورد بررسی قرار گرفتند (۶).

سویه های استافیلوکوک طلایی بدست آمده از کشت بینی به روش استاندارد agar disc diffusion بر اساس معیارهای استاندارد کمیته بین‌المللی آزمایشگاه‌ها (NCCLS) (۶) با دیسک های آنتی بیوتیکی زیر (از شرکت پادتن) مورد ارزیابی قرار گرفتند شامل: سیروفلوکساسین (5) (CP)، آگزاسیلین (1) (OX)، وانکومایسین (30) (Va)، ریفامپین (5) (Ra)، کلرامفنیکل (30) (C)، کلیندامایسین (2) (CC) وسفالکسین (30). کنترل کیفی با سوش مرجع استافیلوکوک طلایی در هر مورد انجام شد و در صورتی که نتایج با نمونه کنترل متفاوت بود، آزمون تکرار می‌شد. نتایج آنتی‌بیوگرام و تفسیر آن توسط یک نفر بر اساس هاله عدم رشد به روش کربی بائر و با استفاده از جداول مخصوص (NCCLS) خوانده شد (۶). در تمامی موارد (کدورت ماده تلقیحی -درجه حرارت

انتظار جامعه است و از مقادیر مورد انتظار در بیمارستان (۵۰ تا ۸۰ درصد) کم تر است (۱).

در مطالعه Rahbar و همکاران (۲۰۰۳) فراوانی ناقلین استافیلوکوک در کارکنان پزشکی، ۴۰ درصد و در مطالعه Alghaity (۲۰۰۰)، ۲۵/۴ درصد بوده است (۷۸). در این مطالعه نیز همانند مطالعات ذکر شده، فراوانی ناقلین در کارکنان پزشکی خیلی بیش از حد مورد انتظار جامعه نبوده است. در مطالعه حاضر بیش از ۲/۳ موارد استافیلوکوک های طلائی به دست آمده MRSA بوده اند که بسیار بیش از رقم مورد انتظار می باشد.

در مطالعه Rahbar و همکاران (۲۰۰۳) شیوع MRSA (۳۵ درصد) ذکر شده است. مطالعه Alghaity (۲۰۰۰) در عربستان شیوع MRSA را ۱۸/۳ درصد اعلام کرد (۸،۷) که البته در همین مطالعه شیوع MRSA در نمونه های بدست آمده از جامعه ۱.۵ درصد و در نمونه های گرفته شده از عفونت های بالینی بیماران بستری ۷.۶ درصد بوده است. در مطالعه Kenner و همکاران (۲۰۰۳) فراوانی ناقلین استافیلوکوک طلائی از راه بینی در جامعه ۳۸ درصد بوده است در حالی که فقط ۲ درصد موارد جدا شده MRSA بوده اند. مطالعات اخیر روی نمونه های بالینی جدا شده از بیماران نیز نشان دهنده روند رو به رشد شیوع سوش های MRSA می باشد مطالعه محرز و همکاران (۱۳۸۲) در بیمارستان امام خمینی تهران و دانش منفرد و همکاران (۱۳۸۲) در

MRSA به صورت همزمان بوده اند. بیشترین حساسیت نمونه های استافیلوکوک طلائی به ترتیب در برابر سیپروفلوکساسین (۸۶/۱ درصد) و ریفاپین (۸۳/۳ درصد) بوده است. در دو نمونه استافیلوکوک طلائی مقاوم به وانکومايسين (VISA). یک مورد نسبت به ریفاپین حساس و به کلرامفنیکل نیمه حساس بوده و مورد دوم نسبت به کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین و ریفاپین حساس بوده است. جدول شماره ۲ ارتباط بین شغل افراد مورد مطالعه و میزان ناقلی استافیلوکوک طلائی و مقاومت آنتی بیوتیکی را نشان می دهد.

جدول شماره ۱: نتایج آنتی بیوگرام نمونه های استافیلوکوک طلائی جدا شده از بینی کارکنان مرکز آموزشی درمانی رازی قائم شهر آبان ماه ۱۳۸۲.

نوع آنتی بیوتیک	حساس (تعداد درصد)	نیمه حساس (تعداد درصد)	مقاوم (تعداد درصد)
سفالکسین	۲۵ (۶۹/۴)	۳ (۸/۳)	۸ (۲۲/۲)
کلیندامایسین	۲۵ (۶۹/۲)	۴ (۱۱/۷)	۶ (۱۶/۷)
کلرامفنیکل	۲۶ (۷۲/۲)	۹ (۲۵)	۱ (۲/۸)
ریفاپین	۳۰ (۸۳/۳)	۲ (۵/۶)	۴ (۱۱/۱)
وانکومايسين	۱۶ (۴۴/۴)	۱۸ (۵۰)	۲ (۵/۶)
اگزاسیلین	۱۲ (۲/۸)	۵ (۱۳/۹)	۳۰ (۸۳/۳)
سیپروفلوکساسین	۳ (۸/۱)	-	۵ (۱۳/۹)

## بحث

این مطالعه نشان داد که ۳۶ درصد کارکنان بیمارستان محل مطالعه، ناقل استافیلوکوک طلائی در بینی می باشند که این میزان تقریباً نزدیک به حد مورد

جدول شماره ۲: ارتباط بین گروه های مختلف شغلی و VISA, VRSA, MRSA در کارکنان مرکز آموزشی درمانی قائم شهر آبان ماه ۱۳۸۲

شغل افراد	تعداد افراد نمونه گیری شده	ناقلین استافیلوکوک طلائی SA (تعداد درصد)	استافیلوکوک مقاوم به اگزاسیلین MRSA (تعداد درصد)	استافیلوکوک مقاوم به وانکومايسين VRSA (تعداد درصد)	استافیلوکوک نیمه حساس به وانکومايسين VISA (تعداد درصد)
پرستاران	۵۴ نفر	۲۱ (۳۸/۹)	۱۸ (۸۵)	۲ (۹/۵)	۹ (۱۶/۹)
خدمات	۲۵	۱۳ (۵۲)	۱۰ (۷۶/۹)	-	۹ (۳۶/۲)
منشی	۳	۱ (۳۳)	۱ (۱۰۰)	-	-
بیماران	۹	۱ (۱۱/۱)	۱ (۱۰۰)	-	-
تکنیسین	۹	-	-	-	-

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نشان داد که به ترتیب ۶/۵٪ و ۴۴/۵٪ درصد از نمونه های جدا شده از عفونت های بالینی MRSA بوده اند که در مقایسه با سال های گذشته بسیار بالا می باشد و نشانه شیوع بالای MRSA در آن مراکز است. در واقع تفاوت میزان ناقلی بینی با استافیلوکوک طلائی در جوامع مختلف و حتی زمان های مختلف دیده می شود و به متفاوت بودن عوامل باکتریال و میزبان و محیط و بخصوص میزان مصرف آنتی بیوتیک ها نسبت داده شده است (۱۲).

با وجودی که گونه های MRSA به بتا لاکتام ها و همچنین اریترومايسين، کلیندامایسین و تتراسیکلین مقاوم هستند (۱) مواردی از سوش های MRSA در مطالعه حاضر نسبت به برخی آنتی بیوتیک ها از جمله سفالکسین و کلیندامایسین حساس بودند. در مطالعه دانش منفرد و همکاران نیز ۱۰،۵٪ درصد سوش های RSA به سایر بتا لاکتام ها حساس بودند (۱۱). در مطالعه Rahbar و همکاران (۲۰۰۳) در حالی که شیوع MRSA ۳۵٪ درصد بوده مقاومت در برابر کلیندامایسین و اریترومايسين فقط در ۱۸/۳٪ درصد و ۸/۷٪ درصد دیده شد.

در سایر مطالعات (۸،۱۳) نیز حساسیت گونه های MRSA به برخی از بتا لاکتام ها گزارش شد (۱۳،۸). با توجه به این که اکثر سویه های MRSA مقاومت غیریکتواخت دارند و متغیرهایی نظیر PH و میزان تلقیح، غلظت نمک، زمان و دمای انکوباسیون بر بروز مقاومت تاثیر دارند، ممکن است الگوی حساسیت به بتا لاکتام های غیر از اگزاسیلین در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) به صورت کاذب بدست آید (۱۴)، گرچه Mulligan و همکاران (۱۹۹۳) گزارش کردند که علی رغم مشاهده چنین حساسیتی در *in vitro* در برابر MRSA، درمان با سفالوسپورین ها موفقیت آمیز نبوده است (۱۵).

بنابراین علی رغم حساسیت ارگانیزم MRSA به سایر بتا لاکتام ها در *in vitro* استفاده بالینی از آن ها با نتایج بهبودی همراه نخواهد بود. در هر صورت به نظر می رسد که با توجه به عدم وجود سیستم های مراقبتی مصرف آنتی بیوتیک ها و عدم استفاده از روش های پیشگیری از انتشار این ارگانیزم ها و مصرف بی رویه و در بسیاری از مواقع، بی مورد آنتی بیوتیک چنین پیامدی منطقی باشد. مطالعه البرزی و همکاران (۱۳۸۲) روی ژن مقاومت به متی سیلین نشان داد که ۴۳٪ درصد نمونه های بالینی با روش MIC مقاوم به متی سیلین بوده اند که در تمامی موارد، ارگانیزم، حاوی ژن مقاومت نیز بوده است. مقایسه با نتایج قبلی نشان داد که طی چهار سال گذشته وقوع موارد جدید مقاوم، ۱۰٪ درصد افزایش داشته است. این مطالعه نشان داد که در واقع مصرف آنتی بیوتیک باعث انتخاب نمونه های مقاوم و افزایش تدریجی آن می گردد (۳).

آنچه در این مطالعه بسیار حائز اهمیت و نیز نگران کننده بوده است وجود سوش های مقاوم به وانکومايسين VRSA و نیز بینایی به وانکومايسين VISA است.

در حالی که در مطالعه حاضر ۵/۵٪ درصد (۲ نفر) مقاومت به وانکومايسين مشاهده شد، سایر مطالعات چنین چیزی را نشان ندادند (۹ تا ۷) که توجه به این مورد بسیار ضروری است.

مهم ترین علت ایجاد VRSA، VISA معمولاً وجود سوش هایی از MRSA است که به طور مداوم در محیط بیمارستان با وانکومايسين مواجهه داشته اند (۱) و مهم ترین علت ایجاد آن مصرف بی رویه وانکومايسين و به خصوص بی مورد این دارو است. گرچه این ارگانیزم ها بالقوه عوامل بیماری زای بیمارستانی هستند و در اکثر موارد، بیماران عفونت را از جامعه کسب می نمایند (۱۶) در شرایط خاصی که افراد به دلیل

کسب نمایند. از این رو جهت کنترل عفونت‌ها غربالگری کارکنان پزشکی از نظر احتمال لانه‌گزینی سوش‌های مقاوم و ریشه‌کنی آن‌ها باید مدنظر قرار گیرد.

کاملاً مبرهن است که منشأ وجود سوش‌های مقاوم در بیمارستان بطور قطع مربوط به تماس مداوم با انواع آنتی‌بیوتیک‌ها است و اجرای استراتژی‌های مراقبتی دقیق می‌تواند منجر به پیشگیری از ایجاد مقاومت و گسترش آن باشد. مهم‌ترین عوامل جهت نیل به این اهداف کنترل دقیق مراقبت‌های بیمارستانی، پیشگیری از ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و مصرف عاقلانه آنتی‌بیوتیک‌ها با رعایت اساسی اصول مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و بخصوص مصرف عاقلانه و بجای وانکومايسين است که متأسفانه در شرایط کنونی در بسیاری از موارد بدون دلیل بالینی مشخص مورد مصرف قرار می‌گیرد. و اگر این روند ادامه یابد، باید منتظر بروز فاجعه عفونت‌های مقاوم به وانکومايسين باشیم.

بیماری‌های زمینه‌ای شدید مثل دیابت و بیماری‌های کلیوی و یا در شرایط وجود کاتترهای داخل‌عروقی مستعد عفونت‌های بیمارستانی هستند اهمیت می‌یابند (۱۷،۵،۲).

قطعاً وجود مقاومت در نمونه‌های استافیلوکوک طلائی به‌دست آمده در این مطالعه نشان‌دهنده این است که این ارگانسیم‌ها در بیمارستان وجود دارند و می‌توانند در موارد عفونت‌های بیمارستانی برای ما معضل‌آفرین باشند.

اهمیت ارگانسیم‌های VISA و VRSA از آن‌جاست که در صورت ایجاد عفونت ناشی از آن‌ها درمان با وانکومايسين موفق نخواهد بود و در شرایط کنونی در کشور، متأسفانه هیچ نوع آنتی‌بیوتیکی که از نظر بالینی قادر به درمان این گونه عفونت‌ها باشد وجود ندارد.

در مجموع این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع MRSA در کارکنان پزشکی مورد مطالعه بالا است و اکثر بیماران نیز می‌توانند MRSA را در مراکز درمانی

## فهرست منابع

1. Francis A. Waldrogl. (Staphylococcus aureus). In: *Mandell*. Principles and practice of infectious Diseases. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. 5th ed. Churchill Livingstone: 2000. P. 2072-73.
2. David P. Calfee, Lisa J. Durbin, Teresa P. Germanson, Denis M. Toney, Elise B. Smith et al, Spread of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Among household contact of individuals with nosocomially acquired MRSA : *Infection Control and Hospital Epidemiology* ,2003, June 24(6)-422-26
۳. البرزی عبدالوهاب، ژاپونی عزیز، عرفا فاطمه، رسولی منوچهر، فرشاد شهره، حیاتی معصومه: پایداری ژن مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوک آرتوس های جدا شده از نمونه های بالینی، کتاب خلاصه مقالات دوازدهمین کنگره بیماریهای عفونی و کرمسیری ایران-بهمن ۱۳۸۲ (تهران).
4. Hiramatsu K Dissemination in Japanese strain of Staphylococcal aureus heterogenously resistant to vancomycin. *Lancet*, 1997; 350: 1670-3.
5. Krzysztof Sieradzki, Ph.D, Richard B. Robert, M.D, Stuart W. Harber. M.D, Alexander Tomasz. Ph.D. The Development of Vancomycin Resistance in a patient with Methicillin –Resistant Staphylococcus aureus Infection: *New England Journal of Medicine*, 1999 Feb; 340(7): 517-523.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standard for antimicrobial Disk suseptibility tests*. 7<sup>th</sup>, ed, Wayne, PA: National Committee for Clinical Laborator y Standards, 2000-approved standard M2-A7 7- Mohammed Rahbar, Mohammed Karamiyar Rassol gra–Agaji .
7. Nasal carriage of Methicilin–resistant stahylcoccus aureus Among healthcare worker of an Iranian Hospital, *Infection control and hospital Epidemiology*. 2003 Apr; 24(4): 236-7.
8. A.A Alghaithy, N.E Bilal, M. Gedebou &. A.H Weity. Nasal carriage and antibiotic resistance of staphylococcus aureas isolates from hospital and non hospital personal in abha, Saudi Avabia. *Transaction of the royal society of tropical medicine and hygiene*; 2000; 94:504-7.
9. Julie kenner, tasha o’connor, nicholas piantanida, joel fishbain, Rates of carriage of methicillin–resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus in an outpatient population, *Infection control and hospital epidemiology*. 2003 Jun ; 24(6): 439-44.
۱۰. محرز مینو، جنیدی نعمت الله، رسولی نژاد مهناز، عقلی مرضیه، شاهون شادی، برومند محمدعلی: تعیین میزان شیوع عفونت های ناشی از استاف اورتوس مقاوم به متی سیلین با روش MIC در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران، آبان ۱۳۸۰ تا دی ۱۳۸۱، کتاب خلاصه مقالات

- دوازدهمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران - بهمن ۱۳۸۲ (تهران).
۱۱. دانش منفرد سمیه ، افتخار فرشته : بررسی الگوی مقاومت استافیلوکوکها به داروهای بتالاکتام با استفاده از دیسکهای پنی سیلین و آگزاسیلین ، *مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری* . شماره ۲۳ ، سال هشتم ، ۱۳۸۲ ، صفحه (۵-۱).
12. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanism and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997 July; 10(3): 505-20.
13. Bilal N.E, Gedebo M, *Staphylococcus aureus* as a paradigm of a persistent problem of bacterial multiple antibiotics resistance in Abha, Saudi Arabia, *Eastern Mediterranean Health Journal*, 6(5)345-49
14. Jorgensen JH, Ferraro MJ, Antimicrobial susceptibility testing: Special needs for fastidious organisms and difficult -to-
- detect resistance mechanisms. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 799-808
15. Mulligan ME, et al. Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*, a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implication for prevention and management, *American Journal of Medicine*, 1993, 94(3):313-28
16. Christof von Eiff, Karsten Becker, Konstanze Machika, holger stammer and George Peters: Nasal Carriage as a source of *Staphylococcus. Aureus* Bacteremia; *New England Journal of Medicine*, 2001 Jan; 344(1): 11-16.
17. Smit TL, Pearson Michele, Wilcox R. Keneth Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*, 1999 Feb; 340 (7): 493-501.