

# بررسی فراوانی ناقلین استافیلوکک طلایی در بینی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آن در کارکنان مرکز آموزشی-

## درمانی رازی قائم شهر پاییز ۸۲

آرمان شجاعی فر (M.Sc) \*\*

نرگس خفی (M.D) \*

رویا قاسمیان (M.D) \*

### چکیده

**سابقه و هدف:** استافیلوکک طلایی مقاوم به متی سیلین (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 اغفونت و انتقال آن توسط کارکنان بیمارستانی است. این مطالعه Cross Sectional جهت تعیین فراوانی ناقلین استافیلوکک طلایی در بینی و تعیین طرح مقاومت آنتی بیوتیکی آن در کارکنان بیمارستان رازی قائم شهر در آبان ماه ۸۲ انجام شد.

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

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۳۶ درصد افراد، ناقل استافیلوکک 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 کلرامفینیکل (۲/۸ درصد) بوده است. مقاومت به وانکومایسین (VRSA) در ۲ مورد (۵/۵ درصد) دیده شد.

**استنتاج:** فراوانی ناقلین استافیلوکک 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 ارگانیسم‌های بیمارستانی با انواع آنتی بیوتیک‌ها باشد و باید ضمن شناخت عوامل زمینه ساز، اقدامات مناسب جهت کنترل آن اعمال گردد.

**واژه‌های کلیدی:** ناقلین استافیلوکک طلایی، مقاومت آنتی بیوتیکی، متی سیلین، وانکومایسین

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

\* متخصص بیماری‌های عغونی، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان رازی قائم شهر

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

## مقدمه

خط آخر درمان و یکی از معضلات، احتمال وجود سوش های استافیلوکک با افت حساسیت پذیری در برابر وانکومایسین (VISA) و مهم تر از آن استافیلوکک مقاوم به وانکومایسین (VRSA) است. اولین مورد مقاومت به وانکومایسین 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 کاتر در یک بیمار دیابتی متلا به نارسایی کلیه در میشیگان جدا شد (۵).

به علت پیدایش روزافزون سویه های مقاوم، مطالعه روی مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکک طلایی امری ضروری به نظر می رسد. دانستن طرح مقاومت انتی بیوتیکی می تواند راهنمای مناسبی در درمان ناقلین و همچین 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 استافیلوکک از راه بینی در کارکنان درمانی بیمارستان رازی تعیین شده و سپس الگوی مقاومت استافیلوکک طلایی جدا شده به خصوص MRSA مورد بررسی قرار گرفت و همچنین احتمال وجود استافیلوکک مقاوم به وانکومایسین 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

استافیلوکک طلایی 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 استافیلوکک 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. و خامت عوارض ناشی از عفونت های استافیلوککی به تنها یکی می تواند توجیه کننده اهمیت مطالعات در زمینه کنترل آن باشد. بطور معمول لانه زندگی استافیلوکک طلایی، قسمت قدامی بینی افراد است که حدوداً ۲۵-۳۰ درصد افراد سالم جامعه می توانند در هر زمانی ناقل استافیلوکک باشند (۱). در برخی شرایط احتمال ناقل بودن بسیار بیش تر است شامل: پزشکان، پرستاران و کارکنان بخش های بیمارستانی (به ترتیب ۷۰، ۵۰ و ۹۰ درصد) (۱) معمولاً این افراد می توانند موجب انتقال الودگی 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 استافیلوکک را در این بیماران افزایش خواهد داد. (۲، ۱). متأسفانه یکی از مهم ترین مشکلات، احتمال انتقال گونه های مقاوم استافیلوکک طلایی 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

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

استافیلوکک طلایی مقاوم به متی سیلین: با استفاده از دیسک (1-microgram) oxacillin هر نمونه‌ای که پس از ۲۴ ساعت در انکوباسیون ۳۵ درجه، هاله عدم رشد بیش از ۱۰ میلی‌متر داشت، MRSA تلقی شد(۶).

پس از بدست آمدن نتایج اولیه و اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS با روش‌های 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 استافیلوکک طلایی داشتند. جدول شماره ۱ درصد و میزان مقاومت سویه‌های استافیلوکک طلایی را نسبت به آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. بیشترین میزان مقاومت (۸۳ درصد) در مقابل اگزاسیلین و کمترین مقاومت در برابر کلرامفینیکل (۲/۸ درصد) بوده است. در رابطه با اگزاسیلین پس از بررسی نتایج آنتی بیوگرام از همان ابتدا در شروع کار ۸ نفر از یازده نفر S.A مثبت به اگزاسیلین مقاومت داشته اند که با شک احتمالی به وجود اشکال در کارایی دیسک اگزاسیلین جهت اطمینان بیشتر به طور همزمان از دو دیسک آنتی بیوگرام اگزاسیلین (پادتن طب) و کلوگزاسیلین (ایران دارو) به طور موازی استفاده شد. در نتیجه آن ۲۵ نمونه استافیلوکک طلایی به دست آمده با دو دیسک فوق به طور همزمان بررسی شدند.

بر اساس معیار قرار دادن کلوگزاسیلین به عنوان ۷۶(MRSA) درصد مقاوم بوده اند؛ بر اساس معیار قرار دادن اگزاسیلین، ۸۳ درصد مقاوم ۱۴ درصد نیمه حساس و ۳ درصد حساس بوده‌اند. مقاومت در رابر و انکومایسین 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 م قطر استریل وارد قسمت قدامی هر دو سوراخ بینی افراد مورد مطالعه شده و سپس بلافالصله نمونه را وارد لوله آزمایش حاوی مایع آب گوشت (نوترین) که از قبل آماده و استریل شده بود، کرده و در دمای ۲۵- ۳۷ تا ۳۷ به آزمایشگاه انتقال داده شد. نمونه‌های گرفته شده جهت تکثیر به مدت ۲۴ ساعت در آزمایشگاه در دمای ۳۷ نگهداری شدند و سپس هر نمونه به سه محیط ۱- مانیتول سالت فل رد آگار (manitol salt phenol red agar) ۲- چاپ آگار (chapman agar) ۳- بلاد آگار (blood agar) ساخته شرکت مرک المان انتقال داده شد.

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

سویه‌های استافیلوکک طلایی بدست امده از agar disc diffusion کشت بینی به روش استاندارد بر اساس معیارهای استاندارد کمیته بین‌المللی آزمایشگاه‌ها (NCCLS) (۶) با دیسک‌های آنتی بیوتیکی زیر (از شرکت پادتن) مورد ارزیابی قرار گرفتند شامل: سپروفلوکسازین (5)، CP، اگزاسیلین (1)، OX، و انکومایسین (30)، ریفامپین (5)، Ra، کلرامفینیکل (30)، C، کلیندامایسین (2)، CC) و سفالکسین (30). کنترل کیفی با سوش مرجع استافیلوکک طلایی در هر مورد انجام شد و در صورتی که نتایج با نمونه کنترل متفاوت بود، آزمون تکرار می‌شد. نتایج آنتی بیوگرام و تفسیر آن توسط یک نفر بر اساس هاله عدم رشد به روش کربی بائز 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 کمتر است(۱).

در مطالعه Rahbar و همکاران(۲۰۰۳) فراوانی ناقلين استافیلوکک در کارکنان پزشکی، ۴۰ درصد و در مطالعه Alghaity (۲۰۰۰)، ۲۵/۴ درصد بوده است(۷۸). در اين مطالعه نيزه همانند مطالعات ذكر شده، فراوانی ناقلين در کارکنان پزشکی خيلي بيش از حد مورد انتظار جامعه بوده است. در مطالعه حاضر بيش از ۲/۳ موارد استافیلوکک های طلایبی به دست آمده MRSA بوده اند که بسیار بيش 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 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 ناقلين استافیلوکک طلایبی از راه يمنی 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 سوosh 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. بيشترین حساسیت نمونه های استافیلوکک طلایبی به ترتیب در برابر سپروفلوکساسین (۱/۶ درصد) و ریفارمپین (۳/۳ درصد) بوده است. در دو نمونه استافیلوکک طلایبی مقاوم به وانکومایسین (VRSA). یک موردنسبت به ریفارمپین حساس و به کلرامفینیکل نیمه حساس بوده و مورد دوم نسبت به کلینیداما میسین، سپروفلوکساسین و ریفارمپین حساس بوده است. جدول شماره ۲ ارتباط بین شغل افراد مورد مطالعه و میزان ناقلي استافیلوکک طلایبی و مقاومت آنتی بیوتیکی را نشان می دهد.

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

نوع آنتی بیوتیک	نیمه حساس	حساس	تعداد (درصد)	مقاآم
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سفالکسین	۲۵ (۶۹/۴)	۲۰ (۸۹/۴)	۳ (۸/۳)	۸ (۲۲/۲)
کلینیداما میسین	۲۰ (۶۹/۲)	۲۵ (۶۹/۲)	۴ (۱۱/۷)	۶ (۱۶/۷)
کلرامفینیکل	۲۶ (۷۷/۲)	۲۶ (۷۷/۲)	۹ (۲۵)	۱ (۲/۸)
ریفارمپین	۳۰ (۸۳/۳)	۲۰ (۵/۶)	۴ (۱۱/۱)	۴ (۱۱/۱)
وانکومایسین	۱۶ (۴۴/۴)	۱۸ (۵۰)	۲ (۵/۶)	۲ (۵/۶)
اگراسیلین	۱۲ (۲/۸)	۵ (۱۳/۹)	۳ (۰۳/۳)	۳۰ (۸۳/۳)
سپروفلوکساسین	۳ (۸۶/۱)	-	۵ (۱۳/۹)	۵ (۱۳/۹)

## بحث

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

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

تعداد افراد	نمونه گیری شده	شغل افراد	ناقلین استافیلوکک طلایبی	استافیلوکک مقاوم به	استافیلوکک مقاوم به	استافیلوکک مقاوم به	استافیلوکک مقاوم به
تعداد (درصد)	نام	نام	نام	VISA	VRSA	MRSA	VISA
۵۶	نفر	پرسنل	۲۱ (۳۸/۹)	۱۸ (۸۵)	۲ (۹/۵)	۹ (۴۲/۹)	
۲۵		خدمات	۱۳ (۵۲)	۱۰ (۷۶/۹)	-	۹ (۶۹/۲)	
۳		منشی	۱ (۳۳)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	-	
۹		بهاران	۱ (۱۱/۱)	۱ (۱۰۰)	-	-	
۹		تنکیسین	-	-	-	-	

بنابراین علی رغم حساسیت ارگانیسم MRSA به سایر بتالاکتم ها در *in vitro* استفاده بالینی از آنها 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 ارگانیسم 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، ارگانیسم، 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.<sup>(۳)</sup>.

آنچه در این مطالعه بسیار حائز اهمیت و نیز نگران کننده بوده است وجود سوosh های مقاوم به وانکومایسین VRSA و نیز بینابینی به وانکومایسین VISA است.

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

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

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نشان داد که به ترتیب ۴۶/۵ درصد 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 استافیلوکک طایی در جوامع مختلف و حتی زمان های مختلف دیده می شود و به تفاوت بودن عوامل باکتریال و میزبان و محیط و بخصوص میزان مصرف آنتی بیوتیک ها نسبت داده شده است<sup>(۱۲)</sup>.

با وجودی که گونه های MRSA به بتا لاکتم ها و همچنین اریترومایسین، کلیندامایسین و تراسیکلین مقاوم هستند<sup>(۱)</sup> مواردی از سوosh های MRSA در مطالعه حاضر نسبت به برخی آنتی بیوتیک ها از جمله سفالکسین و کلیندامایسین حساس بودند.

در مطالعه داش منفرد و همکاران نیز ۵، ۱۰ درصد. سوosh های RSA به سایر بتالاکتم ها حساس بودند<sup>(۱۱)</sup>. در مطالعه Rahbar و همکاران (۲۰۰۳) در حالی که شیوع ۳۵ درصد بوده مقاومت در برابر کلیندامایسین و اریترومایسین فقط در ۱۸/۳ درصد و ۸/۷ درصد دیده شد.

در سایر مطالعات<sup>(۸،۱۳)</sup> نیز حساسیت گونه های MRSA به برخی از بتالاکتم ها گزارش شد<sup>(۱۳،۸)</sup>. 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 بتالاکتم های غیر از اگزاسیلین در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) به صورت کاذب بدست آید<sup>(۱۴)</sup>، گرچه Mulligan و همکاران (۱۹۹۳) گزارش کردند که علی رغم مشاهده چنین حساسیتی در *in vitro* MRSA، درمان با سفالوسپورین ها موفقیت آمیز نبوده است<sup>(۱۵)</sup>.

کسب نمایند. از این رو جهت کنترل عفونت‌ها غربالگری کارکنان پزشکی از نظر احتمال لانه گزینی سوش‌های مقاوم و ریشه کنی 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 وانکومایسین است که متاسفانه 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 وانکومایسین باشیم.

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

قطعاً وجود مقاومت در نمونه‌های استافیلوکک طلایی به دست آمده در این مطالعه نشان‌دهنده این است که این ارگانیسم‌ها در بیمارستان وجود دارند و می‌توانند در موارد عفونت‌های بیمارستانی برای ما معضل‌آفرین باشند.

اهمیت ارگانیسم‌های VRSA و VISA از آن‌جاست که در صورت ایجاد عفونت ناشی از آن‌ها درمان با وانکومایسین موفق نخواهد بود و در شرایط کنونی در کشور، متاسفانه 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. Waldroge. (*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 Methicilin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Among household contact of individuals with nosocomially aquired MRSA :*Infection Control and Hospital Epidemiology*,2003,june 24(6)-422-26
3. البرزی عبدالوهاب، ژاپونی عزیز، عرفان فاطمه، رسولی منوچهر، فرشاد شهره، حیاتی معصومه: پایداری ژن مقاومت به متی سیلین در استافیلوکک آرثوس های جدا شده از نمونه های بالینی ، کتاب خلاصه مقالات دوازدهمین کنگره بیماریهای عفونی و کرمی 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 Englant 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, Wayene, PA: National Committee for Clinical Laboratory 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.
10. محرز مینو، جنیدی نعمت الله، رسولی نژاد مهرناز، عقیلی مرضیه، شاهون شادی، برومند محمدعلی: تعیین میزان شیوع عفونت های ناشی از استاف اورئوس 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 گرمیسری ایران  
بهمن ۱۳۸۲ (تهران).

11. دانش منفرد سمیه ، افتخار فرشته : بررسی الگوی مقاومت استافیلولوک ها به داروهای بتالاکتانم با استفاده از دیسک های پنی سیلین و اگراسیلین، مجله بیماریهای عفونی و گرمیسری . شماره ۲۳ ، سال هشتم ، ۱۳۸۲ ، صفحه (۱-۵).
12. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanism and associated risks. *Clin. Microbial. Rev.* 1997 July; 10(3): 505-20.
13. Bilal N.E, Gedebou 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. Smith TL, Pearson Michele, Wilcox R. Kenneth Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*, 1999 Feb; 340 (7): 493-501.