ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of MRSA and VRSA Strains of Staphylococcus aureus in Healthcare Staff and Inpatients

Fatemeh Firouzi[1],
Javad Akhtari[2],
Mohtaram Nasrolahei[3]

[1] MSc Student in Microbiology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Microbiology, Molecular and Cell Biology Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 28, 2016 ; Accepted October 22, 2016)

Abstract

Background and purpose: Methicillin-resistant *Staphylococcus. aureus* (MRSA) is specific strain of *S.aureus* that is a major cause of nosocomial infection. Nowadays, Vancomycin is the first-line treatment of severe MRSA infections. However, resistance to Vancomycin is reported in the form of Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) too. This study aimed at determining the prevalence of MRSA and VRSA in healthcare staff and inpatients.

Materials and methods: The study was performed in 447 healthcare workers and inpatients in Teaching Hospitals, in Sari, Iran, 2015. *Staphylococcus aureus* were isolated from the subjects using diagnostic tests. Then antibiotic resistance patterns of the isolates was determined by disk diffusion method. E-TEST was used for the methicillin and Vancomycin resistant isolates. Prevalence of mecA resistant gene in the isolates was analyzed by PCR. Finally, Induced resistance to Clindamycin was investigated.

Results: E-TEST showed that 31.31% of the isolates were resistant to methicillin and 16.1% were vancomycin-intermediate S. *aureus* (VISA). Prevalence of mecA gene in resistant isolates was 96.8%. The highest resistance was detected against Gentamicin (45.5%) and the lowest resistance rates were found against Vancomycin (0%) and Amikacin (14.1%). We also found that 12.9% of MRSA isolates were inducible resistance to Clindamycin.

Conclusion: This study revealed that MRSA isolates have a high resistance to Erythromycin, Clindamycin, Gentamicin, and Ciprofloxacin. Also, a high rate of multidrug-resistant was seen in MRSA isolates. But despite intermediate resistance to Vancomycin, this antibiotic can be used as a valuable drug in treatment of MRSA.

Keywords: nosocomial infection, polymerase chain reaction, Mazandaran, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*,

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (142): 96-107 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۲ آبان سال ۱۳۹۵ (۱۰۷-۹۶)

بررسی فراوانی سویه های MRSA و VRSA *استافیلوکوک اورئوس* در میان پرسنل درمانی و بیماران بستری

فاطمه فیروزی[۱]
جواد اختری[۲]
محترم نصرالهی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، یکی از عوامل مهم)عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شود. وانکومایسین اولین داروی انتخابی جهت درمان) عفونت‌های ایجاد شده توسط MRSA می‌باشد. اگرچه مقاومت در نمونه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به وانکومایسین (VRSA) نیز گزارش شده است. بر این اساس هدف از این مطالعه بررسی فراوانی سویه‌های MRSA و VRSA/*استافیلوکوکوس اورئوس* در میان پرسنل درمانی و بیماران بستری در بیمارستان می باشد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق که در سال ۱۳۹۴ انجام شد، از ۴۴۷ بیمار بستری و پرسنل درمانی، بیمارستان‌های آموزشی شهر ساری *استافیلوکوکوس اورئوس* با آزمایش‌های تشخیصی جداسازی گردید. سپس مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها به روش دیسک دیفیوژن بررسی شد. از روش E-TEST جهت تعیین MIC و شناسایی سویه‌های MRSA استفاده گردید. فراوانی ژن مقاومت mecA در ایزوله¬ها با روش PCR بررسی شد و در نهایت مقاومت القایی کلیندامایسین بررسی گردید.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تعیین MIC به روش E-TEST نشان داد که ۳۱/۳۱ درصد ایزوله‌ها مقاوم به متی‌سیلین بودند و ۱۶/۱ درصد ایزوله‌های MRSA دارای مقاومت نسبی به وانکومایسین بوده‌اند. شیوع ژن mecA در ایزوله‌های مقاوم ۹۶/۸ درصد بود. بیش‌ترین مقاومت به آنتی‌بیوتیک جنتامایسین (۴۵/۵ درصد) و کم‌ترین مقاومت به وانکومایسین (صفر درصد) و آمیکاسین (۱۴/۱ درصد) بود. در بین ایزوله‌های MRSA، ۱۲/۹ درصد مقاومت القایی به دیسک کلیندامایسین مشاهده شد.

استنتاج: این تحقیق نشان داد که مقاومت نسبتاً بالایی به اریترومایسین، کلیندامایسین، جنتامایسین و سیپروفلوکساسین در بین ایزوله‌های مقاوم به متی سیلین وجود دارد و درصد بالایی از مقاومت چند دارویی در میان ایزوله‌های MRSA مشاهده گردید. ولی علی‌رغم مقاومت نسبی به وانکومایسین، این آنتی‌بیوتیک کماکان داروی با ارزشی در درمان MRSA می‌باشد.

واژه های کلیدی: عفونت بیمارستانی، واکنش زنجیره ای پلیمراز، مازندران، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس، کوکسی گرم مثبت، بدون اسپور و غیر متحرک، به قطر ۱/۵ میکرون از خانوادهٔ میکروکوکاسیه‌ها می‌باشد که به عنوان دومین پاتوژن شایع) عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده

مولف مسئول: محترم نصراللهی– ساری: کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail:mnasrolahei@yahoo.ca

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۶/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۵/۶/۱۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۸/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

است(۲،۱) و عامل) عفونت‌های تهدیدکننده حیات از جمله باکتریمی، پنومونی، استئومیلیت، عفونت پوست و بافت نرم (SSTLs)، سپتی‌سمی، اندوکاردیت و غیره می‌باشد(۴،۳). استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، سویه خاصی از این باکتری است که از سال ۱۹۶۰ پدیدار شده و امروزه به عنوان یک مشکل درمانی جدی در جهان مطرح می‌باشد(۴،۱) و از جمله) عفونت‌های مهم بیمارستانی محسوب می‌شود (Hospital-acquired = HA-MRSA) (۵،۳،۲). علت بروز این مقاومت، حضور ژن کروموزومی (mecA) در این سویه‌ها است که با جهش نقطه ایی در ناحیه ایی از ژن استافیلوکوک اورئوس ایجاد می شود. ژن مقاومت به متی‌سیلین (mecA)، یک پروتیئن اختصاصی اتصالی به پنی‌سیلین به نام PBP2a را کد می کند. این پروتئین تمایل اتصالی بسیار ضعیف به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دارد و با کاست بزرگ ژن SCCmec (Staphylococcal cassette chromosome mec) که متحرک است، حمل می‌شود(۷،۶). این کاست تشکیل شده از سه قسمت ccr complex، J.region و mec complex بوده که ژن mecA در ناحیه mec complex مسئول بیان پروتئین PBP2a است و در نتیجه باعث مقاومت باکتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام نظیر متی سیلین، اکساسیلین و نفی‌سیلین می‌شود(۸). درصد جداسازی شده HA-MRSA در بیمارستان های کشورهای در حال توسعه از ۲ درصد در سال ۱۹۷۰ به ۳۰ درصد در سال ۱۹۹۰ رسیده است(۴). بنابر آمار ارائه شده، تقریباً ۲۵ درصد افراد کارمند بخش‌های مختلف درمانی، حامل این ارگانیسم در مجاری فوقانی بینی خود هستند و از طرفی بیماران بستری نیز با زخم‌های باز یا بینی کلونیزه شده، مهم‌ترین مخزن این باکتری هستند. سویه‌های MRSA معمولاً در قسمت‌های مختلف آناتومیکی پرسنل شاغل در بیمارستان‌ها جایگزین می‌شوند و به وسیله دست‌ها، از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شوند. بدین ترتیب سبب ایجاد اپیدمی در بیمارستان‌ها شده و به مدت طولانی در بیمارستان‌ها پایدار می‌مانند(۱۱-۹). امروزه با غربالگری پرسنل و نیز بیماران بستری در بیمارستان‌ها (با مدت بستری بیش از ۴۸ ساعت)، ناقلین سویه MRSA را ایزوله کرده و با درمان این افراد به وسیله سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز با استفاده از ضد عفونی‌کننده‌های موضعی، از میزان بروز بیماری‌های ناشی از این باکتری تا حدود زیادی جلوگیری به عمل می‌آید(۹).

با ظهور سویه‌های MRSA و شیوع آن در بیمارستان‌های سرتاسر دنیا، وانکومایسین به عنوان اولین خط درمان عفونت های ناشی از MRSA مطرح شد(۱۲). ولی از سال ۱۹۹۷، اولین گزارش مقاومت نسبی به وانکومایسین از ژاپن گزارش شد. در سال ۲۰۰۲ نیز اولین سویه مقاوم به وانکومایسین (VRSA) در بیمارستانی در میشیگان آمریکا گزارش گردید(۱). امروزه شیوع سویه‌های با مقاومت نسبی (VISA) و با مقاومت کامل (VRSA) از نقاط مختلف جهان و از جمله کشور ما گزارش می‌شود(۶).

مقاومت به وانکومایسین در استافیلوکوکوس اورئوس به سه شکل (VISA=Vancomycin Intermediate *S.aureus* hVISA=hetero Vancomycin intermediate *S.aureus* و VISA=Vancomycin Intermediate *S. aureus*) می‌باشد. مقاومت کامل به وانکومایسین در اثر انتقال ژن van از انتروکوک به استافیلوکوکوس اورئوس از طریق کونژوگاسیون صورت می‌گیرد(۱۳). ظهور سویه های VISA و hVISA به دلیل ضخیم شدن دیواره سلولی رخ داده و ژن van نقشی در ایجاد این سویه‌ها ندارد(۱۴). از آن‌جا که انتشار سویه‌های MRSA و VRSA استافیلوکوکوس اورئوس در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت بوده و الگوی حساسیت و مقاومت سویه‌های مذکور در مقابل سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز دائماً در حال تغییر است و با توجه به فراوانی عفونت‌های حاصل از استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان‌ها و پایداری این سویه‌ها در طبیعت و به علت مقاومت به طیف وسیعی از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

مـواد ضـد میکروبـی و گسـترش روزافـزون سـویه‌هـای MRSA، و نیز تفاوت فاحش بین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های MSSA و MRSA، شناخته نشـدن حتـی تعـداد کم سویه‌های مقاوم می‌تواند مشکلات بسیار زیـادی را در روند درمان ایجاد نماید(۱۶،۱۵،۹). از طرفی ظهور سویه‌هـای VISA در بیمارستان‌ها و گسترش مقاومت به وانکومایسین یک تهدید واقعی بهداشت عمومی تلقـی مـی‌شـود. لـذا ایـن مطالعـه بـا هـدف تعیـین میـزان فراوانـی سـویه‌هـای MRSA و VRSA استافیلوکوک اورئوس در بین پرسـنل درمانی و افراد بستری در بخش‌های مختلف دو بیمارستان امام خمینی (ره) و بوعلی‌سینا ساری انجام گردید.

مواد و روش ها

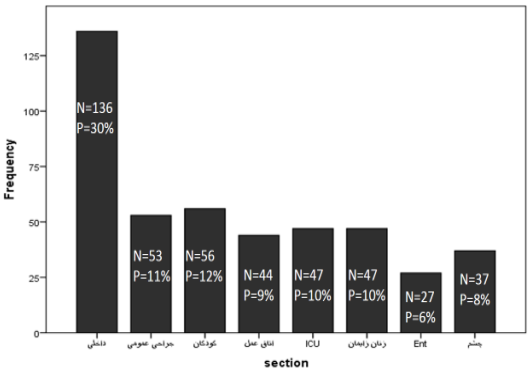
نحوه نمونه‌گیری و جداسازی ایزوله ها

در این مطالعه مقطعی که بین مهر ماه سال ۱۳۹۴ تـا فروردین ۱۳۹۵ انجام شـد، بـا در نظـر گـرفتن کـم‌تـرین درصد شـیوع MRSA معـادل ۳ درصـد(۹) و بـا ضـریب اطمینـان ۹۵ درصـد (CI) و میـزان خطـا ۵ درصـد و بـا اسـتفاده از فرمـول $N= Z^2P (1-P) / d^2$، تعـداد ۴۴۷ نمونه انتخاب گردید. نمونه‌ها از ۴۴۷ بیمـار کـه بـیش از ۴۸ ساعت در بیمارستان بستری بودنـد و پرسـنل درمـانی که از نظـر شـغل بـه ۳ گـروه: الـف) پزشـک (پزشـک، جراح، دستیار، رزیدنت و اینترن)، ب) پرسـتار (کارشـناس، تکنسین، سرپرستار، پرستار و مامـا) و ج) خدمـه (بهیـار، کمک بهیار، نگهبان و خدمه) تقسیم‌بنـدی شـدند، انتخـاب شدند(۱۷) که شامل ۲۵۱ بیمـار بسـتری و ۱۹۶ پرسـنل در بخش‌های مختلـف دو بیمارسـتان بـوعلی سـینا (۱۳۱ بیمـار بستری و ۹۲ پرسنل) و امام خمینی (ره) (۱۲۰ بیمـار بسـتری و ۱۰۴ پرسنل) شهر ساری به صورت تصادفی نمونـه‌گیـری شد (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱).

بـا اسـتفاده از سـواپ اسـتریل آغشـته بـه سـرم فیزیولوژی، از ناحیهٔ قدامی بینی و از روی پوست دست و زیر ناخن هر فرد در شرایط استریل نمونه گرفته شـد و بلافاصله در بلاد آگار (مرک آلمان) کشت شد. بعـد از نمونه گیری، همهٔ پلیت‌ها در ظرف کم‌تر از ۲ ساعت به آزمایشگاه تحقیقـات میکـروب شناسـی منتقـل شـدند و سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ سـاعت درون انکوباتور قرار داده شدند(۵). سـپس بـا اسـتفاده از رنگ آمیزی گرم، تست کاتالاز، تست کواگولاز بـه دو روش اسلایدی و لوله ایی، مانیتول سالت آگـار و دی‌ان آز، اسـتافیلوکوکوس اورئـوس مـورد شناسـایی و جداسازی قرار گرفت(۲).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نمونه های جمع آوری شده از بیماران بستری و پرسنل

فرد مورد مطالعه	تعداد (درصد)
بیمار بستری	۲۵۱ (۵۶/۱)
پزشک	۵۳ (۱۱/۹)
پرستار	۱۱۴ (۲۵/۵)
خدمه	۲۹ (۶/۵)
جمع	۴۴۷ (۱۰۰)



نمودار شماره ۱: توزیع فراوانی نسبی نمونه های جمع آوری شده به تفکیک بخش (تعداد= N و درصد فراوانی= p)

تعیین حساسیت به مواد ضد میکروبی (آنتی بیوگرام)

آنتـی‌بیـوگرام بـه روش دیسـک دفیـوژن (Kirby-Bauer) مطـابق بـا دسـتورالعمل CLSI ۲۰۱۵ انجـام شـد. بـه ایـن منظـور از ۱۲ آنتـی بیوتیـک (پادتن طب- ایران) مشتمل بر اکساسیلین (۱µg) (OX)، وانکومایسـین (۳۰µg) (V)، کلیندامایسـین (۲ µg) (CC)، اریترومایسـین (۱۵ µg) (E_{15})، آمیکاسـین (۳۰µg) (AN)، توبرامایسین (۱۰µg) (TOB)، جنتامایسین (۱۰µg) (GM)، ریفـامپین (۵ µg) (RA)، سیپروفلوکساسـین (۵ µg) (CP)،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

کوتریمـوکسـازول (۲۳/۷۵ µg، ۱/۲۵ µg) (SXT)، نیتروفورانتوئین (۳۰۰µg) (FM) و نورفلوکساسین (۱۰µg) (NOR) استفاده شد. ابتدا سوسپانسیون میکروبی برای همهٔ ایزولههای استافیلوکوک اورئوس در سرم فیزیولوژی برابر با غلظت نیم درصد مکفارلند ($۱/۵\times ۱۰^{۸}$ باکتری در هر میلیلیتر) تهیه گردید. سپس روی محیط مولر هینتون آگار (HIMEDIA) به صورت سفره ایی کشت داده شد و بعد دیسکها با پنس استریل با رعایت فاصله استاندارد روی محیط قرار داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷°C درجه سانتی گراد قرار گرفت. سپس قطر هالهٔ عدم رشد اندازه گیری و با مقایسه با جدول CLSI ۲۰۱۵ به ۳ صورت مقاوم، بینابینی و حساس گزارش شد(۵).

تعیین ایزوله های MRSA و VRSA

پس از تعیین مقاومت آنتیبیوتیکی ایزولههای استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از روش دیسک دفیوژن، به منظور تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) و شناسایی ایزولههای MRSA و VRSA از نوارهای E-TEST ترکیبی اکساسیلین {OXA}(0/064-8/0µg/ml) و وانکومایسین {VAN} (0/19-16/0µg/ml) شرکت HIMEDIA استفاده گردید. جهت انجام آزمون E – TEST از محیط مولر هینتون آگار با ۲ درصد نمک Nacl (بر طبق توصیه جدول CLSI) استفاده شد(۱۸). مثل همان روش در انتشار دیسک، به وسیله سواپ استریل از سوسپانسیون میکروبی با غلظت معادل با نیم مکفارلند بر روی محیط مولر هینتون آگار، کشت چمنی داده شد و با استفاده از یک پنس استریل، نوارهای E-TEST از پوشش مخصوص خارج گردیدند و با رعایت شرایط استاندارد (فاصله از لبه پلیت ۱۵ mm) و با کمی فشار پنس بر روی نوارها به طوری که به سطح محیط کشت بچسبند، روی محیط قرار داده شدند. سپس پلیتها در ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۱۸-۲۴ ساعت انکوبه شدند. بعد از سپری شدن زمان لازم، عدد MIC قرائت و نتایج بر اساس جدول داخل بروشور HIMEDIA گزارش گردید(۱۷،۵،۱).

تعیین مقاومت القایی اریترومایسین به کلیندامایسین به روش D-TEST

بررسی مقاومت القایی اریترومایسین و کلیندامایسین به روش D-TEST انجام شد؛ به این ترتیب که از تمامی ایزولههای استافیلوکوک اورئوس سوسپانسیونی برابر با غلظت نیم مک فارلند تهیه و بر روی محیط مولر هینتون آگار تلقیح گردید. سپس دو دیسک کلیندامایسین (۲µg) و اریترومایسین (۱۵µg) (پادتن طب- ایران) به فاصله ۱۵-۲۶ به صورت مرکز به مرکز روی محیط قرار داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. مسطح شدن ناحیهٔ مهاری در اطراف دیسک کلیندامایسین در مجاورت دیسک اریترومایسین (منطقهٔ مهاری به شکل D) به عنوان نتیجهٔ مثبت تلقی شد(۲).

بررسی فراوانی ژن mecA در ایزوله های MRSA

استخراج ژنوم

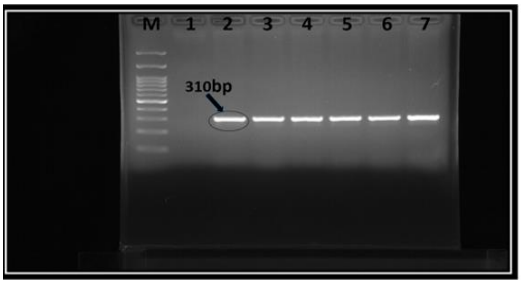
در ابتدا DNA ایزوله های MRSA به روش دستی و با استفاده از 0/5 mol EDTA، SDS و Tris HCL (جهت تهیه Lysis buffer) و پروتئیناز K، فنل کلروفرم و اتانول مطلق و اتانول ۷۰ درصد جداسازی شد و بعد از استخراج DNA برای اطمینان از انجام درست استخراج، OD و غلظت محلول حاوی DNA با دستگاه نانودراپ خوانده شد.

واکنش PCR

با روش PCR ساده حضور ژن mecA در نمونههای MRSA ردیابی شد (تصویر شماره ۱). حجم کل مخلوط PCR در این تحقیق 20µl در نظر گرفته شد که شامل 10µl Master Mix(2x) ساخت شرکت سیناژن، 2µl DNA الگو، 1µl از پرایمرهای رقیق شده R و F (Prf = 0/5µl , PrR= 0/5µl) و 7µl آب دیونیزه استریل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

بود. سپس مخلوط‌های واکنش در دستگاه ترموسایکلر قرار داده شدند. توالی پرایمرهای استفاده شده و برنامه حرارتی و زمانی داده شده در دستگاه ترموسایکلر در جدول شماره ۲ و ۳ آورده شده است.



تصویر شماره ۱: نتیجه واکنش PCR برای ژن mecA به اندازه 310bp. مسیر M – لدر 1000bp، مسیر ۱– کنترل منفی، مسیر ۲– کنترل مثبت، مسیرهای۳ تا ۷– ایزوله های دارای ژن مقاومت (mecA)

جدول شماره ۲: توالی پرایمرهای ژن مقاومت به متی سیلین (اکساسیلین)

ژن	پرایمر	منابع
mecA	5' GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A - 3'(mecA.F) 5' CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A - 3'(mecA.R)	(۲۰, ۳۵)

جدول شماره ۳: شرایط انجام PCR برای دستگاه ترموسایکلر

فاکتور	دما (ºC)	زمان
مرحله	mecA	
Primary denaturation	95°C	2min
Denaturation	94°C	30s
Annealing	62°C	30s
Extension	72°C	40 s
Go to Repeat	35 cycle	
Final Extension	72°C	7min
Holding	4°C	

الکتروفورز محصولات PCR

محصولات PCR با ژل آگارز ۱ درصد و با استفاده از بافر TBE (1X) الکتروفورز شدند؛ به طوری که مقدار 8µl از محصول PCR را برداشته و به آرامی در داخل چاهک ژل بارگذاری شد. در چاهک اول، مقدار 4µl مارکر (ladder100pb) (جهت مقایسه و شناسایی باندها) بارگذاری گردید. در پایان، تانک به منبع تغذیهٔ الکتریکی وصل شد و در ولتاژ ۹۰ به مدت ۳۰–۴۵ دقیقه الکتروفورز انجام شد. وقتی نمونه سه چهارم طول ژل را طی کرد، منبع تغذیه خاموش و ژل را از تانک خارج کرده و جهت مشاهده و عکس برداری در دستگاه Gel Duct (ترانس ایلومینتور) قرار داده شد. لازم به ذکر است که در این تحقیق به دلیل استفاده از Master Mix رنگی نیاز به اضافه کردن بافر لودکننده (Loading Buffer) به محصول PCR نبود(۱۹).

قابل به ذکر است در تمامی آزمایشات از سویه ATCC25923 به‌عنوان کنترل حساس و سویه MRSA400 به عنوان کنترل مقاوم به متی‌سیلین استفاده گردید(۲۰).

آنالیز داده‌ها

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) و تحلیل آمار به دست آمده با استفاده از Chi-Square و Student T-test انجام شد. قابل به ذکر است که با در نظر گرفتن CI=95% (درصد خطای ۵ درصد) p <۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه ۱۹/۱۹ ± ۳۷/۸ سال می‌باشد (میانگین و انحراف معیار سن مردان ۲۰/۰۰ ±۳۹/۹ سال و زنان ۱۸/۳۲±۳۵/۹ سال بود). از ۴۴۷ نمونه جمع‌آوری شده، پس از انجام آزمایش‌های مربوطه، ۹۹ سویه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شد و پس از انجام تست‌های بیوشیمیایی و آنتی بیوگرام، ۳۱ ایزوله به عنوان استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) در نظر گرفته شدند. در این مطالعه ۵۴ نفر (۵۴/۵۴ درصد) ناقل استافیلوکوکوس اورئوس در بینی و ۱۱ نفر (۱۱/۱۲ درصد) در دست و ۳۴ مورد (۳۴/۳۴ درصد) در دست و بینی بودند که از لحاظ فنوتیپی تمام ایزوله های دست و بینی شبیه هم بودند. در مجموع درصد فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان‌های مورد بررسی ۲۲/۱ درصد و درصد فراوانی MRSA ۳۱/۳۱ درصد به دست آمد. هیچ سویه مقاوم به وانکومایسین (VRSA) مشاهده نشد. ۵ ایزوله با مقاومت نسبی به وانکومایسین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

(VISA) بود (۱۶/۱ درصد از ایزوله‌های MRSA، مقاومت نسبی به وانکومایسین داشتند).

ارتباط معنی‌داری بین حالت ناقلی استافیلوکوکوس اورئوس و جنس افراد دیده نشد (pv =۰/۴۱، df =۱، χ^2 =۰/۶۲۶) از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین حالت ناقلی *S.a* و سن افراد ناقل وجود نداشت (pv =۰/۰۶، df =۴۴۵، t =۱/۸۲).

ارتباط معنی‌داری بین بیماری زمینه‌ای و حالت ناقلی *S.a* دراین مطالعه دیده نشد (pv=۰/۹۴، df =۱، χ^2 =۰/۰۰۵)

در این مطالعه از نظر آماری بین شغل پرسنل و حالت ناقلی *S.a* ارتباط دیده شد (pv =۰/۰۰۲، df =۲، χ^2 =۱۲/۹۵).

کلاً از ۱۹۶ نفر پرسنل درمانی، ۳۸ نفر (۱۹/۴ درصد) ناقل *S.a* بودند که در این میان، درصد فراوانی *S.a* در پزشک‌ها از همه بیش‌تر بود (از ۵۳ پزشک، ۱۹ نفر معادل ۳۵/۸ درصد ناقل *S.a* بودند) و از ۲۹ نفر خدمه ۵ نفر (۱۷/۲ درصد) و از ۱۱۴ نفر پرستار، ۱۴ نفر (۱۲/۳ درصد) ناقل *S.a* بودند. بین مدت زمان بستری و حالت ناقلی *S.a* ارتباط معنی‌داری وجود داشت (pv=۰/۰۰، df =۳، χ^2 =۲۴). به طوری که در بیمارانی که مدت زمان بیش‌تری در بیمارستان بستری بودند، شیوع استافیلوکوکوس اورئوس بیش‌تر بود. در این تحقیق، بیش‌ترین درصد فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس در بخش کودکان (۳۲/۱ درصد) و سپس در اتاق عمل (۳۱/۸ درصد) و بیش‌ترین فراوانی MRSA در بخش ICU (۵۰ درصد) و سپس دربخش داخلی (۴۴/۱ درصد) و جراحی عمومی (۴۴/۴ درصد) دیده شد.

نتایج آنتی بیوگرام

درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۹۹ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس به روش دیسک دیفیوژن به شرح ذیل بود: اکساسیلین ۳۱/۳۱ درصد، وانکومایسین صفر درصد، اریترومایسین ۴۱/۴ درصد، کلیندامایسین ۳۹/۴ درصد، سیپروفلوکساسین ۳۴/۳ درصد، کوتریموکسازول ۲۶/۳ درصد، آمیکاسین ۱۴/۱ درصد، جنتامایسین ۴۵/۴ درصد، نیتروفورانتوئین ۲۰/۲ درصد، نورفلوکساسین ۴۰/۴ درصد، توبرامایسین ۲۶/۳ درصد و ریفامپین ۱۸/۲ درصد (جدول شماره ۴).

در ایزوله‌های MRSA، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به غیر از آنتی‌بیوتیک نیتروفورانتوئین، در بقیه آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت محسوسی بالاتر از ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس بود. در این ایزوله ها، درصد مقاومت آنتی بیوتیکی در روش دیسک دیفیوژن به این قرار بود؛ اکساسیلین ۱۰۰ درصد، وانکومایسین صفر درصد، اریترومایسین ۹۰ درصد، کلیندامایسین ۸۰/۶ درصد، سیپروفلوکساسین ۷۴ درصد، کوتریموکسازول ۲۹ درصد، آمیکاسین ۲۲/۶ درصد، جنتامایسین ۷۷/۴ درصد، نیتروفورانتوئین ۹/۷ درصد، نورفلوکساسین ۶۷/۷ درصد، توبرامایسین ۳۵/۵ درصد و ریفامپین ۳۸/۷ درصد (جدول شماره ۵).

مقاومت چند دارویی در ایزوله های MRSA

در ایزوله‌های MRSA، مقاومت به چندین آنتی‌بیوتیک (MDR) به فراوانی مشاهده شد، به‌طوری

جدول شماره ۴: نتایج آنتی بیوگرام ۹۹ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس در آزمون دیسک دیفیوژن

الگوی حساسیت *S.a*	V	OX	RA	E	CC	CP	SXT	AN	GM	FM	NOR	TOB
حساس	99	68	81	58	60	60	72	77	37	75	52	48
بینابینی	–	–	–	–	–	5	1	8	17	4	7	25
مقاوم	–	31	18	41	39	34	26	14	45	20	40	26
درصد مقاومت	0	31.3	18.2	41.4	39.4	34.3	26.3	14.1	45.5	20.2	40.4	26.3

(V) وانکومایسین، (OX) اکساسیلین، (RA) ریفامپین، (E_{15}) اریترومایسین، (CC) کلیندامایسین، (CP) سیپروفلوکساسین (SXT) کوتریموکسازول، (AN) آمیکاسین، (GM) جنتامایسین، (FM) نیتروفورانتوئین، (NOR) نورفلوکساسین، (TOB) توبرامایسین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

جدول شماره ۵: نتایج آنتی بیوگرام ۳۱ ایزوله MRSA درآزمون دیسک دیفیوژن

الگوی حساسیت MRSA	V	OX	RA	E	CC	CP	SXT	AN	GM	FM	NOR	TOB
حساس	31	–	19	3	6	5	21	23	4	28	10	16
بینابینی	–	–	–	–	–	3	1	1	3	–	–	4
مقاوم	–	31	12	28	25	23	9	7	24	3	21	11
درصد مقاومت	0	100	38.7	90	80.6	74	29	22.6	77.4	9.7	67.7	35.5

(V) وانکومایسین، (OX) اکساسیلین، (RA) ریفامپین، (E_{15}) اریترومایسین، (CC)کلیندامایسین، (CP) سیپروفلوکساسین، (SXT) کوتریموکسازول، (AN) آمیکاسین، (GM) جنتامایسین، (FM) نیتروفورانتوئین، (NOR) نورفلوکساسین، (TOB) توبرامایسین

که ۳۵ درصد از ایزوله‌ها به غیر از اکساسیلین به ۵ و ۳۲ درصد به ۶ آنتی‌بیوتیک دیگر مقاومت داشتند و یک ایزوله نیز به ۸ آنتی‌بیوتیک مقاومت داشت (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۶: میزان مقاومت چندگانه دارویی در ایزوله های MRSA

MDR	Frequency	Percent
۳ آنتی بیوتیک	۲	۶/۰
۴ آنتی بیوتیک	۵	۱۶/۰
۵ آنتی بیوتیک	۱۱	۳۵/۰
۶ آنتی بیوتیک	۱۰	۳۲/۰
۷ آنتی بیوتیک	۲	۶/۰
۸ آنتی بیوتیک	۱	۳/۰
Total	۳۱	۱۰۰/۰

نتایج حاصل از E-TEST

نتایج حاصله از MIC به روش E-TEST نشان داد که ۳۱ ایزوله (۳۱/۳۱ درصد) مقاوم به اکساسیلین (MIC >4μg/ml) بودند (MRSA) و ۵ ایزوله (۱۶/۱ درصد) دارای مقاومت نسبی به وانکومایسین (یعنی VISA) بودند (با MIC=4-8μg/ml). از این ۵ مورد، ۴ ایزوله با حداقل غلظت مهاری 4μg/ml و یک ایزوله با MIC= 6μg/ml بود که این یک ایزوله از یک خانم ۳۵ ساله از بخش ICU جداسازی گردید (جدول شماره ۷).

جدول شماره ۷: نتایج حاصل از تعیین MIC به روش E-TEST برای ۹۹ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس

آنتی بیوتیک	حساس	بینابینی	مقاوم
اکساسیلین	68 MIC(μg/ml)≤2	0	31 MIC(μg/ml) ≥4
وانکومایسین	94 MIC(μg/ml)≤2	5 MIC(μg/ml)=4-8	0 MIC(μg/ml)≥16

نتایج حاصل از D-TEST

در تمامی ایزوله‌های MRSA که مقاوم به اریترومایسین و حساس به کلیندامایسین بودند، در آزمون D-TEST، مقاومت القایی به شکل حرف D در اطراف دیسک کلیندامایسین مشاهده گردید. در این تحقیق از ۳۱ ایزوله MRSA، ۴ مورد دارای مقاومت القایی بودند. در واقع به بیان دیگر در این تحقیق در هر ایزوله MRSA که به اریترومایسین مقاوم و به کلیندامایسین حساس بود، هاله عدم رشد به شکل حرف D در اطراف دیسک کلیندامایسین به وضوح مشاهده شد (درصد مقاومت القایی معادل با ۱۲/۹ درصد).

نتایج حاصل از PCR بر روی ایزوله های MRSA

در واکنش PCR، از ۳۱ ایزوله MRSA، یک ایزوله فاقد ژن mecA بود، در حالی که در بررسی فنوتیپی هم در آزمون دیسک دیفیوژن (هاله عدم رشد برای دیسک OX = 0) و هم در آزمون E-TEST (MIC=8μg/ml) مقاومت به اکساسیلین را نشان داد. با این تفصیل، شیوع ژن مقاومت در ایزوله های مقاوم ۹۶/۸ درصد بود.

بحث

در این مطالعه، شیوع استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان‌های مورد بررسی، ۲۲/۱ درصد و شیوع MRSA نیز ۳۱/۳۱ درصد تعیین گردید. ۵ مورد از ایزوله‌ها دارای مقاومت نسبی به وانکومایسین بودند و هیچ سویه VRSA مشاهده نشد. با توجه به مطالعات مشابه، شیوع استافیلوکوکوس اورئوس و MRSA در بیمارستان‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

مورد بررسی در سطح متوسط و نسبتاً پایینی قرار دارد(۲۱،۹). در این تحقیق، بیش‌ترین فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس در بخش کودکان و سپس در اتاق عمل و بیش‌ترین فراوانی MRSA در بخش‌های داخلی و جراحی بود. در مطالعه ایی که خلیلی و همکارانش در سال ۲۰۱۳ در یزد انجام دادند، بیش ترین فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس در اتاق عمل گزارش شد(۲۲). در مطالعه‌ایی که توسط Zriouila و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در موراکو انجام شد، بیش‌ترین شیوع در بخش سوختگی و بخش پوست دیده شده است(۱۶).

در روش مولکولی (PCR)، از ۳۱ ایزوله شناسایی شده در روش دیسک و E-TEST، یکی از ایزوله‌ها بدون ژن mecA بود. Cekovska و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۱۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت به متی‌سیلین را با روش‌های فنوتیپی و PCR تعیین و سه ایزوله فاقد ژن mecA را با روش فنوتیپی مقاوم به متی‌سیلین گزارش نمودند(۲۳).

درمطالعه‌ای که توسط نادری نسب و همکاران در سال ۲۰۰۶ انجام شد، ۸۶ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس را از نظر مقاومت به متی‌سیلین به دو روش PCR و دیسک دیفیوژن مورد مقایسه قرار دادند که ۴۶ ایزوله در روش PCR و هم روش دیسک دیفیوژن به عنوان سویه‌های MRSA گزارش شدند، ولی از ۴۰ سوشی که mecA منفی بودند، ۲۶ مورد (۳۰/۲ درصد) مقاومت و ۳ مورد (۳/۵ درصد) مقاومت نسبی را در روش دیسک دیفیوژن نشان دادند(۲۴). به وجود آمدن سویه های MRSA گاهی به دلیل PBP دیگری به غیر از PBP2a که توسط ژنی غیر از ژن mecA کد می گردد، نسبت داده می‌شود(۲۵). García-Álvarez و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در یک مطالعه بیان کردند که مکانیسم‌های مقاومت اکساسیلین از طریق دیگری به غیر از کسب ژن mecA و توسط یک هومولوگ متفاوت mecA به نام mecC نیز ممکن است رخ دهد(۲۶). در نتیجه با روش‌های ژنوتیپی جداسازی ژن mecA، نمیتوان انواع سویه‌های مقاوم دارای ژن mecC را شناسایی کرد. از طرفی گاهی مکانیسم‌های دیگری غیر از مقاومت کروموزومی مانند مقاومت از طریق پلاسمیدی در بروز سویه‌های MRSA دخیل است(۲۷). بنابراین لازم است در شناسایی سویه‌های MRSA، طبق توصیه سازمان CLSI از روش فنوتیپی تعیین MIC که علاوه بر مشخص کردن مقاومت دارویی (اطلاعات کیفی)، اطلاعات کمی جهت تجویز دوز یا غلظت موثر دارو به دست می‌دهد، استفاده گردد(۱۸).

در این مطالعه، اگرچه نبود سویه های VRSA، یک یافته امیدوارکننده در درمان عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان‌های مورد مطالعه می باشد، اما از طرفی فراوانی سویه‌های VISA برابر با ۱۶/۱ درصد، زنگ خطری برای مواجهه با سویه‌های مقاوم در آینده نزدیک است. در مطالعه فرهادیان، مقاومت نسبی به وانکومایسین (VISA)، ۴ درصد گزارش شد(۶). در مطالعه‌ایی که توسط حدادی و همکارانش در تهران در سال ۱۳۹۰ انجام گرفت، از ۸۵ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس، فقط یک مورد VISA گزارش گردید(۱). در مطالعه‌ایی که توسط مهاجری و همکارانش در کرمانشاه در سال ۱۳۹۴ انجام گرفت، ۴۵/۹ درصد از ایزوله‌های مورد بررسی به عنوان سویه‌های hVISA گزارش شدند(۲۸). ولی در هیچ‌کدام از مطالعات قید شده، مقاومت کامل به وانکومایسین گزارش نشده است. در ایران، اولین گزارش سویه‌های VISA توسط نادری نسب و همکارانش از مشهد، صورت گرفت(۲۹). تا سال ۲۰۱۰ الی ۲۰۱۱، فقط ۱۴ مورد VRSA دارای ژن van در دنیا گزارش شده است(۳۱،۳۰). در این میان، یک مورد مربوط به گزارشی از ایران (بیمارستان امام خمینی تهران) می‌باشد(۳۲). در یک مطالعه مروری نیز که توسط نادری‌نسب و همکارانش انجام شد و ۱۲۴۴ مقاله بازیابی شده با کلید واژه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین مورد ارزیابی قرار گرفتند، نتایج نشان داد که تاکنون ۲۹ مورد VRSA در دنیا گزارش شده است که ۱۲ مورد آن در ایالات متحده امریکا و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

۱۶ مورد در هند بوده است و فقط همان یک مورد ثبت شده در ایران مورد تأیید می‌باشد(۳۳). تا پیش از سال ۲۰۰۶ بر اساس معیارهای NCCLS، سویه‌هایی با MIC ≤ 4μg/ml نسبت به وانکومایسین حساس در نظر گرفته می‌شدند و به همین ترتیب سویه‌های با MIC = 8-16μg/ml به عنوان VISA و سویه‌های با MIC ≥ 32μg/ml، VRSA محسوب می‌شدند. در سال ۲۰۰۶، حدود یک سال پس از این‌که NCCLS نام خود را به سازمان استانداردهای آزمایشگاهی و بالینی (CLSI) تغییر داد، استانداردهای جدیدی برای دسته‌بندی مقاومت به وانکومایسین از طرف این سازمان تعریف شد؛ سویه‌های با MIC ≤2μg/ml حساس، با MIC= 4-8μg/ml مقاومت متوسط و سویه‌هایی با MIC ≥ 16μg/ml مقاوم به وانکومایسین در نظر گرفته شدند(۳۴). فلذا باید توجه داشت مطالعات انجام گرفته‌ایی که نتایج آن‌ها مبتنی بر استانداردهای NCCLS می‌باشد، درصد درستی از مقاومت را اعلام نمی‌نمایند. از طرفی با توجه به سفارش سازمان CLSI و مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC)، تشخیص سویه‌های MRSA و VRSA باید با تعیین MIC صورت گیرد.

سپاسگزاری

در پایان نویسندگان مقاله از پرسنل بیمارستان‌های آموزشی امام خمینی (ره) و بوعلی‌سینا شهر ساری، که صبورانه در امر نمونه‌گیری مساعدت و یاری رساندند، بی نهایت سپاسگزاری نموده و هم‌چنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تأمین هزینه‌های طرح صمیمانه قدردانی و تشکر می‌نمایند. مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی با شماره ثبت ۱۸۵۸ در دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

References

1. Hadadi A, MoradiTabriz H, Mehdipour B, Aghabagher, Moslehi B, Esmaielzadeh P. Determining the prevalence of methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* by MIC and E-Test. Tehran Univ Med J 2011; 69(6): 344-351.
2. SobhaniPoor MH, Mansouri S, Saeidadeli N. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Antibiotic Resistance Patterns of the Isolates from the Nose of Training Soldiers in Kerman in 2012. Iran J Med Microbiol 2014; 8(3): 15-21.
3. Ghadiri K, Ebrahimi E, Akramipour R, Rezaei M, khazaei S, Afsharin M, et al. Nasal carriage rate of community and hospital-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in children, Kermanshah, Iran. Iranian Journal of Clinical Infection Diseases 2011; 6(3): 117-120.
4. Maina EK, Kiiyukia C, Wamaea CN, Waiyaki PG, Kariuki S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections in patients in Nairobi, Kenya. Int J of Infect Dis 2013; 17(2): 115-119.
5. Dibaj R, Shoaei P, Hashemi A, Naser AD, Shojaei H. Study of Prevalence and Characteristics of *Staphylococcus aureus* and CA-MRSA Nasal Colonization in 2-5 Years Old Children in Isfahan. Iran J Med Microb 2014; 8(3): 22-30.
6. Farhadian A, Nejad QB, Peerayeh SN, Rahbar M, Vaziri F. Determination of Vancomycin and Methicillin Resistance in Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* in Iranian Hospitals. British Microbiology Research Journal 2014; 4(4): 454-461.
7. Elimam MAE, Rehan S, Elmekki MA, Elhassan MM. Emergence of Vancomycin

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

Resistant and Methcillin Resistant *Staphylococus aureus* in Patients with Different Clinical Manifestations in Khartoum State, Sudan. J Am Sci 2014; 10(6): 106-110.

8. Rezazadeh M, Mashouf RY, Sarmadyan H, Ghaznavi-Rad E. Antibiotic profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with multiple-drug resistances isolated from nosocomial infections in Vali-Asr Hospital of Arak. Arak Med Univ J 2013; 16(2): 29-37.
9. Rahimi-Alang S, Asmar M, Cheraghali F, Yazarlou S, Amini A, Shakeri F, et al. Frequency of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in health care workers in Gorgan. Zahedan J Res Med Sci 2010; 13(1): 17-22.
10. Fluit AC, Wielders CLC, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolated from 25 university hospitals participating in the european CENTRY study. J Clin Microbiol 2001; 39(10): 3727–3732.
11. Rondolph T. Harrisons Principles of Internal Medicine (Bacterial Infections). 14th ed . 1998. ج. 215-224.
12. Onanuga A, Temedie TC. Nasal carriage of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* in healthy inhabitants of Amassoma in Niger delta region of Nigeria. Afr Health Sci 2011; 11(2): 176-181.
13. Oprea SF, Zaidi N, Donabedian SM, Balasubramaniam M, Hershberger E, Zervos MJ. Molecular and clinical epidemiology of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004 53: 626-630.
14. Ryffel C, Strassle A, Kayser FH, Bachi BB. Mechanisms of Heteroresistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38(4): 724-728.
15. Dinic M, Vukovic S, Kocic B, Stankovic D, Bogdanovic M. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* in Healthy Adults and in School Children. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Nisssensis 2013; 30(1): 31-36.
16. Zriouila SB, Bekkalib M, Zeroualia K. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casablanca, Morocco. Braz J Infect Dis 2012; 16(3): 279-283.
17. Saadat S, Solhjoo K, Norouz-nejadfard MJ, Kazemi A, Rouhi R, Mardaneh J. The frequency of *Staphylococcus aureus* among Shiraz hospital personnel and determination of their antibiotic sensitivity pattern.Iranian South Medical Journal (ISMJ) 2014; 17(5): 916-926.
18. Clinical and Laboratory Standards Institue (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI M100-S25 2015; 35(3): 64-70.
19. Darabi N, Habibollahi H, Shahbabian K. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Isolated from patients and personnel in Army hospital. J Army Univ (JAU) 2010; 8(3): 192-199.
20. Mahdiyoun SM, Ahanjan M, Gudarzi M, Rezaee R. Prevalence of Antibiotic Resistance in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Determining Aminoglycoside Resistance Gene by PCR in Sari and Tehran Hospitals. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(128): 97-107.
21. Soltani B, Ardakan AT, Moravveji A, Erami M, Rezaei MH, Moniri R, et al. Risk factors for Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization of healthy children.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

Jundishapur J Microbiol 2014; 7(9): e 20025.

22. Khalili MB, Moshref M, Sharifi M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* (*Sa*) and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) In Personnel of Operation Room of Shahid Sodoughi Hospital, Yazd, Iran. Journal of Payavard Salamat 2013; 6(5): 392-402.
23. Cekovska Z, Panovski N ,Petrovska M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility test methods with mecA gene analysis for determining oxacillin (methicillin) resistance in our clinical isolates. Bratisl Lek Listy 2005; 106(4): 163-167.
24. Naderinasab M ,Tavakol M, Afshari J, Nazem M, Fatehmanesh P, Faramarzi H, et al. Determination of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* by phenotypic method. Med J Mashhad Univ Med Sci 2006; 48(87): 7-16.
25. Sabath LD. Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982; 97(3): 339-344.
26. García-Álvarez L, Holden M, Lindsay H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011; 11(8): 595-603.
27. Behzadiyannejad G, Anvari M. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of 200 clinically isolated *staphylococcus aureus*. J Semnan Univ Med Sci 2001; 2(2): 67-71.
28. Mohajeri P, Farahani A, Davoodabadi A, OGhaderi, Rahnema M, Heidarzadeh S. Prevalence of Vancomycin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. J Kerman Univ Med Sci 2014; 21(5): 394-404.
29. Naderinasab M, Fatehmanesh P, Shahnavazi B. *Staphylococcus aureus* resistant against Vancomycin. Arak Univ Med Sci (Rahavard-e Danesh) 2004; 6(4): 51-55.
30. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 2010; 23(1): 99-139.
31. Mortality and Morbidity Weekly Report (MMWR). Centers for Disease Control and Prevention Notifiable Diseases and Mortality Tables. (MMWR) 2011; 60(15): e 482.
32. Emaneini M, Aligholi M, Hashemi FB, Jabalameli F, Shahsavan S, Dabiri H, et al. Isolation of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital in Tehran. J Hosp Infect 2007; 66(1): 92-103.
33. Naderinasab M, Askari O, Tabatabai SM. The frequency of vancomycin-resistant *Staphylococcus* gold in the world: a systematic review. Tabriz University of Medical Sciences Congress Portal. (Persian).
34. Rehm SJ. *Staphylococcus aureus*: The new adventures of a legendary pathogen. Cleve Clin J Med 2008; 75(3): 177-192.
35. Mostafa S. Molecular typing of methicilin resistant *Staphylococcus aureus* by spa gene polymorphism. Afr J Microb Res 2013; 7(9): 755-759.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]