

Prevalence of Nasal Colonization of CA-MRSA in Healthy Individuals and Its Antimicrobial Susceptibility Pattern

Ahmad Alikhani¹,
Samira Rezaeinia²

¹ Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Ramsar International Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 13, 2019 ; Accepted March 22, 2020)

Abstract

Background and purpose: *Staphylococcus aureus*, as a human pathogen, can produce a wide range of infections and its treatment has become a challenge due to increased resistance to antibiotics. The aim of this study was to determine the prevalence of methicillin-resistant (CA-MRSA) type and its antimicrobial susceptibility.

Materials and methods: This descriptive cross-sectional study was done in 974 healthy individuals, in Qaemshahr, Iran 2018. Nasal swabs were used for collecting samples. After isolating and detecting *S. aureus* strains, disk diffusion procedure was used with Mueller Hinton Agar plates to determine susceptibility to different antibiotics. Data analysis was done in SPSS V24.

Results: *S. aureus* was detected in 28 cases (2.9%), of which, five were CA-MRSA. The highest rate of resistance was observed against ceftriaxone (n=28), erythromycin (n=28) and penicillin (n=28, 100%), followed by tetracycline (n=23, 82.1%), cephalotin (n=22, 78.6%), and clindamycin (n=21, 75%).

Conclusion: In this study, the rate of CA-MRSA was similar to previous reports and according to findings, clindamycin (oral) may no longer be useful in its treatment.

Keywords: nasal carriers, CA-MRSA, susceptibility test

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 30 (183): 84-91 (Persian).

* Corresponding Author: Samira Rezaeinia - Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: s.rezaei11890@yahoo.com)

شیوع کلونیزاسیون بینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در جامعه و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی

احمد علیخانی^۱
سمیرا رضائی نیا^۲

چکیده

سابقه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک پاتوژن انسانی طیف وسیعی از عفونت‌های مختلف را می‌تواند ایجاد کند و درمان آن به دلیل افزایش میزان مقاومت به داروها به چالش تبدیل شده است. این مطالعه با هدف تعیین شیوع حاملین بینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در جامعه و حساسیت پادزیستی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی - مقطعی که در سال ۱۳۹۷ انجام شد، ۹۷۴ داوطلب شهرستان قائم‌شهر شرکت نمودند. سواب قدامی بینی از داوطلبین گرفته شد و پس از جداسازی و تشخیص استاف طلائی، به منظور تعیین حساسیت ایزوله‌های جدا شده به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، تست آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن اصلاح شده بر روی محیط مولر هیتون آگار انجام شد. سپس داده‌ها با استفاده از SPSS ۲۴ آنالیز شدند.

یافته‌ها: ۲۸ مورد (۲/۹ درصد) کشت مثبت داشتند و به عنوان عفونت استافیلوکوک اورئوس شناسایی شدند که ۵ مورد مقاوم به متی‌سلین، استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین کسب شده از جامعه (CA-MRSA) بودند. بیش‌ترین مقاومت‌های باکتریایی مشاهده شده مربوط به سفتریاکسون، اریترومايسين و پنی‌سیلین هر کدام ۲۸ مورد (۱۰۰/۰ درصد) و بعد از آن تتراسیکلین ۲۳ مورد (۸۲/۱ درصد)، سفالوتین ۲۲ مورد (۷۸/۶ درصد) و کلیندامایسین ۲۱ مورد (۷۵/۰ درصد) بود. **استنتاج:** یافته‌ها نشان داد که میزان CA-MRSA در جمعیت مورد مطالعه مشابه مطالعات قبلی و در حال افزایش است. نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که در درمان عفونت‌های ناشی از استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین کسب شده از جامعه با استفاده از کلیندامایسین که فرم خوراکی آن در دسترس است در مخاطره می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: حاملین بینی، استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین کسب شده از جامعه، تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک پاتوژن انسانی طیف وسیعی از عفونت‌ها را ایجاد می‌کند و درمان آن به دلیل افزایش مقاومت دارویی به چالش تبدیل شده است (۱). در ابتدا مواجهه با استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین تنها در بیمارستان‌ها بود، اما در اواخر دهه ۱۹۹۱ نخستین استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه

E-mail: s.rezaei11890@yahoo.com

مؤلف مسئول: سمیرا رضائی نیا - قائم شهر: بیمارستان رازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، پردیس خودگردان رامسر دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۱۲/۳

(CA-MRSA)^۱ پیدا شد، که مشخصه بارز آن‌ها وجود سم لکوسیدین بود. این میکروب می‌تواند مسبب پنومونی، عفونت‌های پوستی، استئومیلیت و اندوکاردیت باشد (۲-۴). مقاومت دارویی موجب گسترش عفونت‌های ناشی از این باکتری و همچنین بروز مشکلاتی از قبیل افزایش مرگ و میر، افزایش جراحات وارده به بیماران بستری، افزایش زمان بستری و هزینه‌های بیمه‌های درمانی شد (۴).

CA-MRSA به‌طور معمول به آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام و اریترومايسين مقاوم و به کوتریموکسازول، کلیندامایسین و فلوروکینولون‌ها حساس است (۵). ۲۰ تا ۴۰ درصد افراد سالم جامعه، حامل بینی استافیلوکوکوس می‌باشند (۶). بیش از ۸۰ درصد از افرادی که به عفونت‌های استافیلوکوکوس مبتلا شده‌اند حاملین بینی استافیلوکوکوس اورئوس بوده‌اند (۷). در اوایل دهه ۱۹۴۰ پنی سیلین انقلاب بزرگی در درمان عفونت‌های استافیلوکوکوس ایجاد کرد، اما خیلی زود استافیلوکوک اورئوس‌ها به واسطه تولید پنی سیلیناز به پنی سیلین مقاوم شدند (MSSA) (۲). در اوایل دهه ۱۹۶۰ متی سیلین به عنوان یک پنی سیلین با طیف اثر محدود، با اثر قوی بر علیه گرم مثبت‌های تولیدکننده پنی سیلیناز به بازار عرضه شد (۳). مقاومت به متی سیلین بشکل حداقل غلظت بازدارنده اگر اسیلین ≥ 4 mcg/mL (MIC) تعریف می‌شود (۸). MRSA می‌تواند کسب شده از جامعه یا بیمارستان باشد (۹-۱۳). در آمریکا از بینی ۱۰۹ ورزشکار نمونه‌گیری به عمل آمد که ۳/۷ درصد از جمعیت، حامل بینی MRSA بودند (۱۴). HA-MRSA^۲ و CA-MRSA از لحاظ ژنتیکی، عوامل بیماری‌زایی و حساسیت پادزیستی با هم متفاوت هستند (۱۵)، تفاوت اصلی آن‌ها در ژن حامل مقاومت می‌باشد. HA-MRSA حامل ژن SCCmec نوع II و III است ولی CA-MRSA حامل ژن SCCmec نوع IVa

می‌باشد. SCCmec نوع IVa بسیار کوچک‌تر از نوع II و III است و اندازه مشابه با SCCmec نوع I دارد ولی برخلاف آن از نوع نو ترکیب وحشی (wild) بوده و به راحتی جابجا می‌شود (۱۶).

توکسین لکوسیدین عامل بیماری‌زای اصلی در پنومونی نکروزان استافیلوکوکوس می‌باشد (۱۷-۲۰). بر خلاف HA-MRSA‌ها که معمولاً مقاومت چند دارویی دارند، بسیاری از CA-MRSA‌ها فقط به داروهای بتالاکتام، ماکرولیدها و آزولیدها از خود مقاومت نشان داده‌اند. بیش‌تر ایزوله‌های CA-MRSA تا به امروز به داروهایی مانند تری متوپریم-سولفامتوکسازول، جنتامایسین، تتراسیکلین و کلیندامایسین حساس باقی مانده‌اند. اگر چه بعضی از استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به اریترومايسين و حساس به کلیندامایسین، پس از درمان با اریترومايسين به کلیندامایسین مقاوم می‌شوند که این امر، مقاومت القایی نامیده می‌شود (۱۸). مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش‌های معمول سنجش حساسیت دارویی تشخیص داده نمی‌شود و بسیاری از پزشکان نیز با دیدن مقاومت به اریترومايسين از تجویز کلیندامایسین خودداری می‌کنند. در صورتی که همه ایزوله‌های مقاوم به اریترومايسين به کلیندامایسین مقاوم نیستند (۲۱، ۲۲).

در ایران بیش‌تر مطالعات انجام شده در مورد استافیلوکوکوس‌ها، بر روی جمعیت‌هایی بوده که به نحوی با بیمارستان یا پرسنل آن در تماس بوده‌اند. مطالعات محدودی به بررسی شیوع ناقلین CA-MRSA در جامعه عمومی پرداخته‌اند. به علت اهمیت روزافزون MRSA کسب شده از جامعه در جهان، شناسایی حاملین و مقاومت پادزیستی آن‌ها حائز اهمیت است.

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر یک مطالعه توصیفی - مقطعی است

1. Community-acquired methicillin resistant staphylococcus aureus
2. Methicillin sensitive staphylococcus aureus
3. Hospital-acquired methicillin resistant staphylococcus aureus

که در سال ۱۳۹۷ انجام شد. ۹۷۴ فرد داوطلب در این مطالعه شرکت نمودند که همگی کاملاً سالم و بدون سابقه بستری در بیمارستان در طی ۳ ماه اخیر بودند و جزو افراد با خطر زیاد برای MRSA نیز نبودند. سواب مرطوب از بینی افراد مورد مطالعه گرفته شد و در محیط انتقالی جهت انتقال به بخش میکروب‌شناسی قرار گرفت. از کشت بلاد آگار و روش‌های شیمیایی جهت تعیین نوع میکروارگانیسم استفاده شد. جهت آنتی‌بیوگرام روش دیسک دیفیوژن آگار اصلاح شده بر روی محیط مولر هیتون آگار انجام شد. پس از انکوباسیون، پلیت‌ها در دمای مناسب و زمان مشخص (طبق استانداردهای CLSI ۲۰۱۸) برای رشد میکروب‌ها و انتشار آنتی‌بیوتیک به داخل آگار، میزان اثرات ضد میکروبی آنتی‌بیوتیک‌ها، با اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک‌ها، قرائت و به صورت حساس (I) یا حد واسط (I) و مقاوم (R) گزارش شدند (۲۳). موارد مثبت استاف اورئوس مقاوم به متی‌سلین کسب شده از جامعه (CA-MRSA) به ورت مقاومت به دیسک سفوکستین FOX به صورت کم‌تر یا مساوی ۱۰ میلی‌متر تعریف شد (۲۴). در انتها داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها و بحث

در این مطالعه از ۹۷۴ فرد داوطلب ۲۸ مورد (۲/۹ درصد) کشت مثبت از نظر استافیلوکوک اورئوس داشتند که از این بین ۵ مورد مقاوم به متی‌سلین (MRSA) و ۲۳ مورد حساس به متی‌سلین (MSSA) بودند. دامنه سنی بین ۱۰ تا ۶۸ سال با میانگین و انحراف معیار $43/8 \pm 10/4$ بود. ۵۹۴ نفر (۶۰/۹ درصد) زن و ۳۸۰ نفر (۳۹/۱ درصد) مرد بودند. بیش‌ترین گروه سنی مربوط به بالای ۴۰ سال با ۴۱۰ مورد (۴۲/۱ درصد) بود و پس از آن گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال با ۳۳۲ مورد (۳۴/۱ درصد) و ۱۰ تا ۲۰ سال با ۲۳۲ مورد (۲۳/۸ درصد) قرار داشتند. بررسی تحصیلات نشان می‌دهد که دیپلم و

فوق دیپلم با ۵۳۲ مورد (۵۴/۶ درصد) و لیسانس و بالاتر با ۲۷۴ مورد (۲۸/۱ درصد) بیش‌ترین فراوانی را داشتند. در بررسی محل سکونت ۸۴۲ مورد (۸۶/۴ درصد) در مناطق شهری اسکان داشتند.

برخلاف انتظار تمامی ۵ مورد (۱۷/۹ درصد) مقاوم به متی‌سلین به کلیندامایسین نیز مقاوم بودند ولی به سیپروفلوکساسین (۳ مورد) و ریفامپین (۱ مورد) و تا حدودی به کوتریموکسازول حساسیت داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: آنتی‌بیوگرام انجام شده برای موارد مثبت MRSA

آنتی‌بیوتیک	حساس تعداد (درصد)	حد واسط تعداد (درصد)	مقاوم تعداد (درصد)
کلیندامایسین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
سفالوتین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
چنتامایسین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
کوتریموکسازول	۲ (۴۰/۰)	۰ (۰/۰)	۳ (۶۰/۰)
سیپروفلوکساسین	۴ (۸۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	۰ (۰/۰)
کلرامفنیکل	۰ (۰/۰)	۳ (۶۰/۰)	۲ (۴۰/۰)
اریترومایسین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
تراسیکلین	۰ (۰/۰)	۲ (۴۰/۰)	۳ (۶۰/۰)
پنی‌سیلین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
ریفامپین	۴ (۸۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۲۰/۰)
اگزاسیلین	۴ (۸۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	۰ (۰/۰)
وانکومایسین	۵ (۱۰۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)
سفترایکون	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)

شیوع این عفونت در عربستان سعودی ۱/۱ درصد، در هندوستان ۰/۳ درصد، در ایالات متحده آمریکا ۰/۸ درصد و در کانادا ۱/۳ درصد گزارش شده است. شیوع MRSA در کشورهای اروپای شمالی کم‌تر از درصد و در اروپای جنوبی به بیش از ۳۰ درصد می‌رسد. در سال‌های اخیر شیوع MRSA در کل جهان رو به افزایش بوده است، به طوری که در سال ۲۰۰۴ در اروپا به ۲۴ درصد رسیده است. در استونی از ۲۱ درصد به ۱۲ درصد و در فرانسه از ۳۳ درصد به ۲۸ درصد رسیده است (۲۵). مطالعه Ensinck و همکاران (۲۶) در آرژانتین نشان می‌دهد که از ۷۲۸ مورد عفونت استافیلوکوک اورئوس، ۷۳ درصد ناشی از CA-MRSA بوده است. در صورتی که در مطالعه حاضر میزان کلونیزاسیون با MRSA ۱۷/۹ درصد بود.

بررسی خوروش و همکاران (۲۷) نشان داد که ۲۶/۶ درصد از افراد کشت استافیلوکوک اورئوس مثبت

داشتند که از این بین ۱۱/۹ درصد MRSA بودند. در مطالعه خاشعی و همکاران (۲۸) در شیراز، ۲۴/۵ درصد کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس داشتند که ۱۸/۴ درصد به متی سیلین مقاوم بودند. در این مطالعات نسبت سویه مقاوم به متی سیلین کاملاً با میزان به دست آمده در این مطالعه مطابقت داشت. تا به امروز آمار متفاوتی از شیوع سویه های MRSA در کشورهای مختلف و مناطق مختلف کشور گزارش شده است (۲۹). طبق مطالعات انجام شده، MRSA مسئول بیش از ۲۵ درصد باکتری می در کشورهای اروپایی است (۳۰).

در مطالعه حاضر الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ۲۸ مورد استافیلوکوک اورئوس جداسازی شده نشان داد که تمام سویه های استافیلوکوک اورئوس به ونکومايسين حساس بودند، بنابراین می توان از این آنتی بیوتیک به عنوان داروی انتخابی در سویه های مقاوم استفاده نمود. از طرفی مقاومت تمامی موارد به کلیندامایسین در *in vitro* و درصد بالای مقاومت به کوتریموکسازول، استفاده وسیع از این دو دارو را در این موارد به مخاطره می اندازد و حساسیت قابل توجه به ریفامپین و سیپروفلوکساسین راه را برای ادامه استفاده از این دو دارو در درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین کسب شده در جامعه باز نگه می دارد. مطالعه کدخدا و همکاران (۳۱) در سال ۱۳۹۷ نشان می دهد بیش ترین حساسیت به ونکومايسين (۱۰۰ درصد) و بیش ترین مقاومت به پنی سیلین (۹۸ درصد) و بعد از آن اریترومايسين (۴۸ درصد) و کلیندامایسین (۴۲)

درصد) وجود دارد. بررسی شکرایی و همکاران (۳۲) در سال ۲۰۱۵ نیز نشان داد که میزان مقاومت به ونکومايسين در بین سویه های MRSA صفر درصد، کلیندامایسین ۵۵ درصد و پنی سیلین ۹۶ درصد می باشد. در مطالعه شکوهی و همکاران (۳۳) در سال ۲۰۱۶ بر روی ۲۰۰ نمونه استافیلوکوک اورئوس، میزان مقاومت به اریترومايسين، کوتریموکسازول و کلیندامایسین به ترتیب ۵۶، ۳۲ و ۵۷ درصد بوده است. در مطالعه Omuse و همکاران (۳۴) در سال ۲۰۱۴، میزان مقاومت بررسی شده به کوتریموکسازول ۴۲ درصد و ونکومايسين صفر درصد گزارش شده است. در مطالعه خوروش و همکاران در سال ۲۰۱۲ میزان مقاومت به ونکومايسين صفر درصد، کلیندامایسین ۴/۸ درصد، ریفامپین ۷/۱ درصد و پنی سیلین ۸۸ درصد گزارش شده است. در پایان می توان نتیجه گیری کرد که نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می دهد که در درمان عفونت های ناشی از استاف اورئوس مقاوم به متی سیلین کسب شده از جامعه با استفاده از کلیندامایسین که فرم خوراکی آن در دسترس است در مخاطره می باشد.

سپاسگزاری

این پژوهش برگرفته از پایان نامه دکترای حرفه ای پزشکی (کد اخلاق: IR.MAZUMS.RIB.REC.1398.002) و با حمایت های معنوی مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی انجام یافته است. بدین وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می آید.

References

1. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52(3): e18-55.
2. David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23(3): 616-687.
3. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, Daum RS, David MZ. Epidemics of Community-

- Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2013; 8(1): e52722.
4. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol* 2012; 15(5): 588-595.
5. Kawaguchiya M, Urushibara N, Kuwahara O, Ito M, Mise K, Kobayashi N. Molecular characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hokkaido, northern main island of Japan: identification of sequence types 6 and 59 Pantone-Valentine leucocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist* 2011; 17(2): 241-250.
6. Ramana KV, Mohanty SK, Wilson CG. *Staphylococcus aureus* colonization of anterior nares of school going children. *Indian J Pediatr* 2009; 76(8): 813-816.
7. Creech CB, 2nd, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(7): 617-621.
8. Patel JB, Cockerill III FR, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hindler JA, Jenkins SG, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement. M100-S16. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute. 26(3) 2006.
9. Chuang YY, Huang YC. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(8): 698-708.
10. Prosperi M, Veras N, Azarian T, Rathore M, Nolan D, Rand K, et al. Molecular Epidemiology of Community-Associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomic era: a Cross-Sectional Study. *Sci Rep* 2013; 3: 1902.
11. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus* *Infect Genet Evol* 8:747-763. *Infection Genetics and Evolution* 2008; 8(6): 747-763.
12. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus* *Infect Genet Evol* 2008; 8(6): 747-763.
13. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA-its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 99-114.
14. Archibald LK, Shapiro J, Pass A, Rand K, Southwick F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a college football team: risk factors outside the locker room and playing field. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(5): 450-453.
15. Nastaly P, Grinholtz M, Bielawski KP. Molecular characteristics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains for clinical medicine. *Arch Microbiol* 2010; 192(8): 603-617.
16. Fey PD, Saïd-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1): 196-203.
17. Eslam G, Taheri S, Naalchi F, Baseri N, Samadi R, Azarghashb E. Study of bacteria causing skin infections and antibiotic resistance in patients referred to Shohada and

- Loghman hospitals. *Research in Medicine* 2013; 36(4): 205-210.
18. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005; 45(3): 311-320.
 19. Sabouni F, Ranjbari R, Pourakbari B, Mahmoudi S, Teymuri M, Ashtiani MT, et al. *Staphylococcus aureus* infections in children in an Iranian referral pediatric hospital. *Int J Prev Med* 2013; 54(4): 205-207.
 20. Sasan M, Donyadide N, Askari E, Naderi-Nasab M. Invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* among pediatric population of Eastern Iran. *Iran J Microbiol* 2014; 6(2): 84-86.
 21. Naderinasab M, Farshadzadeh Z, Yousefi F. Determine the inducible resistance phenotype in methicillin resistance *staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci. *Iran J Med Microbiol* 2007; 1(3): 25-31.
 22. Melvin P, Weinstein M, Marcelo F, George M, Stephen G, James S, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI); 2018.
 23. Clarence J. Fernandes, Lorna A. Fernandes. Cefoxitin resistance as a surrogate marker for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(4): 506-510.
 24. ECDC. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) Bilthoven, Netherland: ECDC, 2017.
 25. Tabbarai A, Ghaemi E, Fazeli MR, Bakhshandeh NS, Behnampour N, Basori M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal carrier in healthy school students in Gorgan. *J Gorgan Univ Med Sci* 2001; 3(2): 6-11.
 26. Ensink G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, Sguassero Y, Miguez N, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: 10-years' experience in a children's hospital in the city of Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(2): 119-125.
 27. Khorvash F, Abdi F, Ataei B, Fattahi Neisiani H, Hasanzadeh Kashani H, Narimani T. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Frequency and antibiotic resistance in healthy adults. *J Res Med Sci* 2012; 17(Suppl 2): S229-232.
 28. Khashei R, Zamani K, Kaveh M, Motamedifar M, Sedigh Ebrahim-Saraie H. Nasal Carriage and Resistance Pattern of *Staphylococcus aureus* Among Healthy Medical Students 2016; 7(1): e29408.
 29. Taba'i S, Koohi M, Mohammadzadeh M, Ataei L, Jamedar SA. Pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens: Imam Reza hospital in Mashhad. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2016; 59(2): 64-70.
 30. Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 138.
 31. Kadkhoda H, Ghalavand Z, Nikmanesh B, Huori H, Taghizadeh Maleki D, Eslami G. Virulence factors evaluation in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from children referred to Tehran Children's Medical Center Hospital. *Research in Medicine* 2018; 42(1): 59-64.

32. Shokravi Z, Mehrad L, Ramazani A. Detecting the frequency of aminoglycoside modifying enzyme encoding genes among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BioImpacts: BI*. 2015; 5(2): 87-91.
33. Shokouhi S, Darazam IA, Zamanian MH. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage rate and antimicrobial susceptibility in a tertiary center, Iran. *J Res Med Sci* 2017; 22: 71.
34. Omuse G, Van Zyl KN, Hoek K, Abdulgader S, Kariuki S, Whitelaw A, et al. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from various healthcare institutions in Nairobi, Kenya: a cross sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15(1): 51.