

## فراوانی مقاومت استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام:

مطالعه روی نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه الزهرا (س) باروش اندازه‌گیری یدومتري و اسیدومتري - ۱۳۷۸

دکتر اکبر توکلی<sup>۱</sup>، دکتر رحمت ا... یزدانی، محمد یکانیان

## چکیده مقاله

**مقدمه.** بواسطه نقش استافیلوکوکوس اورئوس در بیماریهای چرکی و مقاومت این باکتری به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی که به روشهای مختلف به ویژه تولید آنزیم بتالاکتاماز صورت می‌گیرد، این مطالعه بر روی نمونه‌های مختلف بالینی به منظور جدا کردن باکتری مذکور و سنجش تولید آنزیم بتالاکتاماز و همین طور تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتریها صورت گرفت.

**روشها.** مطالعه بر روی ۶۰۰ نمونه تشخیصی (خون، خلط، مایع پریتون و...) انجام شد. محیطهای کشت بلادآگار و محیط انتخابی مانیتول سالت آگار استفاده شد. بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون پلیت‌ها در دمای ۳۷C، گونه استافیلوکوک با استفاده از آزمایشهای بیوشیمیایی و تست کوآگولاز تعیین می‌شد. سنجش تولید یا عدم تولید بتالاکتاماز توسط روشهای سریع اسیدومتري و یدومتري صورت می‌گرفت و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جدا شده، به روش استاندارد Kiby bauer صورت می‌گرفت.

**نتایج.** جمعاً ۳۸ سویه استافیلوکوک کوآگولاز مثبت از ۶۰۰ نمونه مورد آزمایش جدا شد، که ۶/۳ درصد کل نمونه‌ها را تشکیل می‌داد. نتیجه تست بتالاکتاماز به روش اسیدومتري و یدومتري به ترتیب در ۷۸/۹ درصد موارد و ۷۳/۶ درصد موارد مثبت بود. تمام سویه‌های جدا شده به کاربنی سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاوم بودند. ۸۱/۶ درصد باکتری‌ها به اگسالیسیلین، سفالکسین و سفازولین حساس بوده و ۷۸/۹ درصد آنها به سفالوتین و ۷۶/۳ درصد آنها به سفترویزوکسیم و سفتریاکسون حساس بودند.

**بحث.** با توجه به درصد بالای مقاومت این باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی از قبیل کاربنی سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین و نیز درصد بالای تولید آنزیم بتالاکتاماز در این باکتری‌ها که موجب مقاومت باکتری به بتالاکتام‌های حساس به بتالاکتاماز می‌شود توجه پزشکان به نقش این باکتری و چگونگی درمان عفونتهای حاصل ضروری می‌باشد.

● واژه‌های کلیدی. استافیلوکوک اورئوس، بتالاکتام، مقاومت میکروبی.

## مقدمه

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس *Staphylococcus aureus* مهم‌ترین پاتوژن خانواده میکروکوکاسیه است که عامل بیش از ۸۰٪ بیماریهای چرکی

بوده و دومین عامل عفونتهای بیمارستانی است (۱). علیرغم اینکه سالها از کشف و کاربرد آنتی‌بیوتیک‌های ضد استافیلوکوکی می‌گذرد ولی هنوز عفونتهای استافیلوکوکی ریشه کن نشده و جزو عفونتهای مهم میکروبی می‌باشند که مشکلات زیادی را از نظر بالینی پدید آورده است. یکی از گروههای مهم آنتی‌بیوتیکی که برای درمان عفونتهای استافیلوکوکی بکار رفته است بتالاکتام‌ها می‌باشند که خود شامل دو خانواده مهم یعنی پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها هستند. استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت به روشهای مختلفی در مقابل بتالاکتام‌ها مقاومت نشان می‌دهند که مهم‌ترین آنها عبارتند از: مقاومت حاصل از تولید آنزیم بتالاکتاماز، مقاومت طبیعی (intrinsic) و مقاومت حاصل از تحمل (tolerance) (۲).

در بین انواع مکانیزم‌های مقاومت، مقاومت ناشی از تولید بتالاکتام‌ها از اهمیت خاصی برخوردار بوده و بر طبق برآوردها حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت در خارج بیمارستان و بیش از ۹۰ درصد استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت عامل عفونتهای بیمارستانی، این آنزیم را تولید می‌کنند (۲). روشهای مختلفی برای سنجش تولید بتالاکتاماز وجود دارد (۳). این روشها عبارتند از: روشهای یدومتريک، روشهای اسیدومتريک، روشهای سفالوسپورین و روشهای مهاري.

در بین این روشها، دو روش یدومتري و اسیدومتري از مزایایی همچون سرعت انجام، سهولت اجرا، ارزانی مواد اولیه و قابلیت انجام آزمایش روی پلیت‌های کشت اولیه برخوردارند (۳). سنجش تولید آنزیم بتالاکتاماز به دلایل متعددی مورد توجه محققان قرار گرفته است که برخی از مهم‌ترین آنها عبارتند از کارایی این سنجش در تهیه اطلاعات مفید و سریع در مورد مقاومت به بتالاکتام‌ها قبل از انجام آنتی‌بیوگرام، وجود هماهنگی بالا بین تولید آنزیم و مقاومت به برخی بتالاکتام‌ها، استفاده از این روش در تشخیص برخی باکتری‌ها که با روشهای معمول و وقت‌گیر تخمیر قندها قابل شناسایی نیستند، کاربرد این روش در تشخیص آنتی‌بادی ضد ویروس ایدز، یکسان نبودن نتایج روشهای مختلف تعیین MIC برخی بتالاکتام‌ها و وجود مشکلاتی در تعیین حساسیت یا مقاومت به بتالاکتام‌هایی از قبیل آمپی‌سیلین (۴-۱۰).

۱- گروه میکروپزشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان.

## نتایج

جمعاً ۳۸ سویه استافیلوکوک کوآگولاز مثبت جدا شد که ۶/۳ درصد کل نمونه‌ها را تشکیل می‌داد. نمونه‌های مثبت از نظر استافیلوکوک اورئوس عبارت بودند از آیس (۶ مورد)، مایع مفصل (۴ مورد)، CSF (۱ مورد)، ترشحات زخم (۹ مورد)، ترشحات چشم (۲ مورد)، ترشحات گوش (۵ مورد)، خون (۴ مورد) و خلط (۷ مورد).

نتیجه تست بتالاکتاماز به روش اسیدومتری در ۳۰ مورد (۷۸/۹٪) و در روش یدومتری در ۲۸ مورد (۷۳/۶٪) مثبت بود. نتایج تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده بر حسب نوع نمونه نشان داد که در همه نمونه‌ها مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین دیده می‌شود در حالی که نسبت به آنتی بیوتیک‌های اگسالیلین، سفالکسین، سفالوتین، سفتریازوکسیم، سفازولین و سفتریاکسون در نمونه‌های گوش، مایع مفصل، خون، چشم و CSF تقریباً مقاومتی دیده نمی‌شود و مقاومت به این آنتی بیوتیک‌ها در نمونه‌های زخم، خلط و آیس دیده می‌شود (جدول ۱).

از نظر کلی، ۸۱/۶٪ سویه‌ها به اگسالیلین، سفالکسین و سفازولین و ۷۸/۹٪ سویه‌ها به سفالوتین و ۷۶/۳٪ سویه‌ها به سفتریازوکسیم و سفتریاکسون حساس بودند در حالی که هیچ یک از سویه‌ها به کار بنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین حساس نبودند.

## بحث

از تعداد ۶۰۰ نمونه بررسی شده، جمعاً ۳۸ مورد از نظر استافیلوکوکوس کوآگولاز مثبت (استافیلوکوکوس اورئوس) مثبت بودند که این رقم ۶/۳ درصد کل نمونه‌ها را تشکیل می‌داد. در این بین بیشترین فراوانی به ترتیب مربوط به نمونه‌های زخم (۲۳/۶٪) و خلط (۱۸/۴٪) و کمترین فراوانی مربوط به CSF (۲/۶٪) و ترشحات چشم (۵/۲٪) بود. در بررسی‌های مختلف، آمارهای گوناگونی از نظر جداسازی استافیلوکوک اورئوس از نمونه‌های بالینی ارائه شده است (۱۳ - ۱۵). در مورد علل اختلاف آمار نظریات گوناگونی وجود دارد که از آن جمله می‌توان از وجود عفونت در محل دیگری از بدن و انتقال میکروب به محل نمونه‌گیری، ناقل بودن درصد متغیری از افراد، مقاومت به بسیاری از عوامل ضد میکروبی (که موجب حضور میکروب در بسیاری نقاط بدنی و غیر بدنی می‌شود) و توانایی ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و حضور در محیط بیمارستان نام برد (۱۲).

نتیجه تست بتالاکتاماز به روش اسیدومتری در ۷۸/۹٪ موارد و در روش یدومتری در ۷۳/۶٪ موارد مثبت بود. با استفاده از آزمون کای دو (تفاوت نسبت‌ها) و آزمون Z مشخص گردید که علیرغم اختلاف ظاهری در درصدهای تولید آنزیم، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده و این دو روش معادل هم هستند. اکثر پژوهشگران در بررسی‌های خود در این زمینه به نتایج مشابهی رسیده‌اند (۵) ولی در مطالعه‌ای روش اسیدومتری بعنوان روش دقیق‌تر سنجش بتالاکتاماز گزارش شده که با توجه به آمار ارائه شده

شماری از شرکت‌های تجاری اقدام به تهیه کیت‌هایی برای سنجش آنزیم بتالاکتاماز کرده‌اند که بر اساس روش‌های مختلف سنجش آنزیم بنا شده و عموماً نتایج یکسان و قابل مقایسه‌ای می‌دهند (۵). گر چه که در برخی مطالعات نیز نتایج حاصل قدری متفاوت بوده‌اند (۱۱).

از آنجا که اینگونه کیت‌ها در کشور ما استفاده نمی‌شوند و اصولاً انجام تست بتالاکتاماز در مورد استافیلوکوک‌های پاتوژن جزو برنامه عادی کار آزمایشگاهی میکروب شناسی نمی‌باشد بنابراین اطلاعات چندانی نیز در مورد درصد تولید این آنزیم در این باکتری‌ها وجود ندارد. با توجه به نکات فوق لزوم تعیین تولید یا عدم تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط استافیلوکوک‌های پاتوژن کوآگولاز مثبت و مقایسه نتایج حاصل با الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتامی مشخص می‌گردد.

## روشها

طی این تحقیق که از نوع تشخیصی - تجربی بود جمعاً تعداد ۶۰۰ نمونه به روش نمونه‌گیری آسان از بین مراجعین به بیمارستان الزهرا (ع) اصفهان انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفت. مراجعین و یا بستری شدگان در بخش‌ها همگی توسط پزشک متخصص معاینه شده و سپس به آزمایشگاه معرفی می‌شدند. از تعداد ۶۰۰ نمونه بررسی شده ۵۶ نمونه مربوط به خلط، ۲۵ نمونه مربوط به آیس، ۱۴ نمونه مربوط به پری‌توان، ۱۰ نمونه مربوط به مایع مفصل، ۷۸ نمونه مربوط به CSF، ۲۶ نمونه مربوط به زخم، ۷ نمونه مربوط به چشم، ۶ نمونه مربوط به مایع جنب، ۲۲ نمونه مربوط به گوش و بقیه نمونه‌ها مربوط به خون بودند.

پس از ثبت مشخصات مربوط به بیمار و نمونه، ابتدا رنگ‌آمیزی به روش گرم در مورد نمونه‌ها انجام می‌شد. سپس کشت با استفاده از محیط بلادآگار و محیط انتخابی مانتیول سالت آگار صورت می‌گرفت. پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در شرایط هوایی و دمای ۳۷C، از کلنی‌های مشکوک استافیلوکوک مجدداً رنگ‌آمیزی گرم به عمل آمده و تست کوآگولاز به دو روش Slide test و tube test انجام می‌شد (۱۲).

کلنی‌هایی که نتیجه تست کوآگولاز آنها مثبت بود از نظر تولید آنزیم بتالاکتاماز به دو روش اسیدومتری و یدومتری آزمایش می‌شدند (۳).

برای تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده، از تکنیک disc diffusion method و روش استاندارد Kirby-Bauer استفاده می‌شد. پلیت‌های مورد استفاده در این روش، به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵C انکوبه می‌شدند.

دیسک‌های آنتی بیوتیکی مورد استفاده در این روش عبارت بودند از اگسالیلین (۱μg)، کاربنی‌سیلین (۱۰μg)، سفالکسین (۳۰μg)، پنی‌سیلین (۱۰U)، آمپی‌سیلین (۱μg)، سفالوتین (۳۰μg)، سفتریازوکسون (۳۰μg)، سفتریازوکسیم (۳۰μg) سفازولین (۳۰μg) و آموکسی‌سیلین (۲۵μg).

جدول ۱. فراوانی مطلق (درصد) مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به تفکیک محل نمونه‌گیری

نمونه	اگناسیلین	سفالکسین	سفالوتین	سفتریزوکسیم	سفالولین	سفتریاکسون	کاربنی‌سیلین	پنی‌سیلین	آمپی‌سیلین	آموکسی‌سیلین	جمع
زخم	(۲/۱)۴	(۱/۶)۳	(۱/۶)۳	(۱/۶)۳	(۱)۲	(۱/۶)۳	(۴/۸)۹	(۴/۸)۹	(۴/۸)۹	(۴/۸)۹	(۲۹/۱)۵۴
خلط	(۰/۵)۱	-	-	(۰/۵)۱	-	(۰/۵)۱	(۳/۷)۷	(۳/۷)۷	(۳/۷)۷	(۳/۷)۷	(۱۶/۷)۳۱
آبسه	(۱)۲	(۱)۲	(۱)۲	(۱/۶)۳	(۰/۵)۱	(۱)۲	(۳/۲)۶	(۳/۲)۶	(۳/۲)۶	(۳/۲)۶	(۱۹/۳)۳۶
گوش	-	-	-	-	-	-	(۲/۷)۵	(۲/۷)۵	(۲/۷)۵	(۲/۷)۵	(۱۰/۲)۱۹
مایع مفصل	-	-	(۰/۵)۱	-	-	-	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۹/۱)۱۷
خون	-	-	-	-	-	-	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۲/۱)۴	(۸/۶)۱۶
چشم	-	-	-	-	-	-	(۱)۲	(۱)۲	(۱)۲	(۱)۲	(۴/۳)۸
CSF	-	-	-	-	-	-	(۰/۵)۱	(۰/۵)۱	(۰/۵)۱	(۰/۵)۱	(۲/۱)۴
جمع	(۳/۷)۷	(۲/۷)۵	(۳/۲)۶	(۳/۷)۷	(۱/۶)۳	(۳/۲)۶	(۲۰/۵)۳۸	(۲۰/۵)۳۸	(۲۰/۵)۳۸	(۲۰/۵)۳۸	(۱۰۰/۰)۱۸۵

دیده می‌شود. این امر را می‌توان تا حدود زیادی ناشی از مقاومت این آنتی‌بیوتیک‌ها در مقابل بتالاکتامز تولیدی دانست.

شیوع استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) امروزه در تمام کشورها شدیداً مورد توجه قرار گرفته و آمارهای مربوط در این زمینه بسیار متفاوت است (۱۳-۱۶). از آنجا که برای تشخیص این استافیلوکوک‌ها استفاده از دیسک‌های اگناسیلین بجای متی‌سیلین مجاز شناخته شده (۱۲)، بنابراین، یافته‌های ما در مورد مقاومت به اگناسیلین (۱۸/۴٪) قابل تعمیم به متی‌سیلین نیز می‌باشد و این درصد مقاومت در مقایسه با آمار بسیار بالای برخی کشورها قابل اغماض بوده و از این نظر دلگرم‌کننده می‌باشد.

در پایان با توجه به فراوانی بالای بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین توصیه می‌شود که از کاربرد این آنتی‌بیوتیک‌ها در آنتی‌بیوگرام سویه‌های استافیلوکوکی (بویژه هنگامی که با تست بتالاکتامز تولید این آنزیم اثبات گردد) خودداری شود. در اینگونه موارد بهتر است از پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتامز استافیلوکوکی (از قبیل اگناسیلین، کلوزاسیلین)، سفالوتین و سایر سفالوسپورین‌های مقاوم بتالاکتامز، اریترومايسين، وانکومایسین، کانامایسین و آنتی‌بیوتیک‌های دیگر در تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی استفاده گردد.

پیشنهاد می‌شود که روش اسیدومتری بطور روتین قبل از انجام تست‌های سنجش حساسیت و آنتی‌بیوگرام صورت گیرد تا علاوه بر صرفه‌جویی در زمان (حداقل ۲۴ ساعت) و هزینه، اطلاعات اولیه و مهمی در زمینه مصرف یا عدم مصرف داروهای خانواده پنی‌سیلین و سفالوسپورین حاصل گردد و پزشک با اطلاعات وسیعتری اقدام به شروع درمان نماید.

## قدردانی و تشکر

بدینوسیله از زحمات جناب آقای دکتر تذهیبی مشاور آمار طرح و آقای رادی کارشناس ارشد آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان الزهرا (س) به جهت همکاری در اجرای طرح قدردانی می‌شود.

در مطالعه مزبور، به نظر نمی‌رسد اختلاف گزارش شده در فراوانی جداسازی توسط این دو روش از لحاظ آماری معنی‌دار بوده باشد (۱۱).

مقایسه هزینه و زمان صرف شده برای روشهای اسیدومتری و یدومتری مشخص کرد که روش اسیدومتری با متوسط هزینه ۶۵ ریال بازای هر آزمایش و متوسط زمانی ۵ تا ۱۵ دقیقه، نسبت به روش یدومتری با متوسط هزینه ۷۸ ریال بازای هر آزمایش و متوسط زمانی یک ساعت ارجحیت دارد. در بررسی‌های دیگر نیز یک‌مرحله‌ای بودن تست اسیدومتری را از مزایای این روش در مقایسه با روش یدومتری دانسته‌اند (۳).

لازم به ذکر است که امروزه روشهای دیگری نیز برای انجام تست بتالاکتامز ابداع شده‌اند (۱۶-۱۹) ولی بواسطه نبود امکان انجام آنها در کشور ما و نیز سهولت انجام تست به روش اسیدومتری، کاربرد این روش توصیه می‌گردد.

برآوردهای مختلف بیانگر آن است که ۷۰ تا ۸۰ درصد استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت در خارج بیمارستان و بیش از ۹۰٪ استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت عامل عفونت‌های بیمارستانی، آنزیم بتالاکتامز تولید می‌کنند (۲). نتایج مطالعه حاضر نیز با یافته‌های قبلی تطابق دارد بویژه آنکه در ۸۴/۲٪ موارد، تولید آنزیم با هر دو روش یا حداقل یکی از روشها قابل سنجش بوده است.

نتایج تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جدا شده نشان می‌دهد که همگی آنها نسبت به کاربنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین و ۹۷/۴٪ آنها نسبت به پنی‌سیلین مقاومت نشان می‌دهند و این مقاومت، تطابق بالایی با تولید آنزیم بتالاکتامز در این سویه‌ها نشان می‌دهد. آنتی‌بیوتیک‌های مذکور، جزو آنتی‌بیوتیک‌های حساس به بتالاکتامز طبقه‌بندی می‌شوند و بنابراین، بروز مقاومت نسبت به آنها با توجه به میزان بالای بتالاکتامز تولیدی در استافیلوکوک‌های مورد آزمایش، قابل پیش‌بینی بود. در مواردی نیز که با وجود عدم تولید بتالاکتامز، مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها دیده می‌شود می‌توان این امر را با وجود مکانیزم‌های دیگر مقاومت به بتالاکتامزها نسبت داد (۲، ۱۱).

کمترین مقاومت استافیلوکوک‌های جدا شده، به ترتیب در مقابل سفالولین، سفالکسین، سفالوتین و بعد از آن در سفتریاکسون و اگناسیلین

- 1- Willett HP. *Staphylococcus*. In: Zinsser Microbiology. 20th Ed. Philadelphia, Appleton and Lang 1992: 401-417.
- 2- Waidvogel FA. *Staphylococcus Aureus*. In: Mandel GL, Douglas G, Bennet J. Principles and practice of infectious diseases. 3rd Ed. Newyork, Churchill Livingstone Ltd. 1990: 1489-15150.
- 3- Sonnenwirth AC, Jarett L. *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. 8th Ed. Philadelphia, Mosby Co. 1980: 1959-60.
- 4- Petreska Sibinovska D. A rapid penicillinase paper strip test for the detection of betalactamase. *Srp Arh Celok Lek* 1989; 117 (1-2): 39-46.
- 5- Gradus Ms, Silver KJ. Comparison of the Quad FERM<sup>+</sup>2hr identification system with conventional carbohydrate degradation tests for confirmatory identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1989; 16(2): 57-9.
- 6- Sanchez pescador R, Stempien MS. Rapid chemiluminescent nucleic acid assays for detection of TEM-1 beta - Lactamase mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and other bacteria. *J Clin Microbiol* 1988; 26(10): 1934-8.
- 7- Janda WM, Zigler KL. API Quad FERM<sup>+</sup> with rapid DNase for identification of *Neisseria spp.* and *Branhamella catarrhalis*. *J Clin Microbiol* 1987; 25(2): 203-6.
- 8- Vengeror lulu, Parfanovich MI. Determination of antibodies to the AIDS virus and viral antigen by an immunoenzyme method using peroxidase and beta lactamase. *Vopr Virusol* 1987; 32 (5): 551-4.
- 9- Young H, Hood A. Penicillin susceptibility testing of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeas* by the E test: A need for caution. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34(4): 585-8.
- 10- Fung CP, Jang TN. Antimicrobial susceptibility and betalactamase production of *Moraxella catarrhalis* isolates in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1995; 94(9): 548-54.
- ۱۱- نهائی، م. جلالی، ع. نیکوش، س. بررسی دو روش سریع برای تشخیص تولید آنزیم بتالاکتاماز در مجله آنتریبیوتیک‌های مقاوم به آمپی سیلین و رابطه آن با MIC دانشکده دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۷۸ (۵): ۲۵-۷.
- 12- Baron J, Finegold S. *Diagnostic microbiology*. 8th Ed. Philadelphia, Mosby Co. 1990: 323-32.
- 13- Saleao R. Detection of an archaic clone of *staphylococcus aureus* with low level resistance to methicillin in a pediatric hospital in portugal and in international samples: Relice of a formerly widely disseminated strain? *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37(6):1913-20.
- 14- Hsueh P. Dissemination of two methicillin resistant *staphylococcus aureus* clones exhibiting negative staphylase reaction in intensive care unites. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37(3): 504-509.
- ۱۵- خورشیدی مال احمدی، م. جداسازی و تشخیص استافیلوکوک اورنوس مقاوم به منی سیلین و بررسی میزان شیوع عفونتهای ناشی از آن در بیماران بستری و کادر پرستاری بیمارستان امین اصفهان. پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۳۷۲.
- 16- Troillet N, Carmeli Y, Samore M. Carriage of methicillin- resistant *staphylococcus aureus* at hospital admission. *INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY* 1998; 19(3): 181-5.
- 17- Chen KC, Chen L, Lin JY. Fluorescent spot test method for specific detection of beta-lactamase. *Anal Biochem* 1994; 219(1): 53-60.
- 18- Adeyemi Doro FA, Lyon DJ, ling Tk, Cheng AF. E-test method of antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* for routine diagnostic service. *Afr J Med Sci* 2000; 29(2): 171-3.
- 19- Ronco E, Migureres ML, Guenounou M, Philippon A. Broad spectrum beta-lactamases and the API ATB 24H system: the need for detection. *Pathol Biol* 1989; 37: 549-52.