

بررسی الگوی آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین دارای مقاومت چند گانه جدا شده از عفونت‌های بیمارستانی در مرکز آموزشی درمانی ولی عصر اراک

محسن رضا زاده¹، رسول یوسفی مشعوف²، حسین سرمدیان³، احسان ا. غزنوی راد^{4*}

- 1- دانشجوی کارشناس ارشد باکتری شناسی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 2- استاد، گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- 3- استادیار، گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 4- استادیار، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 91/8/1 تاریخ پذیرش: 91/10/20

چکیده

زمینه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک پاتوژن شایع عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌رود. افزایش عفونت‌های ناشی از این باکتری در کشورهای در حال توسعه منجر به بروز مشکلات بسیاری شده است. هدف از این مطالعه شناسایی الگوی آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران بیمارستان مرکزی شهر اراک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی - مقطعی در مدت یک سال تعداد 100 ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس از بیماران بستری در بیمارستان، جداسازی گردید. ابتدا حساسیت نمونه‌ها نسبت به دیسک سفوکسیتین و اگزاسیلین بررسی شد، سپس وجود ژن *mecA* در سویه‌های مذکور با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز ارزیابی گردید. در ادامه الگوی آنتی بیوتیکی سویه‌های واجد ژن *mecA* نسبت به 13 آنتی بیوتیک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین 100 نمونه شناسایی شده، تعداد 80 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی گردید که بیشترین میزان مقاومت این سویه نسبت به آنتی بیوتیک‌های پنی سیلین (100 درصد)، تتراسیکلین (88/50 درصد)، لووفلوکسازین (85/70 درصد) و سیپروفلوکسازین (85/70 درصد) و کمترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های کلرامفنیکل (5/70 درصد) و نتیل مایسین (5/70 درصد) و موپیروسین (0 درصد) گزارش شد.

نتیجه گیری: مطالعه اخیر نشان دهنده افزایش مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف بوده که این مسئله یک هشدار جدی جهت درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در منطقه می‌باشد. بنابراین به منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها، ضروری می‌باشد که از تجویز بی رویه و غیر ضروری آنتی بیوتیک‌های در دسترس خوداری شود.

واژگان کلیدی: الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، مقاومت به متی سیلین، استافیلوکوکوس اورئوس

*نویسنده مسئول: اراک، سردشت، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی و ایمنی

شناسی

Email: e.ghaznavirad@arakmu.ac.ir

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک پاتوژن شایع در ارتباط با مراقبت‌های بیمارستانی در سراسر جهان شناخته می‌شود (1). استافیلوکوکوس اورئوس باکتری گرم مثبت، کاتالاز مثبت، هوازی بی‌هوازی اختیاری، بدون اسپوری می‌باشد که در بخش قدامی سوراخ بینی (شایع‌ترین مکان کلونیزاسیون)، پوست به ویژه پوست آسیب دیده، واژن، زیر بغل، ناحیه پرینه، ناف نوزادان تازه متولد شده و اوروفارنکس کلونیزه می‌شود (2، 3).

مهم‌ترین راه انتقال این باکتری به بیماران بستری شده در بیمارستان از طریق دست‌های آلوده پرسنل بهداشتی و درمانی است.

آلودگی با این میکروارگانیسم اغلب باعث بیماری‌هایی نظیر آبسه، عفونت خون، عفونت پس از جراحی و گاهی مرگ و میر می‌گردد. پژوهش‌های موجود و اطلاعات به دست آمده از این مطالعات بیان‌گر 17000 مورد مرگ و میر در سال 2008 به علت ابتلاء به عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد (4).

استافیلوکوکوس اورئوس که بعد از اشریشیا کولی به عنوان دومین عامل ایجاد کننده عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌باشد، بنابر منطقه جغرافیایی دستخوش تغییرات قابل توجهی در الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی در طول سالیان گذشته شده است (5، 2). یکی از مشکلات عمده در درمان و پیش‌گیری از عفونت‌های ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت این باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از قبیل بتالاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها و غیره می‌باشد که این امر موجب گسترش عفونت‌های ناشی از این باکتری و هم‌چنین بروز مشکلاتی از قبیل افزایش میزان مرگ و میر، افزایش میزان جراحات وارده به بیماران بستری شده، افزایش هزینه‌های درمان از طریق نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های گران قیمت، افزایش مدت زمان بستری بیماران در بیمارستان‌ها و افزایش هزینه‌های بیمه‌های درمانی گردیده که این مسئله

پزشکان را جهت درمان عفونت‌های ناشی استافیلوکوکوس اورئوس با محدودیت‌های بسیاری مواجه کرده است (4). در طی سال‌های گذشته میزان شیوع مقاومت ضد میکروبی نسبت به باکترهای مختلف به ویژه سویه‌های بیمارستانی استافیلوکوکوس اورئوس در سراسر جهان به سرعت افزایش یافته و البته این مسئله به عنوان یک اپیدمی جهانی شناخته می‌شود (6-8).

پس از آن که پنی سیلین به عنوان اولین آنتی بیوتیک ضد این باکتری‌ها شناخته شد، استافیلوکوکوس اورئوس به واسطه داشتن آنزیم پنی سیلیناز که از طریق پلاسمید کسب می‌گردد نسبت به این نوع از آنتی بیوتیک‌ها مقاومت آنزیمی پیدا کرد، به طوری که امروزه کمتر از 10 درصد استافیلوکوکوس اورئوس به این آنتی‌بیوتیک حساس می‌باشند (9).

به دنبال افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به پنی سیلین، داروهای نیمه سنتتیک مقاوم به فعالیت‌های آنزیمی استافیلوکوکوس اورئوس (مقاوم به هیدرولیز بتالاکتاماز) مانند نفیسیلین، متیسیلین و اگزاسیلین ساخته شد، اما پس از مدتی به این آنتی‌بیوتیک‌ها نیز مقاومت نشان دادند به طوری که امروزه فقط 30 تا 50 درصد از استافیلوکوکوس اورئوس به آنتی‌بیوتیک‌های مذکور حساسیت نشان می‌دهند. علت بروز این نوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی حضور ژن کروموزومی (*mecA*) در این سویه‌ها می‌باشد، البته این مقاومت توسط ترادفی از ژن‌های موجود در ناحیه‌ای از کروموزوم استافیلوکوکوس اورئوس به نام کاست کروموزومی استافیلوکوکوس اورئوس (*mec*) (*Sec mec*) کد می‌گردد. این کاست متشکل از سه قسمت *J. region* و *mec complex*، *ccr complex* بوده که ژن *mecA* مسئول بیان پروتئین متصل شونده پنی سیلین به نام PBP2a بوده که این پروتئین باعث می‌گردد که استافیلوکوکوس اورئوس افینیتی و تمایل بسیار اندکی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام داشته باشد، در نهایت چنین سویه‌هایی بنام استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus-MRSA) خوانده می‌شوند (9).

CGTAATGAGATTTTCAGTAGATAATACA
ACA3' 5' (10) برای ژن Sa442 که به عنوان مارکر
تشخیص ژنتیکی استافیلوکوکوس اورئوس می باشد واکنش
زنجیره ای پلیمرز جهت تشخیص استافیلوکوکوس اورئوس
انجام پذیرفت.

در ادامه جهت شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس
مقاوم به متسیلین (MRSA) ابتدا به صورت فنوتیپی
(حساسیت آنتی بیوتیکی)، تمامی نمونه ها به روش دیسک
دیفیوژن مطابق با پروتکل (Clinical and Laboratory
Standards Institute-CLSI) و براساس قطر هاله دیسک
30 میکرو گرمی سفوکستین و دیسک 10 میکرو گرمی
اگراسیلین (شرکت MAST انگلستان) مورد بررسی قرار
گرفتند.

بدین منظور نمونه ها با استفاده از سوآپ استریل در
محیط مولر هینتون برات (تمامی محیط ها از شرکت
Merck آلمان تهیه شده بودند) کشت داده شد، سپس
محیطها 4 ساعت در دمای 35 درجه سانتی گراد انکوبه
گردیدند. پس از رشد باکتری، کدورتی مطابق با کدورت
استاندارد 0/5 مک فارلند تهیه و با استفاده از سوآپ استریل
روی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شدند و در ادامه با
پنس استریل دیسک های آنتی بیوتیکی به فاصله 24 میلی متر
از هم بر روی سطح محیط مولر هینتون آگار قرار داده شد،
محیطها 16 تا 24 ساعت در دمای 35 درجه سانتی گراد
انکوبه شدند. پس از سپری شدن این زمان نتایج حاصله
قرائت گردید. در صورتی که قطر هاله ایجاد شده نسبت به
دیسک اگراسیلین بیشتر از 21 میلی متر و نسبت به دیسک
سفوکستین بیشتر از 13 میلی متر باشد، نمونه به عنوان
استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متسیلین، و در صورتی
که قطر هاله نسبت به دیسک اگراسیلین کمتر از 21 میلی متر
و نسبت به دیسک سفوکستین کمتر از 13 میلی متر باشد،
نمونه به عنوان استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به
متسیلین (MRSA) در نظر گرفته می شود. مقاومت نمونه های
مورد نظر نسبت به سفوکستین و اگراسیلین در واقع نشان
دهنده مقاومت به آنتی بیوتیک های بتا لاکتام نظیر
پنیسیلین ها، متسیلین، سفالوسپورین هاست.

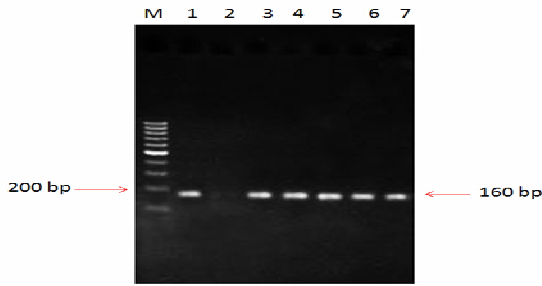
اولین بار در سال 1961 در کشور انگلستان پس از
بررسی عفونت ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس
و مشخص شدن مقاومت این باکتری نسبت به درمان،
سویه های MRSA تعریف شدند (10، 5). عواملی نظیر اقامت
طولانی مدت در بیمارستان، استفاده بی رویه از
آنتی بیوتیک ها، عدم رعایت بهداشت فردی و جمعی، عدم
آگاهی از نحوه مصرف آنتی بیوتیک ها قبل از آمدن به
بیمارستان می توانند از جمله علل مستعد کننده ظهور
استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متسیلین باشند.

امروزه تنها آنتی بیوتیک انتخابی برای درمان
عفونت های ناشی از سویه های MRSA، آنتی بیوتیک های
گلیکوپتیدی مانند ونکوما سین می باشد، البته بررسی های
صورت گرفته بروز مقاومت نسبت به ونکوما سین البته در
سطح پایین و به واسطه کسب ژن *van* از انتروکوک و
هم چنین تغییر در ساختار دیواره این باکتری ها را نشان
می دهد (10، 11). لذا هدف از این مطالعه شناسایی یک
الگوی آنتی بیوتیکی مناسب جهت درمان عفونت های ناشی
از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متسیلین در بیمارستان
مرکزی شهر اراک می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی - مقطعی تعداد 100 ایزوله
استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه های خون، سوختگی،
مایع مغزی نخاعی، ادرار، مایع مفصلی و غیره در فاصله
زمانی تیرماه 1390 الی تیرماه 1391 از بیماران بستری شده
با سنین متفاوت در بخش های مختلف بیمارستان مرکزی
شهر اراک وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک جمع آوری
گردید. در ابتدا با استفاده از تست های بیوشیمیایی (رنگ
آمیزی گرم، کاتالاز، کوآگولاز اسلایدی، کوآگولاز
لوله ای، تخمیر مانتول (MSA) و نوکلئاز مقاوم به حرارت
(DNase) سویه های استافیلوکوکوس اورئوس تعیین هویت
گردیدند.

با استفاده از پرایمر 108bp رفت
5' AATCTTTGTCGGTACACGATATTCTTC
ACG3 و برگشت



شکل 1. تصویر ژل الکتروفورز ژن *mecA* حاوی باند 160 bp
 M: مارکر، ستون 1: کنترل مثبت (نمونه کنترل مثبت
 ATTC:49476 می باشد)، ستون 2: نمونه فاقد *mecA* ،
 ستون 3 الی 7: نمونه های *mecA* مثبت می باشند.

در ادامه این تحقیق مطابق با استاندارد CLSI مقاومت سویه های استافیلوکوکس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) نسبت به آنتی بیوتیک های جنتامایسین (10 میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (5 میکروگرم)، کلیندامایسین (2 میکروگرم)، اریترومایسین (15 میکروگرم)، تتراسیکلین (30 میکروگرم)، کوتریموکسازول (5 میلی گرم)، موپروسین (10 میکروگرم)، پنی سیلین (10 میکروگرم)، کلرامفنیکل (30 میکروگرم)، ریفامپین (5 میکروگرم)، تیکوپلاتین (30 میکروگرم)، نیتل مایسین (30 میکروگرم)، لووفلوکساسین (5 میکروگرم) بررسی و نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 12 محاسبه و تحلیل گردید.

یافته ها

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که طی فاصله زمانی تیرماه 1390 الی تیرماه 1391 از مجموع 100 نمونه استافیلوکوکس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بخش های مختلف بیمارستان مرکزی شهر اراک (جدول 1) با جنسیت و سنین مختلف، تعداد 80 نمونه نسبت به دیسک سفوکسیتین مقاوم و واجد ژن *mecA* بودند. استافیلوکوکس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) از نمونه های کلینیکی متفاوتی جداسازی شده بود (جدول 1). بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های پنی سیلین (100 درصد)، تتراسیکلین (88/50 درصد)، لووفلوکساسین

در ادامه برای شناسایی ژن مقاومت به متیسیلین، ابتدا استخراج DNA سویه ها به وسیله کیت استخراج تهیه شده از کمپانی Bioflux-bioer کره جنوبی صورت پذیرفت و در پایان جهت ردیابی ژن *mecA* از پرایمرهای رفت 160 bp و برگشت 5'TCCAGATTACAACCTCACCAGG3' و 5'CCACTTCATATCTTGTAACG3' استفاده (تهیه شده توسط شرکت ژن فن آوران تهران) استفاده گردید (10).

تکنیکر قطعه مورد نظر با استفاده از دستگاه PCR با دمای واسرشت اولیه 95 درجه سانتی گراد به مدت 4 دقیقه، سپس 30 سیکل با دمای واسرشت 94 درجه سانتی گراد به مدت 30 ثانیه، اتصال در 53 درجه سانتی گراد به مدت 30 ثانیه، بازآرایی در 72 درجه سانتی گراد یک دقیقه و بازآرایی نهایی در 72 درجه سانتی گراد به مدت 4 دقیقه صورت پذیرفت.

مقادیر به کار رفته برای هر نمونه در حجم 50 میکرولیتر به صورت زیر می باشد که 2 میکرولیتر از DNA استخراج شده به عنوان الگو، 1 میکرولیتر از پرایمر رفت، 1 میکرولیتر از پرایمر برگشت (10 پیکومول)، 25 میکرولیتر از Master mix X Taq 2 (vivantis) و 21 میکرولیتر آب مقطر دو بار تقطیر استفاده گردید. بعد از اتمام واکنش PCR، محصول واکنش بر روی ژل آگارز 1 درصد رنگ شده با safe dye، با ولتاژ 85 به مدت 1 ساعت الکتروفورز شد. سپس ژل با استفاده از نور ماورابنفش مورد ارزیابی قرار گرفت. باندهای DNA به دست آمده با اندازه 160 bp (شکل 1) به عنوان قطعه مورد نظر در نظر گرفته شد و وجود سویه های استافیلوکوکس اورئوس مقاوم به متیسیلین تأیید گردید (در این مطالعه از نمونه کنترل مثبت ATTC:49476 استفاده شد).

کلیندامایسین و کوتریموکسازول بیش از 80 درصد مقاومت داشتند(14).

مطالعه حق گو و همکاران در سال 1389 بر روی 13 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از کشت خون بیماران بستری در بیمارستان شهید مدنی تبریز انجام گرفت که بیشترین مقاومت نسبت به متیسیلین و سفتریاکسون (31 درصد) گزارش شده است(15).

در مطالعه دیگری واعظ و همکاران در سال 1388-1387 بر روی 104 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) جدا سازی شده از بیماران بستری در مرکز آموزشی درمانی گرگان بررسی انجام داده اند. در این تحقیق بیشترین نمونه های کلینیکی به ترتیب ادرار (38 نمونه) و زخم (25) نمونه بوده است، هم چنین بیشترین مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) به ترتیب نسبت به پنی سیلین (100 درصد)، کوآموکسی کلاو (97/6 درصد)، سفوتاکسیم (71/4 درصد)، اریترومایسین (64/3 درصد) گزارش شده است(16).

نتیجه گیری

مطالعه اخیر شناسایی سریع و به موقع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) و هم چنین تجویز آنتی بیوتیک های مناسب را با توجه به الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس منتشره در بیمارستان مرکزی شهر اراک، به عنوان یک امر ضروری مطرح می کند و هم چنین پیشنهاد می شود از تجویز آنتی بیوتیک های دارای مقاومت بالا نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس خوداری گردد.

تشکر و قدردانی

با تشکر و سپاس فراوان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به عنوان تامین کننده مالی این پژوهش و هم چنین پرسنل آزمایشگاه بیمارستان مرکزی شهر اراک به ویژه سرکار خانم مرضیه رنجبران و جناب

مطالعه زمانی و همکاران در سال 1384 بر روی 70 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد که 50 درصد نمونه های مذکور نسبت به سفوکستین مقاوم بوده (*MRSA*) و بررسی الگوی آنتی بیوتیکی این استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) مشخص گردید که مقاومت آنتی بیوتیکی بالا در میان سویه های مقاوم به متیسیلین نسبت به آنتی بیوتیک هایی مانند پنی سیلین (100 درصد)، کلوزاسیلین (91/4 درصد)، تتراسایکلین (74/2 درصد)، کوتریموکسازول (68/5 درصد)، اریترومایسین (68/5 درصد) و سفنازیدیم (51/4 درصد) مشاهده گردید و در مقابل، سویه های استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متیسیلین به جز پنی سیلین (مقاومت کامل)، حساسیت ضد میکروبی بالای 80 درصد را نسبت به پانل آنتی بیوتیکی نشان می دادند(12).

مطالعه مرادی و همکاران در سال 1390 بر روی 104 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد که بیشترین میزان حساسیت نسبت به ونکومایسین 96/2 درصد، کلرامفنیکل 88/2 درصد و ریفامپیسین 81/7 درصد بوده و میزان مقاومت سویه ها نسبت به سفوکستین 40/4 درصد می باشد(13).

مطالعه فاضلی و همکاران در شهر اصفهان بر روی 108 بیمار بستری شده در بیمارستان نور اصفهان نشان می دهد که مقاومت بسیار بالایی در بین استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران نسبت به سفتریاکسون، سفوتاکسیم و کوتریموکسازول و از سوی دیگر حساسیت بالایی نسبت به ونکومایسین وجود دارد(17).

در مطالعه دیگری جوان و همکاران در سال 1388 در مجموع 150 نمونه استافیلوکوکوس اورئوس از بیماران بستری در بیمارستان های تهران جدا سازی شده که از این تعداد، 68 سویه (45 درصد) استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) بودند. تمامی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) نسبت به پنی سیلین و آمیکاسین مقاوم و نسبت به کانامایسین، سیروفلوکساسین، توبرامایسین، اریترومایسین، جنتامایسین، تتراسایکلین،

8. Tavares W. [Problems with gram-positive bacteria: resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(3):281-301.
9. Katayama Y, Zhang H-Z, Hong D, Chambers HF. Jumping the barrier to β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology.* 2003;185(18):5465-72.
10. Ghaznavi-Rad E, Shamsudin MN, Sekawi Z, van Belkum A, Neela V. A simplified multiplex PCR assay for fast and easy discrimination of globally distributed staphylococcal cassette chromosome mec types in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of medical microbiology.* 2010;59(10):1135-9.
11. Rajadurai pandi K, Mani K, Panneerselvam K, Mani M, Bhaskar M, Manikandan P. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A multicentre study. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2006;24(1):34-8.
12. Zamani A, Sadeghian S, Ghaderkhani J, Alikhani MY, Najafimosleh M, Taghi Goodarzi M, et al. Detection of methicillin-resistance (mec-A) gene in *Staphylococcus aureus* strains by PCR and determination of antibiotic susceptibility. *Annals of microbiology.* 2007;57(2):273-6.
13. Moradi N, Javadpour S, Karmostaji A. Reduced sensitivity of staphylococcus aureus to vancomycin. *Hormozgan Uni of Med Sciences.* 2011;15(3):169-77. [Persian]
14. javani E, falahati h, sifi m, talebi m, ebrahimpour gh, porshafie m. MecA gene in a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin high from Tehran hospitals. *J of Inf Dis and Tropical Med Association.* 2009; 25:17-22. [Persian]
15. Haghgoo S, Moaddab S, Rafi A. Study of antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures in Tabriz Shahid Madani Hospital. *j Of jentashapir.* 2012;3(2):383-90. [Persian]
16. vaez H, ghazi K, abdolvahab S, tabarai M, khodabakhshi B, bazori M, golriz N, ghaemi E. Antibiotic resistance patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in

آقای مسعود صرافیان و تمام عزیزانی که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند. این مطالعه بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد با عنوان کنترل عفونت‌های بیمارستانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (*MRSA*) با استفاده از اپیدمیولوژی مولکولی در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

منابع

1. Sattler CA, Mason JR EO, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(10):910-6.
2. Ghaznavi-Rad E, Shamsudin MN, Sekawi Z, Khoon LY, Aziz MN, Hamat RA, et al. Predominance and emergence of clones of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malaysia. *Journal of clinical microbiology.* 2010;48(3):867-72.
3. Morell EA, Balkin DM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development. *The Yale journal of biology and medicine.* 2010;83(4):223-33.
4. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2007;298(15):1763-71.
5. Graves SF, Kobayashi SD, DeLeo FR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* immune evasion and virulence. *Journal of molecular medicine.* 2010;88(2):109-14.
6. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet.* 2006;368(9538):874-85.
7. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagöz S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet infectious diseases.* 2005;5(10):653-63.

hospitals in Gorgan. African Journal of Microbiology Research. 2008;5(4):432-6.

17. Fazeli H, Movahedi D, Asgari A. Phenotypic Characteristics and Antibiotic

Resistance Patterns of Most Common Nosocomial Pathogens in Noor Hospital. J of Isfahan Med School. 2011;28(3):1860-70.[Persian]