Archive of SID

فراوانی مقاومت استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام: مطالعه روی نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه الزهرا (س) با روش اندازه‌گیری یدومتری و اسیدومتری - ۱۳۷۸

دکتر اکبر توکلی[۱]، دکتر رحمت ا... یزدانی، محمد بکائیان

چکیده مقاله

مقدمه. بواسطهٔ 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 نمونهٔ تشخیصی (خون، خلط، مایع پریتوان و...) انجام شد. محیطهای کشت بلادآگار و محیط انتخابی مانیتول سالت آگار استفاده شد. بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون پلیت‌ها در دمای ۳۷°C، گونهٔ استافیلوکوک با استفاده از آزمایشهای بیوشیمیایی و تست کوآگولاز تعیین می‌شد. سنجش تولید یا عدم تولید بتالاکتاماز توسط روشهای سریع اسیدومتری و یدومتری 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 اسیدومتری و یدومتری 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 اگساسیلین، 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 کاربنی‌سیلین، 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 آنتی بیوتیک‌های 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 یدومتریک، روشهای اسیدومتریک، روشهای سفالوسپورین و روشهای مهاری.

در بین این روشها، دو روش یدومتری و اسیدومتری 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 کارآیی 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 ازاین روش در تشخیص برخی باکتری‌ها که با روشهای معمول و وقت‌گیر تخمیر قندها قابل شناسایی نیستند، کاربرد این روش در تشخیص آنتی بادی ضد ویروس ایدز، یکسان نبودن نتایج روشهای مختلف تعیین MIC برخی بتالاکتام‌ها و وجود مشکلاتی در تعیین حساسیت یا مقاومت به بتالاکتامهایی از قبیل آمپی سیلین (۴-۱۰).

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

www.SID.ir

Archive of SID

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 برنامهٔ 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 مقایسهٔ نتایج حاصل با الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های 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 آبسه ۱۴ نمونه مربوط به پریتوان، ۱۰ نمونه مربوز 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 بقیهٔ 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 بلاداگار و محیط انتخابی مانتیول سالت آگار صورت می‌گرفت. پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در شرایط هوازی و دمای ۳۷°C، از کلنی‌های مشکوک استافیلوکوکی مجدداً رنگ‌آمیزی گرم به عمل آمده و تست کوآگولاز به دو روش tube test و Slide test انجام می‌شد (۱۲).

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

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

دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در این روش عبارت بودند از اگساسیلین (۱μg)، کاربنی‌سیلین (۱۰۰μg)، سفالکسین (۳۰μg)، پنی‌سیلین (۱۰U)، آمپی سیلین (۱۰μg)، سفالوتین (۳۰μg)، سفتریاکسون (۳۰μg)، سفتریزوکسیم (۳۰μg) سفازولین (۳۰μg) و آموکسی‌سیلین (۲۵μg).

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 آبسه (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 آنتی‌بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی سیلین دیده می‌شود در حالی که نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اگساسیلین، سفالکسین، سفالوتین، سفتریزوکسیم، سفازولین و سفتریاکسون در نمونه‌های گوش، مایع مفصل، خون، چشم و CSF تقریباً مقاومتی دیده نمی‌شود و مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها در نمونه‌های زخم، خلط و آبسه دیده می‌شود (جدول ۱).

از نظر کلی، ۸۱/۶٪ سویه‌ها به اگساسیلین، سفالکسین و سفازولین و ۷۸/۹٪ سویه‌ها به سفالوتین و ۷۶/۳٪ سویه‌ها به سفتریزوکسیم و سفتریاکسون حساس بودند در حالی که هیچ یک از سویه‌ها به کار بنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی سیلین و آموکسی سیلین 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 به‌ترتیب 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). درمورد 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

www.SID.ir

Archive of SID

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

نمونه	آنتی‌بیوتیک										
	اگزاسیلین	سفالکسین	سفالوتین	سفتریزوکسیم	سفازولین	سفتریاکسون	کاربنی‌سیلین	پنی‌سیلین	آمپی‌سیلین	آموکسی‌سیلین	جمع
زخم	۴(۲/۱)	۳(۱/۶)	۳(۱/۶)	۳(۱/۶)	۲(۱)	۳(۱/۶)	۹(۴/۸)	۹(۴/۸)	۹(۴/۸)	۹(۴/۸)	۵۴(۲۹/۱)
خلط	۱(۰/۵)	--	--	۱(۰/۵)	--	۱(۰/۵)	۷(۳/۷)	۷(۳/۷)	۷(۳/۷)	۷(۳/۷)	۳۱(۱۶/۷)
آبسه	۲(۱)	۲(۱)	۲(۱)	۳(۱/۶)	۱(۰/۵)	۲(۱)	۶(۳/۲)	۶(۳/۲)	۶(۳/۲)	۶(۳/۲)	۳۶(۱۹/۴)
گوش	--	--	--	--	--	--	۵(۲/۷)	۴(۲/۱)	۵(۲/۷)	۵(۲/۷)	۱۹(۱۰/۲)
مایع مفصل	--	--	۱(۰/۵)	--	--	--	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۱۷(۹/۱)
خون	--	--	--	--	--	--	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۴(۲/۱)	۱۶(۸/۶)
چشم	--	--	--	--	--	--	۲(۱)	۲(۱)	۲(۱)	۲(۱)	۸(۴/۳)
CSF	--	--	--	--	--	--	۱(۰/۵)	۱(۰/۵)	۱(۰/۵)	۱(۰/۵)	۴(۲/۱)
جمع	۷(۳/۷)	۵(۲/۷)	۶(۳/۲)	۷(۳/۷)	۳(۱/۶)	۶(۳/۲)	۳۸(۲۰/۵)	۳۷(۲۰)	۳۸(۲۰/۵)	۳۸(۲۰/۵)	۱۸۵(۱۰۰)

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 بتالاکتاماز 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 بتالاکتاماز 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 بتالاکتاماز در این سویه‌ها نشان می‌دهد. آنتی‌بیوتیک‌های مذکور، جزو آنتی‌بیوتیک‌های حساس به بتالاکتاماز طبقه‌بندی می‌شوند و بنابراین، بروز مقاومت نسبت به آنها با توجه به میزان بالای بتالاکتاماز تولیدی در استافیلوکوک‌های مورد آزمایش، قابل پیش‌بینی بود. در مواردی نیز که با وجود عدم تولید بتالاکتاماز، مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها دیده می‌شود می‌توان این امر را با وجود مکانیزم‌های دیگر مقاومت به بتالاکتام‌ها نسبت داد (۲، ۱۱).

کمترین مقاومت استافیلوکوک‌های جدا شده، به ترتیب در مقابل سفازولین، سفالکسین، سفالوتین و بعد از آن در سفتریاکسون و اگساسیلین دیده می‌شود. این امر را می‌توان تا حدود زیادی ناشی از مقاومت این آنتی‌بیوتیک‌ها درمقابل بتالاکتاماز 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 اگساسیلین بجای متی‌سیلین مجاز شناخته شده (۱۲، ۱۶)، بنابراین، یافته‌های ما در مورد مقاومت به اگساسیلین (۱۸/۴٪) قابل تعمیم به متی سیلین نیز می‌باشد و این درصد مقاومت در مقایسه با آمار بسیار بالای برخی کشورها قابل اغماض بوده و از این نظر دلگرم کننده می‌باشد.

درپایان با توجه به فراوانی بالای بروز مقاومت به آنتی بیوتیک‌های کاربنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین توصیه می‌شود که از کاربرد این آنتی بیوتیک‌ها در آنتی بیوگرام سویه‌های استافیلوکوکی (بویژه هنگامی که با تست بتالاکتاماز تولید این آنزیم اثبات گردد) خودداری شود.

دراینگونه موارد بهتر است از پنی‌سیلین‌های مقاومت به بتالاکتاماز استافیلوکوکی (از قبیل اگزاسیلین، کلوگزاسیلین)، سفالوتین و سایر سفالوسپورین‌های مقاومت بتالاکتاماز، اریترومایسین، وانکومایسین، کانامایسین و آنتی بیوتیکهای 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.

www.SID.ir

Archive of SID

مراجع

1- Willett HP. Staphylococcus. In: Zinsser Microbiology. 20th Ed. Philadelphia, Appleton and Lang 1992: 401-417.

2- Waldvogel FA. Staphylcoccus 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 betalamase. Srp Arh Celok Lek 1989; 117 (1-2): 39-46.

5- Gradus Ms, Silver KJ. Comparison of the Quad FERM^{+}2hr identification system with conventional carbohydrate degradation tests for confirmatory identification of Neisseria gonorhoeae. 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 Zigler KL. API Quad FERM" 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 betalacta - mase 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 آنتروباکتریاسه‌های مقاوم به آمپی سیلین و رابطه آن با MIC دانشکده دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۷۸ ۲۲(۵): ۷-۲۵.

12- Baron J, Finegold S. Diagnostic microbiogy. 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 staphylas reaction in intensive care unites. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37(3): 504-509.

۱۵- خورشیدی مال احمدی، م. جداسازی و تشخیص استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین و بررسی میزان شیوع عفونتهای ناشی از آن در بیماران بستری و کادر پرستاری بیمارستان امین اصفهان. پایان‌نامه 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, Iing Tk, Cheng AF. E-test method of antimicrobial susceptibility testing of Neisseria gonorrhoeae for roution 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.

www.SID.ir