

بررسی میزان مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران و حساسیت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مورد نظر

نویسنده: دکتر محسن چیت‌ساز

استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

E.mail: chitsaz@shahed.ac.ir

چکیده

مقدمه: مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس یک شاخص مهم آزمایشگاهی و بالینی است، زیرا با مقاومت به شمار متعددی از آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط است. این سویه‌ها اغلب عفونت‌های بیمارستانی به وجود می‌آورند. بنابراین پایش و کنترل این نوع سویه‌های مقاوم، یک ضرورت همیشگی است.

هدف: این تحقیق توصیفی برای تعیین میزان وفور مقاومت به متی‌سیلین در بین سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران بستری در چهار بیمارستان ریفرال شهر تهران است.

مواد و روش‌ها: تحقیق در سال ۱۳۸۰ انجام شده و نمونه‌ها از چهار بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز طبی کودکان، شفاء یحیائیان و سوانح و سوختگی توحید جمع‌آوری شده‌اند. ۳۶۹ سویه بالینی غیرتکراری استافیلوکوکوس ارئوس مورد آزمایش قرار گرفتند. مقاومت براساس مقادیر MIC اکزاسیلین سویه‌ها باروش رقت در آگار مطابق با استانداردهای NCCLS تعیین گردید. همچنین مقاومت سویه‌ها به ۲۲ نوع آنتی‌بیوتیک دیگر به روش کربی - بائر (Kirby-Bauer) و براساس استانداردهای NCCLS مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: از مجموع ۳۶۹ سویه بالینی استافیلوکوکوس ارئوس (S.aureus)، ۱۸۵ سویه (۵۰/۱ درصد) به اکزاسیلین مقاومت داشتند (MIC \geq 4 μ g/ml). مقاومت به ۲۲ نوع آنتی‌بیوتیک دیگر در سویه‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس ارئوس (MSSA و MRSA) مورد مقایسه قرار

گرفت. نتایج نشان داد که مقادیر مقاومت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها در بین سویه‌های MRSA به‌طور معنادار و با اختلاف فاحشی از سویه‌های MSSA بیش‌تر است، به‌طوری‌که مقاومت به اریترومايسين در سویه‌های MSSA و MRSA به ترتیب ۱۰/۳ درصد و ۹۵/۵ درصد، به جنتامایسین ۶/۵ و ۹۱/۶ درصد، به آموکسی‌سیلین / کلاولانیک اسید ۰/۵ و ۸۳/۸ درصد، به تتراسیکلین ۳۹/۸ و

۹۷/۲ درصد، به سیپروفلوکساسین ۰/۰ و ۸۷/۶ درصد، به ایمی‌پنم ۰/۰ و ۸۱/۱ درصد، و به سفالوتین ۰/۰ و ۹۳/۵ درصد بود. بررسی همبستگی بین مقاومت به متی‌سیلین با مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، خصوصیت مقاومت به چندین دارو (مولتی رزیستانت) را در تمام سویه‌های MRSA نشان داد. سویه‌های MRSA در آزمایش دیسک دیفیوژن نسبت به وانکومايسين و با نسبت بسیار بالا به تئی کوپلانتین و فوسیدیک اسید حساس بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاکی از آن است که نسبت مقاومت به متی‌سیلین در جمعیت میکروبی مورد مطالعه بالا است و اتخاذ برنامه‌های کنترلی در بیمارستان‌های مورد مطالعه را ضروری می‌کند. همچنین خصوصیت مولتی رزیستانس سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استفاده درمانی از بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را تقریباً برای نیمی از موارد بالینی عفونت با استافیلوکوکوس ارئوس در محدوده مورد مطالعه غیرمؤثر کرده است. خوشبختانه بیش از ۹۵ درصد سویه‌های MRSA در مقابل وانکومايسين، فوسیدیک اسید و تئی کوپلانتین همچنان حساس باقی مانده‌اند.

واژه‌های کلیدی: مقاومت به متی‌سیلین، استافیلوکوکوس ارئوس، مولتی رزیستانس

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال سیزدهم - شماره ۶۱
اسفند ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۳/۶/۱۶
تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۱۱

مقدمه

استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی‌سیلین از مشکلات مهم پزشکی و بیماری‌های عفونی محسوب می‌شوند [۱، ۲ و ۳]. وفور بالای این سویه‌ها می‌تواند استفاده از شمار متعددی از آنتی‌بیوتیک‌ها را برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی محدود کرده، گاه شکست‌های درمانی را موجب شود [۴ و ۵]. سویه‌های دارای مقاومت چندگانه اغلب به انواع بیمارستانی تعلق داشته، می‌توانند منشأ عفونت‌های مودی یا اپیدمی‌های بیمارستانی شوند [۶ و ۷]. این سویه‌ها همچنین می‌توانند مشکلات و گرفتاری‌های درمانی و کنترلی متعددی را به وجود آورده، هزینه‌های گزافی را به بیمار و سیستم بهداشت و درمان تحمیل کنند [۸]. پایش و آگاهی از میزان وفور استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی‌سیلین در جمعیت‌های میکروبی مخصوصاً در بیمارستان‌ها به دلایل گفته شده یک ضرورت دائمی است که می‌تواند تا حدودی خطر نسبی مواجهه با این قبیل سویه‌ها را در عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس پیش‌بینی کرده، همچنین یک آگاهی اولیه از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر برای درمان تجربی را قبل از این که نتایج آزمایشگاه آماده شود فراهم کند. این مطالعات همچنین می‌تواند موجب آگاهی از خطر و ترویج شیوه‌های مؤثر پیشگیری از گسترش سویه‌های مقاوم شوند.

در این تحقیق، وفور مقاومت به متی‌سیلین در بین سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران بستری از چهار بیمارستان شهر تهران بررسی خواهد شد. همچنین مقاومت سویه‌ها به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها که برخی به‌طور متداول در درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی در کشور مورد استفاده قرار می‌گیرند و چند داروی جدید که در کشورهای دیگر برای این منظور استفاده می‌شوند مورد سنجش قرار گرفته، سپس نسبت‌های مقاومت به هر یک از آنتی‌بیوتیک‌ها در بین سویه‌های MSSA و MRSA مقایسه خواهد شد.

مواد و روش‌ها

۱- سویه‌های میکروبی

سویه‌های میکروبی شامل ۳۶۹ سویه استافیلوکوکوس کوآگولاز مثبت جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران بستری از چهار بیمارستان ریفرال شهر تهران (بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز طبی کودکان، بیمارستان سوانح و سوختگی توحید و بیمارستان شفاء یحیائیان) بودند که در طول سال ۱۳۸۰ جمع‌آوری شدند. همزمان با دریافت نمونه، یک شماره مرجع به هر نمونه اختصاص داده می‌شد و شماره پرونده بیمار نیز ثبت می‌گردید. سویه‌های میکروبی سپس به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی شاهد انتقال یافته، با تست‌های افتراقی استافیلوکوکوس‌ها، شامل کوآگولاز، رشد بر روی محیط مانیتول سالت آگار و تخمیر مانیتول و DNAase برای تعیین هویت آزمایش می‌شدند. سویه‌های تعیین هویت شده بلافاصله به محیط نگهدارنده که از محلول بافر فسفات (PBS) [PH=7.4] با افزودن ۵ درصد آلبومین سرم گاوی (ICN Flow) و ۱۰ درصد دی‌متیل سولفوکساید (dimethyl sulfoxide [C₂H₆OS], MERK) تهیه می‌شد انتقال یافته، در شرایط انجماد ۲۰- درجه سلسیوس تا زمان انجام تست‌های حساسیت به متی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نگه‌داری می‌شدند. در این تحقیق سویه‌های میکروبی استاندارد (Staphylococcus aureus ATCC 25923 و Staphylococcus aureus ATCC 29213) به منظور کنترل کیفی صحت و دقت روش‌ها و مواد مورد استفاده قرار گرفتند.

۲- تعیین MIC اگزاسیلین به روش رقت در آگار

محلول استوک اگزاسیلین (۲۵۶۰۰ μg/ml) با استفاده از پودر اگزاسیلین [Oxacillin sodium salt monohydrate (Sigma Lot 87H1507)] در آب مقطر استریل تهیه می‌شد. لوله‌های استوک آنتی‌بیوتیک تا زمان استفاده در شرایط انجماد ۲۰°C- نگهداری می‌شدند. در هر دوره آزمایش، ابتدا از یک محلول استوک اگزاسیلین رقت‌های متوالی

۲۴ ساعته سویه‌های تست در سرم فیزیولوژی استریل که کدورت آن‌ها با شماره ۰/۵ استاندارد مک فارلند تنظیم می‌گردید تلقیح می‌شدند. سپس دیسک‌های کاغذی محتوی آنتی‌بیوتیک به دقت روی آگار گذاشته می‌شد. از هر پلیت ده سانتی برای شش عدد دیسک آنتی‌بیوتیک استفاده شد. پلیت‌ها ۲۴ ساعت در گرمخانه 35°C گذاشته می‌شدند و در انتهای ۲۴ ساعت قطر هاله‌های عدم رشد با خط کش مخصوص آنتی‌بیوگرام اندازه‌گیری و حالت حساس (Sensitive)، حد واسط (Intermediate) یا مقاوم (Resistant) برای هر آنتی‌بیوتیک از روی معیارهای جداول استاندارد NCCLS و شرکت دیفکو تعیین می‌شد [۱۰].

روش‌های آماری

۱. تعداد نمونه مورد نیاز (سویه بالینی استافیلوکوکوس ارئوس) براساس فرمول $n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$ با دقت ۰/۰۵ و با حدود اعتماد ۹۵ درصد و با در نظر گرفتن اطلاعات مربوط به وفور مقاومت به متی‌سیلین در سایر کشورها و مطالعات قبلی داخل کشور به تعداد حداقل ۳۳۶ نمونه برآورد شده بود.

۲. آزمون پیرسون (Pearson's R) برای تعیین وجود ارتباط بین مقاومت به اگزاسیلین با مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و معیار توافقی کاپا (Kappa) برای تعیین شدت همبستگی با نرم‌افزار SPSS به کار برده شد.

نتایج

مجموعاً ۳۶۹ سویه بالینی استافیلوکوکوس ارئوس از چهار بیمارستان شهر تهران (بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز طبی کودکان، بیمارستان شفاء یحیائیان و بیمارستان سوانح و سوختگی توحید) در سال ۱۳۸۰ مورد آزمایش قرار گرفت.

نتایج حاصل از مطالعه در جدول‌های ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ نشان داده شده‌اند و جزئیات آن در قسمت بحث و نتیجه‌گیری مورد بحث قرار گرفته است.

دو مرتبه‌ای در محدوده $12800 \mu\text{g/ml}$ تا $6.25 \mu\text{g/ml}$ در آب مقطر استریل تهیه و سپس از هر رقت محلول آنتی‌بیوتیک به نسبت ۱:۱۰۰ به شیشه‌های محتوی محیط مولر هیتون آگار (MERK) استریل ذوب شده و خنک شده تا دمای 50°C - 45°C افزوده شده، در پلیت‌های ۱۰ سانتی‌متری پخش می‌شد. یک عدد پلیت به‌عنوان کنترل مثبت (فاقد آنتی‌بیوتیک) استفاده می‌شد. پلیت‌ها به‌صورت نقطه‌ای توسط سواب پنبه‌ای استریل از سوسپانسیون تهیه شده از کشت ۲۴ ساعته سویه‌های تست در سرم فیزیولوژی استریل با کدورت معادل ۰/۵ مک‌فارلند تلقیح می‌شدند. مقدار اینوکولوم در هر نقطه تلقیح معادل $2 \times 10^4 - 1$ cfu/spot بود.

همچنین در هر دوره آزمایش از سوسپانسیون تهیه شده از کشت ۲۴ ساعته سویه استاندارد استافیلوکوکوس ارئوس ATCC 25923 (Staphylococcus aureus) در کنار سویه‌های تست تلقیح می‌شد. سپس سری پلیت‌ها به گرمخانه 35°C انتقال داده شده، ۲۴ ساعت کامل اجازه رشد داده می‌شد. سری پلیت‌ها بعد از ۲۴ ساعت برای رشد استافیلوکوکوس ارئوس در نقاط تلقیح شده بررسی می‌شدند. هرگونه رشد باکتری (به‌صورت انبوه یا کلنی‌های معدود و منفرد) مقاومت نسبت به آن رقت تلقیح می‌شد. حداقل غلظتی که باکتری هیچ‌گونه رشد قابل مشاهده در آن نداشت به‌عنوان MIC تعیین و در فرم‌های مربوط با شماره مرجع سویه باکتری ثبت می‌گردید. معیار مقاومت به اگزاسیلین $\text{MIC} \geq 4 \text{mcg/ml}$ و معیار حساس بودن به اگزاسیلین $\text{MIC} \leq 2 \text{mcg/ml}$ در نظر گرفته شده بود [۹].

۳- آزمایش‌های دیسک دیفیوژن

تعیین حساسیت سویه‌های میکروبی به سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد نظر به روش دیسک دیفیوژن (Kirby-bauer) مطابق با استانداردهای NCCLS انجام گردید [۱۰]. دیسک‌های کاغذی مخصوص آنتی‌بیوگرام از شرکت دیفکو و محیط مولر - هیتون آگار از شرکت مرک تهیه گردیدند. پلیت‌های مولر - هیتون آگار به ضخامت حدود ۴mm، با اینوکولوم تهیه شده از کشت

جدول ۱: توزیع فراوانی سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران بستری در بیمارستان‌های مورد مطالعه در شهر تهران (سال ۱۳۸۰)

جدول ۲: فراوانی مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های مورد مطالعه در شهر تهران (سال ۱۳۸۰)

نام بیمارستان	فراوانی استافیلوکوکوس ارئوس	
	تعداد	درصد
امام خمینی	۱۶۴	۴۴/۴
مرکز طبی کودکان	۱۲۴	۳۳/۶
سوانح و سوختگی توحید	۷۴	۲۰/۰
شفاء یحیائیان	۷	۱/۹
مجموع	۳۶۹	۱۰۰

بحث و نتیجه‌گیری

سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس ارئوس یک مشکل مهم درمانی و عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شوند. پایش مستمر این سویه‌ها در جمعیت‌های میکروبی خصوصاً در بیمارستان‌ها، جایی که آن‌ها می‌توانند بیماران و افراد مستعد عفونت را تحت تأثیر قرار داده و عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به درمان به صورت موردی یا اپیدمی به وجود بیاورند، اقدامی ضروری محسوب می‌شود.

هدف این تحقیق در درجه اول، تعیین میزان و فور مقاومت به متی‌سیلین در بین سویه‌های استافیلوکوکوس

محاسبه و در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج مطالعه نشان داد که از مجموع ۳۶۹ سویه بالینی S.aureus، ۱۸۵ سویه (۵۰/۱ درصد) به متی‌سیلین مقاوم بودند (MIC₄ ≥ 4μg/ml). مقادیر مقاومت در بیمارستان‌ها به این صورت بود: بیمارستان امام خمینی (۴۳/۹ درصد)، مرکز طبی کودکان (۴۸/۴ درصد) و بیمارستان سوانح و سوختگی توحید (۷۱/۶ درصد). تعداد نمونه برای برآورد قابل اعتماد میزان مقاومت برای بیمارستان شفاء یحیائیان کافی نبود. برای

جدول ۲: فراوانی مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس در بیمارستان‌های مورد مطالعه (سال ۱۳۸۰)

نام بیمارستان	فراوانی مقاومت به متی‌سیلین			
	مقاوم b		حساس a	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
امام خمینی	۷۲	۴۳/۹	۹۲	۵۶/۱
مرکز طبی کودکان	۶۰	۴۸/۴	۶۴	۵۱/۶
سوانح و سوختگی توحید	۵۳	۷۱/۶	۲۱	۲۸/۴
شفاء یحیائیان	۰	۰	۷	۱۰۰
مجموع	۱۸۵	۵۰/۱	۱۸۴	۴۹/۹

a: MIC₂ ≤ 2μg/ml = حساس به آگراسیلین
b: MIC₄ ≥ 4μg/ml = مقاوم به آگراسیلین

آمده در تحقیق ما (۵۰/۱ درصد) سازگاری زیادی با یافته‌های این تحقیق گسترده دارد، بخصوص از این جهت که از نظر جغرافیایی کشور ما نزدیک منطقه مدیترانه‌ای واقع شده است، هر چند که مشخص شدن کلون‌های منتشرکننده مقاومت نیاز به مطالعات در سطح ژنوتیپی دارد.

مطالعات متعددی شیوع MRSA در بخش‌های خاص مثل سوختگی و مراقبت‌های ویژه را تا بیش از ۷۰ درصد گزارش کرده‌اند که به‌عنوان مثال می‌توان به مطالعه اروپایی شیوع عفونت در بخش‌های مراقبت‌های ویژه توسط وینسن (Vincen) در سال ۲۰۰۰ اشاره کرد [۱۲ و ۱۱]. در این مطالعه بیش‌ترین میزان شیوع MRSA در ایتالیا (۸۱ درصد) و فرانسه (۷۸ درصد) معلوم گردید. نسبت به‌دست آمده برای بیمارستان سوانج و سوختگی توحید (۷۰/۱ درصد) با در نظر گرفتن حد بالای فاصله اطمینان (۸۱/۱ درصد) نزدیک به یافته‌های پژوهش ذکر شده است.

مرور تعداد ۱۱ مطالعه از داخل کشور از سال ۱۳۶۶ تا سال ۱۳۸۱ مقادیر مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس را از حداقل ۱۱ درصد تا حداکثر ۱۰۰ درصد در گزارش‌های منتشر شده نشان می‌دهد [۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸ و ۱۹]. مقادیر ۱۰۰ درصد مربوط به دو مطالعه و از بخش‌های سوختگی بوده‌اند. میزان شیوع مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس در مطالعه ما (۵۰/۱ درصد) با مقادیر گزارش شده در مطالعات داخل کشور تشابهات و اختلافاتی را نشان می‌دهد. عمده‌ترین مزیتی که این بررسی نسبت به تعداد زیادی از مطالعات داخل کشور دارد، بیش‌تر بودن تعداد نمونه در تحقیق ما است، به طوری که ما در مجموع ۳۶۹ نمونه را مورد آزمایش قرار دادیم، در حالی که تعداد نمونه‌ها در اکثر مطالعات داخلی کم‌تر از ۱۰۰ نمونه بود. تفاوت دیگر در طول زمان مطالعه است، به طوری که بررسی ما در طول مدت یک‌سال (۱۳۸۰) صورت گرفت، در صورتی که در اکثر مطالعات داخلی ارائه شده این مدت زمان

جدول ۳: توزیع فراوانی سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس بر حسب مقادیر MIC اگزا سیلین (متی‌سیلین)

فراوانی استافیلوکوکوس ارئوس		مقادیر MIC µg/ml	
درصد	تعداد		
۷/۰	۲۶	۰/۰۶۲	حساس
۲۱/۴	۷۹	۰/۱۲۵	
۱۷/۳	۶۴	۰/۲۵	
۲/۷	۱۰	۰/۵	
۱/۱	۴	۱	
۰/۳	۱	۲	
-----		-----	
۰/۵	۲	۴	مقاوم
۱/۹	۷	۸	
۰/۰	۰	۱۶	
۰/۰	۰	۳۲	
۰/۳	۱	۶۴	
۴۷/۴۶(۹۴/۶)*	۱۷۵	>۱۲۸	
۴۹/۹	۱۸۴	حساس	جمع
۵۱/۱	۱۸۵	مقاوم	
۱۰۰	۳۶۹	کل	

* فراوانی نسبی سویه‌هایی که MIC > ۱۲۸ µg/ml دارند، نسبت به کل سویه‌ها (۴۷/۴ درصد) و نسبت به سویه‌های مقاوم به تنهایی (۹۴/۶ درصد) است.

مشخص شدن وضعیت مقاومت به متی‌سیلین در جامعه مورد مطالعه می‌توان نسبت‌های به‌دست آمده در این مطالعه را در مقایسه با تعدادی از مطالعات وسیع مورد توجه قرار داد. به‌عنوان نمونه در مطالعه سال ۲۰۰۳ استفانی (Stefani) و همکارانش [۱] در اروپا، میزان شیوع MRSA کم‌تر از ۲ درصد در بیمارستان‌های کشورهای اسکاندیناوی و بیش از ۴۰ درصد در بیمارستان‌های کشورهای مدیترانه‌ای با روند تقریباً ثابت در طی ده سال گذشته گزارش شده است. این پژوهشگران همچنین گسترش وسیع جغرافیایی MRSA را ناشی از انتشار چند کلون به شدت اپیدمیک دارای پنج رده اصلی: لیبیرین (Liberian)، برازیلین (Brazilian)، هونگاریین (Hungarian)، نیویورک/ژاپن و کلون پاندمیک کودکان توصیف کرده‌اند. نسبت کلی به‌دست

بررسی میزان مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از بیماران و حساسیت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های...

جدول ۴: فراوانی مقاومت به ۲۲ نوع آنتی‌بیوتیک در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس (شامل سویه‌های حساس به متی‌سیلین - MSSA - و مقاوم به متی‌سیلین - MRSA) جدا شده از بیماران بستری در چهار بیمارستان منتخب شهر تهران (سال ۱۳۸۰)

نام آنتی‌بیوتیک	حساس		Intermediate		مقاوم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
پنی‌سیلین G	۶	٪۱/۶۳	۰	۰	۳۶۳	۹۸/۳۷
آمپی‌سیلین	۶	٪۱/۶۳	۰	۰	۳۶۳	۹۸/۳۷
کلوگزاسیلین	۱۸۴	٪۴۹/۹	۰	۰	۱۸۵	۵۰/۱
اگزاسیلین	۱۸۴	٪۴۹/۹	۰	۰	۱۸۵	۵۰/۱
آموکسی‌سیلین/کلاولانیک‌اسید	۲۱۳	٪۵۷/۷۲	۰	۰	۱۵۶	۴۲/۲۸
سفالوتین	۱۹۵	٪۵۲/۸	۳	۰/۸۱	۱۷۳	۴۶/۹
سفا ماندول	۲۳۲	٪۶۲/۸۷	۳۰	٪۸/۱۳	۱۰۷	۲۹/۰۰
سفتیزوکسیم	۱۸۵	٪۵۰/۱۴	۳	٪۰/۸۱	۱۸۱	۴۹/۰۵
جتتامایسین	۱۷۴	٪۴۷/۱۵	۵	٪۱/۳۶	۱۹۰	۵۱/۴۹
توبرامایسین	۱۸۳	٪۴۹/۵۹	۳	٪۰/۸۱	۱۸۳	۴۹/۵۹
آمیکاسین	۲۰۶	٪۵۵/۸۳	۰	٪۰/۰	۱۶۳	۴۴/۱۷
اریترومایسین	۱۶۹	٪۴۵/۸۰	۵	٪۱/۳۶	۱۹۵	۵۲/۸۵
تراسیکلین	۱۱۵	٪۳۱/۱۷	۱	٪۰/۲۷	۲۵۳	۶۸/۵۶
سیپروفلوکساسین	۲۰۶	٪۵۵/۸۳	۲	٪۰/۵۴	۱۶۱	۴۳/۶۳
ایمنی پنم	۲۱۹	٪۵۹/۵۳	۰	٪۰/۰	۱۵۰	۴۰/۶۵
وانکومایسین	۳۶۸	٪۹۹/۷۳	۱	٪۰/۲۷	۰	۰/۰
تئی کولانین	۳۶۳	٪۹۸/۳۷	۲	٪۰/۵۴	۴	۱/۰۸
کلرامفنیکل	۳۴۹	٪۹۴/۵۸	۲	٪۰/۵۴	۱۸	۴/۸۸
کلیندامایسین	۳۱۲	٪۸۴/۵۵	۱	٪۰/۲۷	۵۶	۱۵/۱۸
تری متوپریم/سولفامتوکسازول	۱۸۵	٪۵۰/۱	۰	٪۰/۰	۱۸۴	۴۹/۹
ریفامپین	۳۳۸	٪۹۱/۶	۱	٪۰/۲۷	۳۰	۸/۱۳
نیتروفوراتوتین	۳۶۰	٪۹۷/۵۶	۰	٪۰/۰	۹	۲/۴۴
فوسیدیک‌اسید	۳۴۹	٪۹۴/۵۸	۱۲	٪۳/۲۵	۸	۲/۱۷

× مجموع سویه‌های (MSSA و MRSA) تست شده، شامل ۳۶۹ سویه است.

اندازه‌گیری شده است. صرف نظر از تعداد نمونه، طول زمان مطالعه و روش‌های به کار رفته می‌توانند دقت نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف را تحت تأثیر قرار داده، موجب اختلاف در مقادیر گزارش شده شوند. تشابهات و اختلافات در مقادیر مقاومت عمدتاً می‌توانند حاکی از اختلاف در ناحیه جغرافیایی، زمان مطالعه، مراکز، بیمارستان‌ها و بخش‌های مورد مطالعه، وضعیت بیماران (بستری یا سرپایی) و نوع عفونت

از یک ماه تا ۶ ماه متغیر و غالباً کم‌تر از سه ماه است. مزیت مهم دیگر این بررسی در روش کار است، به طوری که ما برای افزایش حساسیت و دقت در شناسایی سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین در کنار استفاده از روش متداول دیسک دیفیوژن استاندارد، از تعیین MIC سویه‌ها برای متی‌سیلین استفاده کردیم، در حالی که در اکثر مطالعات داخلی دیگر، تنها از روش دیسک دیفیوژن استفاده شده و فقط در تعداد معدودی MIC

جدول ۵: مقایسه فراوانی مقاومت به ۲۲ نوع آنتی‌بیوتیک در سویه‌های بالینی حساس به متی‌سیلین (MSSA) و مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) استافیلوکوکوس ارئوس و تعیین همبستگی بین مقاومت به متی‌سیلین با مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها

نام آنتی‌بیوتیک	فراوانی مقاومت در سویه‌های MSSA*		فراوانی مقاومت در سویه‌های MRSA**		همبستگی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	P-value ^a	شدت ^b
پنی‌سیلین G	۱۷۸	٪۹۷/۰	۱۸۵	٪۱۰۰/۰	۰/۰۱۳	۰/۰۳۳
آمپی‌سیلین	۱۷۸	٪۹۷/۰	۱۸۵	٪۱۰۰/۰	۰/۰۱۳	۰/۰۳۳
کلوگزاسیلین	۰	٪۰/۰	۱۸۵	٪۱۰۰/۰	-	-
آموکسی‌سیلین/کلاولانیک‌اسید	۱	٪۰/۵	۱۵۵	٪۸۳/۸	۰/۰۰۱	۰/۸۳۲
سفالوتین	۰	٪۰/۰	۱۷۳	٪۹۳/۵	۰/۰۰۱	۰/۹۳۵
سفا ماندول	۱	٪۰/۵	۱۰۶	٪۵۷/۳	۰/۰۰۱	۰/۵۶۷
سفتیزوکسیم	۱۲	٪۶/۵	۱۶۹	٪۹۱/۸	۰/۰۰۱	۰/۸۴۸
جنتامایسین	۱۲	٪۶/۵	۱۷۸	٪۹۶/۱	۰/۰۰۱	۰/۸۹۷
توبرامایسین	۸	٪۴/۵	۱۷۵	٪۹۴/۵	۰/۰۰۱	۰/۹۰۲
آمیکاسین	۱	٪۰/۵	۱۶۲	٪۸۷/۶	۰/۰۰۱	۰/۸۷۰
اریترومایسین	۱۹	٪۱۰/۳	۱۷۶	٪۹۵/۵	۰/۰۰۱	۰/۸۴۸
تتراسیکلین	۷۳	٪۳۹/۸	۱۸۰	٪۹۷/۲	۰/۰۰۱	۰/۵۷۷
سیپروفلوکساسین	۰	٪۰/۰	۱۶۲	٪۸۷/۶	۰/۰۰۱	۰/۸۷۵
ایمی‌پنم	۰	٪۰/۰	۱۵۰	٪۸۱/۱	۰/۰۰۱	۰/۸۱۰
وانکومایسین	۰	٪۰/۰	۰	٪۰/۰	-	-
تنی‌کوپل‌انین	۰	٪۰/۰	۴	٪۲/۲	۰/۰۴۵	۰/۰۲۲
کلرامفنیکل	۱	٪۰/۵	۱۷	٪۹/۴	۰/۰۰۱	۰/۰۸۶
کلیندامایسین	۲	٪۱/۱	۵۴	٪۲۹/۲	۰/۰۰۱	۰/۲۸۰
تری‌متوپریم/سولفامتوکسازول	۱۲	٪۶/۵	۱۷۲	٪۹۲/۹	۰/۰۰۱	۰/۸۶۴
ریفامپین	۰	٪۰/۰	۳۰	٪۱۶/۵	۰/۰۰۱	۰/۱۶۲
نیتروفورانتوئین	۱	٪۰/۵	۸	٪۴/۳	۰/۰۱۹	۰/۰۳۸
فوسیدیک‌اسید	۰	٪۰/۰	۸	٪۴/۳	۰/۰۰۴	۰/۰۴۳

* تعداد کل سویه‌های MSSA، ۱۸۴ سویه است.

** تعداد کل سویه‌های MRSA، ۱۸۵ سویه است.

a: Pearson's R, Approx. Sig.

b: Measure of Agreement, Kappa

آسیا و پژوهشگران متعدد در سایر کشورها توصیف کرده و مورد تأکید قرار داده‌اند. بنابراین با وجود اختلاف‌های موجود در مقادیر مقاومت در گزارش‌های داخلی، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مقاومت به متی‌سیلین در مناطق مختلف جغرافیایی کشور گسترش یافته است.

(خون، سوختگی، عفونت‌های پوستی و ...) باشند. این عوامل تأثیرگذار بر میزان شیوع مقاومت را استفانی و همکارانش [۱] در سال ۲۰۰۳ در مطالعه وسیع اپیدمیولوژی، مراقبت و پایش MRS در اروپا، دیکما (D.J. Diekema) و همکارانش [۶] در سال ۱۹۹۷-۱۹۹۹ در برنامه وسیع مراقبت و پایش MRS در ایالات متحده، کانادا، امریکای لاتین، اروپا و کشورهای جنوب شرقی

کردن دست‌ها در موقع مناسب، رعایت استانداردهای لازم در پاکیزه کردن و استفاده صحیح از ضدعفونی‌کننده‌ها، بدون ایجاد هزینه‌های اضافی، به نحو چشمگیر می‌تواند موجب کاهش عفونت‌های MRSA شود [۲۳]. کشورهایی که شیوع MRSA در آن‌ها زیر ۱۰ درصد گزارش شده است موفقیت در کنترل و پایین نگه داشتن میزان MRSA را مرهون اقدامات فوق‌الذکر، و همچنین اجرای مرتب برنامه‌های پیش‌ضدمیکروبی و عفونت‌های بیمارستانی در کنار اجرای خط‌مشی‌های مصرف کنترل شده آنتی‌بیوتیک‌ها می‌دانند [۲۰ و ۶]. اجرای برنامه‌های فوق‌الذکر در مناطق محدود و حتی یک مرکز بیمارستانی منفرد نیز توانسته است نتایج چشم‌گیری در کاهش و فورع‌عفونت با MRSA را به‌دنبال بیاورد [۲۱].

فراوانی مقاومت به ۲۲ نوع آنتی‌بیوتیک در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس در جدول ۴ ارائه شده است. همچنان‌که نتایج نشان می‌دهد متجاوز از ۹۸ درصد سویه‌ها به پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین مقاوم بودند و در واقع این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس ارئوس تقریباً به‌طور کامل غیرمؤثر شده‌اند. در مقابل بیش از ۹۰ درصد سویه‌های MRSA به وانکومايسين، تئی‌کوپلانین، فوسیدیک اسید و کلرامفنیکل حساس بودند که می‌توانند در رژیم‌های درمانی مورد توجه قرار گیرند. در این تحقیق همچنین رابطه میان مقاومت به متی‌سیلین با مقاومت به ۲۱ نوع آنتی‌بیوتیک دیگر در سویه‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس ارئوس (MSSA و MRSA) با آزمون پیرسون مورد بررسی قرار گرفت و شدت همبستگی با معیار توافقی کاپا تعیین گردید. نتایج مقایسه در جدول ۵ نشان داده شده است. مقادیر مقاومت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها در سویه‌های MRSA به‌طور معنادار و با اختلاف فاحشی نسبت به سویه‌های MSSA بیش‌تر است. به‌طور مثال، مقادیر مقاومت به اریترومايسين در سویه‌های MRSA و MSSA به ترتیب ۱۰/۳ و ۹۵/۵ درصد، به جنتامايسين ۶/۵ و

میزان شیوع MRSA از جنبه کنترل عفونت‌های بیمارستانی نیز حائز اهمیت بوده، می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. به‌طوری‌که نتایج نشان داد میزان شیوع MRSA در بیمارستان‌های مطالعه شد - با رعایت حداقل نسبت به دست آمده برای فاصله اطمینان ۹۵ درصد - از ۳۵ درصد بیش‌تر بود. این وضعیت را می‌توان با یک شرایط آندمیک که وجود بیش از ده درصد MRSA در کل ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس از یک بیمارستان تعریف می‌شود [۲۰ و ۲۱] مقایسه کرد. چنین شرایطی می‌تواند هزینه‌های زیادی را به بیمارستان از طریق افزایش متوسط طول مدت اقامت بیماران، گسترش عفونت‌های بیمارستانی، تأمین دارو و وسایل پزشکی و احیاناً افزایش موارد مرگ و میر، و به خود بیمار و خانواده او از طریق تحمیل هزینه‌های زیاد درمان و باز ماندن از کار و کسب معاش تحمیل کند. به‌عنوان نمونه، در کشور انگلستان یک رویداد اپیدمی MRSA دربرگیرنده بیش از ۴۰۰ بیمار، هزینه‌ای بالغ بر ۴۰۰/۰۰۰ پوند ایجاد کرد [۴]. ما به مطالعه مشابهی در داخل کشور که هزینه‌های عفونت‌های بیمارستانی MRSA را به‌طور دقیق ارزیابی کند دسترسی پیدا نکردیم، ولی به استناد مطالعه ذکر شده می‌توان فهمید که وفور بالای MRSA هزینه‌های زیادی را به بیمارستان‌ها و بیماران تحمیل می‌کند. توصیه شده است که در شرایط آندمیک، پروسیجرهای حذف و پاکسازی MRSA به‌کار گرفته شود [۲۲]. ولی این روش در جوامع با شاخص‌های بهداشتی بالا که اقدامات احتیاطی اولیه کنترل عفونت و اقدامات خاص مربوط به بخش‌های پرخطر را به‌کار گرفته‌اند و به‌ندرت با شرایط آندمیک مواجه می‌شوند (کشورهایی که شیوع MRSA در بیمارستان‌های آن‌ها معمولاً زیر ۱۰ درصد است) می‌تواند کارساز و مثمر باشد. ضمن این‌که هزینه‌های روش فوق بسیار بالا است [۲۱]. در حالی‌که رعایت معیارهای حداقل کنترل عفونت‌های بیمارستانی MRSA شامل آموزش تمام پرسنل، رعایت دقیق استانداردهای بهداشتی خصوصاً شستشو و ضدعفونی

در استفاده درمانی از آن‌ها مورد توجه قرار گیرد. این نتیجه‌گیری توسط پژوهشگران زیادی مورد تأکید و توجه قرار گرفته است [۱۶].

نتیجه ارزشمند دیگر در این تحقیق، وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های MSSA است. همچنان‌که نتایج نشان می‌دهد، این سویه‌ها که حدود نیمی از کل سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس را تشکیل می‌دادند، غیر از پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین، به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های از جمله سفالوتین، کلوزاسیلین، آموکسی‌سیلین / کلاولانیک اسید، آمینوگلیکوزیدها، سیپروفلوکساسین به میزان ۱۰۰ درصد یا با نسبت بسیار بالا حساس بودند. بنابراین برای اجتناب از مصرف زیاد آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل وانکومايسين، پزشکان محترم با اتکا به آزمایش‌های دقیق سنجش حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند امیدوار باشند و می‌توانند حدود نیمی از عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس ارئوس را با استفاده از داروهای ساده‌تری با موفقیت درمان کنند.

این تحقیق در محدوده خود توانست وضعیت مقاومت به متی‌سیلین را در سویه‌های استافیلوکوکوس ارئوس و فراوانی مقاومت چندگانه در این سویه‌ها را مشخص کند. امید است که پیاده کردن برنامه‌های کنترلی بتواند موجب کاهش آن در آینده شده، پژوهش‌های بعدی بتواند منابع MRSA، انواع سویه‌های اپیدمیک شایع و نحوه گسترش آن، راه‌های کنترل و جنبه‌های ملکولی بیش‌تری از مقاومت چندگانه در سویه‌های MRSA را روشن‌تر کند.

تشکر

از همکاری‌های بسیار ارزشمند جناب آقای صادق منصوری، جناب آقای بهادر، جناب آقای رجبی، سرکار خانم مکی، سرکار خانم عابدینی و سرکار خانم فریبا رویش‌علیپور در این تحقیق سپاسگزار می‌کنیم.

۹۶/۱ درصد، به آموکسی‌سیلین / کلاولانیک اسید ۰/۵ و ۸۳/۸ درصد، به تتراسیکلین ۳۹/۸، ۹۷/۲ درصد، به سیپروفلوکساسین ۰/۰، ۸۷/۶ درصد، به ایمنی‌پنم ۰/۰، ۸۱/۱ درصد و به سفالوتین ۰/۰، ۹۶/۱ درصد بود. در مورد آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین، هر چند که آنالیز آماری شدت همبستگی پائینی را بین دو گروه MSSA و MRSA نشان می‌دهد این حالت به علت نست بالای مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های فوق‌الذکر در گروه MSSA است. به همین علت، سویه‌های MRSA باید به داروهای فوق‌مقاوم در نظر گرفته شوند. حالت برعکس، در مورد آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل تئی‌کوپلانیل وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. بررسی همبستگی بین مقاومت به متی‌سیلین با مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در حقیقت خصوصیت مقاومت به چند دارو را که یک صفت بسیار شایع در سویه‌های MRSA است نمایان می‌سازد. نتایج مقایسه نشان داد که بیش از ۹۵ درصد سویه‌های MRSA مولتی‌ریزیستانت بودند و البته به غیر از پنی‌سیلین، سفالوتین و آگراسیلین به تعداد متعددی از آنتی‌بیوتیک‌های گروه‌های دیگر مقاومت داشتند. با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان پیش‌بینی کرد که یک سویه استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) تقریباً به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها شامل بتالاکتام‌ها (پنی‌سیلین و مشتقات آن، سفالوسپورین و تعداد دیگری از سفم‌ها)، پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (مانند کلوزاسیلین و نافسیلین)، آموکسی‌سیلین / کلاولانیک اسید، آمینوگلیکوزیدها (شامل جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین)، اریترومايسين، تتراسیکلین، کوئینولون‌ها (نظیر سیپروفلوکساسین) و ایمنی‌پنم مقاوم خواهد بود. مقاومت چندگانه (Multiresistance) در سویه‌های MRSA بسیار متداول است و پژوهشگران متعددی آن را گزارش کرده‌اند [۲۰، ۲۱ و ۲۳] که یافته‌های ما با آن‌ها سازگار است. از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که مقاومت به متی‌سیلین می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر بالینی برای مقاومت به تعداد دیگری از آنتی‌بیوتیک‌ها

منابع

20. Mylotte J M. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:73-77.
22. Wenzel RP, Reagan DR, Bertmo JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998;26:102-110.
23. Ayliffe GAJ, Cookson BD, Ducl G. et al. Recommendations for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). World Health Scientific Working Group report on the global control of MRSA. Geneva: World Health Organization, 1996. WHO/EMC/LTS/96.1.
۱۳. محجوب، مجید؛ مقایسه SC و TC در استافیلوکوک‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین، ۱۳۶۶، دانشکده داروسازی تهران، پایان‌نامه شماره ۲۵۴۶
۱۴. تازیکی، مریم: بررسی فراوانی سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس و جستجوی آنتی‌بیوتیک مناسب در درمان آن‌ها، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶، پایان‌نامه شماره ۱۶۵۹۴.
۱۵. توکلی اکبر، یزدانی ر.، بکائیان م.، بررسی مقایسه‌ای مقاومت استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز مثبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام. مجله طبیب شرق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، بهار ۱۳۸۰، سال سوم، شماره ۱۰، ص ۵-۱.
۱۶. کریمی پریسا. بررسی الگوی حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از نمونه‌های کلینیکی ارسالی به آزمایشگاه مرکزی کاشان. دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بهار ۱۳۷۹. پایان‌نامه دکترا.
۱۷. سلامی فرزانه. بررسی سپتی سمی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز مثبت در بیماران بستری در بیمارستان و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی، پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته میکروپشناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۰-۷۱.
۱۸. تقی‌پور عبدالله. بررسی الگوی حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی استاف ائوس ارسالی به آزمایشگاه بیمارستان نقوی کاشان، پایان‌نامه دکترا، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بهار ۱۳۸۱.
۱۹. کارآگاه، نفی؛ بررسی عفونت‌های استافیلوککی کوآگولاز مثبت مقاوم به متی‌سیلین در سوختگی‌ها، سال ۱۳۶۹، دانشکده داروسازی تهران، پایان‌نامه شماره ۲۸۰۳.
1. Stefani S. and Varaldo P.E.; Update Epidemiology of Methicillin-resistant Staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect*. Dec 2003, Vol.9 (12):1179.
2. Fluit AC, Wielders CLC, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:3727-32.
3. Kesah C., Redjeb S. Ben and et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:153-156.
6. Diekema D.J., Pfaller M.A., Schmitz F.J. and et al.: Survey of Infections Due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect. Dis*. 2001; 32(suppl 2): S114-32.
7. Weinstein Robert A. Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. *Emerging Infectious Disease* (2001) Vol.7, No.2:188-199.
8. Weinstein Robert A. Nosocomial Infection Update. *Emerging Infectious Disease*(1998) Vol. 4, No. 3:416-420.
24. Chambers Henry F. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerging Infectious Disease* (2001) Vol.7, No.2
4. Casewell MW. New threats to the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1995; 30 [Suppl]:465-471.
9. NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standards – Fifth Edition NCCLS document M7-A5. Wayne, Pennsylvania 2000
10. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standards- seventh Edition NCCLS document M2-A7, Vol. 20 No.1 Wayne, Pennsylvania 2000
11. Vincen JL. Microbial resistance: lessons from EPIC study. *European prevalence of infection. Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1): S3-8.
12. Boycojohn M. et al; Burns units as a source of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infections; *JAMA*; (1983) Vol. 249. No. 20
21. Rahman M, Sanderson PJ, Bentley AH, et al. Revised guidelines for control of MRSA in hospitals: finding the most useful point. *J Hosp Infect* 1999;42:71-72.