Archive of SID

بررسی مقایسه‌ای مقاومت استافیلوکوک های کوآگولازمثبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

دکتراکبر توکلی * دکتررحمتا...یزدانی * محمد بکائیان **

چکیده

به واسطه نقش استافیلوکوکوس اورئوس در بیماریهای چرکی و مقاومت این باکتری به بسیاری از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام که به روشهای مختلف به ویژه تولید آنزیم بتالاکتاماز صورت می‌گیرد، این تحقیق بر روی نمونه‌های مختلف بالینی به منظور جداکردن باکتری مذکور و سنجش تولید آنزیم بتالاکتاماز و همینطور تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتریها صورت گرفت. روش تحقیق از نوع تشخیصی - تجربی بوده و بر روی ۶۰۰ بیمار با استفاده از نمونه‌گیری تصادفی آسان صورت گرفت. نمونه‌های لازم از بیماران یا نمونه‌های ارسالی از بخش‌ها که مربوط به بیماران بود گرفته شده و پس از ثبت مشخصات مربوط به بیمار و نمونه درچک لیست، کارهای مربوط به کشت و رنگ‌آمیزی نمونه‌ها انجام می‌گرفت. محیط‌های کشت مورد استفاده بلادآگار و محیط انتخابی مانیتول سالت آگار بودند. بعد از ۴۸-۲۴ ساعت انکوباسیون پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، گونه استافیلوکوک با استفاده از آزمایشات بیوشیمیایی و تست کوآگولاز تعیین می‌شد. سنجش تولید یا عدم تولید بتالاکتاماز توسط روش‌های سریع اسیدومتری و یدومتری صورت می‌گرفت و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده، به روش استاندارد *Kirby bauer* صورت می‌گرفت. در این بررسی جمعا ۳۸ سویه استافیلوکوک کوآگولاز مثبت از ۶۰۰ نمونه مورد آزمایش جدا شده که ۶/۳ درصد کل نمونه‌ها را تشکیل می‌داد. نتیجه تست بتالاکتاماز به روش اسیدومتری در ۷۸/۹٪ موارد مثبت بود و نتیجه تست بتالاکتاماز به روش یدومتری نیز در ۷۳/۶٪ موارد مثبت بود. آنتی بیوگرام سویه‌های جدا شده نشان داد که همگی آنها به کاربنی‌سیلین، پنی سیلین، آمپی سیلین و آموکسی سیلین مقاومند و ۸۱/۶٪ باکتری‌ها به اگساسیلین، سفالکسین و سفازولین حساس بوده و ۷۸/۹٪ آنها به سفالوتین و ۷۶/۳٪ به سفتی‌زوکسیم و سفتریاکسون حساسند. نظر به ارزان بودن و سرعت بیشتر و سهولت اجرای روش سنجش آنزیم بتالاکتاماز به روش اسیدومتری، کاربرد این روش در آزمایشگاه های میکروب‌شناسی توصیه می‌گردد(مجلهٔ طبیب شرق، سال سوم، شماره ۱، ص ۱ تا ۷،بهار ۱۳۸۰).

کل‌واژه‌ها: استافیلوکوک اورئوس، مقاومت، بتالاکتام

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.[1] علیرغم اینکه سالها از کشف و کاربرد آنتی بیوتیک‌های ضد استافیلوکوکی می‌گذرد ولی هنوز عفونت‌های استافیلوکوکی ریشه‌کن نشده و جزو عفونت‌های مهم میکروبی می‌باشند که مشکلات زیادی را از نظر بالینی پدید آورده‌اند. یکی از گروههای مهم آنتی بیوتیکی که برای درمان عفونتهای استافیلوکوکی بکار رفته است بتالاکتام‌ها می‌باشند که خود شامل دو

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی

www.SID.

Archive of SID

خانواده مهم یعنی پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها هستند. بتالاکتام‌ها با جذب به رسپتورهای خاصی در سطح باکتری بنام *PBP* از تشکیل اتصالات متقاطع در دیواره باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند و سپس با فعال‌شدن آنزیم‌های اتولیتیک، موجبات تجزیه دیواره ومرگ باکتری فرآهم می‌آید.

استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت به روش‌های مختلفی در مقابل بتالاکتام‌ها مقاومت نشان می‌دهند که مهم‌ترین آنها عبارتند از:[۲]

۱- مقاومت حاصل از تولید آنزیم بتالاکتاماز: این آنزیم با شکستن حلقه بتالاکتام آنتی بیوتیک‌های بتالاکتامی، آنها را غیرفعال می‌کند. انواع مختلفی از این آنزیم وجود داشته و غالب آنها از نوع القایی *(Inducible)* هستند که ژن آنها توسط پلاسمید منتقل می‌شود.

۲- مقاومت طبیعی *(Intrinsic)* : این مقاومت مربوط به کاهش تمایل *PBP* نسبت به بتالاکتام‌ها می‌باشند. این نوع مقاومت موجب پایداری میکروب در مقابل تمام بتالاکتام‌ها می‌گردد.

۳- مقاومت حاصل از تحمل *(Tolerance)*: این مقاومت بعلت عدم توانایی بتالاکتام‌ها در فعال کردن آنزیمهای اتولیتیک می‌باشد.

در بین انواع این مکانیزمهای مقاومت، مقاومت ناشی از تولید بتالاکتامازها از اهمیت خاصی برخوردار بوده و بر طبق برآوردها حدود ۸۰-۷۰٪ استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت در خارج بیمارستان و بیش از ۹۰٪ استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت عامل عفونت‌های بیمارستانی، این آنزیم را تولید می‌کنند.[۲]

روش های مختلفی جهت سنجش تولید بتالاکتاماز وجود دارد که می‌توان آنهارا در چهار دسته قرار داد.[۳]

- روش های یودومتریک: که بر اساس استفاده از ید و تشکیل کمپلکس ید - نشاسته می‌باشند.

- روش های اسیدومتریک: که بر اساس کاهش *PH* و تغییر رنگ معرف‌های اسیدیته در حضور پنی‌سیلوئیک اسید استوارند.

- روش های سفالوسپورین: که بر اساس تشکیل سفالوسپورین کروموژن قرار دارند.

- روش های مهاری: که بر اساس قدرت رشد یک ارگانیزم بتالاکتاماز مثبت در منطقه توقف رشد ارگانیزم حساس به پنی‌سیلین در پلیت استوارند.

در بین این روش‌ها، دو روش یدومتری و اسیدومتری از مزایایی همچون سرعت انجام، سهولت اجراء، 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: کارآئی این سنجش در تهیه اطلاعات مفید و سریع در مورد مقاومت به بتالاکتامها قبل از انجام آنتی بیوگرام[۴]، وجود هماهنگی بالا بین تولید آنزیم و مقاومت به برخی از بتالاکتام‌ها[۵]، استفاده از این روش در تشخیص برخی باکتری‌ها که با روشهای معمول و وقت‌گیر تخمیر قندها قابل شناسایی نیستند[۶،۷]، کاربرد این روش در تشخیص آنتی بادی ضد ویروس ایدز[۸]، یکسان نبودن نتایج روشهای مختلف تعیین *MIC* برخی بتالاکتام‌ها[۹] و وجود مشکلاتی در تعیین حساسیت یا مقاومت به بتالاکتامهایی از قبیل آمپی سیلین.[۱۰]

شماری از شرکتهای تجارتی اقدام به تهیه کیت‌هایی جهت سنجش آنزیم بتالاکتاماز کرده‌اند که بر اساس روشهای مختلف سنجش آنزیم بنا شده و عموماً نتایج یکسان و قابل مقایسه‌ای می‌دهند[۵] گرچه که در برخی مطالعات نیز نتایج حاصله قدری متفاوت بوده‌اند.[۱۱]

از آنجا که اینگونه کیت‌ها در کشور ما استفاده نمی‌شوند و اصولا انجام تست بتالاکتاماز در مورد استافیلوکوکهای پاتوژن جزو برنامهٔ عادی کار آزمایشگاهی میکروب‌شناسی نمی‌باشد بنابراین اطلاعات چندانی نیز در مورد میزان 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 حاصله با الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های بتالاکتامی مشخص می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روشها

طی این تحقیق که از نوع تشخیصی - تجربی بود جمعا تعداد ۶۰۰ نمونه به روش نمونه‌گیری آسان از بین مراجعین به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انتخاب و مورد آزمایش قرارگرفت. مراجعین و یا بستری شدگان در بخش‌ها همگی توسط پزشک متخصص معاینه شده و سپس به آزمایشگاه معرفی می‌شدند. در آزمایشگاه پس از ثبت مشخصات مربوط به بیمار و نمونه، ابتدا رنگ‌آمیزی به روش گرم در مورد نمونه‌ها انجام می‌شد و سپس کشت با استفاده از بلادآگار و محیط انتخابی مانیتول سالت آگار صورت می‌گرفت. پس از ۴۸-۲۴ ساعت انکوباسیون در شرایط هوازی و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، از کلنی‌های مشکوک استافیلوکوکی مجددا رنگ‌آمیزی گرم بعمل آمده و تست کوآگولاز به دو روش *tube test* و *Slide test* در مورد آنها انجام می‌شد.[۱۲]

کلنی‌هایی که نتیجه تست کوآگولاز آنها مثبت بود از نظر تولید آنزیم بتالاکتاماز به دو روش اسیدومتری و یدومتری مورد آزمایش قرار می‌گرفتند.[۳] در روش اسیدومتری، از لوله‌های موئین حاوی محلول پنی‌سیلین G در آب مقطر استریل و فنل رد استفاده می‌شد که نوک این لوله‌ها روی پلیت حاوی کلنی‌های استافیلوکوک کوآگولاز مثبت کشیده شده و پس از بستن انتهای لوله‌ها (به کمک حرارت) آنها را در مدت ۱۵-۵ دقیقه در دمای اتاق نگهداری می‌کردیم که در صورت مثبت بودن، رنگ محلول از بنفش به رنگ زرد کم‌رنگ تغییر می‌یافت. در روش یدومتری نیز چند کلنی از باکتری مورد آزمایش را در ۰/۱ میلی لیتر محلول پنی‌سیلین G در بافر فسفات حل می‌کردیم و پس از یک ساعت انکوباسیون در دمای آزمایشگاه، ابتدا دو قطره محلول نشاسته به این سوسپانسیون اضافه می‌کردیم و پس از مخلوط کردن، ۱ قطره معرف ید بدان اضافه می‌کردیم. واکنش مثبت با بی‌رنگ شدن سریع سوسپانسیون مشخص می‌شد. جهت تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده، از روش *Disc diffusion* و روش استاندارد *Kirby - Bauer* استفاده می‌شد. پلیت‌های مورد استفاده در این روش به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌شدند. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در این روش عبارت بودند از: اگزاسیلین ($1\mu g$)، کاربنی‌سیلین ($100\mu g$)، سفالکسین ($30\mu g$) پنی سیلین ($10U$)، آمپی‌سیلین ($10\mu g$) سفالوتین ($30\mu g$)، سفتریاکسون ($30\mu g$)، سفتی‌زوکسیم ($30\mu g$)، سفازولین ($30\mu g$) و آموکسی سیلین ($25\mu g$).

یافته‌ها

از تعداد ۶۰۰ نمونه بررسی شده ۵۶ نمونه مربوط به خلط، ۲۵ نمونه مربوط به آبسه، 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. از این تعداد، جمعا ۳۸

جدول ۱- تعداد و درصد نمونه‌های مثبت از نظراستافیلوکوک به تفکیک محل ضایعه

نمونه	تعداد	درصد
زخم	۹	۲۳/۶
خلط	۷	۱۸/۴
آبسه	۶	۱۵/۷
گوش	۵	۱۳/۱
مایع‌مفصل	۴	۱۰/۵
خون	۴	۱۰/۵
چشم	۲	۵/۲
مایع‌مغزی‌نخاعی	۱	۲/۶
جمع	۳۸	۱۰۰

سویه استافیلوکوک کوآگولاز مثبت جدا شده که ۶/۳ درصد کل نمونه‌ها را تشکیل می‌داد. توزیع فراوانی نمونه‌های

www.SID.ir

Archive of SID

مثبت از نظر استافیلوکوک اورئوس در جدول شماره یک آمده است.

نتیجه تست بتالاکتاماز به روش اسیدومتری در ۳۰ مورد مثبت بود (۷۸/۹٪) و در روش یدومتری نیز در ۲۸ مورد مثبت گردید (۷۳/۶٪). نتایج تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های جدا شده برحسب نوع نمونه نشان داد که در همه نمونه‌ها مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های کاربنی سیلین، پنی‌سیلین، آمپی سیلین و آموکسی سیلین دیده می‌شود در حالی که نسبت به آنتی بیوتیک‌های اگزاسیلین، سفالکسین، سفالوتین، سفتی زوکسیم، 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 آبسه دیده می‌شود.

از نظر کلی ۸۱/۶٪ سویه‌ها به اگزاسیلین و سفازولین و ۷۸/۹٪ سویه‌ها به سفالوتین و ۷۶/۳٪ سویه‌ها به سفتی زوکسیم و سفتریاکسون حساس بودند درحالی که هیچ یک از سویه‌ها به کاربنی‌سیلین، پنی‌سیلین، آمپی سیلین و آموکسی‌سیلین حساس نبودند (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی نسبی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های استافیلوکوک جدا شده

آنتی‌بیوتیک	حساس ٪	نیمه‌حساس ٪	مقاوم ٪
اگزاسیلین	۸۱/۶	۰	۱۸/۴
سفالکسین	۸۱/۶	۵/۳	۱۳/۲
سفالوتین	۷۸/۹	۵/۳	۱۵/۸
سفتیزوکسیم	۷۶/۳	۵/۳	۱۸/۴
سفازولین	۸۱/۶	۱۰/۵	۷/۹
سفتریاکسون	۷۶/۳	۷/۹	۱۵/۸
کاربنی‌سیلین	۰	۰	۱۰۰
پنی‌سیلین	۰	۲/۶	۹۷/۴
آمپی‌سیلین	۰	۰	۱۰۰
آموکسی‌سیلین	۰	۰	۱۰۰

بحث

از تعداد ۶۰۰ نمونه بررسی شده، جمعا 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 میزان جداسازی به ترتیب مربوط به نمونه‌های زخم (۲۳/۶٪) و خلط (۱۸/۴٪) و کمترین میزان جداسازی مربوط به *CSF* (۲/۶٪) و چشم (۵/۲٪)بود (جدول ۱).

در بررسی‌های مختلف، آمارهای گوناگونی از نظر میزان جداسازی استافیلوکوک اورئوس از نمونه‌های بالینی ارائه گشته است که در این زمینه می‌توان به نتایج بررسی‌های *Saleao* و همکارانش در پرتغال، [۱۳] *Hsueh* و همکارانش در تایوان [۱۴] و خورشیدی مال احمدی در ایران[۱۵] اشاره کرد. در مورد علل این اختلاف آمار نظریات گوناگونی وجود دارد[۱۲] 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 غیربدنی می‌شود) و توانایی ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و حضور در محیط بیمارستان نام برد.

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 محققین در بررسی‌های خود در این زمینه به نتایج مشابهی رسیده‌اند.[۵] ولی در مطالعه نهائی و همکارانش [۱۱] روش اسیدومتری بعنوان روش دقیق‌تر سنجش بتالاکتاماز گزارش شده که با توجه به آمار ارائه شده در مطالعه مزبور، به نظر نمی‌رسد اختلاف گزارش شده در میزان جداسازی توسط این دو روش از لحاظ آماری معنی‌دار بوده باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

مقایسه هزینه و زمان صرف شده جهت روش‌های اسیدومتری و یدومتری مشخص کرد که روش اسیدومتری با متوسط هزینه ۶۵ ریال به ازای هر آزمایش و متوسط زمانی ۱۵-۵ دقیقه، نسبت به روش یدومتری با متوسط هزینه ۷۸ ریال به ازای هر آزمایش و متوسط زمانی یک ساعت ارجحیت دارد. در بررسی‌های دیگر نیز یک مرحله‌ای بودن تست اسیدومتری را از مزایای این روش در مقایسه با روش یدومتری دانسته‌اند. (۱۳)

برآوردهای مختلف بیانگر آن است که ۸۰-۷۰ درصد استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت در خارج بیمارستان و بیش از ۹۰٪ استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت عامل عفونت‌های بیمارستانی، آنزیم بتالاکتاماز را تولید می‌کنند. (۲) نتایج مطالعه حاضر نیز بخوبی با این یافته‌ها 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 آنتی بیوتیکی 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. آنتی بیوتیک‌های مذکور جزو آنتی بیوتیک‌های حساس به بتالاکتاماز طبقه‌بندی می‌شوند و بنابراین، بروز مقاومت نسبت به آنها با توجه به میزان بالای بتالاکتاماز تولیدی در استافیلوکوک های مورد آزمایش، قابل پیش بینی بود. در مواردی نیز که با وجود عدم تولید بتالاکتاماز، مقاومت به این آنتی بیوتیک ها دیده می‌شود می‌توان این امر را به وجود مکانیزم‌های دیگر مقاومت به بتالاکتامها نسبت داد. (۲،۱۱)

کمترین مقاومت استافیلوکوک های جدا شده، به ترتیب در مقابل سفازولین، سفالکسین، سفالوتین و بعد از آن در سفتریاکسون و اگزاسیلین دیده می‌شود. این امر را می‌توان تا حدود زیادی ناشی از مقاومت این آنتی‌بیوتیک‌ها در مقابل بتالاکتاماز تولیدی دانست.

شیوع استافیلوکوک های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) امروزه‌در تمام کشورها شدیداً مورد توجه قرار گرفته و آمارهای مربوطه در این زمینه بسیار متفاوت است. (۱۳،۱۴،۱۶) از آنجا که برای تشخیص این استافیلوکوک ها استفاده از دیسک‌های اگزاسیلین بجای متی سیلین مجاز شناخته شده (۱۲،۱۶) بنابراین، یافته‌های ما در مورد میزان مقاومت به اگزاسیلین (۱۸/۴٪) قابل تعمیم به متی‌سیلین نیز می‌باشد و این میزان مقاومت در مقایسه با آمار بسیار بالای برخی کشورها قابل اغماض بوده و از این نظر دلگرم کننده می‌باشد.

در پایان با توجه به میزان بالای بروز مقاومت به کاربنی سیلین، پنی‌سیلین، آمپی سیلین و آموکسی سیلین 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. از طرف دیگر، با توجه به ارزانتر بودن و سرعت بیشتر و سهولت اجرای روش سنجش آنزیم بتالاکتاماز به روش اسیدومتری، کاربرد این روش در آزمایشگاههای میکروب‌شناسی توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری

در پایان لازم است مراتب قدردانی و تشکر خود را از مساعدتهای معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین کارشناسان محترم پژوهشی که در تصویب و اجرای این طرح ما را یاری کردند بجا آوریم. همچنین از زحمات جناب آقای دکتر تذهیبی به جهت قبول مشاوره آماری طرح و نیز از زحمات آقای رادی کارشناس ارشد آزمایشگاه میکروب‌شناسی بیمارستان الزهرا(س) به جهت همکاری صمیمانه ایشان در اجرای این طرح کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

References منابع

1-Willett HP. Staphylococcus. In: Zinsser microbiology . Twentieth ed. Appleton and Lange; 1992.P. 401-17

2-Waldvogel FA. Staphylococcus aureus. In: Mandel GL, Douglas G,Bennet J, editors. Principles and practice of infectious diseases.Third ed. Churchill Livingstone; 1990.P. 1489- 1515.

3-Sonnenwirth AC,Jarett L.Gradwoh's clinical laboratory methods and diagnosis. Eighth ed. Mosby Co.;1980.P. 1959-60

4-Petreska DA. Rapid penicillinase paper strip test for the detection of betalactamase. Srp Arh Celok Lek 1989; 117:39-46.[Abstract]

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;16:57-9.

6-Sanchez Pescador R, Stempien MS. Rapid chemiluminescent nucleic acid assays for detection of TEM-1 betalactamase mediated penicillin resistance in neisseria gonorrhoeae and other bacteriae. J Clin Microbiol 1988;26:1934-8

7-Janda WM, Zigler KL. API Quad FERM+ with rapid DNase for identification of neisseria spp and Branhamella catarrhalis. J Clin Microbiol 1987;25: 203-6.

8-Vengeror Parfanovich MI. Determination of antibodies to the AIDS virus and viral antigen by an immunoenzyme method using peroxidase and betalactamase. Vopr Virusol 1987 ; 32:551-4.[Abstract]

9-Young H, Hood A.Penicillin susceptibility testing of penicllinase producing neisseria gonorrhoeae by the E test: A need for caution. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 585-8.

10-Fung CP, Jang TN. Antimicrobial susceptibility and beta lactamase production of Moraxella catarrhalis isolates in Taiwan.J Formos Med Assoc 1995;94:548-54.[Abstract]

۱۱- نهائی محمد رضا، جلالی علی، نیکوش سولماز. بررسی دو روش سریع برای تشخیص تولید آنزیم بتالاکتاماز در آنتروباکتریاسه‌های مقاوم به آمپی سیلین و رابطه آن باMIC. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، سال ۲۲، شماره ۵.

12-Baron J, Finegold S. Diagnostic microbiology. Eighth ed. Mosby Co.; 1990.P.323-32.

13-Saleao R, et al. 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? J Clinic Microbiol 1999;37:1913-20.

14-Hsueh P, et al. Dissemination of two methicillin-resistant staphylococcus aureus clones exhibiting negative staphylase reaction in intensive care units.J Clin Microbiol 1999; 37: 504-9.

۱۵- خورشیدی مال احمدی، منوچهر. جداسازی و تشخیص استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و بررسی میزان شیوع عفونت‌های ناشی از آن در بیماران بستری و کادر پرستاری بیمارستان امین اصفهان. پایان نامه تحصیلی دانشگاه علوم

www.SID.ir

Archive of SID

پزشکی اصفهان، سال ۱۳۷۲.

16-Troillet N, Carmeli Y, Samore M. Carriage of methicillin resistant staphylococcus aureus at hospital admission. Infection control and hospital epidemiology 1998;19:181-5 .

www.SID.ir