

فراوانی مقاومت دارویی در ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیمارستان های امام رضا (ع) و شهداء تبریز در طی سال های ۱۳۹۰-۱۳۹۲

علی راموز^۱، مهدیه حسینی^{۱*}، پرویز صالح^۲

۱ - دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی و دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲ - دانشیار بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

*نشانی برای مکاتبه: تبریز / خیابان گلگشت / جنب بیمارستان امام رضا / دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۰۹۸۹۳۵۲۵۴۲۸۰۹، نمابر ۰۰۴۱۳۴۴۱۳۸۹۵،
mahdiehosseini1991@gmail.com

پذیرش برای چاپ: اردیبهشت نود و پنج

دریافت مقاله: اسفند نود و چهار

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت ضد میکروبی مقاومت یک میکروارگانیزم به داروی ضد میکروبی است که آن ارگانیزم در اصل نسبت به داروی مورد نظر، حساس بوده است. اخیراً حدوداً ۷۰٪ باکتری های عامل عفونت در بیمارستان ها، حداقل به یکی از داروهای معمول مورد استفاده مقاوم هستند. در این مطالعه به بررسی مقاومت دارویی استافیلوکوکوس اورئوس در ایزوله های بالینی جدا شده در طول سه سال می پردازیم.

روش کار: در طول سه سال، تمام نمونه های مشکوک به عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس جمع آوری شد و سپس تعدادی از ایزوله ها بصورت تصادفی وارد پروتکل مطالعه شدند. بعد از شناسایی قطعی آنها، با روش دیسک آگار دیفیوژن، مقاومت ضد میکروبی داروهای مورد مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و جهت غربالگری ایزوله های مقاوم به متی سیلین (MRSA) از روش Oxacillin screening و مقاومت نسبت به اگزاسیلین با روش دیسک آگار دیفیوژن استفاده شد.

یافته ها: نتایج آنتی بیوگرام در طول سه سال برای داروهای مورد استفاده در بخش از جمله سفازولین و کلینیدامایسین به ترتیب، ۱۰٪، ۲۱/۳٪، ۶/۶٪ و سفتریاکسون ۱۶/۷٪، ۲۷/۹٪ و ۸/۲٪ گزارش شد. بطور کلی مقاومت بین ۲۰٪ الی ۳۰٪ در طول سه سال حاصل شد.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه موتانت هایی با مقاومت دارویی تغییر یافته پدیدار شده اند؛ وظیفه هر واحد بالینی و آموزشی داشتن برنامه مداوم کنترل جهت بهینه کردن تمام ابزارهای کنترلی است. تفاوت فاحش در نتایج دو نوع آزمایش مشاهده شده، نشان دهنده لزوم اقدامات موثر جهت بهبود روش های تولید در مراکز تهیه کننده دیسک ها است.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت آنتی بیوتیکی، اگزاسیلین، دیسک آگار دیفیوژن

مقدمه

در حال حاضر به جز درصد کمی از سوبه های استافیلوکوکوس اورئوس، اغلب آنها بتالاکتاماز تولید نموده و نسبت به پنی سیلین ها مقاوم می باشند. این مقاومت می تواند به صورت انتقال از طریق کروموزوم و یا پلاسمیدها انجام شود. مقاومت به متی سیلین نشان دهنده مقاومت به تمامی پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز و سفالوسپورین ها می باشد (۴، ۵). عفونت های ناشی از سوش های مقاوم به پنی سیلین در ابتدا محدود به بیماران بستری بودند و پس از افزایش شیوع آنها در حال حاضر در جامعه نیز شناسایی شده اند (۶).

این باکتری دارای ژن های کد کننده فاکتورهای ویروالانس متعدد است که بر روی کروموزوم یا ژن های متحرک قرار گرفته اند. بیماری زایی استافیلوکوکوس اورئوس مرحله به مرحله ایجاد می شود که در هر مرحله یک یا چند فاکتور ویروالانس اختصاصی نقش ایفا

استافیلوکوکوس اورئوس به دلیل قدرت بیماری زایی بالقوه و مقاومت روزافزون در برابر داروهای ضدباکتریایی به یکی از مشکلات بهداشتی مهم در جهان تبدیل شده است. این ارگانیزم که بخشی از فلور طبیعی در انسان نیز هست، در طول دهه های گذشته به یکی از مهم ترین پاتوژن های انسانی تبدیل شده است و سرده عفونت های اکتسابی از جامعه و بیمارستان محسوب می شود (۱).

این باکتری یکی از چهار عامل مهم عفونت های بیمارستانی است و می تواند موجب بروز عفونت هایی هم چون عفونت های پس از عمل و عفونت های مرتبط با کاتتر شود (۲). هم چنین این پاتوژن می تواند موجب بروز بازه وسیعی از علائم و مشکلات بالینی شامل سیتیسمی، پنومونی، عفونت های زخم، آرتريت عفونی، استئومیلیت و سندرم شوک به دنبال اعمال جراحی و حتی مرگ شود (۲، ۳).

استفاده شد. به محیط مذکور که به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۲۱ درجه سانتی گراد و فشار ۱۵ پوند اتوکلاو شده بود، به نسبت ۱۵ درصد گلسیرول استریل افزوده شد و محیط حاصله به میزان ۲-۱ میلی لیتر در ظرف های شیشه ای کوچک استریل شد، سپس چند کلنی خالص از روی محیط جامد برداشته و در شرایط استریل به محیط مذکور تلقیح شد و شیشه های حاوی سوسپانسیون باکتری در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

جهت تعیین الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های استافیلوکوکوس جدا شده، از روش استاندارد کربی بوئر استفاده شد. با در نظر گرفتن درمان های حاضر برای استافیلوکوکوس، در این مطالعه از آنتی بیوتیک های کلیندامایسین، سفازولین، آگزاسیلین، سفتریاکسون، سفوکسیتین و محیط مولر هینتون آگار برای بررسی تعیین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک ها استفاده شد. ابتدا، برای تمامی سویه های جمع آوری شده سوسپانسیون میکروبی تهیه شد و سپس به وسیله ی یک سوآپ استریل کشت بر روی محیط مولر هینتون آگار انجام گرفته و بعد از آن، دیسک های آنتی بیوتیک به وسیله پنس استریل روی آن کاشته شد. پلیت ها در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴-۱۸ ساعت انکوبه گردید. قطر هاله های رشد با خط کش اندازه گیری و تفسیر آن با توجه به جدول CSLI انجام شد. کنترل کیفی دیسک ها نیز با استفاده از ایزوله ATCC 25923 انجام گرفت. با کمک جدول استاندارد موجود نتایج به صورت حساسیت (S)، مقاوم (R) و بینابینی (I) گزارش شدند. رشد حتی یک کلنی به عنوان نتیجه مثبت بوده و نشان دهنده مقاومت باکتری است. در این تست برای تمامی غلظت ها از استافیلوکوکوس اورئوس ATCC 29213 به عنوان کنترل منفی و سویه ATCC 33591 به عنوان کنترل مثبت استفاده شد (۱۴) و نمونه هایی که در محیط حاوی $6 \mu\text{g/ml}$ آنتی بیوتیک رشد یافته بودند جهت تایید دو بار تکرار شد.

یافته ها

در طول سه سال از مجموع ۱۸۲ ایزوله، ۵۶ ایزوله (۳۰/۸٪) از بیماران مونث و ۱۲۶ ایزوله (۶۹/۲٪) از بیماران مذکر جدا بود. در سال ۱۳۹۰، ۷۷٪ از مردان ۲۳٪ از زنان، در سال ۱۳۹۱؛ ۶۹٪ از مردان ۳۱٪ از زنان و در سال ۱۳۹۲؛ ۶۲٪ از مردان و ۳۸٪ از زنان آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس بودند.

در هر سه سال بیشترین میزان حساسیت به کلیندامایسین (۱۵۸ مورد، ۸۶/۸٪) و کمترین میزان حساسیت به سفوکسیتین (۳۳ مورد، ۱۸/۱٪) وجود داشت (نمودارهای ۱ تا ۳).

می کنند. امروزه به رغم درمان های مناسب، عفونت های شدید مرتبط با این باکتری و به خصوص نوع دارای مقاومت چندگانه موجب میزان بالای مرگ و میر می شوند (۷).

یکی از علل مهم موفقیت این ارگانیسم در ایجاد بیماری، تنوع بروز آن در مکان ها و دوره های زمانی مختلف است که خود را همراه با الگوی های مختلف مقاومت به آنتی بیوتیک ها در مناطق و کشورهای مختلف نشان می دهد. با وجود اینکه عفونت های ناشی از این پاتوژن انسانی می توانند همه جمعیت را تحت تاثیر قرار دهند ولی این عفونت ها در افراد مسن، کودکان و بیماران دچار نقص ایمنی بسیار شدیدتر و خطرناک تر هستند (۸).

استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین (MRSA) از میکروب های شایع بیمارستانی است که در طی چند دهه گذشته میزان شیوع آنها در سراسر جهان رو به افزایش است (۱۳-۹).

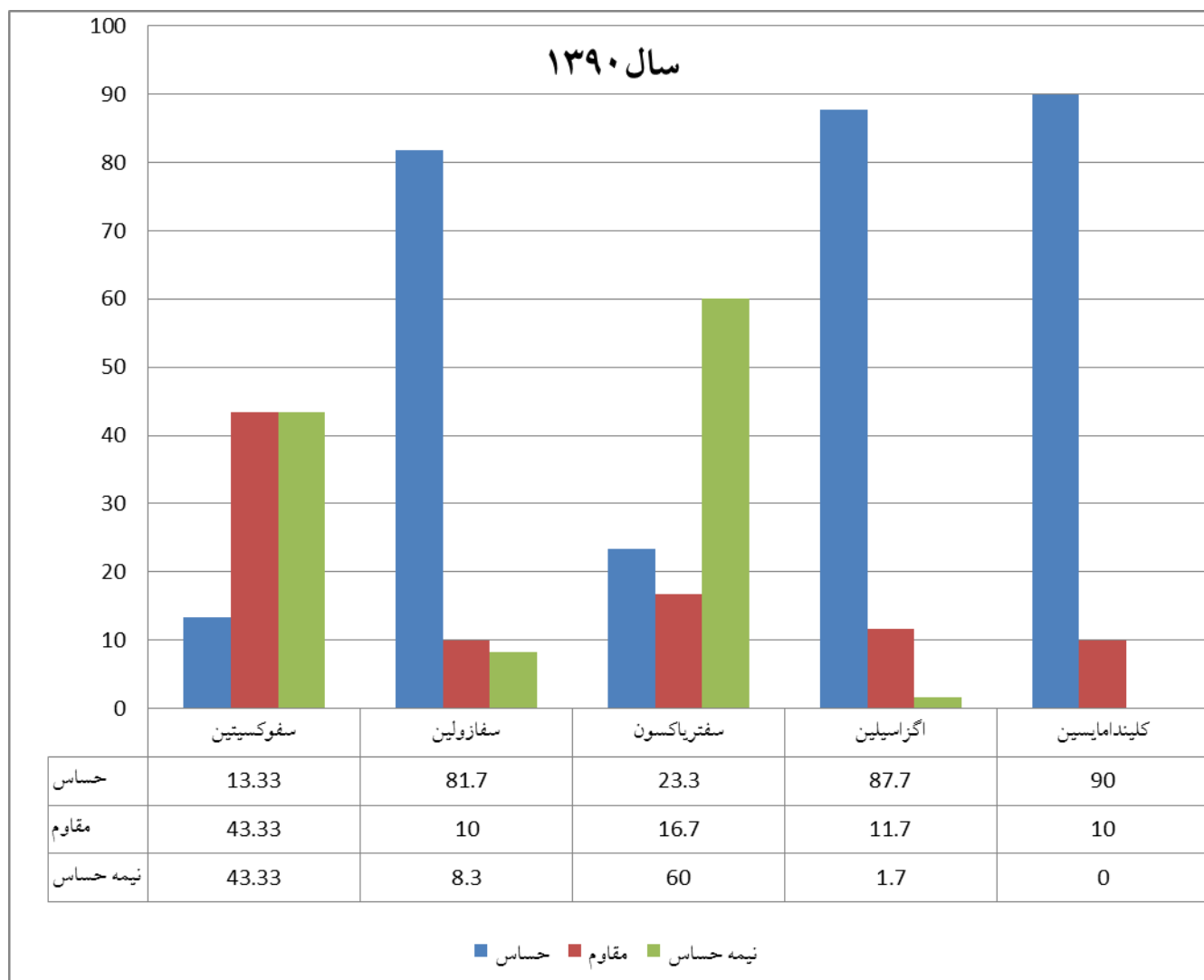
با توجه به شیوع روزافزون عفونت های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس های مقاوم به درمان های آنتی بیوتیکی، توجه بیشتر به شناسایی آنها و تعیین حساسیت و مقاومت آنها پیش از انجام درمان دارویی لازم است. با توجه به اهمیت کنترل عفونت در مراکز جراحی و عمومی، این مطالعه مقاومت دارویی ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس را از نمونه های به دست آمده از این مراکز بررسی می کند.

روش کار

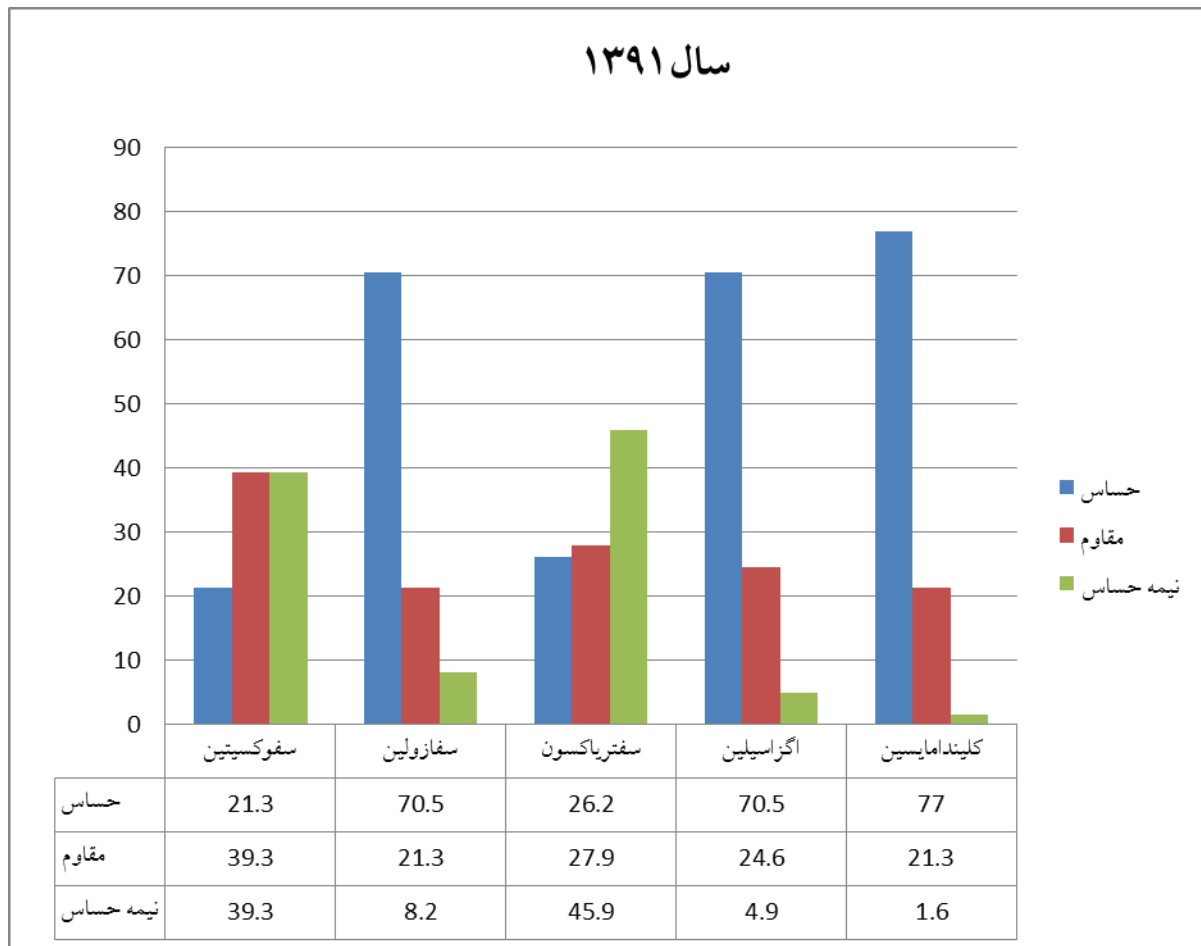
در این مطالعه در طول مدت ۳ سال نمونه های بالینی زخم های جراحی شده در نواحی مختلف بدن، زخم های تصادفات و کشت های خون که از بخش های مختلف بیمارستانی به آزمایشگاه میکروب شناسی ارسال شده بودند جمع آوری شدند. ابتدا در آزمایشگاه نمونه های فوق روی محیط آگار خون دار، مانیتول سالت آگار تحت کشت میکروبی قرار گرفتند و سپس سویه هایی که مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس بودند به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی تبریز در محیط ترانسپورت استوآرت انتقال داده شده و نمونه ها در محیط بلاد آگار کشت داده شده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند و سپس جهت اطمینان از خلوص کلنی های باکتریایی از محیط کشت مانیتول سالت آگار استفاده شده و کلنی های خالص سازی شده برای آزمایشات بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد در فریزر نگهداری شدند.

برای شناسایی گونه های استافیلوکوکوس ها و جدا کردن استافیلوکوکوس اورئوس از سایر باکتری ها از رنگ آمیزی گرم و تست های کاتالاز، کوآگولاز، کشت روی محیط ژلوز خون دار ، DNase و تخمیر قند مانیتول استفاده شد.

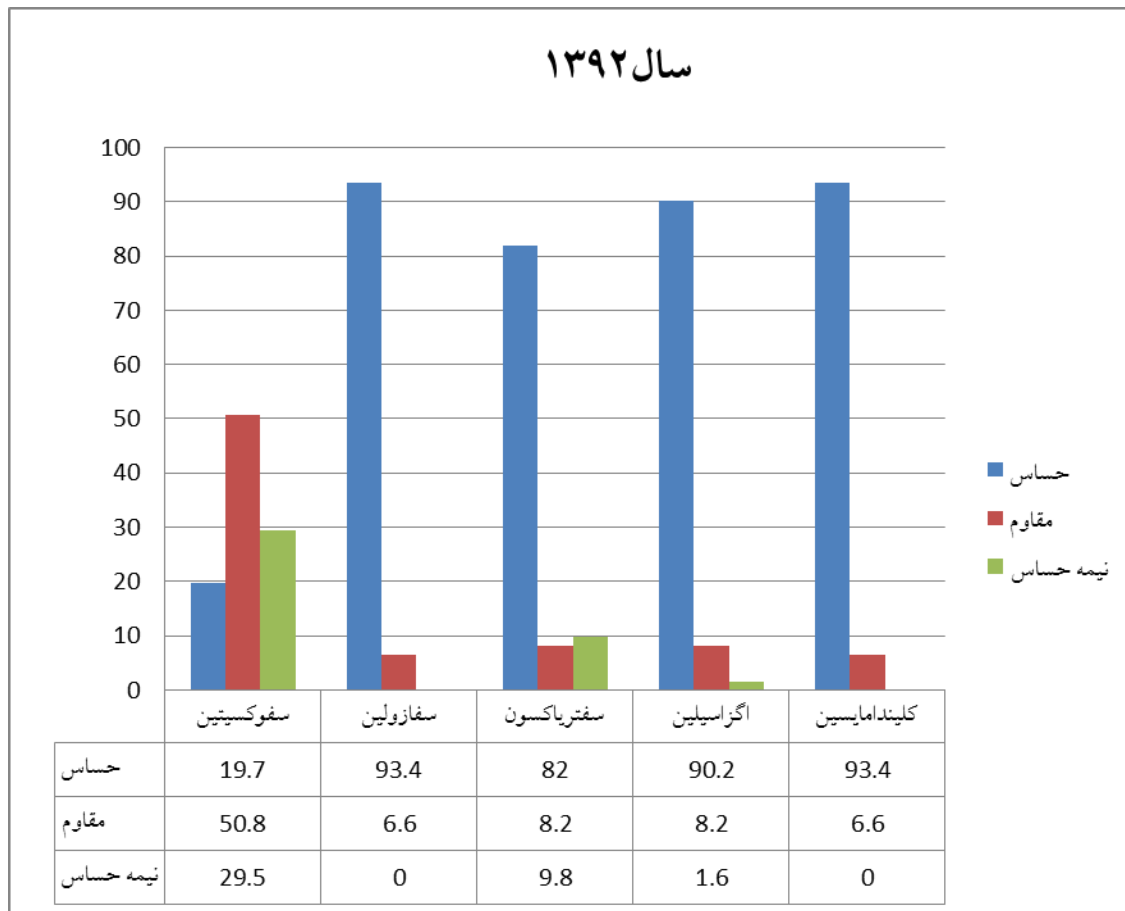
جهت نگهداری ایزوله های استافیلوکوکوس جمع آوری شده و استفاده از آنها در طول مطالعه از محیط نگهدارنده Trypticase Soy Broth



نمودار ۱: فراوانی حساسیت و مقاومت ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در سال ۱۳۹۰



نمودار ۲: فراوانی حساسیت و مقاومت ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در سال ۱۳۹۱



نمودار ۳: فراوانی حساسیت و مقاومت ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در سال ۱۳۹۲

نتایج آزمایش آنتی بیوگرام در طول سه سال مورد آنتی بیوتیک سفتریاکسون (جدول ۱) مشاهده شد ($P < 0.05$). نظر گرفته شد. این اختلاف در مورد اگزاسیلین بارز بود ولی معنی دار نبود (نمودارهای ۱ تا ۳). در هیچ یک از موارد اختلاف بین دو جنس از نظر آماری معنی دار نبود و تنها در رابطه با مقاومت به سفوکسیتین اختلاف موجود بارز بود. (جدول ۲)

در مجموع ۱۸۲ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در طول ۳ سال تعداد ۴۸ مورد از ایزوله ها (۲۶,۴٪) نسبت به اگزاسیلین در این روش مقاوم بودند. در سال ۱۳۹۰ از ۶۰ ایزوله ۱۸ مورد (۳۰٪)، در سال ۱۳۹۱ از ۶۲ ایزوله ۱۸ مورد (۲۹,۵٪) و از ۶۰ ایزوله سال ۱۳۹۲؛ ۱۲ مورد (۲۰٪) مقاوم به اگزاسیلین گزارش شد. در نمودار شماره ۲ میزان مقاومت نسبت به اگزاسیلین را در روش دیسک آگار دفیوژن و غربالگری با اگزاسیلین ۶ میکروگرم در میلی لیتر مقایسه می شود.

جدول ۱: مقایسه میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های تحت آزمایش در سال های ۱۳۹۰، ۱۳۹۱، ۱۳۹۲

| میزان مقاومت | سال | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| | ۱۳۹۰ | ۱۳۹۱ | ۱۳۹۲ |
| سفازولین | ٪۱۰ | ٪۲۱/۳ | ٪۶/۶ |
| سفوکسیتین | ٪۴۳/۳ | ٪۳۹/۳ | ٪۵۰/۸ |
| اگزاسیلین | ٪۱۱/۷ | ٪۲۴/۶ | ٪۸/۲ |
| سفتریاکسون | ٪۱۶/۷ | ٪۲۷/۹ | ٪۸/۲ |
| کلیندامایسین | ٪۱۰ | ٪۲۱/۳ | ٪۶/۶ |

جدول ۲: مقایسه میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های مورد مطالعه بر اساس جنس

| P مقدار | جنسیت | | میزان مقاومت |
|---------|-------|-------|--------------|
| | مونث | مذکر | |
| ۰/۷۴ | ٪۱۲/۵ | ٪۱۲/۷ | سفازولین |
| ۰/۰۸ | ٪۵۵/۴ | ٪۳۹/۷ | سفو کسیتین |
| ۰/۱۶۶ | ٪۱۷/۹ | ٪۱۳/۵ | اگزا سیلین |
| ۰/۱۵ | ٪۱۹/۶ | ٪۱۶/۷ | سفتریاکسون |
| ۰/۳۲ | ٪۱۲/۵ | ٪۱۲/۷ | کلیندامایسین |

بحث

حدود ۶۰ ایزوله از نمونه های هر سال) از نظر مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شدند و جهت تعیین مقاومت نسبت به متی سیلین، دو روش دیسک آگار دیفیوژن با استفاده از دیسک های اگزا سیلین و سفوکسیتین و روش غربالگری با اگزا سیلین با غلظت ۶ میکروگرم در میلی لیتر بکار گرفته شد. از مجموع این موارد ۵۶ ایزوله (۳۰/۸٪) از بیماران مونث و ۱۲۶ ایزوله (۶۹/۲٪) از بیماران مذکر جدا شده بود. در بررسی Saffari و همکاران (۶۷) ۴۰٪ بیماران مذکر بودند. همچنین در بررسی Rega و همکاران (۱۶) نیز ۵۴٪ بیماران مذکر بوده اند. با نگاهی عمیق تر متوجه می شویم که در بررسی های انجام گرفته بیمارستانی در بخش های جراحی نسبت جنسی با غلبه جنس مذکر همراه است (۱۷). هر چند در مطالعه ما سیر بروز عفونت در طی سالهای بررسی از نظر فراوانی جنسی با افزایشی در جنس مونث همراه بوده است (از ۲۳/۳٪ در سال ۱۳۹۰ به ۳۷/۷٪ در سال ۱۳۹۲ رسیده است).

نتایج بدست آمده از آزمایش آنتی بیوگرام نشان دادند که بیشترین میزان حساسیت به کلیندامایسین (۱۵۸ مورد) (۸۶/۸٪) و کمترین میزان حساسیت به سفوکسیتین (۶ مورد) (۱۸/۱٪) وجود دارد. میزان مقاومت به آنتی بیوتیک ها عبارت بود از مقاومت به سفوکسیتین (۴۴/۵٪)، سفازولین (۱۲/۶٪)، اگزا سیلین (۱۴/۸٪)، سفتریاکسون (۱۷/۶٪) و کلیندامایسین (۱۲/۶٪).

از نظر علم پزشکی تنها جنس مهم فامیل میکروکوکاسیه، استافیلوکوکوس است. این باکتری ها مسئول بیش از ۸۰ درصد عفونت های چرکی هستند. استافیلوکوک ها یک گروه متنوع از باکتری هایی هستند که باعث یکسری بیماری ها اعم از عفونت جزئی پوست تا باکتری می که تهدید کننده زندگی است می شوند. استافیلوکوکوس اورئوس یک پاتوژن فرصت طلب و خطرناک از نظر بالینی است که یک علت مهم در بروز عفونت های اکتسابی از جامعه و عفونت های بیمارستانی است و گزارشات روزافزونی از سراسر جهان در رابطه با عفونت با این باکتری وجود دارد (۱). استافیلوکوکوس اورئوس یکی از چهار عامل مهم عفونت های بیمارستانی می باشد و می تواند در مجاری تنفسی کلونیزه شده و سبب فیبروز کیستیک شود و یکی از مهم ترین عوامل عفونت کسب شده از اجتماع است که می تواند عامل عفونت های مهمی هم چون باکتری می، اندوکاردیت، استئومیلیت، سندرم شوک توکسیک و عفونت های پوستی باشد (۲، ۳). از طرفی تصور می شود که عفونت با ارگانیسیم های مقاوم به آنتی بیوتیک منجر به بروز عوارض و میزان مرگ و میر بیشتری نسبت به عفونت های ناشی از ارگانیسیم های حساس به آنتی بیوتیک های مختلف می شود (۱۵). در این بررسی تعداد ۱۸۲ نمونه بالینی از بیماران بستری در بیمارستان شهداء تبریز در بازه زمانی سال های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۲ (

اثرگذاری هستند که نباید از نقش آنها در بروز مقاومت دارویی در یک منطقه چشم پوشی کرد. از طرفی در بیشتر مواقع در کشورهای در حال توسعه دسترسی به داروهای مختلف راحت بوده و در عین حال سابقه پزشکی مشخصی از داروهای مصرفی بیماران وجود ندارد. کما اینکه علی رغم در نظر داشتن این موضوع و علاقه محققین جهت بررسی این مساله، امکان بررسی این موضوع در این مطالعه وجود نداشت.

در نهایت باید اشاره کرد که در مقایسه بین دو جنس، علی رغم تغییرات نسبت جنسی در طی سه سال بررسی، هیچ اختلاف معنی داری در بروز مقاومت دارویی دیده نشد. نکته قابل توجه کاهش مقاومت به سفتریاکسون و روند نوسان دار مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین در این سه سال بوده است که البته نتایج این مطالعه قابل تعمیم به سیر بالینی این داروها و یا نتایج محتمل در سایر مراکز درمانی شهر تبریز نداشته و برای تایید این رویه تغییرات مطالعه مشابهی با بررسی سال های متوالی بیشتری لازم است.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در این بررسی نشان دادند که بیشترین میزان حساسیت به کلیندامایسین (۱۵۸ مورد) (۸۶/۸٪) و کمترین میزان حساسیت به سفوکسیتین (۳۳ مورد) (۱۸/۱٪) وجود دارد. همچنین در مجموع ۳ سال تعداد ۴۸ مورد از ایزوله ها (۲۶/۴٪) نسبت به اگزاسیلین حساس بودند. بین دو جنس هیچ تفاوت آماری معنی داری در بروز مقاومت دارویی دیده نشد. مقاومت به سفتریاکسون در این مدت کاهش یافته بود و روند مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین در این سه سال نوسان دار بود.

در مقایسه دو روش شناسایی برای مقاومت نسبت به متی سیلین یعنی روش دیسک آگار دیفیوژن و روش غربالگری با اگزاسیلین، روش دوم دقت عمل بیشتری را نشان داد و مقایسه نتایج مقاومت در داروهای مورد استفاده در بالین مثل سفتریاکسون، سفازولین و کلیندامایسین در طول سال های مختلف، خوشبختانه نشاندهنده کنترل مناسب دارویی میباشد زیرا اختلاف معنی داری در بین سالهای مختلف دیده نشد.

در مطالعات مختلف نتایج بسیار متنوعی به دست آمده است. در بررسی Akindale و همکاران (۱۸) کمترین مقاومت نسبت به سفتریاکسون (۱۶٪) و بیشترین مقاومت نسبت به آمپی سیلین (۹۰٪) وجود داشته است. مقاومت به تتراسایکلین در این بررسی ۷۱٪ بوده است (در مقابل ۳۶/۳٪ در بررسی ما). همچنین در مطالعه Saffari و همکاران (۱۹) میزان مقاومت عبارت بود از اگزاسیلین (۶۲٪ مقاومت)، سفوکسیتین (۶۲٪ مقاومت)، سفتریاکسون (۵۶/۷٪ مقاومت، ۲۶/۷٪ حدواسط و ۱۶/۷٪ حساسیت)، سیپروفلوکساسین (۴۰٪ مقاومت، ۵/۳٪ حدواسط، ۵۴/۷٪ حساسیت) که میزان مقاومت در این بررسی از میزان مقاومت به داروهای مشابه در بررسی ما بسیار بیشتر است. این مطالعه از نظر زمانی فاصله زیادی با بررسی ما ندارد. در این بررسی اشاره ای به بخشی که نمونه ها از آن به دست آمده اند و یا نوع نمونه نشده است تا بتوان علت این اختلاف را به طور کامل بررسی کرد. شاید آنچه تفاوت در الگوی زمانی و مکانی مقاومت آنتی بیوتیکی نامیده می شود مسبب این اختلاف باشد.

مشابه نتایج ما Rega و همکاران (۱۶) میزان حساسیت سفازولین را ۷۰٪ و حساسیت به سیپروفلوکساسین را ۹۵٪ و حساسیت به کلیندامایسین را ۸۹/۵٪ گزارش کردند. از جمله محدودیت های مطالعه ما بررسی مقاومت به پنی سیلین است که در بیشتر مطالعات ضمن بررسی از آن به عنوان مقاوم ترین و یا یکی از مقاوم ترین داروها یاد شده است (۱۷، ۲۰، ۲۱).

در مطالعه مذکور سایر داروها که مقاومت دارویی نسبت به آنها ارزیابی شده بود عبارت بودند از اگزاسیلین (۶۰٪)، داکسی سایکلین (۳۸٪)، متی سیلین (۲۲٪)، سفازولین (۲۲٪)، کوتریموکسازول (۲۱٪) و سیپروفلوکساسین (۱۱٪). همانطور که مشاهده می کنید میزان مقاومت به داروهای مشترک بررسی شده در دو مطالعه تا حدود زیادی شباهت دارد. همچون بررسی منیری و همکاران (۱۷)، Syed و همکاران (۲۰) نیز بیشترین میزان مقاومت را نسبت به پنی سیلین (۹۵٪) گزارش کردند.

همانطور که اشاره شد علاوه بر مکان و زمان بررسی، الگوی مصرف آنتی بیوتیک و مصرف آنتی بیوتیک قبلی و میزان در دسترس بودن آنتی بیوتیک های مختلف از جمله عوامل

REFERENCES

1. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(8):520-32.
2. Guillemot D, Bonacorsi S, Blanchard JS, Weber P, Simon S, Guesnon B, et al. Amoxicillin-clavulanate therapy increases childhood nasal colonization by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus strains producing high levels of penicillinase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(12):4618-23.
3. Jarvis WR, Schlosser J, Chinn RY, Tweeten S, Jackson M. National prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in inpatients at US health care facilities, 2006. *American journal of infection control*. 2007;35(10):631-7.
4. Orrett FA, Land M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevalence: current susceptibility patterns in Trinidad. *BMC infectious diseases*. 2006;6(1):83.
5. Nimmo G, Coombs G, Pearson J, O'Brien F, Christiansen K, Turnidge J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Australian community: an evolving epidemic. *Medical Journal of Australia*. 2006;184(8):384-8.
6. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin. *Experimental Biology and Medicine*. 1942;51(3):386-9.
7. Peck KR, Baek JY, Song J-H, Ko KS. Comparison of genotypes and enterotoxin genes between Staphylococcus aureus isolates from blood and nasal colonizers in a Korean hospital. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(4):585-91.
8. Shittu AO, Lin J. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of Staphylococcus aureus in KwaZulu-Natal province, South Africa. *BMC Infectious diseases*. 2006;6(1):125.
9. Qureshi A, Rafi S, Quresh S, Ali A. The current susceptibility patterns of methicillin resistant Staphylococcus aureus to conventional anti-staphylococcus antimicrobials at Rawalpindi. 2004.
10. Assadullah S, Kakru D, Thoker M, Bhat F, Hussain N, Shah A. Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA. *Indian journal of medical microbiology*. 2003;21(3):196.
11. Betty A, Daniel F, Alice S. Staphylococcus, Micrococcus and similar organisms. *Baily and Scott's Diagnostic Microbiology*. 2002;11:284.
12. Standards NCfCL. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standards: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2006.
13. Sachdev D, Amladi S, Natraj G, Baveja S, Kharkar V, Mahajan S, et al. An outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in dermatology indoor patients. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2003;69(6):377.
14. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(12):3926-34.
15. Cutler R, Wilson P. Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *British journal of biomedical science*. 2004;61(2):71-4.
16. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(9):1377-80.
17. Zeinali E, Moniri R, Mousavi S. Molecular characterization and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant S. aureus (MRSA) in Tertiary Care Hospital, Kashan. *ZUMS Journal*. 2011;19(77):31-40.

18. Akindele A, Adewuyi I, Adefioye O, Adedokun S, Olaolu A. Antibiogram and beta-lactamase production of *Staphylococcus aureus* isolates from different human clinical specimens in a tertiary health institution in Ile-ife, Nigeria. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*. 2010;5(4):230-3.
19. Saffari M, Jokar M, Shajary GR, Piroozmand A, Mousavi SGA. Minimum inhibitory concentration of vancomycin in *Staphylococcus aureus* isolates collected from clinical samples of Shahid Beheshti hospital, kashan during 2009. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2010;14(3).
20. Syed R, Prasad G, Deeba F, Jamil RDK, Alshatwi AA. Antibiotic drug resistance of hospital acquired *Staphylococcus aureus* in Andra Pradesh: A monitoring study. *African Journal of Microbiology Research*. 2011;5(6):671-4.
21. Rahimi F, Bouzari M, Maleki Z, Rahimi F. Antibiotic susceptibility pattern among *Staphylococcus* spp. with emphasis on detection of *mecA* gene in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2009;4(3):143-50.

