Archive of SID

مقاومت به داپتومایسین در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

فاتح رحیمی

1-دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبشناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

***نشانی برای مکاتبه:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، بخش میکروبشناسی، f.rahimi@sci.ui.ac.ir

دریافت مقاله: اردیبهشت نود و هفت پذیرش برای چاپ: تیر نود و هفت

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از پتانسیل بالایی برای کسب مقاومت نسبت به عوامل ضدمیکروبی برخوردار است که درمان عفونتهای ناشی از آنرا با چالش مواجه می کند. این مطالعه با هدف تعیین مقاومت سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری واجد سوند نسبت به داپتومایسین در طی 3 سال در شهر تهران به انجام رسیده است.*

روش کار: *در مجموع 419 سویه استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از بیماران با استفاده از پرایمرهای اختصاصی مورد شناسایی قرار گرفتند. سویه های مقاوم به متی سیلین با استفاده از دیسک سفوکسی تین و پرایمرهای اختصاصی ژن mecA مورد شناسایی قرار گرفتند و حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد اگزاسیلین نیز در میان سویه های مقاوم تعیین گردید. همچنین، حضور تایپهای مختلف SCCmec و ccr با استفاده از آزمون multiplex-PCR مشخص گردید. به منظور تعیین مقاومت سویه های مقاوم به متی سیلین نسبت به آنتی بیوتیک داپتومایسین از روش دیسک دیفیوژن استفاده گردید.*

یافته ها: *صد و هشت سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به دیسک سفوکسی تین و واجد ژن mecA در میان سویه ها شناسایی گردید که 97 درصد واجد SCCmec تایپ III و تایپ ccr 3 بودند. همچنین، SCCmec تایپ IVa و تایپ ccr 2 نیز در 3 درصد از سویه ها شناسایی گردید. علاوه بر این، در میان سویه های مقاوم به متی سیلین 56 درصد نسبت به غلظت ≤256 میکروگرم/میلی لیتر اگزاسیلین مقاوم بودند و با استفاده از روش دیسک دیفیوژن، 86 درصد سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک داپتومایسین مقاومت نشان دادند.*

نتیجه گیری: *نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که داپتومایسین گزینه مناسبی جهت درمان بیماران مبتلا به عفونت ادراری در بیمارستان مورد نظر محسوب نمی شود.*

کلمات کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، داپتومایسین، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس از جمله باکتریهایی است که به طور گسترده در طبیعت پراکنده شده و غالباً در سطح پوست و غشاهای مخاطی انسان، پرندگان و سایر پستانداران یافت می شود. این باکتری به عنوان بخشی از نرمال بیوتای بدن انسان و همچنین میکروارگانیسمهای هم سفره شناخته می شود که در بینی، زیر بغل، کشاله ران و بین انگشتان پا کلنیزه می شود و همچنین به عنوان بیماریزای فرصت طلب نیز حائز اهمیت است که قادر به ایجاد طیف وسیعی از بیماریها از جمله جوشهای صورت، سندرم شوک سمی، سندرم SSSS، عفونتهای گوارشی، تنفسی و پیچیده ادراری می باشد(1, 2). استافیلوکوکوس اورئوس همچنین از توانایی بالایی جهت کسب مقاومت نسبت به عوامل ضدمیکروبی نیز برخوردار است که همین امر درمان عفونتهای ناشی از آنرا بسیار مشکل و پیچیده می نماید(3). بسیاری از عوامل مقاومت نسبت به ترکیبات ضد میکروبی بر روی عناصر ژنتیکی مانند ترانسپوزونها، پلاسمیدها، باکتریوفاژها و اینتگرونها قرار گرفته است که به راحتی در میان باکتریها منتشر می شوند(4).

متی سیلین یک آنتی بیوتیک نیمه سنتتیک است که در سال 1960 جهت درمان عفونتهای ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مولد آنزیم بتالاکتاماز مقاوم به پنی سیلین مورد استفاده قرار گرفت و نخستین سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین تنها یک سال پس از معرفی آن، در سال 1961 در بیمارستانی در جنوب انگلستان، شناسایی و گزارش شد(5, 6). پس از آن جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از سایر کشورهای اروپایی و سپس در ژاپن، استرالیا و ایالات متحده

www.SID.ir

Archive of SID

آمریکا گزارش شدند و اکنون این سویه ها در بیمارستانهای مختلف سراسر جهان به خصوص در کشورهای در حال توسعه به صورت اندمیک مشاهده می شوند(3). سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین یک پروتئین 78 کیلو دالتونی متصل شونده به پنی سیلین به نام PBP2a تولید می کنند که این پروتئین در مقایسه با پروتئینهای دیگر از این دست، تمایل کمی برای بیشتر پنی سیلینهای نیمه سنتتیک از قبیل متی سیلین، نافی سیلین و اگزاسیلین دارد(7). این پروتئین یک ترانس پپتیداز است که جایگزین تیپ وحشی پروتئین متصل شونده به پنی سیلین می شود. در نتیجه، حتی در حضور آنتی بیوتیکهای بتالاکتام، بیوسنتز پپتیدوگلایکان قطع نمی شود و باکتری می تواند زنده بماند. پروتئین PBP2a توسط ژن mecA رمزگذاری می شود که به همراه ژنهای تنظیم کننده آن بخشی از یک عنصر ژنتیکی متحرک و بزرگ را تشکیل می دهد که توسط تایپ ویژه ای از قطعات ژنتیکی متحرک، موسوم به کاست کروموزومی استافیلوکوکی ژن mec (SCCmec) حمل می شود(3, 7).

داپتومایسین آنتی بیوتیک نیمه صناعی لیپوپروتئینی مشتق شده از تخمیر استرپتومایسس رزئوسپروس می باشد که می تواند جایگزین مناسبی برای درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم مثبت مقاوم به دارو باشد. این آنتی بیوتیک فعالیت ضد میکروبی قوی وابسته به غلظت در برابر انتروکوکوس و استافیلوکوکوس دارد و برای طیف وسیعی از عفونتهای ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، سایر گونه های استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین و استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت حد واسط نسبت به گلیکوپپتیدها، استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به پنی سیلین و گونه های انتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین مفید می باشد(8). این مطالعه با هدف تعیین مقاومت سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری و واجد سوند ادراری نسبت به آنتی بیوتیک داپتومایسین به انجام رسیده است.

روش کار

جهت انجام این مطالعه 419 جدایه استافیلوکوکوس اورئوس که در طی سالهای 1393-1390 از بیماران مبتلا به عفونت ادراری دارای سوند جدا شده بود بررسی شد. خصوصیت این سویه ها از نظر توانایی تشکیل بیوفیلم، بررسی انتشار کلونال با استفاده از تکنیک PFGE، تعیین ژنهای دخیل در بیماریزایی و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها در مقاله سال 2016 به طور کامل مشخص شده است(9). در این مطالعه تمامی سویه ها پس از کشت بر روی محیط اختصاصی hicrome aureus agar (Himedia, India) مجددا با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن nucA شناسایی شدند.

جهت استخراج DNA سویه های مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس بر روی محیط اختصاصی از روش جوشاندن استفاده گردید(10). برای این منظور، 1 کلنی از باکتری در 200 میکرولیتر آب مقطر استریل حل و به خوبی ورتکس گردید. سپس ویالهای واجد سوسپانسیون باکتریایی به مدت 20 دقیقه درون دستگاه Thermoblock (Biometra, Germany) انکوبه شد. پس از آن ویالها در g × 13000 به مدت 15 دقیقه سانتریفیوژ شدند.

جهت شناسایی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن nucA بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده گردید(9). همچنین، پس از شناسایی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس و تعیین مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیک سفوکسی تین، به منظور تأیید سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از پرایمرهای اختصاصی mecA استفاده گردید(11).

به منظور تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده در این مطالعه نسبت به آنتی بیوتیک سفوکسی تین از روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) استفاده گردید(12). لازم به ذکر است که مقاومت تمامی سویه ها پیشتر نسبت به آنتی بیوتیک اگزاسیلین مشخص شده بود، اما با توجه به اینکه بر اساس دستورالعمل جدید CLSI جهت تعیین مقاومت سویه ها نسبت به متی سیلین الزاما باید از دیسک سفوکسی تین استفاده گردد، مجددا مقاومت سویه ها مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از شناسایی سویه های مقاوم به سفوکسی تین، حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد (MIC) آنتی بیوتیک اگزاسیلین به روش براث میکرو دایلوشن و بر اساس دستورالعمل CLSI تعیین گردید(13). سپس سویه های مقاوم به متی سیلین جهت تعیین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای ونکومایسین و داپتومایسین مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. مقاومت سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک

www.SID.ir

Archive of SID

داپتومایسین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن تعیین گردید. در مورد آنتی بیوتیک داپتومایسین بر اساس دستورالعمل CLSI امکان سنجش مقاومت به روش دیسک دیفیوژن وجود ندارد. اما شرکت دانمارکی ROSCO با استفاده از تکنولوژی خود دیسک داپتومایسین (Neo Sensitabs) را تهیه نموده است که برای سنجش مقاومت سویه های استافیلوکوکوس و انتروکوکوس می توان از آنها استفاده نمود و زمانی که قطر هاله عدم رشد 22 ≥ میلی متر باشد عملاً معادل حداقل غلظت مهارکننده 1 ≤ خواهد بود.

جهت تعیین وجود SCCmec تایپهای مختلف و همچنین تایپهای مختلف ccr در میان سویه های مقاوم به متی سیلین واجد ژن mecA، از آزمونهای multiplex-PCR جداگانه با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و بر اساس پروتکل پیشین استفاده گردید(14).

یافته ها

پس از انجام آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی، تمامی 419 سویه جدا شده واجد ژن nucA بودند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی و تأیید شدند.

از مجموع 419 سویه استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری و واجد سوند ادراری، در مجموع 108 سویه (26 درصد) نسبت به آنتی بیوتیک سفوکسی تین مقاومت نشان دادند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین طبقه بندی شدند. همچنین نتایج آزمون تعیین حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد نشان داد که 3 سویه (3 درصد) نسبت به غلظت 4 میکروگرم/میلی لیتر اگزاسیلین مقاوم بودند. علاوه بر این، 8 سویه (7 درصد) نسبت به غلظت 1024 میکروگرم/میلی لیتر، 19 سویه (18 درصد) نسبت به غلظت 512 میکروگرم/میلی لیتر و 33 سویه (31 درصد) نسبت به غلظت 256 میکروگرم/میلی لیتر مقاومت نشان دادند. از طرف دیگر، 24 سویه (22 درصد)، 11 سویه (10 درصد) و 10 سویه (9 درصد) نیز به ترتیب نسبت به غلظتهای 128، 64 و 32 میکروگرم/میلی لیتر اگراسیلین مقاوم بودند.

نتایج حاصل از آزمون تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی 108 سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین نسبت به آنتی بیوتیک داپتومایسین نشان داد که قطر هاله عدم رشد برای 5 سویه (5 درصد)24 میلی متر، برای 3 سویه (3 درصد) 23 میلی متر، برای 7 سویه (6 درصد) 22 میلی متر، برای 17 سویه (16 درصد) 21 میلی متر، برای 29 سویه (27 درصد) 20 میلی متر، برای 31 سویه (29 درصد) 19 میلی متر، برای 10 سویه (9 درصد) 18 میلی متر و برای 6 سویه (5 درصد) 14 میلی متر اندازه گیری شد. بنابراین، بر اساس اطلاعات مربوط به دیسک شرکت Rosco، زمانی که قطر هاله عدم رشد 22 ≥ میلی متر باشد عملاً معادل حداقل غلظت مهارکننده 1 ≤ میکروگرم/میلی لیتر خواهد بود که نشان دهنده حساسیت سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک داپتومایسین است که چنین حساسیتی تنها در 15 سویه (14 درصد) مشاهده گردید و سایر سویه ها (93 سویه، 86 درصد) هیچگونه حساسیتی نسبت به این آنتی بیوتیک نشان ندادند.

بر اساس نتایج حاصل از SCCmec تایپینگ سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین واجد ژن mecA مشخص گردید که در مجموع SCCmec 2 تایپ III و IV در میان جدایه ها شناسایی گردید که در این میان، 105 سویه (97 درصد) واجد SCCmec تایپ III بودند و 3 سویه (3 درصد) نیز که کمترین مقاومت را نسبت به اگزاسیلین نشان دادند واجد SCCmec تایپ IVa بودند. علاوه بر این، آزمون multiplex-PCR برای تایپهای مختلف ccr نشان داد که سویه های واجد SCCmec تایپهای III و IVa به ترتیب واجد ccr تایپهای 3 و 2 نیز بودند.

بحث

در مطالعه حاضر سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری واجد سوند ادراری از نظر مقاومت به متی سیلین و داپتومایسین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین 26 درصد بود. تاکنون درصدهای مختلفی از شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در کشور گزارش شده است که در بسیاری از موارد متفاوت با نتایج حاصل از این مطالعه هستند (1-4, 6, 9, 10, 24-15). از دلایل اصلی تفاوت در میزان شیوع سویه های مقاوم به متی سیلین در کشور می توان به تفاوت در نوع نمونه های مورد بررسی، تفاوت در روشهای تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی، عدم رعایت دقیق دستورالعملهای CLSI،

www.SID.ir

Archive of SID

تفاوت در سطح بهداشتی افراد در سطوح مختلف جامعه و تفاوت در تمهیدات کنترل عفونت در بیمارستانها در شهرهای مختلف کشور اشاره نمود. در مطالعه حاضر تنها سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* جداسازی شده از نمونه های ادراری که پیشتر توانایی تولید بیوفیلم آنها مشخص شده بود مورد بررسی قرار گرفتند و سویه های مقاوم به متی سیلین بر اساس دستورالعمل جدید CLSI و بر اساس واکنش نسبت به دیسک سفوکسی تین و همچنین آزمون MIC تعیین شدند.

داپتومایسین آنتی بیوتیک لیپوپتیدی جدیدی است که می تواند انتخاب مناسبی جهت درمان عفونتهای ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین باشد، بنابراین بررسی مقاومت این سویه ها نسبت به داپتومایسین از اهمیت بالایی برخوردار است. در ایران تاکنون مطالعات محدودی جهت تعیین مقاومت سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به داپتومایسین و به روش دیسک دیفیوژن انجام گرفته است، که در هر 2 گزارش، شیوع بسیار پایینی از مقاومت نسبت به داپتومایسین گزارش شده است (25, 26). در مقایسه با آن گزارشات، میزان مقاومت در مطالعه حاضر (14 درصد) بسیار بالاتر است که با توجه به عدم استفاده از آنتی بیوتیک لیپوپپتیدی داپتومایسین در کشور این آمار بسیار بالا است که می تواند ناشی از جهشهایی باشد که به صورت خود به خودی در ژنهای رمزکننده پروتئینهای LiaF و خانواده GdpD معمولاً در طی دوره درمان با ونکومایسین حادث می - شود (27). در سایر کشورهای جهان نیز مطالعاتی برای بررسی مقاومت سویه های جداسازی شده نسبت به داپتومایسین صورت گرفته است که همگی کمتر از نتایج حاصل از این مطالعه است (8, 28-30).

یکی از راه های شناسایی و تشخیص سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، بررسی وجود ژن *mecA* در این سویه ها است که به عنوان استاندارد طلایی شناسایی مقاومت به متی سیلین شناخته می شود. در این مطالعه تمامی سویه های جداسازی شده واجد ژن *mecA* بودند که منطبق بر سایر گزارشات از ایران و سایر کشورها می باشد (2, 3, 6, 9, 20-24, 31, 32). در مجموع، ژن *mecA* یک شاخص بسیار محافظت شده در سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین معرفی شده است و عدم شناسایی این ژن در باکتریهای مقاوم به متی سیلین می تواند به دلیل ناکارآمدی شرایط PCR، ایجاد جهش ژنی در محل اتصال پرایمر و روش مورد استفاده در استخراج DNA ژنومی سویه های مورد نظر باشد (4).

با استفاده از تایپینگ کاست کروموزومی ژن *mecA*، بیشتر سویه ها (97 درصد) واجد SCC*mec* تایپ III و 3 درصد نیز واجد تایپ IV بودند. بر این اساس مشخص گردید که قسمت اعظم سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در مطالعه حاضر، سویه های اکتسابی از بیمارستان (HA-MRSA) هستند. بنابراین با توجه به سایز بزرگتر قطعات SCC*mec* تایپ III که حامل ژنهای مقاومت چندگانه به سایر کلاسهای آنتی بیوتیکی می باشند، انتظار می رود که این سویه ها از مقاومت آنتی بیوتیکی بالایی نیز برخوردار باشند که در مطالعه پیشین نیز گزارش شده است (9). علاوه بر این، سویه های واجد SCC*mec* تایپ IVa که به عنوان سویه های اکتسابی از جامعه (CA-MRSA) طبقه بندی شدند، از مقاومت بسیار پایینی نسبت به اگزاسیلین برخوردار بودند، و در مطالعه قبلی نشان داده شد که این سویه ها تنها نسبت به پنی سیلین مقاوم بودند و همچنین واجد پروفاژ تایپ SGA و حامل ژن *pvl* بودند (9). بر اساس مطالعه انجام شده در نقاط مختلف ایران و جهان، سویه های با منشاء بیمارستانی و واجد SCC*mec* تایپ III از فراوانی بیشتری برخوردار می باشند (3, 6, 9, 15, 16, 18, 21, 23, 24, 29, 33, 34). بنابراین، با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مقایسه آن با سایر مطالعات انجام گرفته در شهر تهران و سایر شهرهای کشور می توان اذعان داشت که SCC*mec* تایپ III به‌عنوان تایپ غالب در تمامی منابع (بالینی، دامی، محیطی و غذایی) در کشور معرفی می - گردد.

نتایج حاصل از این مطالعه مؤید حضور و تداوم پایدار کلونهای *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین و داپتومایسین در میان بیماران واجد عفونت ادراری در بیمارستان مورد نظر است. با توجه به شیوع بالای SCC*mec* تایپ III در میان این سویه ها می توان منشأ بیمارستانی این سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک را مسلم دانست. یافته های این مطالعه نشان دهنده عدم کارایی آنتی بیوتیک داپتومایسین جهت درمان سویه های مقاوم به متی سیلین در میان این بیماران است که با توجه به عدم استفاده در کشور، درمان با این آنتی بیوتیک را در آینده به یک چالش بزرگ تبدیل می نماید. نتیجه گیری دقیقتر نیازمند تعیین حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد آنتی بیوتیک داپتومایسین در میان این سویه ها است.

www.SID.ir

Archive of SID

تقدیر و تشکر

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی و فنآوری دانشگاه اصفهان، شماره 920411، به انجام رسیده است.

REFERENCES

1. Rahimi F, Katouli M, Karimi S. Biofilm production among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheterized patients with urinary tract infection. Microbial Pathogenesis. 2016;98:69-76.
2. Petrelli D, Repetto A, D'Ercole S, Rombini S, Ripa S, Prenna M, et al. Analysis of meticillin-susceptible and meticillin-resistant biofilm-forming *Staphylococcus aureus* from catheter infections isolated in a large Italian hospital. Journal of Medical Microbiology. 2008;57(3):364-72.
3. Evans ME, Kralovic SM, Simbartl LA, Freyberg RW, Obrosky DS, Roselle GA, et al. Nationwide reduction of health care–associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in veterans affairs long-term care facilities. American Journal of Infection Control. 2014;42(1):60-2.
4. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. Journal of Medical Microbiology. 2014;63(Pt 6):796-804.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999;284(5418):1318-22.
6. O'Gara JP. *ica* and beyond: biofilm mechanisms and regulation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiology Letters. 2007;270(2):179-88.
7. Gad GFM, El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella H, El-Baky RMA. Detection of *icaA*, *icaD* genes and biofilm production by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from urinary tract catheterized patients. The Journal of Infection in Developing Countries. 2009;3(05):342-51.
8. Marr AK, Gooderham WJ, Hancock RE. Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. Current Opinion in Pharmacology. 2006;6(5):468-72.
9. Lebeaux D ,Ghigo J-M, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2014;78(3):510-43.
10. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The lancet. 2001;358(9276):135-8.
11. 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. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. 2009;4(3):143-50.
12. Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 25th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2015.

www.SID.ir

Archive of SID

13. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. Archives of Virology. 2012;157(9):1807-11.
14. Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi MH, et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in Tehran, Iran. Microbial Drug Resistance. 2008;14(3):217-20.
15. Goudarzi M, Goudarzi H, Figueiredo AMS, Udo EE, Fazeli M, Asadzadeh M, et al. Molecular characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from intensive care units in Iran: ST22-*SCCmec* IV/t790 emerges as the major clone. PloS One. 2016;11(5):e0155529.
16. Havaei SA, Ghanbari F, Rastegari AA, Azimian A, Khademi F, Hosseini N, et al. Molecular typing of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolated from Isfahan, Iran. International Scholarly Research Notices. 2014;2014:1-6.
17. Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S, Ziyaeyan M, Alborzi A, Japoni S, et al. Characterization of SCC*mec* types and antibacterial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Iran. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2011;64(1):28-33.
18. Javidnia S, Talebi M, Saifi M, Katouli M, Rastegar Lari A, Pourshafie MR. Clonal dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients and the hospital environment. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(9):e691-5.
19. Mohammadi S, Sekawi Z, Monjezi A, Maleki M-H, Soroush S, Sadeghifard N, et al. Emergence of SCC*mec* type III with variable antimicrobial resistance profiles and *spa* types among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from healthcare-and community-acquired infections in the west of Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2014;25:152-8.
20. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie M. Prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary care hospital in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2013;6(1):80-5.
21. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Antibiotic resistance pattern of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2013;6(2):144-9.
22. Rahimi F, Karimi S. Characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from poultry in Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2015;10(4):e30885.
23. Rahimi F, Karimi S. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains producing enterotoxins A, K and Q from chicken meat in Isfahan, Iran, 2014. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2016;11(4):e35601.
24. Rahimi F, Karimi S. Characteristics of virulence factors in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a referral hospital in tehran, iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2016;11(1):e33220.
25. Rahimi F, Shokoohizadeh L. Characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains among inpatients and outpatients in a referral hospital in Tehran, Iran Microbial Pathogenesis. 2016;97:89-93.

www.SID.ir

Archive of SID

26. Havaei SA, Vidovic S, Tahmineh N, Mohammad K, Mohsen K, Starnino S, et al. Epidemic methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages are the major cause of infections at an Iranian university hospital. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(11): 3990-3.

www.SID.ir