مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۵، ۲۶۴-۲۵۹

الگوی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز (۱۳۸٤-۱۳۸۲)

دکتر شهرام عبدلی اسکویی[۱]، دکتر رضا قوطاسلو[۲]، دکتر علی بناگذار محمدی[۳]

دریافت مقاله: ۸۵/۱/۱۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/٦/۲۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۷/۱٦ پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۸

چکیده

زمینه و هدف: استافیلوکوک اورئوس، از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی بوده و افزایش روزافزون موارد مقاوم، درمان آن را پیچیده ساخته است. به همین دلیل بررسی مداوم میزان مقاومت این باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های رایج ضروری به نظر می‌رسد، که هدف مطالعه حاضر بوده است.

مواد و روش‌ها: در این بررسی توصیفی، ۱۳۱ مورد کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس از نمونه‌های خون، آبسه، ادرار و سایر ترشحات بدن ارسالی از بخش‌های مختلف مرکز پزشکی کودکان مورد بررسی قرار گرفت. بررسی الگوی مقاومت به روش دیسک دیفیوژن انجام گردید. اطلاعات دموگرافیک و سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک جمع‌آوری و برای آنالیز آماری ازآزمون‌های تی و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: میزان حساسیت استافیلوکوک طلایی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها به ترتیب زیر بود: وانکومایسین (۹۸/۴٪)، سفتریاکسون (۶۱/۵٪)، آمیکاسین (۵۸/۳٪)، سفتی‌زوکسیم (۵۲/۸٪)، اریترومایسین (۵۰٪)، سفالکسین (۴۸/۳٪) و آموکسی‌سیلین (۲/۶٪). ۴۸٪ از نمونه‌های مورد مطالعه ناشی از عفونت‌های بیمارستانی بود و بین الگوی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها و عفونت بیمارستانی تفاوت معنی‌داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر میزان مقاومت به سفالکسین، اریترومایسین و آمیکاسین بیش از مطالعات دیگر بود که می‌تواند ناشی از مصرف بی‌رویه این آنتی‌بیوتیک‌ها و یا ظهور سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین باشد. با توجه به مشاهده دو مورد مقاومت به وانکومایسین، ضمن توصیه به عدم مصرف بی‌رویه این دارو، بهتر است از روش‌های جدید و استاندارد برای تعیین مقاومت به وانکومایسین استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، الگوی مقاومت دارویی، آنتی‌بیوتیک

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تلفن: ۰۴۱۱-۵۴۴۷۳۳۶، فاکس: ۰۴۱۱-۵۲۶۲۲۷۹، پست الکترونیکی: shahramoskouie66@yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

استافیلوکوک طلایی از عوامل بیماری‌زای اصلی در عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی است و تقریباً همه انسان‌ها در طول زندگی خود نوعی از عفونت استافیلوکوک طلایی را تجربه می‌کنند که شدت آن از یک مسمومیت غذایی ساده و یا عفونت پوستی خفیف تا عفونت‌های شدید و کشنده متغیر است [۱].

آمار عفونت‌های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوک طلایی در سال‌های اخیر افزایش قابل توجهی یافته است و بروز موارد روزافزون مقاومت، درمان سوش‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین را پیچیده ساخته است. مقاومت استافیلوکوک طلایی به پنی‌سیلین از دهه پنجاه میلادی آغاز شد و با ظهور آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتر، موارد مقاومت به این داروها نیز افزایش یافت [۴-۲] . از سال ۱۹۹۸، سوش‌های MRSA (Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*)، حساسیت بینابینی و یا مقاومت کامل به وانکومایسین گزارش شده است [۵].

استافیلوکوک‌ها سلول‌های کروی گرم مثبت با خوشه‌های نامنظم شبیه به انگور هستند که به راحتی روی انواع محیط‌های کشت رشد می‌کنند. استافیلوکوک اورئوس عامل بیماریزای اصلی محسوب می‌شود که بر اساس فاکتورهای ویرولانس تولید شده، نوع گروه باکتریوفاژ و اخیراً به وسیله تکنیک‌های مولکولی قابل شناسایی است [۶]. استافیلوکوک‌ها به سرعت نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌شوند. امروزه تقریباً ۹۰٪ موارد استافیلوکوک طلایی نسبت به پنی‌سیلین مقاوم هستند بسیاری از این موارد نسبت به پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز حساس هستند و در حدود ۲۰٪ موارد استافیلوکوک اورئوس به متی‌سیلین مقاوم است. از نقطه نظر تاریخی گونه‌های مقاوم استافیلوکوک طلایی به اگزاسیلین، تحت عنوان MRSA خوانده می‌شوند و این گونه‌ها به انواع مختلف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاومند. گونه‌های بیمارستانی MRSA، به عوامل آنتی‌بیوتیکی دیگر نظیر اریترومایسین و کلیندامایسین نیز مقاوم هستند [۷]. استافیلوکوک اورئوس دومین علت عفونت‌های بیمارستانی است [۸]. امروزه ظهور سوش‌های VISA (Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*) و VRSA (Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*)، پزشکان را در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک طلایی با مشکلات بیشتری روبرو ساخته است [۱۱-۹]. ظهور سوش‌های مقاوم، بر اهمیت پیشگیری از عفونت و خودداری از تجویز غیر ضروری آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز جداسازی ارگانیسم و تعیین الگوی مقاومت میکروبی می‌افزاید. در سال‌های اخیر بررسی‌های متعددی در دانشگاه‌های کشور انجام شده که نتایج همگی آن‌ها دال بر افزایش مقاومت این ارگانیسم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف است. اهمیت عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک به ویژه در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و افزایش روزافزون موارد مقاوم در منطقه سبب شد تا الگوی مقاومت دارویی استافیلوکوک اورئوس جدا شده از عفونت‌های کودکان را مورد ارزیابی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، ۱۳۱ مورد استافیلوکوک طلایی جدا شده از نمونه‌های آبسه (۶۶ مورد)، خون (۲۴ مورد)، ادرار (۳ مورد)، مایع مغزی نخاعی (۲ مورد) و سایر ترشحات عفونی (۳۶ مورد) در آزمایشگاه میکروب‌شناسی مرکز پزشکی کودکان تبریز مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌گیری از بیماران در شرایط استریل و طبق روش استاندارد انجام شد [۱]. بر روی نمونه‌ها به ترتیب رنگ‌آمیزی گرم، تست کاتالاز و آزمایش کوآگولاز انجام شده و در نهایت از روش دیسک دیفیوژن برای ارزیابی مقاومت ضد میکروبی استفاده شد [۱]. اطلاعات مربوط به هر یک از بیماران شامل سن، جنس، تشخیص بیماری، بخش بستری، عوامل مستعد کننده عفونت بیمارستانی، میزان عوارض و مرگ و میر و سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری شد و تجزیه و

تحلیل داده‌ها به وسیله آزمون تفاوت میانگین (t-test) و آزمون رابطه (مجذور کای) انجام گرفت.

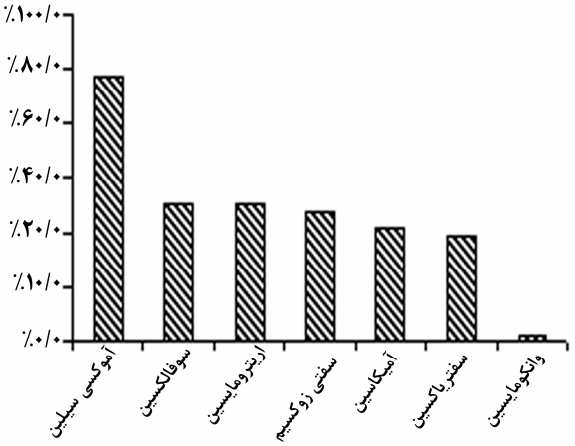
نتایج

در این بررسی جمعاً ۱۳۱ مورد کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس از بیماران بستری در مرکز پزشکی کودکان تبریز مورد مطالعه قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار سنی بیماران در این مطالعه ۳/۶۸±۲/۰۷ سال بود و ۶۸ نفر (۵۱/۹٪) مذکر و ۶۳ نفر (۴۸/۱٪) مؤنث بودند. از تعداد ۱۳۱ مورد عفونت استافیلوکوک طلایی مورد بررسی، ۱۰۲ مورد (۷۷/۹٪) مربوط به کودکان زیر ۲ سال و از میان آن‌ها ۵۱/۱٪ مربوط به گروه سنی نوزادان بود. از کل بیماران مورد بررسی، ۶۳ مورد (۴۸/۱٪) به عفونت بیمارستانی مبتلا بودند. فاکتور مساعد کننده در ۵ مورد (۸٪)، کاتترهای وریدی در ۶ مورد (۹/۵٪)، لوله‌گذاری و در ۶ مورد (۹/۵٪)، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و در بقیه موارد ناشناخته بود. از مجموع ۱۳۱ مورد بیمار بستری فقط ۲ مورد مقاومت به وانکوماسین وجود داشت که هر دو مورد در بیماران مبتلا به عفونت بیمارستان مشاهده شد. میزان مقاومت در سوش‌های جدا شده از عفونت‌های بیمارستانی بالاتر بود، بدین ترتیب که بین عفونت‌های بیمارستانی و مقاومت به سفالکسین، اریترومایسین، آمیکاسین، سفتریاکسون و سفتیزوکسیم رابطه معنی‌داری وجود داشت (جدول ۱).

جدول۱- نتایج آزمون رابطه، ارتباط مقاومت به آنتی‌بیوتیک و عفونت‌های بیمارستانی

نوع آنتی‌بیوتیک	مقدارp	درجه آزادی	آماره χ^2
سفالکسین	۰/۰۳۵	۱	۴/۴۶۲
اریترومایسین	۰/۰۰۱	۱	۱۰/۶۵۸
آمیکاسین	<۰/۰۰۰۵	۱	۲۲/۱۵۲
سفتریاکسون	<۰/۰۰۰۵	۱	۲۲/۰۰۲
سفتی زوکسیم	<۰/۰۰۰۵	۱	۲۲/۰۴۶

۶۰ نفر (۴۵/۸٪)، از بیماران سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک داشتند. از کل ۱۳۱ بیمار با کشت استافیلوکوک اورئوس مثبت، ۱۲ مورد (۹/۳٪)، فوت نموده و ۲ بیمار (۱/۵٪)، دچار عارضه تشنج شدند و بقیه موارد با بهبودی کامل ترخیص شدند. میزان حساسیت استافیلوکوک اورئوس در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در نمودار ۱مورد مقایسه قرار گرفته است. در ۱/۷٪ موارد مقاومت بینابینی به سفالکسین گزارش شده است و در بقیه موارد، مقاومت بینابینی مشاهده نگردید. در این مطالعه میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در گروه‌های سنی مختلف، مورد بررسی قرار گرفت و رابطه معنی‌داری در این زمینه میان سن و الگوی مقاومت به دست نیامد. هر چند که در بخش‌های جراحی، مراقبت ویژه و اعصاب، موارد بیشتری از مقاومت مشاهده گردید ولی تفاوت معنی‌داری بین بخش‌های مختلف بیمارستان در زمینه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، وجود نداشت. در این بررسی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در نمونه‌های مختلف ارسالی مورد مقایسه قرار گرفت و ارتباط معنی‌داری بین نمونهٔ عفونی ارسالی (خون، آبسه و سایر ترشحات) و میزان مقاومت به دست نیامد.



نمودار ۱- درصد فراوانی مقاومت استافیلوکوک اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان کودکان به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مصرفی

هم‌چنین رابطهٔ بین مقاومت به یک نوع آنتی‌بیوتیک و مصرف قبلی آن مورد بررسی قرار گرفت و فقط در مورد مصرف سفالکسین و مقاومت به آن، رابطه معنی‌داری وجود داشت. (χ^2=۱۴/۰۷ و df=۱ ،p<۰/۰۰۰۵)

بحث

بروز ۵۱/۱٪ از موارد عفونت استافیلوکوکی در گروه سنی زیر یک ماه نشانگر ضعف و عدم تکامل سیستم ایمنی در نوزادان است. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که بیشترین فراوانی استافیلوکوک اورئوس، مربوط به بخش‌های جراحی، نوزادان و مراقبت‌های ویژه است [۱۲]. در این بررسی نیز به ترتیب بخش‌های نوزادان (۳۸/۲٪)، جراحی (۳۱/۳٪) و بخش‌های انکولوژی (۸/۴٪) و بخش مراقبت‌های ویژه (۶/۹٪)، بیشترین موارد کشت مثبت را به خود اختصاص دادند که تنزل رتبه بخش مراقبت ویژه می‌تواند در ارتباط با رعایت سیاست‌های کنترل عفونت بیمارستانی باشد. در مطالعه حاضر، بیشترین موارد جدا شده ارگانیسم از نمونه‌های مربوط به آبسه (۲۱/۴٪)، زخم (۲۰/۶٪) و خون (۱۸/۳٪) می‌باشد. فراوانی کشت مثبت از نمونه زخم در مطالعه توکلی [۱۳] و خون در مطالعه هاشمی گزارش شده است [۱۴]. در عفونت‌های بیمارستانی میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها بیشتر است. در مطالعه حاضر نیز رابطه معنی‌داری بین عفونت بیمارستانی و مقاومت به سفالکسین، آمیکاسین، سفتریاکسون، سفتیزوکسیم و اریترومایسین دیده شد و این امر بر اهمیت درمان صحیح عفونت‌ها، بر اساس آزمایشات استاندارد تعیین حساسیت، تأکید کرده تا از تسهیل کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس مقاوم پیشگیری گردد. در مطالعه حاضر در تمام مواردی که سابقه مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک وجود داشت، مقاومت آنتی‌بیوتیک مصرفی نیز مشاهده شد هر چند که جز در مورد سفالکسین، تفاوت آماری معنی‌داری میان مصرف آنتی‌بیوتیک و الگوی مقاومت مشاهده نگردید که این امر می‌تواند ناشی از مصرف بی‌رویه سفالکسین به عنوان داروی شناخته شده خوراکی ضد استافیلوکوک باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که بیماران بستری در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک قرار دارند. در مطالعه حاضر ۴۸/۱٪ موارد کشت مثبت، مربوط به عفونت‌های بیمارستانی بود. در این بررسی میزان مقاومت به آموکسی‌سیلین بسیار بالا و در حدود ۹۷/۴٪ بود که با مطالعات دیگر همخوانی دارد [۱۵- ۱۴]. سفالکسین، داروی مؤثری بر علیه استافیلوکوک اورئوس محسوب می‌شود و به جز مقاومت ۸۸/۷٪ در او تار پورادش هند، مطالعات دیگر نظیر مطالعه توکلی [۱۳]، Agnihorti [۱۶] و قاسمیان [۱۷] نشاندهنده حساسیت بالای استافیلوکوک اورئوس به سفالکسین می‌باشند. در این بررسی مقاومت به سفالکسین، ۵۱/۷٪ گزارش شد که این امر به ضرورت مصرف صحیح سفالکسین به عنوان داروی خوراکی شناخته شده بر علیه استافیلوکوک اشاره دارد. میزان مقاومت به اریترومایسین در مطالعه حاضر ۵۰٪ بود که در مقایسه با مطالعه رشیدیان و Agnihorti، بیشتر و در مقایسه با مطالعه آژنگ در تبریز و مطالعه Ellis کمتر است [۲۰-۱۹و ۱۸،۱۶]. بررسی Anupurba نشان می‌دهد که بیش از ۸۰٪ موارد MRSA، نسبت به اریترومایسین مقاوم هستند [۲۱]. در مورد حساسیت به آمیکاسین، مطالعات Anupurba ۳۹/۵٪، Mohanty ۵۲/۳۵٪ گزارش نموده‌اند [۲۲-۲۱].این میزان در هندوستان به۷۳/۵٪میرسد[۲۳] .حساسیت به آمیکاسین در مطالعه حاضر ۵۸/۳٪ بود. در مطالعه حاضر میزان حساسیت به سفتریاکسون ۶۱/۵٪ می‌باشد که با مطالعات توکلی [۱۳] و منصوری [۲۴] قابل مقایسه است. در مطالعات توکلی و منصوری، میزان حساسیت این ارگانیسم به سفتیزوکسیم به ترتیب برابر با (۷۶/۳٪) و بالای (۶۰٪) گزارش شد که با نتایج مطالعه حاضر (۵۲/۸٪) همخوانی دارد. سفالوسپورین‌های نسل سوم، مزیتی بر سفالکسین در درمان عفونت‌های استافیلوکوکی ندارند. در این مطالعه میزان حساسیت استافیلوکوک در مقابل سفالوسپورین‌های نسل سوم کمتر از نسل اول بود. در حالی که در مطالعه توکلی میزان مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم بیشتر از نسل اول گزارش شده است [۱۳] که این مسئله می‌تواند ناشی از افزایش رو به رشد مصرف سفالوسپورین‌های نسل سوم در منطقه ما باشد. میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس به وانکومایسین در مطالعه

حاضر ۱/۶٪ بود که با نتایج مطالعات آژنگ [۲۰] و قاسمیان [۱۷] قابل مقایسه است. در تمام مطالعات انجام شده در ایران برای تعیین حساسیت و مقاومت باکتری‌ها به وانکوماسین، از روش دیسک دیفیوژن استفاده شده است. استافیلوکوک‌های مقاوم به وانکوماسین در حال ظهور و افزایش هستند که در این زمینه می‌توان به موارد بسیاری از شیوع VISA در کشورهای آسیایی و اروپایی [۱۱] و موارد VRSA در آمریکا اشاره کرد[۴]. گزارشات از کشور هند میزان حساسیت به وانکوماسین را ۷۶/۹٪گزارش کرده است[۲۳] .

نتیجه‌گیری

در عفونت‌های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوک اوررئوس، میزان مقاومت بالا است .این امر بر درمان صحیح بر اساس نتایج آنتی‌بیوگرام تأکید می‌کند. با توجه به این که بیشتر سوش‌های جدا شده به سفالکسین مقاومند، باید در مصرف این دارو به عنوان داروی خوراکی ضد استافیلوکوکی بازنگری نموده و از داروهای مؤثر دیگر استفاده کرد.از آن جا که بر اساس توصیه مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا روش دیسک دیفیوژن برای تشخیص VISA و VRSA اعتبار چندانی ندارد [۴] می‌توان بروز موارد مقاومت به وانکوماسین را در این مطالعه صرفاً به عنوان هشدار جدی تلقی نماییم و جهت انجام تحقیقات بعدی از روش‌های دقیقتری چون روش مولکولی و E-Test استفاده کرد.

References

[1] **Brooks G, Butel J, Morse S. Medical Microbiology. 22nd ed. New York, McGraw- Hill. 2001; *pp:* 197-202.**

[2] **Cunha BA. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestation and antimicrobial therapy. Clin *Microbial Infect*, 2005; 11 Suppl 4: 33-42.**

[3] **Maple PA, Hamilton-miller J, Barunfitt W. World-wide antibiotic resistance in meticillin-resistant Staphylococcus aureus. *Lancet.* 1989;1(8637); 537-40.**

[4] **CDC. Vancomycin-resistance Staphylococcus aureus-Pennysylvania, 2002case report. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:902.**

[5] **Fridkin SK. Vancomycin intermediate and resistant Staphy_ lococcus aureus: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis*, 2001; 32(1): 108-15.**

[6] **Nilsson P, Alexandersson H, Ripa T. Use of broth enrichment and real time PCR to exclude the presence of meticillin resistant Staphylococcus aureus in clinical samples: a sensitive screening apprach. *Clin Microbiol Infect*, 2005; 11(12): 1027-34.**

[7] **Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol*, 2005; 43(4): 1716-21.**

[8] **Bassetti S, Battegay M. Staphylococcus aureus infections in injection drug users*:* risk factors and prevention strategies. *Infection*. 2004*;* 32(3): 163-9.**

[9] **Ruef C. Epidemiology and clinical impact of glycopeptides resistance in Staphylococcus aureus. *Infection*. 2004; 32(6): 315-27.**

[10] **Ferreira Nunes AP, Martins Teixeria L, Reis Bastos CC, de Souza Fonseca L, Nett dos santos KR. Susceptibility of Staphylococcal Brazilian strains to glycopeptides evaluated by diferrent testing methods. *Curr Microbiol*. 2002; 44(6): 385-90.**

[11] **Kim MN, Hwang SH, Pyo YJ, Mun HM, Pai CH. Clonal spread of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin in a university hospital in Korea. *J Clin microbial*, 2002; 40(4): 1376-80.**

[۱۲] راشد ط، قزوینی ک. بررسی آلودگی باکتریایی بیمارستان امام رضا(ع) در طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰. دانشور۱۳۸۲، سال دهم، شماره۴۶، صفحات: ۴۶-۳۹.

[۱۳] توکلی ا، یزدانی ر، بکائیان م. بررسی مقایسه‌ای مقاومت استافیلوکوک‌های کوآگولاز مثبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام. مجله طبیب شرق ۱۳۸۰. سال ۶، شماره ۱، صفحات: ۵-۱.

[۱۴] هاشمی باروجی م. بررسی استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین و وانکومایسین در نمونه‌های مختلف کشت بیماران در بیمارستان امام خمینی تبریز. پایان‌نامه دکتری عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۲۷، ۱۳۸۲.

[15] Pfeltz RF, Wilkinson BJ. The escalating challenge of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 2004; 4(4): 273-94.

[16] Agnihotri N, Kaista N, Gupta V. Antimicrobial susceptib_ ility of isolates from neonatal septicemia. *Jpn J Infect Dis*, 2004; 57(6): 273-5.

[۱۷] قاسمیان ر؛ نجفی ن؛ شجاعی فر آ. بررسی فراوانی ناقلین استافیلوکوک طلایی در بینی و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن در کارکنان مرکز آموزشی- درمانی رازی قائم شهر. پاییز. نامه دانشگاه علوم پزشکی مازندران۱۳۸۳. سال چهاردهم، شماره ۴۴، صفحات: ۸۶-۷۰.

[18] Ellis M, Hospenthal D, Dooley DP, Gray P, Murray CK. Natural history of community-acquired meticillin-resistant staphylococcus aureus colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis.2004*; 39(7): 971-9.

[۱۹] رشیدیان م، طاهرپور آ، گودرزی س. فراوانی حاملین بینی استافیلوکوک طلایی در کارکنان بالینی بیمارستان بعثت سنندج و مقاومت سویه‌های جدا شده از آن‌ها به آنتی‌بیوتیک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان. ۱۳۸۰، سال ششم، شماره بیست و یکم، صفحات: ۱-۸.

[۲۰] آژنگ ن. مطالعه استافیلوکوک او رئوس در بینی افراد در معرض خطر و گروه شاهد. پایان‌نامه دکتری عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۴۹-۴۸، ۱۳۷۳.

[21] Anupurba S, Sen MR, NathG,Sharma BM, Gulati AK, Mohapatra TM. Prevalence of Meticillin resistant Staphylococcus aureus in a tertiary referral hospital in eastern UttarPradesh. *Indian J Med Microbiol*. 2003; 21(1): 49-51.

[22] Mohanty S, Kapil A, Das BK, Dhawan B. Antimicrobial resistance profile of nosocomial uropathogens in a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*, 2005; 57(4):148-154.

[23] Neonatal Morbidity and Mortality: Report of the National Neonatal Prenatal Database. Indian Pediatrics1999; 36:167-169.Access in www.Indianpediatrics.net

[۲۴] منصوری ش، یزدی‌زاده خ. بررسی طیف ضد میکروبی سفتی زوکسیم و مقایسه آن با کلرامفنیکل، پنی‌سیلین جی، سفالوتین، سفالکسین و سفازولین. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۱۳۷۳، دوره اول، شماره چهارم، صفحات: ۱۷۶-۱۷۱.