

الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در مراکز آموزشی درمانی گرگان در سال ۸۸-۱۳۸۷

حمید واعظ^{۱*}، کیومرث قاضی سعیدی^۱، عبدالوهاب مرادی^۱، علیجان تبرایی^۱، بهناز خدابخشی^۲، مسعود بازوری^۱،
نسترن گلریز^۳، عزت‌ا. قائمی^۱

۱) گروه میکروبی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۲) گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۳) آزمایشگاه میکروبی شناسی، بیمارستان ۵ آذر گرگان

نویسنده رابط: حمید واعظ، گروه میکروبی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

Vaezhamid84@gmail.com

همراه: ۰۹۱۲۷۲۳۰۲۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۸/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۲/۲۳

چکیده:

زمینه و اهداف: استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* = MRSA) از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی در دنیا است. درمان عفونت‌های ناشی از MRSA به دلیل مقاومت همزمان به سایر آنتی بیوتیک‌ها مشکل است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آن در مراکز آموزشی درمانی گرگان در سال ۸۷-۸۸ بود.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، در فاصله ماه‌های شهریور ۱۳۸۷ لغایت ۱۳۸۸، ۱۲۱ سویه استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی جدا شد. جهت تعیین مقاومت از روش دیسک دیفیوژن (طبق دستورالعمل CLSI) استفاده شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS پردازش شد و با آزمون chi square تجزیه و تحلیل گردید. در تمام موارد $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۱۲۱ سویه مورد بررسی ۱۰۴ سویه (۸۵/۹٪) به متی سیلین مقاوم بودند. فراوانی سویه‌های مقاوم به متی سیلین در نمونه ادرار و زخم به ترتیب ۹۰/۴٪ (۳۸ نمونه) و ۸۹/۲٪ (۲۵ نمونه) بیشتر از سایر نمونه‌های بالینی بود. بیشترین مقاومت سویه‌های MRSA به ترتیب به پنی سیلین در ۱۰۴ سویه (۱۰۰٪)، کوآموکسی کلاو ۱۰۲ سویه (۹۷/۶٪)، سفوتاکسیم ۷۴ سویه (۷۱/۴٪) و در اریترومايسين ۶۷ سویه (۶۴/۳٪) بود.

نتیجه گیری: فراوانی سویه‌های MRSA در منطقه مورد مطالعه ۸۵/۹٪ است. مقاومت همزمان سویه‌های MRSA به سایر آنتی بیوتیک‌ها درمان را با محدودیت روبرو کرده است.

کلید واژه‌ها: MRSA، مقاومت دارویی، دیسک دیفیوژن

مقدمه:

محل اصلی کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus = S.aureus*) در انسان بینی، پرینه و پوست است. این باکتری می‌تواند طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل پنومونی، عفونت‌های پوستی، استئومیلیت و اندوکاردیت را ایجاد کند (۱).

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین Methicillin (Resistant *Staphylococcus aureus*=MRSA) از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی در دنیا است. اولین مورد MRSA در سال ۱۹۶۱ یعنی یک سال پس از استفاده از این آنتی بیوتیک گزارش شد (۳ و ۲). فراوانی MRSA در سال‌های اخیر افزایش قابل توجهی را نشان داده است. به عنوان مثال میزان مقاومت در آمریکا از ۲۳/۴٪ در سال ۱۹۹۷ به ۳۴/۴٪ در سال ۲۰۰۲ رسیده است. از طرفی به علت بروز مقاومت همزمان به سایر آنتی بیوتیک‌ها درمان عفونت‌های ناشی از این سویه‌ها پیچیده‌تر شده است (۳ و ۴). مقاومت به متی‌سیلین به وسیله یک قطعه کروموزومی تحت عنوان *Scmec* ایجاد می‌شود که حاوی ژن (*mecA*) است. این ژن پروتئینی تولید می‌کند تحت عنوان PBP2a-(penicillin binding protein) که تمایل کمی برای اتصال به داروهای بتالاکتام دارد، و توسط این داروها مهار نمی‌شود. تا کنون ۵ تیپ مختلف از *Scmec* شناسایی شده است (I و II و III و IV و V) که از ۲۰ kb تا ۶۸ kb متغیر هستند. خطرناک‌ترین آنها تیپ III است. زیرا، علاوه بر ژن مقاومت به متی‌سیلین حامل ژن‌های مقاومت به اریترومیسین، استرپتومایسین، جیوه و کادمیوم نیز است (۵ و ۶). بیان ژن مقاومت در شرایط آزمایشگاهی متغیر بوده و به عواملی مانند دما، pH، و مدت انکوباسیون بستگی دارد (۷ و ۸). امروزه شناسایی سریع و دقیق عفونت‌های MRSA برای شروع درمان موثر از اهمیت فوق العاده‌ای برخوردار است. از آنجایی که در منطقه گرگان اطلاعاتی از فراوانی سویه‌های MRSA و مقاومت دارویی آنها وجود ندارد هدف از این مطالعه تعیین فراوانی و الگوی مقاومت سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در مراکز آموزشی درمانی گرگان در سال ۸۸-۱۳۸۷ بود.

مواد و روش‌ها:

در فاصله شهریور ۱۳۸۷ لغایت شهریور ۱۳۸۸، سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از کشت بیماران و یا محیط بیمارستان‌های آموزشی گرگان (۵ آذر، طالقانی و دزبانی) مورد مطالعه قرار گرفت. نمونه‌ها شامل ۱۱۱ سویه بالینی و ۱۰ سویه محیطی بود. برای تمام بیماران پرسشنامه‌ای تهیه و اطلاعات مورد نیاز (سن، جنس و محل عفونت) ثبت گردید. برای تعیین هویت *S.aureus* از روش‌های استاندارد شامل رنگ‌آمیزی گرم، تست کاتالاز، DNase و کوآگولاز به روش‌های لام و لوله استفاده شد (۸). تمام سویه‌ها پس از تعیین هویت در لوله‌های حاوی محیط کشت TSA (tryptone soya agar) کشت داده و در یخچال نگهداری شدند. تعیین مقاومت به متی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از متد دیسک دیفیوژن و راهنمای CLSI (clinical and laboratory standards institute) انجام شد (۷ و ۸). دیسک‌های مورد استفاده عبارت بودند از:

پنی‌سیلین (۱۰ unit) - کواموکسی کلاو (۱۰۰ μg) - اریترومیسین (۱۵ μg) - جنتامایسین (۱۰ μg) - کلرامفنیکل (۳۰ μg) - سفوناکسیم (۳۰ μg) - ونکومایسین (۳۰ μg) - اگزاسیلین (۱ μg) که از شرکت پادتن طب - ایران تهیه شده بودند.

برای انجام دیسک دیفیوژن سوسپانسیون باکتری با غلظت ۰/۵ مک فارلند تهیه شد و در محیط کشت مولر هیتون آگار کشت داده شد. دیسک‌های آنتی بیوتیک بر روی آن قرار داده شد. برای تعیین مقاومت به متی‌سیلین ظرف پتری به مدت ۲۴ ساعت در ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از آن قطر هاله عدم رشد اندازه‌گیری شد (هاله بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر حساس ۱۱-۱۲ میلی‌متر مقاوم نسبی و هاله کمتر از ۱۰ میلی‌متر به عنوان مقاوم به متی‌سیلین در نظر گرفته شد) (۸ و ۱۰). از *S.aureus* سویه col (Tax ID 93062)، اهدایی دکتر پورمند، دانشکده بهداشت، دانشگاه تهران) به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. برای ارزیابی مقاومت به سایر آنتی بیوتیک‌ها پس از قرائت هاله عدم رشد و با استفاده از جدول استاندارد دیسک‌ها نتایج به صورت حساس، حساس نسبی و مقاوم ثبت شد. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل شد. در تمام موارد P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها:

در مجموع از ۱۱۱ سویه جدا شده از بیماران، ۹۷ سویه (۸۷/۳٪) به متی‌سیلین مقاوم بودند. اختلاف آماری معنی‌داری از نظر توزیع MRSA بین سه گروه سنی دیده نشد ($P > 0.05$). ۵۴ نفر (۹۱/۵٪) از مردان و ۴۵ نفر (۸۶/۵٪) از زنان مورد مطالعه به متی‌سیلین مقاوم بودند. بین دو گروه مذکر و مؤنث اختلاف معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA مشاهده نشد. توزیع مقاومت برحسب محل جداسازی نمونه نشان داد که بیشترین میزان مقاومت در نمونه‌های ادرار ۹۰/۴٪ بود (جدول ۱).

از ۱۲۱ سویه *S. aureus* که مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۲ (۳۴/۷٪) سویه از نمونه ادرار، ۲۸ (۲۳/۱٪) سویه از نمونه زخم، ۲۵ (۲۰/۷٪) سویه از کشت خون، ۱۶ (۱۳/۲٪) سویه از سایر نمونه‌ها (خلط، آبسه) و ۱۰ (۸/۳٪) سویه از محیط بیمارستان جدا گردیده بود. میانگین سنی افراد مورد بررسی $24/6 \pm 29/9$ سال بود. این افراد در سه گروه سنی کمتر از ۲۰ سال، ۲۰-۴۵ سال و بیشتر از ۴۵ سال تقسیم بندی شدند. از مجموع بیماران مورد بررسی ۵۹ نفر (۵۳/۲٪) مرد و ۵۲ نفر (۴۶/۸٪) زن بودند.

جدول ۱: توزیع مقاومت به متی‌سیلین در سویه های استافیلوکوکوس اورئوس به تفکیک نوع نمونه

نمونه	ادرار	زخم	خون	سایر (خلط-آبسه)	محیط	جمع
تعداد (درصد مقاومت)	۳۸ (۹۰/۴٪)	۲۵ (۸۹/۲٪)	۲۲ (۸۸٪)	۱۲ (۷۵٪)	۷ (۷۰٪)	۱۰۴ (۸۵/۹٪)

(۶۴/۳٪) به اریترومايسين، ۵۴ سویه (۵۲/۴٪) به جنتامایسین و ۲۱ سویه (۲۰٪) به کلرامفنیکل مقاوم بودند (جدول ۲). هیچ موردی از مقاومت به ونکومايسين دیده نشد. در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین محل عفونت و مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها دیده نشد ($P > 0.05$).

تفاوت معنی‌دار آماری بین فراوانی MRSA برحسب محل جداسازی مشاهده نگردید ($P > 0.05$). مقاومت سویه‌های MRSA به آنتی‌بیوتیک‌ها به شرح ذیل بود: ۱۰۴ (۱۰۰٪) از سویه‌های MRSA به پنی‌سیلین، ۱۰۲ سویه (۹۷/۶٪) به کوآموکسی‌کلاو، ۷۴ سویه (۷۱/۴٪) به سفوتاکسیم، ۶۷ سویه

جدول ۲: مقاومت سویه‌های MRSA به آنتی‌بیوتیک‌ها به تفکیک نوع نمونه

آنتی‌بیوتیک	ادرار	زخم	کشت خون	سایر (خلط-آبسه)	محیط	جمع
پنی‌سیلین	۳۸ (۱۰۰٪)	۲۵ (۱۰۰٪)	۲۲ (۱۰۰٪)	۱۲ (۱۰۰٪)	۷ (۱۰۰٪)	۱۰۴ (۱۰۰٪)
کوآموکسی‌کلاو	۳۶ (۹۴/۷٪)	۲۵ (۱۰۰٪)	۲۲ (۱۰۰٪)	۱۲ (۱۰۰٪)	۷ (۱۰۰٪)	۱۰۲ (۹۷/۶٪)
سفوتاکسیم	۲۷ (۷۱٪)	۱۷ (۶۸٪)	۱۶ (۷۳٪)	۹ (۷۵٪)	۵ (۷۱/۴٪)	۷۴ (۷۱/۴٪)
اریترومايسين	۲۴ (۶۳٪)	۱۸ (۷۲٪)	۱۳ (۶۰٪)	۸ (۶۷٪)	۴ (۵۷/۱٪)	۶۷ (۶۴/۳٪)
جنتامایسین	۲۲ (۵۸٪)	۱۶ (۶۴٪)	۱۰ (۴۵٪)	۴ (۳۳٪)	۲ (۲۸/۵٪)	۵۴ (۵۲/۴٪)
کلرامفنیکل	۴ (۱۰٪)	۵ (۲۰٪)	۴ (۱۸٪)	۵ (۴۰٪)	۳ (۴۲/۸٪)	۲۱ (۲۰٪)

بحث:

در این مطالعه ۸۵/۹٪ از سویه‌ها به عنوان MRSA شناخته شدند. این میزان بیشتر از مطالعات انجام شده در تهران، مشهد و شیراز می باشد. به طور مثال در مطالعه‌ای که توسط محرز و همکاران در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان امام خمینی تهران انجام شده از ۴۰۲ نمونه بررسی شده ۱۸۷ (۴۶/۵٪) مورد از بیماران مبتلا به عفونت‌های MRSA بوده‌اند (۱۱). در مطالعه دیگری که توسط عینی و همکاران در سال ۱۳۸۵ در تهران انجام شد از ۳۳۸ سویه ۱۶۲ (۴۸٪) سویه MRSA بوده است (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط ژاپنی و همکاران در شیراز و نادری نسب و همکاران در مشهد انجام شد، میزان عفونت‌های ناشی از MRSA به ترتیب ۴۳٪ و ۵۳/۵٪ بوده است (۱۳ و ۱۴). میزان مقاومت در اروپا و کشورهای همسایه نظیر عربستان و کویت نیز کمتر از مطالعه ما می باشد. برای مثال در مطالعات انجام شده در اسپانیا در سال ۲۰۰۲ میزان عفونت‌های ناشی از MRSA ۲۴/۵٪ و در ایرلند، ایتالیا و فرانسه به ترتیب ۴۱/۴٪، ۴۰/۱٪ و ۳۳/۱٪ بوده است (۴). در مطالعات عربستان و کویت این میزان به ترتیب ۳۳٪ و ۳۲٪ گزارش شده است (۱۵ و ۱۶). اما در بعضی از کشورها مانند آسیای جنوب شرقی میزان مقاومت نزدیک به مطالعه ما می باشد. مثلا در مطالعه‌ای که در تایوان انجام شده است میزان عفونت‌های MRSA ۷۷٪ گزارش شده است (۱۷). فراوانی بالای سویه‌های MRSA و همچنین مقاومت همزمان آنها به سایر آنتی بیوتیک‌ها می تواند عواقب شدیدی داشته باشد زیرا گسترش این سویه‌ها به بخش‌هایی مانند نوزادان، شیمی درمانی و ICU هزینه‌های زیادی را در پی خواهد داشت.

در مطالعه ما رابطه معنی داری میان سن، جنسیت و عفونت‌های MRSA مشاهده نشد. در مطالعه محرز و همکاران نیز رابطه معنی داری بین جنسیت و عفونت‌های ناشی از MRSA مشاهده نشده است (۱۱). در مطالعه Topeli از ۱۰۱ بیمار مورد بررسی ۴۶ نفر (۴۵/۵٪) زن و ۵۵ نفر (۵۴/۵٪) مرد بوده‌اند و اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های MRSA و جنس دیده نشده است (۱۸). در مطالعه Lucieni و همکاران از ۱۳۶ بیمار مورد بررسی ۸۴ بیمار مرد و ۵۲ بیمار زن بوده‌اند. اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های MRSA و جنس بیماران دیده نشده است (۱۹).

در مطالعه‌ای که توسط Jesus و همکاران در سال‌های ۲۰۰۰-۲۰۰۲ در اسپانیا انجام شده بیشترین میزان MRSA در افراد بالای ۶۴ سال مشاهده شده است ($p < 0001$) (۴). در مطالعه‌ای

که بین سال‌های ۲۰۰۰-۲۰۰۵ در کره انجام شده نشان داده است که میزان عفونت‌های MRSA در افراد بالای ۶۱ سال بیشتر بوده است (۲۰). میزان عفونت بالا در افراد مسن می تواند ناشی از ضعف سیستم ایمنی در این افراد و یا مدت زمان زیاد مواجهه با عامل عفونت باشد. در مطالعه Ronald و همکاران اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های MRSA و سن دیده نشده است که مشابه نتایج مطالعه ما می باشد (۲۱).

در این مطالعه مقاومت همزمان سویه‌های MRSA به پنی سیلین، کوآموکسی کلاو، اریترومايسين و سفوتاکسیم بیش از سایر آنتی بیوتیک‌ها بود. در مطالعه فتح ا. زاده و همکاران مقاومت سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین نسبت به کوآموکسی کلاو ۹۴ درصد، جنتامایسین ۹۶ درصد و اریترومايسين ۹۷ درصد گزارش شده است. در این مطالعه هیچ موردی از مقاومت به ونکومايسين دیده نشد، که مشابه نتایج مطالعه ما می باشد (۲۲). ارزیابی مقاومت سویه‌های MRSA به سایر آنتی بیوتیک‌ها از جمله لینزولید، مویروسین و کوتریموکسازول در مطالعات آینده ضروری به نظر می رسد.

نتیجه‌گیری:

فراوانی سویه‌های MRSA در منطقه ما بالا است. مقاومت همزمان سویه‌های MRSA به سایر آنتی بیوتیک‌ها درمان آنها را با محدودیت روبرو کرده است.

تقدیر و تشکر:

این طرح با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان اجرا شده است. در اجرای این طرح پرسنل آزمایشگاه میکروپزشکی بیمارستان‌های ۵ آذر، طالقانی و دزیانی گرگان به ویژه خانم‌ها گلریز، شاه دهی و حاجی لری و آقای نادر صالحی از آزمایشگاه دانش گرگان همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند. از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و همه همکاران گرامی تقدیر و تشکر به عمل می آید.

فهرست مراجع:

- Martineau F, Picard FJ, Roy PH, Ouellette M, Bergeron M. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assay for rapid identification of *S. aureus*. *J clin microbiol* 1998; **36**(3):618-623.
- Xue M X, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chong Tracool P, Vavra S, et al. Novel type of Staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus strains*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**(4): 1147-1152.
- Witte W, Strommenger B, Cuny C, Heuck D, Nuebel U. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* containing the panton valentine leukocidin in 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; **60**: 1258-1263 .
- Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J. Antibiotic resistance in 3113 blood isolate of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European antimicrobial resistance surveillance system. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; **53**:1033-1038.
- Martins A, Lourdes M, Cunha R. Methicillin Resistance In *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspect. *Microbial Immunol* 2007; **51**(9):787-795 .
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR for characterization and concomitant subtyping of Staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2005; **43**(10):5026-5033 .
- Brown FJ, Edward D, Hawkey P, Morrison D, Ridgway G, Towner K, et al. Guideline for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**:1000-1018.
- Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *bailey&scotts Diagnostic microbiology*. 12th ed. USA; Elsevier. 2007; pp:172-213.
- Krishnan P, Miles K, Shety N. Detection of Methicillin and Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated using conventional and molecular method: a descriptive study from a burns unit with high prevalence of MRSA. *J Clin Pathol* 2002; **55**:745-748 .
- Kohner P, Uhl J, Kolbert C, Persing D, Cockerill F. Comparison of susceptibility testing method with mecA gene analysis for determining Oxacillin (Methicillin) resistance in clinical isolate of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus spp.* *J clin microbiol* 1999; **37**(9):2952-2961.
- محرز م، جنیدی ن، رسولی نژاد م، برومند م، علیقلی م، شاهسون ش. شیوع عفونت‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با روش تعیین MIC. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۸۲، سال ۶۱ شماره ۳، صص ۱۸۲ تا ۱۹۲ .
- علیقلی م، عینی م، هاشمی ف، شاهسون ش، جبیل عاملی ف، کاظمی ب. تعیین الگوی مقاومتی آنتی‌بیوتیکی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس در نمونه‌های بیمارستانی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۸۵، سال ۶۴ شماره ۹، صص ۲۶-۳۲.
- Japoni A, Alborzi A, Rasouli M, Pourabbas B. Modified DNA extraction for rapid PCR detection of methicillin resistant staphylococci. *Iran Biomed J* 2004; **8**(3):161-165.
- نادری نسب م، افشاری ج، ناظم م، فاتح منش پ، فرامرزی ح، خدادوست م. تعیین استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از طریق روش‌های فنوتیپیک. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۱۳۸۴، سال ۴۸ شماره ۸۷، صص ۷-۱۶.
- Udo EE, Al-Sweih R, Dahr TS, Dimitrov EM, Mokaddas M, Johny IA, et al. surveillance of antibacterial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated in Kuwaiti hospitals. *Med Prink Pract* 2008; **17**:71-75.
- Mdani TA, Al-Abdollah NA, Al-Sanousi A. Methicillin -Resistant *Staphylococcus aureus* in two tertiary-care centers in Jaddah Saudi Arabia. *infect Control Hosp Epidemiol* 2001; **22**:211-216.
- Hsueh PR, Teng LG, Chen WH, Pan HJ, Chen MI, Chang S, et al. Increasing prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan from 1986 to 2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; **48**(4): 1361-4.

18. Arzu T, Serhat U, Akalin E. risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Agent* 2000;**14**:57-63.
19. Oliveria L, Wey S, Castelo A. risk factor for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Infect Control Hos Epidemiol* 1998;**19**:32-37.
20. Heo ST, Peck KR, Ryu SY, Kwon KT, Ko KS, Sup W, *et al.* Analysis of Methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* blood isolate in an emergency department. *J Korea med* 2007; **22**: 682-686.
21. Ronald C. A Comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;**13**:587-593.
22. Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi M H. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin –resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolets in Tehran ,iran. *Microbial Drug Resis* 2008;**14**(3):217-220.