

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۱، شماره ۳، صفحات ۱۸۲ تا ۱۹۲ (۱۳۸۲)

شیوع عفونت‌های استافیلوکوک اورنوس مقاوم به متی‌سیلین

با روش تعیین MIC

بیمارستان امام (۱۳۸۰-۸۱)

دکتر مینو محرز، دکتر نعمت‌الله جنیدی، دکتر مهرناز رسولی‌نژاد، دکتر محمد علی برومند، مرضیه علیقلی، شادی شاهسون
گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

(Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus= MRSA) مقدمه: استافیلوکوک اورنوس مقاوم به متی‌سیلین از پاتوژن‌های شایع بیمارستانی است که در طی ۳ دهه گذشته میزان شیوع آن در سرتاسر جهان در حال افزایش می‌باشد. با توجه به اهمیت بالینی عفونت‌های ناشی از MRSA، این مطالعه Cross Sectional جهت تعیین شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران انجام گردید.

مواد و روشها: از آبان ماه ۱۳۸۱ تا دی ماه ۱۳۸۲ تعداد ۴۰۲ بیمار که نمونه کشتم آنها در آزمایشگاه میکروب‌شناسی مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران، استافیلوکوک اورنوس گزارش شده بود مورد بررسی و تعیین MIC قرار گرفتند. اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران و همچنین نتایج MIC در برنامه نرم‌افزار آماری EpiInfo06 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۱۸۷ نفر (۴۶/۵ درصد) از بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از MRSA و ۲۱۵ نفر (۵۳/۵ درصد) از بیماران مبتلا به عفونت ناشی از استافیلوکوک حساس به متی‌سیلین (MSSA) بودند. ۲۵۴ بیمار (۳۳/۲ درصد) مذکور و ۱۴۸ بیمار (۳۶/۸ درصد) مونث بودند. اختلاف معنی داری بین جنس بیماران و میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P=0.09$). بین متوسط سن بیماران و میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA ارتباط معنی داری وجود نداشت ($P=0.55$)، اما در گروه سنی صفر تا یکماه میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA نسبت به سایر گروه‌های سنی بالاتر بود ($P=0.01$). در این مطالعه بین فاکتورهای زیر و افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA ارتباط معنی داری وجود داشت: وجود سپسیس، طول مدت بستری قبل از به دست آوردن کشتم مثبت، منشأ عفونت (در بیمارستان، میزان شیوع بالاتر بود)، سابقه کاربرد اقدامات تهاب‌گی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در ۳ماه گذشته و نوع آنتی‌بیوتیک (های) مصرف شده، سابقه بستری در یکسال گذشته، وجود بیماری زمینه‌ای و نوع آن، نوع بخش بستری، نوع عفونت، نوع نمونه کشتم و نوع داروی مصرفی جهت درمان. بطور تعجب‌آور و معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بین معتادان تزریقی نسبت به سایر بیماران پائین تر بود ($P<0.0001$). در این مطالعه ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و Outcome بیماری مشاهده نگردید.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: با توجه به نتایج این مطالعه میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در این بیمارستان بالا بوده و باید ضمن شناخت عوامل زمینه‌ساز اقدامات مناسب جهت کنترل این عفونت‌ها اعمال گردد.

ضروری است، این ژن برروی قطعه ای ۳۰kb تا ۵۰kb از DNA قرار دارد که در سویه‌های MRSA وجود داشته و سویه‌های MSSA ناقد آن هستند (۳).

مقاومت استافیلولوکوک اورنوس به متی‌سیلین با روش تعیین MIC مشخص می‌شود. به این صورت که MIC مساوی یا بالاتر از ۴mg/lit. برای اگزاسیلین و یا MIC مساوی یا بالاتر از ۱۶mg/lit. برای متی‌سیلین به عنوان مقاوم در نظر گرفته می‌شوند (۴).

MRSA برای اولین بار در اوائل دهه ۱۹۷۰ در انگلستان به صورت یک مسئله بالینی مهم خود نمایی کرد، که این وضعیت مدت کوتاهی پس از کاربرد متی‌سیلین اتفاق افتاد (۵،۶). در ایالات متحده برای اولین بار در بیمارستان شهر Boston گزارش گردید (۷). در دهه ۱۹۷۰ به تدریج MRSA به عنوان یک علت مهم عفونت‌های بیمارستانی در اروپا مطرح گردید (۸). (۹) اطلاعات منتشر شده توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) نشان می‌دهد که طی ۱۵ سال گذشته نسبت عفونت‌های ناشی از MRSA از ۲ درصد به ۲۹ درصد افزایش یافته است (۱۰).

با توجه به شیوع روز افزون عفونت‌های ناشی از MRSA مسئولین مراقبت‌های بهداشتی و کنترل عفونت در بیمارستان‌ها باستی ضمن بررسی میزان شیوع MRSA برنامه‌های جامع و کاربردی جهت جلوگیری از انتشار این ارگانیسم ارائه نمایند. بدین جهت این مطالعه جهت بررسی میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و شناسائی عوامل موثر بر میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره) تهران انجام گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت Cross Sectional توصیفی انجام گردید. کلیه نمونه‌های کشت مثبت از نظر استافیلولوکوک اورنوس در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران طی آبان ۱۳۸۰ تا دی ۱۳۸۱ جمع آوری و جهت بررسی و تعیین MIC به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

مقدمه

اعضا جنس استافیلولوکوک، کوکسی‌های غیر متحرک، بدون اسپور و گرم مثبت هستند که از ۰/۵ تا ۱/۵ میکرون قطر داشته و بصورت منفرد، جفت، زنجیره‌های کوتاه و خوش‌های نامنظم سه‌بعدی قرار می‌گیرند. استافیلولوکوک‌ها می‌توانند در شرائط محیطی مختلف رشد کنند، اما بهترین شرائط رشد آنها درجه حرارت ۳۰-۳۷ سانتی گراد می‌باشد (۱).

استافیلولوکوک‌ها باکتری‌های مقاومی بوده که در هر جا وجود داشته و می‌توانند بر روی پوست و غشاء‌های مخاطی کلونیزه شوند. استافیلولوکوک‌های جزو اولین پاتوژن‌های انسانی شناخته شده هستند. اولین بار در سال‌های ۱۸۸۰ و ۱۸۸۲ در مطالعات آزمایشگاهی و بالینی انجام شده توسط Ogston بیماری ناشی از استافیلولوک و نقش آن در ایجاد سپسیس و آبese شرح داده شد. در حال حاضر با وجود گذشت بیش از ۱۰۰ سال، این ارگانیسم همچنان جزو پاتوژن‌های خطرناک انسان محسوب می‌گردد (۲). این ارگانیسم دومین پاتوژن شایع عفونت‌های بیمارستانی است. در این جنس، استافیلولوک اورنوس مهمترین پاتوژن انسانی می‌باشد. این باکتری به علت سرسرختی، قدرت تخرب بالقوه و مقاومت روز افزون در برابر داروهای ضد باکتریایی، به صورت یکی از نگرانی‌های سلامت عمومی و یکی از چالش‌های موجود در برابر پزشکان باقی مانده است. طی ۴ سال پس از ارائه پنی‌سیلین در سال ۱۹۴۱ مقاومت در برابر آن بواسطه بتا لاکتاماز گزارش گردید. در حال حاضر به جز درصد کمی از سویه‌های استافیلولوک اورنوس، تمام آنها بتا لاکتاماز تولید می‌کنند (۳).

متی‌سیلین که اولین پنی‌سیلین نیمه صناعی مقاوم در برابر بتا لاکتاماز است، در سال ۱۹۶۰ عرضه گردید. سال بعد سویه‌ای از استافیلولوک اورنوس که به متی‌سیلین مقاوم بود جدا گردید (۳). مقاومت به متی‌سیلین نشان‌دهنده مقاومت به تمامی پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز و سفالوسپورین‌ها می‌باشد (۲). برای ایجاد مقاومت وجود ژن meca برای (Penicillin Binding Protein) PBP2a کدگذاری

مونث تعداد ۷۷ نفر (۵۲ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۷۱ نفر (۴۸ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بین دو گروه ذکر و مونث اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P=0.09$).

از نظر سنی، میانگین سنی کل بیماران $۳۵/۳\pm ۲۲/۷$ سال بود و طیف سنی بیماران در محدوده کمتر از یک ماه تا حداقل ۸۴ سال قرار داشت. میانگین سنی بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب $۳۴/۶\pm ۲۴/۴$ سال و $۳۶\pm ۲۱/۲$ سال بود. اختلاف معنی داری بین میانگین سنی بیماران در دو گروه مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA وجود نداشت ($P=0.55$).

از نظر گروه سنی بیماران به ۶ گروه سنی تقسیم شدند: ۱-۰ ماه، >1 ماه تا ۲ سال، >2 سال تا ۱۲ سال، ۱۳-۲۰ سال، ۲۱-۶۰ سال و بیش از ۶۰ سال. در گروه سنی ۰-۱ ماه (نوزادان) به طور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA نسبت به سایر گروه‌های سنی بالاتر بود ($P=0.01$). در گروه سنی ۰-۶۰ سال به طور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA نسبت به سایر گروه‌های پائین تر بود ($P=0.03$). در سایر گروه‌های اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P>0.05$). از نظر وجود علائم سپسیس، در بیمارانی که دچار سپسیس شده بودند میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بالاتر بود ($P=0.02$).

از نظر طول مدت روزها بستره قبل از به دست آوردن کشت مثبت، میانگین مدت بستره در کلیه بیماران ۷ ± ۱۰ روز بود. حداقل مدت بستره در بیماران سربانی و بیمارانی که در بدبو بستره کشت مثبت داشتند صفر در نظر گرفته شد و حداقل مدت بستره قبل از مثبت شدن کشت ۶۰ روز بود. در این مطالعه بطور معنی داری در بیمارانی که میانگین طول مدت بستره آنها بیشتر بود، میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بالاتر بود ($P<0.0001$).

منشاً کسب عفونت در ۱۸۶ نفر (۴۷٪ درصد) از بیمارستان بود و در ۲۱۶ نفر (۵۳٪ درصد) از جامعه بود. بطور معنی داری میزان کسب عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان بالاتر از جامعه بود ($P<0.0001$).

ارسال گردید. این نمونه‌ها در صورتی وارد مطالعه شدند که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، این معیارها عبارت بودند از:

- ۱ در دسترس بودن پرونده بیمارانی که نمونه کشته آنها مثبت شده بود.
 - ۲ تائید صحت هویت نمونه کشته از نظر وجود استافیلوکوک اورنوس.
 - ۳ وجود علائم بالینی ناشی از عفونت در بیماران (موارد کلونیزاسیون از مطالعه حذف شدند).
- در این مطالعه هیچگونه محدودیت سنی و جنسی در نظر گرفته نشد. پس از انجام آزمایش کاتالاز، حساسیت به دیسک باسیتراسین ۰.۰۴ واحد، آزمایش کواگولاز لوله ای و آزمایش دی ان آز صحت هویت $۴۰/۲$ نمونه از نمونه‌های ارسالی به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی Mordad Tazid قرار گرفت و به روش Broth Microdilution تعیین MIC شدند.

اطلاعات دموگرافیک و سایر اطلاعات بالینی بیماران و همچنین نتایج MIC به دست آمده در نرم افزار آماری EpiInfo Version 6 جمع‌آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square و در مواردی که تعداد نمونه کمتر از ۵ بود از آزمون Fisher استفاده شد. برای متغیرهای کمی از آزمون Exact test استفاده شد. برای متغیرهای کمی از آزمون Student's t-test استفاده گردید. و $P < 0.05$ ملایک معنی دار بودن آزمون در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از آبان ۱۳۸۰ تا دی ۱۳۸۱ تعداد $۴۰/۲$ نمونه کشته مثبت استافیلوکوک اورنوس مورد بررسی و تعیین MIC قرار گرفتند. از این تعداد ۱۸۷ مورد (۴۷٪ درصد) مقاوم به متیسیلین و ۲۱۵ مورد (۵۳٪ درصد) حساس به متیسیلین بودند. از تعداد $۴۰/۲$ بیمار مورد بررسی تعداد ۲۵۴ نفر (۶۳٪ درصد) ذکر و تعداد ۱۴۸ نفر (۳۷٪) درصد) مونث بودند. از ۲۵۴ بیمار ذکر تعداد ۱۱۰ نفر (۴۴٪ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۱۴۴ نفر (۵۶٪ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. از ۱۴۸ بیمار

(۳۴ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه بستری قبلی در بیمارستان بالاتر بود ($P<0.0001$).

در این مطالعه، ۱۹۸ نفر (۴۹٪) از بیماران سابقه حداقل یک بیماری زمینه ای داشتند که از این تعداد ۱۲۴ نفر (۶۲٪) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۷۴ نفر (۳۷٪) درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA شده بودند. بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه بیماری زمینه ای بالاتر بود ($P<0.0001$). از بیماری های زمینه ای، ارتباط معنی داری بین سابقه بیماری قلبی عروقی ($P<0.0001$) و سابقه دیابت ملیتوس ($P=0.004$) با افزایش میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود داشت. اما بین بیماری های زمینه ای زیر و میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA ارتباط معنی داری وجود نداشت: سابقه بد خیمی ($P=0.24$)، سابقه نارسانی مزمن ($P=0.54$)، سابقه بیماری های کلازن و اسکولار ($P=0.32$)، سابقه پیوند ارگان (پیوند کلیه) ($P=0.26$)، سابقه پمفیگوس ($P=0.8$) و سابقه بیماری های عضلانی اسکلتی مادرزادی ($P=0.18$).

۱۰ نفر (۲٪) از بیماران سابقه ابتلا به HIV داشتند که از این تعداد ۲ نفر (۲۰ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۸ نفر (۸۰ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه ابتلا به HIV وجود نداشت ($P=0.08$).

در مطالعه ما، ۳۸ نفر (۹٪) از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی داشتند که از این تعداد ۶ نفر (۱۵٪) درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۳۲ نفر (۸۴٪) درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور تعجب آور و معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه اعتیاد تزریقی پائین تر بود ($P<0.0001$).

در این مطالعه، از نظر نوع بخشی که بیمار در آن بستری شده بود، ۱۲ بخش در نظر گرفته شد که میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA به ترتیب در بخش های زیر نسبت به سایر بخش ها بالاتر بود و ارتباط معنی داری بین نوع

در ۱۸۴ نفر (۴۰٪) از بیماران اقدامات تهاجمی صورت گرفته بود که از این تعداد ۱۳۹ نفر (۷۵٪) درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۴۵ نفر (۴۵٪) درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیمارانی که تحت هر گونه اقدامات تهاجمی قرار گرفته بودند بالاتر بود ($P<0.0001$). این اقدامات تهاجمی عبارت بودند از: اعمال جراحی، تعییه CV Line، استفاده از دستگاه ونتیلاتور مکانیکی، انجام پونکسیون لومبر، بیوپسی یا آسپیراسیون مغز استخوان و بیوپسی از سایر نقاط بدن بدون حضور در اطاق عمل.

از نظر سابقه مصرف قبلی آنتی بیوتیک قبل از مشیت شدن کشت، ۱۸۱ بیمار (۴۵ درصد) سابقه مصرف حداقل یک آنتی بیوتیک را قبل از مشیت شدن کشت داشتند. بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیمارانی که سابقه مصرف قبلی حداقل یک آنتی بیوتیک داشتند، بالاتر بود ($P<0.0001$).

از آنتی بیوتیک های مصرف شده ارتباط معنی داری بین مصرف قبلی سفالوسپورین نسل یک ($P<0.0001$) آمینو گلیکوزیدها ($P<0.0001$)، پنی سیلین های نیمه صناعی ($P=0.006$)، ریفارامپین ($P=0.04$)، کلیندامایسین ($P=0.00$) و سایر آنتی بیوتیک ها (اریترو مایسین، کوتزیموکسازول، ایمی پنم، پنی سیلین ها، سفالوسپورین های نسل سوم و وانکومایسین) ($P<0.0001$) با افزایش میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود داشت.

در این مطالعه، میانگین طول مدت استفاده قبلی از آنتی بیوتیک در تمام بیماران 12.6 ± 7.6 روز بود که در یک محدوده صفر روز (برای بیمارانی که هیچ آنتی بیوتیکی مصرف نکرده بودند) تا حداقل ۹۰ روز قرار داشت. این میانگین در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب 11.5 ± 10 روز و 24.7 ± 8 روز بود که بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیمارانی که به مدت طولانی تری از آنتی بیوتیک استفاده کرده بودند، بالاتر بود ($P<0.0001$).

در مطالعه ما، تعداد ۱۸۶ نفر (۴۷٪) از بیماران سابقه بستری قبلی در بیمارستان داشتند که از این تعداد ۱۲۳ نفر (۶۶ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۶۳ نفر

و مایع مفصل ($P=0.047$) و مایع مفصل ($P=0.017$) بطور معنی داری میزان شیوع MRSA پائین بود.

در این مطالعه، بطور معنی داری از داروهای ذیل در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA استفاده شده بود: وانکومایسین ($P<0.0001$), فلوروکینولون ($P<0.0001$), کلیندامایسین ($P=0.011$) و ریفارامپین ($P=0.041$).

میزان استفاده از آمینوگلیکوزیدها ($P=0.66$), کوتزیموکسازول ($P=0.41$) برای درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA معنی دار نبود. اما بطور معنی داری میزان استفاده از سفالوسپورین نسل یک ($P<0.0001$) و پنی سیلین های نیمه صناعی ($P<0.001$) در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA کمتر بود.

از نظر نتیجه درمان بیماران به ۳ گروه تقسیم شدند:

بهبودی: ۳۷۵ بیمار (۹۳/۳ درصد) از بیماران پس از درمان بهبودی یافتند که از این تعداد ۱۷۱ بیمار (۴۵/۶ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۲۰۴ بیمار (۵۴/۴ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند و اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در افرادی که بهبود بافته بودند وجود نداشت ($P=0.16$).

مرگ: ۲۱ بیمار (۵/۲ درصد) علیرغم درمان فوت نمودند که از این تعداد ۱۲ نفر (۵۷ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۹ نفر (۴۳ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند که اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در افرادی که فوت نموده بودند وجود نداشت ($P=0.31$).

نامشخص: با توجه به انتقال بعضی از بیماران به سایر بیمارستان ها، نتیجه درمان در ۶ بیمار (۱/۰ درصد) نامشخص باقی ماند که از این تعداد ۴ نفر (۶۶/۷ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۲ نفر (۳۳/۳ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند.

بحث

در این بررسی از تعداد ۴۰۲ نمونه بررسی شده، ۱۸۷ مورد (۴۶/۵ درصد) از نظر مقدار MIC مقاوم به

بخش بستری و افزایش میزان شیوع عفونت ناشی از MRSA وجود داشت: بخش ICU جنرا (۰.۰۰۰۱ $<P$) بخش جراحی قلب (۰.۰۰۰۱ $<P$) و بخش نوزادان (۰.۰۰۸ $<P$). در بخش های عفونی، اطفال، بخش و درمانگاه اورژانس داخلی بطور معنی داری میزان شیوع عفونت ناشی از MRSA نسبت به سایر بخش ها پائین بود ($P<0.01$).

در بخش های جراحی، بخش جراحی مغز و اعصاب، بخش و درمانگاه اورژانس جراحی، بخش های داخلی، بخش زنان و مامانی و بخش پوست اختلاف معنی داری نسبت به سایر بخش ها در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P>0.05$). در بیماران سریانی نسبت به بیماران بستری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بطور معنی داری پائین تر بود ($P=0.03$).

در این مطالعه، بر اساس نوع عفونتی که بیمار در زمان مثبت شدن کشت داشت ۱۳ گروه عفونت در نظر گرفته شد، میزان شیوع MRSA به ترتیب در عفونت های زیر نسبت به سایر عفونت ها بطور معنی داری بالاتر بود: عفونت زخم جراحی ($P<0.0001$) و عفونت چشم ($P=0.04$).

در عفونت های زیر ارتباط معنی داری بین نوع عفونت و میزان شیوع MRSA وجود نداشت: پنومونی ($P=0.07$), عفونت سوختگی ($P=0.55$), اندوکاردیت ($P=0.23$), استئومیلیت ($P=0.11$), تروموفلیت سپتیک ($P=0.23$), آبسه ها و عفونت های داخل شکمی ($P=0.57$), عفونت کاتتر ($P=0.87$) و سایر عفونت ها (آمپیم، عفونت ها سیستم ادراری و منتشریت) ($P=0.28$). در عفونت های زیر بطور معنی داری میزان شیوع MRSA پائین بود: عفونت پوست و بافت نرم بدون سابقه جراحی ($P=0.001$), آرتربیت سپتیک ($P=0.03$) و باکتریمی اولیه ($P=0.001$). در مطالعه ما بر اساس نوع نمونه ای که کشت آن مشیت شده بود ۱۲ نوع نمونه در نظر گرفته شد. میزان شیوع MRSA بطور معنی داری در نمونه های ترشحات تنفسی ($P=0.005$) و ترشحات زخم ($P=0.01$) بالاتر بود. میزان شیوع MRSA در نمونه های زیر ارتباط معنی داری با نوع نمونه کشت نداشت: ادرار ($P=0.71$), مایع پریتونن ($P=0.55$), کاتتر های داخل عروقی ($P=0.93$), مایع پلور ($P=0.29$), نسج ($P=0.58$) و ترشحات چشم ($P=0.05$). در نمونه های خون ($P=0.0003$), محتويات آبسه

در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین میانگین سنی بیماران در دو گروه بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MRSA وجود نداشت.

در مطالعه Ronald C. Hershaw میانگین سنی بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MSSA و MRSA به ترتیب ۵۸ سال و ۵۳ سال بود که اختلاف معنی داری بین میانگین سنی بیماران وجود نداشت ($P=0.27$). (۱۲).

در مطالعه Arzu Topeli نیز اختلاف معنی داری بین میانگین سنی بیماران در دو گروه مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA وجود نداشت ($P=0.19$). (۱۴) که با نتیجه مطالعه ما مشابه بود.

در مطالعه ما در گروه سنی ۰-۱۰ ماه بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بالا بود و در گروه سنی ۲۱-۶۰ سال این میزان پائین بود. اما در سایر گروه های سنی اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود نداشت. این نتایج تا حدودی با نتایج مطالعات انجام شده در سایر کشورها متفاوت می باشد. در اغلب مطالعات سن بالای ۶۰ سال را به عنوان فاکتور خطر جهت ابتلا به عفونت های ناشی از MRSA محسوب می کنند، در صورتی که در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین سن بالای ۶۰ سال و میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود نداشت که این مستعلمه می تواند به دلائل مختلف از جمله حضور کمتر افراد مسن در مراکز نگهداری باشد که خود عامل خطر مهمی برای ابتلا به عفونت های ناشی از MRSA است.

در مطالعه Nilton A. از ۲۹۶ بیمار مورد بررسی، ۱۰۰ نفر (۲۳/۸ درصد) سن بالای ۶۰ سال داشتند که از این تعداد ۵۲ نفر مبتلا به عفونت ناشی از MRSA شده بودند که بطور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در سن بالای ۶۰ سال بالا بود ($P=0.026$). (۱۳).

در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین افزایش میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در افرادی که دچار سپسیس شده بودند وجود داشت.

در مطالعه Hilmar Wisplinghoff و همکاران در بیمارستان های دانشگاهی ویرجینیا طی سال ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۶ ارتباط معنی داری بین وجود سپسیس و میزان شیوع

متی سیلین و ۲۱۵ مورد (۵۳/۵ درصد) حساس به متی سیلین بودند که نشان دهنده میزان شیوع بالاتری از استافیلوکوک های اورثوس مقاوم به متی سیلین بود.

مطالعه Levy و همکاران در برزیل نشان داد که در ۶ بیمارستان در جنوب و جنوب شرق این کشور از ۱۸۲۴ نمونه استافیلوکوک اورثوس، ۳۵ درصد MRSA بودند (۱۱).

در مطالعه انجام شده توسط Ronald C. Hershaw و همکاران در یکی از بیمارستان های دانشگاهی شیکاگو طی سال ۱۹۸۹ میزان شیوع MRSA ۱۹ درصد گزارش گردید (۱۲).

در مطالعه Nilton A. و همکاران در یکی از مراکز اورژانس آتلانتا نشان داد که میزان شیوع MRSA از ۹ درصد در سال ۱۹۸۸ به ۳۸ درصد در سال ۱۹۹۷ رسیده بود و در سال ۱۹۹۹ این میزان کاهش مختصری یافته و به ۲۳ درصد رسید (۱۳).

در مطالعه Arzu Topeli و همکاران در یک بیمارستان دانشگاهی آنکارا طی سالهای ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۴ میزان شیوع MRSA ۴۶ درصد گزارش گردید که تقریباً مشابه نتیجه به دست آمده از مطالعه ما می باشد (۱۴).

در مطالعه ما اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بین دو گروه مذکور و مؤنث وجود نداشت.

در مطالعه Arzu Topeli تعداد ۱۰۱ بیمار مبتلا به عفونت ناشی از استافیلوکوک اورثوس مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۶ نفر (۴۵/۵ درصد) زن و ۵۵ نفر (۵۴/۵ درصد) مرد بودند که از این تعداد ۱۹ نفر از افراد مؤنث و ۲۷ نفر از افراد مذکور مبتلا به عفونت ناشی از MRSA بودند و اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بین دو گروه زن و مرد وجود نداشت ($P=0.43$). (۱۴)

همچنین در مطالعه Lucieni O. C. و همکاران طی سال های ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۲ از تعداد ۱۳۶ بیمار مورد بررسی ۸۴ بیمار مرد و ۵۲ بیمار زن بودند که از این تعداد ۵۴ نفر از مردان و ۳۶ نفر از زنان مبتلا به عفونت ناشی از MRSA بودند و اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بین دو گروه زن و مرد وجود نداشت ($P=0.55$). (۱۵)

متفاوت بود. اما در مطالعه Nilton A. ارتباط معنی داری بین انجام اقدامات جراحی با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش گردید ($P=0.41$). در همین مطالعه ارتباط معنی داری بین انجام دیالیز ($P=0.764$) و تعییه CV Line ($P=0.1794$) با میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش نشد (۱۳).

در مطالعه Lucieni O. C. ارتباط معنی داری بین کاربرد ونتیلاتور در ICU ($P<0.001$) و انجام اعمال جراحی ($P<0.001$) در افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش شد (۱۵).

در مطالعه ما، ارتباط معنی داری بین افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و همچنین مدت استفاده از آنتی‌بیوتیک وجود داشت. که نشان دهنده مصرف روز افزون و غیر منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد که به تدریج منجر به افزایش میزان شیوع MRSA و انواع میکروارگانیسم‌های مقاوم خواهد شد.

در مطالعه Ronald C. Hershow ارتباط معنی داری بین سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک قبل از مثبت شدن کشت با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش گردید ($P=0.003$) (۱۲). در مطالعه Crossley نیز ارتباط معنی داری بین سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک قبل از مثبت شدن کشت با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش گردید ($P<0.01$) (۱۷). اما در مطالعه Angella Goetz و همکاران در ۵ بیمارستان منطقه پیترزبورگ در طی ۱۳ ماه نشان داده شد که ارتباط معنی داری بین سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک قبل از مثبت شدن کشت با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود ندارد (۱۸).

در مطالعه Arno A. Muller و همکاران در یکی از بیمارستان‌های فرانسه طی سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۱ نشان داد که بطور معنی داری میزان شیوع MRSA با مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک‌های: آمینوگلیکوزیدها ($P<0.05$), بتالاکتام‌ها ($P<0.001$), فلوروکینولون‌ها ($P<0.001$), ماکرولیدها ($P<0.05$) و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها ($P<0.001$) بالاتر است (۱۹).

عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش نشد (۱۶) که با نتیجه مطالعه ما مغایر بود.

در مطالعه ما بطور معنی داری در بیمارانی که به مدت طولانی تری قبل از به دست آوردن کشت مثبت، بستری بودند میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بالاتر بود.

در مطالعه Ronald C. Hershow میانگین روزهای بستری قبل از به دست آوردن کشت مثبت در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب ۱۸ و ۸ روز بود که بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارانی که به مدت طولانی تری قبل از به دست آوردن کشت مثبت بستری شده بودند، بالاتر بود ($P=0.003$) (۱۲) که مشابه نتیجه به دست آمده از مطالعه ما بود.

در مطالعه Crossley و همکاران در سال ۱۹۷۹ میانگین روزهای بستری قبل از به دست آوردن کشت مثبت در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب ۲۷ و ۱۴ روز بود که بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارانی که به مدت طولانی تری قبلی از به دست آوردن کشت مثبت بستری بودند بالاتر بود ($P<0.01$) (۱۷).

در مطالعه ما بطور معنی داری میزان کسب عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان بالاتر از میزان آن در جامعه بود. اگرچه در حال حاضر میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان‌ها در حال افزایش می‌باشد، در جامعه نیز میزان آن در حال افزایش است.

در مطالعه Arzu Topeli اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بر اساس منشا کسب عفونت (بیمارستان-جامعه) وجود نداشت ($P=0.89$) (۱۴). Lucieni O. C. که با نتیجه مطالعه ما مغایر بود. اما در مطالعه با اختلاف معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان بالاتر از جامعه بود ($P<0.001$) (۱۵). در مطالعه ما بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستانی که تحت انجام هرگونه اقدام تهاجمی قرار گرفته بودند بیشتر بود.

در مطالعه Ronald C. Hershow ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و اعمال جراحی گزارش نگردید ($P=0.22$) (۱۲) که با نتیجه مطالعه ما

ناشی از MRSA وجود داشت. اما در همین مطالعه ارتباط معنی داری بین نارسانی مزمن کلیه، سیروز، دیابت ملیتوس و عفونت HIV با میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت (۱۲).

در مطالعه ما بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه اعتیاد تزریقی پائین بود، که به نظر می‌رسد به علل زیر باشد:

- ۱ عدم سابقه بستری قبلی در اکثر معتادان تزریقی قبل از بروز عفونت.
- ۲ عدم سابقه دریافت آنتی بیوتیک (به خصوص آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف) در اکثر معتادان تزریقی قبل از بروز عفونت.
- ۳ گستردگی نبودن مراکز Shotting Gallery (مراکز تزریق مواد مخدر به صورت گروهی) در ایران.

در مطالعه Nilton A و Angella Goetz معنی داری بین سابقه اعتیاد تزریقی و میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش نشد (۱۳، ۱۸).

در مطالعه Saravolatz LD و همکاران در یکی از بیمارستان‌های Detroit گزارش شده است که طی مارس ۱۹۸۰ تا سپتامبر ۱۹۸۱ میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA از ۳ درصد به ۲۸ درصد افزایش پیدا کرده است و این افزایش را مرتبط با اعتیاد تزریقی، بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه مصرف قبلی آنتی بیوتیک و بستری قبلی در بیمارستان عنوان کرده اند (۲۱). ده سال بعد در همین بیمارستان ۱۰۱ بیمار معتاد تزریقی که مبتلا به عفونت ناشی از استافیلوکوک اورنوس بودند مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۷ درصد آنها مبتلا به عفونت ناشی از MRSA بودند (۲۲).

در مطالعه ما در بخش‌های ICU جنزا، جراحی قلب و نوزادان بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بالاتر بود، به نظر می‌رسد که این نتیجه به علل زیر باشد:

- ۱ طولانی بودن مدت بستری بیماران در این بخش‌ها.
- ۲ بیشتر بودن تعداد موارد اقدامات تهاجمی.
- ۳ وجود بیماری‌های زمینه‌ای.

در مطالعه Boyce و همکاران در سال ۱۹۸۱ میانگین طول مدت استفاده از آنتی بیوتیک قبل از مشیت شدن کشته در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب ۲۲ و ۹ روز بود که بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارانی که به مدت طولانی‌تری از آنتی بیوتیک استفاده کرده بودند، بالاتر بود ($P<0.01$). (۲۰)

در مطالعه ما بطور معنی داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه قبلی بستری در بیمارستان بالاتر بود. با توجه به این نتیجه می‌توان بیان نمود که سابقه قبلی بستری در بیمارستان با سه علت عمده موجب افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA می‌شود:

- ۱ میکروارگانیسم‌های مقاوم طی بستری در بدن بیمار کلوبنیزه می‌شوند. ۲
- ۲ بستری طولانی مدت در بیمارستان اغلب با انجام اقدامات تهاجمی همراه است
- ۳ در بعضی بیماران بستری آنتی بیوتیک (به خصوص آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف) تجویز می‌شود.

در مطالعه Nilton A ارتباط معنی داری بین سابقه قبلی بستری در بیمارستان طی ۶ ماه گذشته با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA گزارش گردید ($P<0.001$). (۱۳)

در این مطالعه، میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه بیماری‌های زمینه‌ای: قلبی-عروقی و دیابت ملیتوس بالاتر بود. اما در بیماری‌های زمینه‌ای: بدخیمی، نارسانی مزمن کلیه، بیماری‌های کلائز و اسکولار، سابقه پیوند ارگان (پیوند کلیه)، سابقه پمپیگوس، بیماری‌های عضلانی اسکلتی مادرزادی و عفونت HIV ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و بیماری‌های زمینه‌ای فوق وجود نداشت.

در مطالعه Ronald C. Hershow ارتباط معنی داری بین سابقه بیماری بدخیم و دیابت ملیتوس با میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت (۱۲).

در مطالعه Nilton A بین سابقه بیماری بدخیم، بیماری‌های قلبی عروقی با افزایش میزان شیوع عفونت‌های

خرون (۱۱ درصد) و سایر نمونه‌ها (۸ درصد) را تشکیل می‌دادند (۲۴).

در مطالعه ما بطور معنی‌داری از وانکومایسین، فلوروکینولون‌ها و کلیندامایسین و ریفارمپین در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA استفاده شده بود. همچنین میزان استفاده از سفالوسپورین‌های نسل یک و پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA کمتر بود. با توجه به نتایج فوق، خوشبختانه به نظر می‌رسد در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران نوع آنتی‌بیوتیک تجویز شده برای درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA قابل قبول باشد و آنتی‌بیوتیک‌ها تجویز منطقی داشته‌اند.

در مطالعه Arzu Topeli اختلاف معنی‌داری در تجویز آنتی‌بیوتیک نامناسب در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA گزارش نگردید ($P=0.29$) (۱۴).

در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و نتیجه حاصل از درمان مشاهده نگردید.

در مطالعه Ronald C. Hershow بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و Outcome بیماری (بهبودی-مرگ) مشاهده نگردید (۱۲). اما در مطالعه Arzu Topeli ارتباط معنی‌داری بین افزایش شیوع مرگ بعلت باکتریمی و میزان شیوع MRSA گزارش گردید ($P=0.02$) (۱۴).

به عنوان نتیجه پایانی چنین می‌توان عنوان نمود که با توجه به مطالعه انجام شده ما، میزان شیوع عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اورنوس مقاوم به متی‌سیلین بالا بوده و در مقایسه با مطالعات انجام شده در سایر کشورها به نظر می‌رسد روند فراینده‌ای داشته باشد، که این افزایش شیوع به نوبه خود هزینه‌های سنگینی را برای سیستم‌های بهداشتی-درمانی در پی خواهد داشت لذا شناخت عوامل زمینه ساز افزایش شیوع میکرووارگانیسم‌های مقاوم، به خصوص استافیلوکوک اورنوس مقاوم به متی‌سیلین ضروری است و باید راه کارهای مناسب برای به حداقل رساندن این عوامل زمینه ساز که در این مطالعه به تعدادی از آنها اشاره گردید، ارائه نمود.

در مطالعه Lucieni O.C. میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران بستری در ICU بالا بود ($P<0.001$) (۱۵).

در مطالعه Folorunso A.B. و همکاران در یک بیمارستان دانشگاهی هنگ کنگ طی سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴ نشان داد که بیشترین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA به ترتیب در بخش‌های سوختگی، ICU و نوزادان بوده است (۲۳). که با نتایج مطالعه ما تقریباً مشابه می‌باشد.

در مطالعه ما میزان شیوع MRSA در عفونت‌های زخم جراحی و عفونت چشم بالا بود. در عفونت پوست و بافت نرم بدون سابقه جراحی، آرتربیت سپتیک و باکتریمی اولیه میزان شیوع MRSA نسبت به سایر عفونت‌ها پائین بود، به نظر می‌رسد علت حصول چنین نتیجه‌ای عدم مصرف آنتی‌بیوتیک توسط بیماران و همچنین عدم سابقه بستری قبلی در بیمارستان باشد. بهتر است در برخورد اول با اینگونه عفونت‌ها از داروهای با طیف اثر باریکتر که MSSA را پوشش دهنده برای درمان استفاده نمود.

در مطالعه Crossley ارتباط معنی‌داری بین افزایش میزان شیوع MRSA و عفونت زخم جراحی گزارش گردید ($P=0.01$) (۱۷) اما در مطالعه Angella Goetz این ارتباط معنی‌دار نبود (۱۸).

در مطالعه ما میزان شیوع MRSA بطور معنی‌داری در نمونه‌های ترشحات تنفسی و ترشحات زخم بالاتر بود که به نظر می‌رسد به علل زیر باشد:

۱- این بیماران افرادی هستند که اغلب آنها سابقه بستری قبلی در بیمارستان داشته‌اند.

۲- بعلت بیماری زمینه‌ای اکثراً سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک (به خصوص وسیع‌الطیف) دارند.

۳- اقدامات تهاجمی برای این بیماران بیشتر انجام می‌شود.

در مطالعه Susan S. Huang و همکاران در یک بیمارستان زنان در Boston در سال ۲۰۰۰ شایع ترین نمونه که ایزوله‌های MRSA از آن به دست آمد ترشحات تنفسی بودند (۶۲ درصد)، سپس بافت نرم (۱۸ درصد)، نسج استخوان یا مایع مفصل (۱۰ درصد)، کاتتر (۱ درصد)،

منابع

1. 2002 kenneth todar university of Wisconsin Madison department of microbiology. *Staphylococcus*. [<http://www.bact.wisc.edu/bact> 330/lecturestaph]. Available from URL.
2. Franklin D. Lowy,M.D. *Staphylococcus Aureus Infection*. N Engl J Med 1998; 339(8): 520-532.
3. Jeffrey Parsonnet,Robert L. Deresiewicz. *Staphylococcal Infections*. In:Eugene Braunwald,MD.[et al.]. *Principles of internal medicine*. 15th ed. New york: McGraw-Hill;2001.p:889-901.
4. Gerald M. , John E. B, Raphael Dolin. *Principles and practice of inf. Disease* , fifth edition , 2000;2071.
5. Jevons MP.'celebenin'-resistant *staphylococcus*.Br Med J 1961;1:124-125.
6. Jevanoes Mp, Coe AW, Parker MT. Methicillin - resistance in *staphylococcus*. Lancet 1963 ; I: 904-907.
7. Baret FF, Mc Gehee RF Jr, Fin Land M. Methicillin – resistant *staphylococcus aureus* at Boston city hospital: Bacteriologic and epidemiologic observation. N Engl J Med 1968 ; 279:441-448.
8. Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. British Medical Journal. 1963;1:308-311.
9. Kayser FH. Methicillin resistance *staphylococci* 1965-1975. Lancet 1975;2:650-653.
10. Panillo AE , Culver DH , Gaynes RP, et al. Methicillin- resistant *staphylococcus aureus* in US hospitals , 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:582-586.
11. Levy CE, Montelli AC, Furtado JS, Pereira AA, Mamizuka EM, Silva MLR, et al. Resistência a drogas em cepas bacterianas de pacientes de serviços hospitalares: laboratório de referência do sistema COBA. Revista de Microbiologia de São Paulo 1991; 22: 21-27.
12. Ronald C, Hershaw, et al. 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.
13. Nilton A. Rezende et al. Risk factors for Methicillin – resistance among patients with *staphylococcus aureus* bacteraemia at the time of hospital admission. Am J Med Sci 2002;323(3):117-123.
14. Arzu Topeli, Serhat Ünal, H. Erdal Akalin. Risk factors influencing clinical outcome in *staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish University Hospital. Intern J Antimicrob Agents 2000; 14: 57-63.
15. Lucieni Oliveira Conterno, MD; Sergio Barsanti Wey, MD; Adauto Castelo, MD. Risk factors for mortality in *staphylococcus aureus* bacteraemia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:32-37.
16. Hilmar Wisplinghoff, et al. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2001;33:733-736.
17. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides.I. Clinical studies. J Infect Dis. 1979;139:273-279.
18. Angella Goetz, RN , MNEd ; et al. Methicillin – resistant - *staphylococcus aureus* in the Community : A Hospital Based Study. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:689-691.

19. Arno A. Muller, et al. Relationship between spread of Methicillin – resistant staphylococcus aureus and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003;36:971-978.
20. Boyce JM, Landry M, Deetz TR, Dupont HL. Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial Methicillin– resistant staphylococcus aureus infections. *Infect Control*. 1981;2:110-116.
21. Louis D. Saravolatz M.D, et al. Community-Acquired Methicillin- resistant staphylococcus aureus Infections: A New Source for Nosocomial Outbreaks. *Ann Intern Med*. 1982;97:325-329.
22. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 390-8.
23. Folorunso A.B. Adeyemi-Doro, MD; Olaf Scheel, MD; Donald J. Lyon, MD; Augustine F.B. Cheng, MD. PhD. Living with Methicillin – resistant staphylococcus aureus : A 7-year experience with endemic MRSA in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:765-767.
24. Susan S. Huang , Richard Platt. Risk of Methicillin– resistant staphylococcus aureus infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003;36:281-285.