

بررسی ویژگیهای ناقلین استافیلوکوکوس اورئوس در میان افراد بدون علامت در تهران در سال ۱۴۰۲

فاتح رحیمی^{۱*}، ساناز خاشعی^۲

۱- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه میکروبیشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

*نشانی برای مکاتبه: f.rahimi@sci.ui.ac.ir

پذیرش برای چاپ: زمستان ۱۴۰۳

دریافت مقاله: پاییز ۱۴۰۳

چکیده

سابقه و هدف: با وجود اینکه استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان جزئی از نرمال میکروبیوتا طبیعی بدن انسان محسوب می شود، اما در شرایط مناسب می تواند باعث ایجاد طیف وسیعی از عفونتهای موضعی و تهاجمی مانند عفونت پوست و بافتهای نرم، ذات الریه، استئومیلیت و اندوکاردیت شود. افزایش شیوع عفونتهای استافیلوکوکی در سالهای اخیر تنها ناشی از مقاومت سویه ها نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیکهای رایج نبوده، بلکه می تواند مرتبط با کلونیزاسیون معمول این سویه ها نیز باشد. در این مطالعه، فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس حساس و مقاوم به متی سیلین در میان ناقلین بینی و اوروفارنکس بزرگسال سالم و بدون علامت در شهر تهران در سال ۱۴۰۲ تعیین گردید.

روش کار: نمونه گیری از ناحیه بینی و اوروفارنکس ۲۸۳ فرد سالم بدون علامت در شهر تهران انجام گرفت و نمونه ها بر روی محیط کشت *HiCrome Aureus* آگار کشت داده شدند. کلنیهای مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس انتخاب شده و با استفاده از آزمون *polymerase chain reaction (PCR)* با پرایمرهای اختصاصی ژن *nucA* مورد شناسایی قرار گرفتند. مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها نسبت به ۱۶ آنتی بیوتیک بر اساس دستورالعملهای *clinical and laboratory standards institute (CLSI)* تعیین گردید و حضور ژن *mecA* و *SCCmec* تایپهای مختلف در میان سویه های مقاوم به متی سیلین به ترتیب با استفاده از آزمونهای *PCR* و *multiplex-PCR* جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، جهت پروفاژ تایپینگ سویه ها از آزمون *multiplex-PCR* استفاده شد و سویه ها از نظر وجود ژن *pvl* مورد سنجش قرار گرفتند.

یافته ها: در مجموع ۷۹ ایزوله (۲۸ درصد) مشکوک به عنوان استافیلوکوکوس اورئوس مورد شناسایی و تأیید قرار گرفتند که در این میان ۲۸ سویه (۳۵ درصد) مقاوم به متی سیلین و واجد ژن *mecA* بودند. در میان سویه های مقاوم به متی سیلین بیشترین میزان مقاومت نسبت به پنی سیلین، اریترومايسين، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، تتراسایکلین و آزیترومایسین و در سویه های حساس به متی سیلین بیشترین مقاومت نسب به پنی سیلین، تتراسایکلین، سیپروفلوکساسین، اریترومايسين و آزیترومایسین مشاهده شد. در مجموع ۴ *SCCmec* تایپ مختلف در میان سویه های مقاوم به متی سیلین شناسایی گردید که ۹۳ و ۷ درصد سویه ها به ترتیب استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه بودند و تایپ III به عنوان تایپ غالب معرفی گردید. علاوه بر این، سویه های استافیلوکوکوس اورئوس واجد ۵ پروفاژ تایپ مختلف (*SGA*، *SGB*، *SGF*، *SGFa* و *SGFb*) بودند که تایپهای *SGFa* و *SGF* در ۱۰۰ درصد سویه ها حاضر بودند و به ترتیب ۳ و ۶ الگوی پروفاژی نیز در سویه های مقاوم به متی سیلین و حساس به متی سیلین شناسایی شدند، که الگوی شماره ۳، شامل پروفاژ تایپهای *SGFa*، *SGFb* و *SGF*، فراوانترین الگو بود. همچنین، فراوانی ژن *pvl* نیز ۱۵ درصد و محدود به سویه های *SGA* مثبت بود.

نتیجه گیری: شیوع بالای سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین واجد مقاومت چندگانه و با پتانسیل بالا جهت تولید مجموعه ای از عوامل حدت مختلف در میان افراد سالم در شهر تهران، مؤید اهمیت نظارتهای دقیق و کامل جهت کنترل استافیلوکوکوس اورئوس در جامعه می باشد.

کلمات کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، ناقلین بینی و اوروفارنکس، متی سیلین، *SCCmec* تایپینگ، پروفاژ تایپینگ، پنتون-ولنتاین

لوکوسیدین

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس^۱ از جمله مهمترین باکتریهای بیماریزای گرم مثبت است که به عنوان عامل اصلی ایجاد عفونتهای اکتسابی از بیمارستان ناشی از باکتریهای گرم مثبت شناخته می شود و از عوامل اصلی مرگ و میر ناشی از عفونتهای باکتریایی در جهان به شمار می رود (۱، ۲). با توجه به افزایش بروز و شدت عفونتهای استافیلوکوکی در سالهای اخیر، مطالعات معطوف به بررسی ناقلین بدون علامت در جوامع مختلف شده است (۳). سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* واجد طیف وسیعی از عوامل حدت مختلف از قبیل انترتوکسینها (SEA-SEE و SEG-SEX)، کوآگولاز، کاتالاز، استافیلوکیناز، بتا-لاکتاماز، هیالورونیداز، لیپاز، DNase، توکسین اکسفولیاتیو^۲ (ETA، ETB، ETD و ETE)، توکسینهای سایتولیتیک^۳ (آلفا، بتا، گاما و دلتا) و توکسین سندرم شوک سمی^۴ می باشند که توسط کروموزوم و عناصر ژنتیکی متحرک رمزگذاری می شوند و به باکتری این امکان را می دهند که مجموعه ای از بیماریها از قبیل ذات الریه، گاستروانتریت^۵، استنومیلیت^۶، فلبیت^۷، عفونت ادراری، اندوکاردیت، مننژیت، آرتریت سپتیک^۸، عفونتهای پیچیده پوست و بافت نرم و همچنین عفونت باکتریایی و سپتی سمی را ایجاد نمایند (۷-۴). این عفونتها معمولاً مرتبط با کلونیزاسیون بدون علامت پیشین می باشند. نقاط شناخته شده جهت کلونیزاسیون *استافیلوکوکوس اورئوس* معمولاً حفره های بینی، دهان، پوست و دستگاه گوارش هستند (۸، ۹). تخمین زده می شود که تا ۳۰ درصد از افراد با *استافیلوکوکوس اورئوس* کلونیزه شده باشند که در این میان ۵۰ درصد از بزرگسالان به عنوان ناقلین دائمی این باکتری شناخته می شوند (۱۰، ۱۱). با توجه اینکه همواره خطر پیشرفت از کلونیزاسیون بدون علامت به ایجاد عفونت وجود دارد، حذف و ریشه کنی این باکتری جهت پیشگیری از سپسیس ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* بسیار حائز اهمیت است (۱۲).

نکته مهم این است که در طی سالهای متمادی سویه های مختلف *استافیلوکوکوس اورئوس* منتشر شده و در حال گردش

در بیمارستانها و جوامع، نسبت به ترکیبات ضد میکروبی رایج مورد استفاده مقاومت پیدا کرده اند، و این رخداد ناشی از استفاده نامناسب از این ترکیبات ضد میکروبی می باشد (۱). بنابراین مدیریت عفونتهای ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به عنوان یک چالش بزرگ برای سیستمهای مراقبتهای بهداشتی و درمانی در سراسر جهان شناخته می شود (۶). عفونتهای شدید پوست و بافتهای نرم که به عنوان شایعترین عفونت *استافیلوکوکوس اورئوس* در جامعه شناخته می شوند، مرتبط با بیان لوکوسیدین پنتون-ولنتاین^۹ می باشد که به عنوان یک عامل حدت مستقل از مقاومت به متی سیلین شناخته می شود که توسط سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین و *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین تولید می شود (۱۳، ۱۴). جهت شناسایی مخزن عفونتهای ناشی از سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* در افراد جمعیت، تحقیقات اپیدمیولوژیک بر ناقلین بدون علامت *استافیلوکوکوس اورئوس* معطوف شده است. در واقع، نشان داده شده است که کلونیزاسیون می تواند به عنوان مخزنی برای حفظ و نگهداری سویه های بیماریزا و یا در مرحله نهفتگی عمل نماید (۳) و همچنین می تواند به عنوان نقطه آغازی برای گسترش عفونتهای بیمارستانی توسط سویه های بیماریزا مقاوم به دارو محسوب شود، که به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان شناخته می شود (۱۵). مقاومت نسبت به متی سیلین ناشی از حضور یک عنصر ژنتیکی متحرک و بزرگ است که با عنوان کاست کروموزومی ژن *mec* استافیلوکوکی^{۱۰} شناخته می شود که مشتمل بر دو مجموعه کمپلکس ژنی *mec* (۹ تایپ) و کمپلکس ژنی *ccr* (۵ کلاس) می باشد. با توجه به نحوه آرایش این دو مجموعه در نهایت تا این لحظه ۱۵ SCCmec تایپ شناسایی شده است (۱۶).

در ایران اطلاعات چندانی در ارتباط با کلونیزاسیون سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین در افراد سالم در اختیار نیست، لذا، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به

Staphylococcus aureus^۱
Exfoliative toxin (ET)^۲
Cytolytic toxins^۳
Toxic shock syndrome toxin (TSST)^۴
Gastroenteritis^۵
Osteomyelitis^۶
Phlebitis^۷
Septic arthritis^۸

Panton-Valentine Leukocidin (PVL)^۹
Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec)^{۱۰}

متی سیلین در میان افراد سالم و بدون علامت در شهر تهران در سال ۱۴۰۱ به انجام رسیده است.

مواد و روشها

نمونه گیری، جمع آوری و شناسایی ایزوله های

استافیلوکوکوس اورئوس

این مطالعه مقطعی در بازه زمانی ۱۰ ماه از اردیبهشت لغایت بهمن ۱۴۰۱ و بر روی ۲۸۳ فرد سالم مراجعه کننده به یک آزمایشگاه پاتوبیولوژی در شهر تهران انجام گرفت. تمامی مراجعین به آزمایشگاه فاقد بیماری عفونی بوده و در طی ۶ ماه گذشته مبتلا به بیماری عفونی نشده بودند، به بیمارستان، مراکز درمانی و پزشک مراجعه نکرده و هیچ آنتی بیوتیکی مصرف نکرده بودند و دلیل مراجعه آنها به آزمایشگاه چکاپ سالیانه بود. افراد مورد نظر با رضایت شخصی خود انتخاب شدند و نمونه گیری با استفاده از سوابهای استریل از انتهای قدامی بینی و اوروفارنکس این افراد انجام گرفت. پس از نمونه گیری، سوابها بر روی دو محیط کشت *HiCrome Aureus* (HiMedia, Mumbai, India) آگار جداگانه کشت داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. پس از این مدت کلنیهای سیاه متالیک واجد هاله مات به عنوان ایزوله های مشکوک به *استافیلوکوکوس اورئوس* انتخاب و بر روی محیط کشت کلمبیا آگار (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) کشت داده شدند و شناسایی هر ایزوله با آزمون PCR و استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن *nucA* انجام گرفت (۶). همچنین، با توجه به اینکه احتمال وجود سویه های *استافیلوکوکوس لوگدوننسیس* نیز در ناحیه بینی افراد وجود داشت، جهت شناسایی این باکتری نیز از آزمون PCR و پرایمرهای اختصاصی ژن *fbl* استفاده شد (۱۷). سپس سویه های شناسایی شده در محیط مغذی واجد ۵۰ درصد گلیسرول در فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتیگراد ذخیره شدند. لازم به ذکر است که از تمامی افراد مورد بررسی، سوالاتی در مورد جنس، سن، سابقه ابتلاء به بیماریهای زمینه ای، مصرف دخانیات یا مواد مخدر و نگهدار یا عدم نگهداری حیوانات خانگی در منزل پرسیده شد.

تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها

پس از شناسایی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس*، مقاومت آنتی بیوتیکی هر سویه نسبت به ۱۵ آنتی بیوتیک به روش انتشار دیسک و بر اساس دستورالعملهای Clinical and laboratory standards institute (CLSI)

انجام گرفت (۱۸). آنتی بیوتیکهای مورد استفاده در این مطالعه آزیترومایسین (۱۵ میکروگرم)، اریترومایسین (۳۰ میکروگرم)، پنی سیلین (۱۰ واحد)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، تری متوپریم-سولفامتوکسازول (۲۳/۷۵-۱/۲۵ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، ریفامپین (۵ میکروگرم)، سفوکسی تین (۳۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، کلرامفنیکل (۳۰ میکروگرم)، کلیندامایسین (۲ میکروگرم)، کینوپریستین-دالفوپریستین (۱۵ میکروگرم) لینزولاید (۳۰ میکروگرم)، مینوسایکلین (۱۵ میکروگرم) و نیتروفورانئوتین (۳۰۰ میکروگرم) (Liofilchem, Italy) بودند. همچنین به منظور تعیین مقاومت سویه ها نسبت به ونکومایسین، حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد آنتی بیوتیک با روش broth microdilution و بر اساس استانداردهای CLSI تعیین گردید و حداقل غلظت ممانعت از رشد ونکومایسین برای سویه های مقاوم و واجد مقاومت بینابینی به ترتیب ≥ 8 و $4-8$ میکروگرم بود (۱۸).

آزمونهای مولکولی

استخراج DNA

جهت استخراج DNA در مطالعه حاضر از روش جوشاندن بر اساس پروتکل رحیمی و همکاران استفاده شد (۱۶). برای این منظور یک لوپ پر از کشت تازه و خالص هر ایزوله باکتریایی در ۲۰۰ میکرولیتر آب مقطر حل و به خوبی ورتکس گردید و سوسپانسیون حاصل به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد در دستگاه ترموبلاک (HPN-24، پدیده نوژن پارس) جوشانده شد. پس از آن، میکروتیوبها در دستگاه سانتریفیوژ یخچالدار (ARM-500، ارمغان طب ایرانیان) به مدت ۲۰ دقیقه در $14000 \times g$ سانتریفیوژ شدند و در نهایت ۱۰ میکرولیتر از مایع رویی به عنوان DNA الگو مورد استفاده قرار گرفت.

شناسایی ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس و

استافیلوکوکوس لوگدوننسیس

برای شناسایی و تأیید ایزوله های واجد کلنیهای سیاه متالیک همراه با هاله مات در پیرامون کلنی بر روی محیط اختصاصی از آزمون PCR و پرایمرهای اختصاصی ژن *nucA* (جدول ۱) بر اساس دستورالعمل و برنامه حرارتی ارائه شده توسط رحیمی و همکاران استفاده گردید (۶). علاوه بر این، سایر کلنیها نیز انتخاب شدند و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن *fbl*

(جدول ۱) جهت شناسایی سویه های *استافیلوکوکوس* لوگدونسیس مورد بررسی قرار گرفتند (۱۷).

تعیین حضور ژن *mecA* در میان سویه های مقاوم به متی سیلین و *SCCmec* تایپینگ سویه ها

جهت بررسی حضور ژن *mecA* در میان سویه های مقاوم به متی سیلین که در آزمون تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به دیسک سفوکسی تین مقاوم بودند، آزمون PCR با پرایمرهای اختصاصی ژن *mecA* (جدول ۱) بر اساس پروتکلی که پیشتر توسط رحیمی و همکاران ارائه شد، مورد استفاده قرار گرفت (۶). پس از تعیین وجود ژن *mecA* در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، *SCCmec* تایپینگ این سویه ها به روش multiplex-PCR و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (تایپ I-V) (جدول ۱) بر اساس چرخه حرارتی پیشین انجام گرفت (۶).

پروفاژ تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین

برای بررسی حضور پروفاژ تایپهای مختلف (SGB, SGA, SGF, SGFa, SGFb, SGD و SGL) در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به متی سیلین از آزمون multiplex-PCR و پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) بر اساس برنامه اصلاح شده رحیمی و همکاران استفاده شد (۴).

تعیین وجود ژن *pvl* در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین

در این مطالعه حضور ژن *pvl* در میان تمامی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین با استفاده از آزمون PCR و پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) و بر اساس دستورالعمل پیشین مورد بررسی قرار گرفت (۱۹).

تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها با استفاده از آزمون Chi-squared و نرم افزار GraphPad Prism 8 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

جدول ۱- توالی پرایمرها و برنامه حرارتی مورد استفاده در آزمونهای PCR.

نام پرایمر	توالی پرایمر	طول قطعه (جفت باز)	برنامه حرارتی
<i>nucA</i>	F: 5'-AGTTCAGCAAATGCATCACA R: 5'-TAGCCAAGCCTTGACGAAGT	۴۰۰	94°C: 5 min, 30 cycles (94°C: 45 S, 62°C: 45 S, 72°C: 30 S), 72°C: 7 min
<i>fbl</i>	F: 5'-GTAAATAGCGAGGCACAAGC R: 5'-GGTAAATCGTATCTGCCGCT	۴۲۵	94°C: 3 min, 30 cycles (94°C: 1 min, 60°C: 1 min, 72°C: 1 min), 72°C: 5 min
<i>mecA</i>	F: 5'-GTAGAAATGACTGAACGTCCGATAA R: 5'-CCAATTCCACATTGTTTCGGTCTAA)	۳۱۰	94°C: 10 min, 25 cycles (94°C: 45 S, 55°C: 45 S, 72°C: 105 S), 72°C: 8 min
SGA	F: 5'-TATCAGGCGAGAATTAAGGG R: 5'-CTTTGACATGACATCCGCTTGAC	۷۴۴	94°C: 10 min, 30 cycles (94°C: 1 min, 55°C: 90 S, 70°C: 90 S), 70°C: 10 min
SGB	F: 5'-ACTTATCCAGGTGGYGTATTG R: 5'-TGTATTTAATTCGCCGTTAGTG	۴۰۵	
SGF	F: 5'-CGATGGACGGCTACACAGA R: 5'-TTGTTTCAGAACTTCCCAACCTG	۱۵۵	
SGFa	F: 5'-TACGGGAAAAATTCGGAAG R: 5'-ATAATCCGCACCTCATTCT	۵۴۸	
SGFb	F: 5'-AGACACATTAAGTCGCACGATAG R: 5'-TCTTCTCTGGCACGGTCTCTT	۱۴۷	
SGD	F: 5'-TGGGCTTCATTCTACGGTGA R: 5'-GTAATTTAATGAATCCACGAGAT	۳۳۱	
SGL	F: 5'-GCTTAAACAGTAACGGTGACAGTG R: 5'-TGCTACATCATCAAGAACACCTGG	۷۴۸	
SCCmec Type I	F: GCTTTAAAGAGTGTCTGTTACAGG R: GTCTCTCATAGTATGACGTCC	۶۱۳	94°C: 5 min, 10 cycles (94°C: 45 S, 65°C: 45 S, 72°C: 90 S), 25 cycles (94°C: 45 S, 55°C: 45 S, 72°C: 90 S), 72°C: 10 min
SCCmec Type II	F: CGTTGAAGATGATGAAGCG R: CGAAATCAATGGTTAATGGACC	۳۹۸	
SCCmec Type III	F: CCATATTGTGTACGATGCG R: CCTTAGTTGTCTGTAACAGATCG	۲۸۰	
SCCmec Type IVa	F: GCCTTATTCGAAGAAACCG R: CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG	۷۷۶	
SCCmec Type IVb	F: TCTGGAATTACTTCAGCTGC R: AAACAATATTGCTCTCCCTC	۴۹۳	
SCCmec Type IVc	F: ACATATTTGTATTATCGGAGAGC R: TTGGTATGAGGTATTGCTGG	۲۰۰	
SCCmec Type IVd	F: CTCAAAATACGGACCCCAATACA R: TGCTCCAGTAATTGCTAAAG	۸۸۱	
SCCmec Type V	F: GAACATTGTTACTTAAATGAGCG R: TGAAAGTTGTACCCTTGACACC	۳۲۵	
<i>pvl</i>	F: ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA R: GCATCAAGTGTATTGGATAGCAAAAGC	۴۳۳	94°C: 10 min, 10 cycles (94°C: 45 S, 55°C: 45 S, 72°C: 75 S), 25 cycles (94°C: 45 S, 50°C: 45 S, 72°C: 75 S), 72°C: 10 min

نتایج

جداسازی و شناسایی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس لوگدونسیس

در این مطالعه در مجموع ۲۸۳ فرد سالم بر اساس ویژگیهای اعلام شده انتخاب شدند که در این میان ۱۹۱ فرد (۶۷ درصد) خانم و ۹۲ فرد (۳۳ درصد) نیز از آقایان بودند ($P = ۰/۰۰۱۱$) (جدول ۲). بر این اساس، مشخص شد که بیشترین افراد در

بازه سنی ۳۱-۴۰ سال (۳۰ درصد) و ۴۱-۵۰ (۲۸ درصد) قرار داشتند. همچنین، در مورد خانمها و آقایان بیشترین فراوانی به ترتیب مربوط به بازه سنی ۳۱-۴۰ سال و ۴۱-۵۰ سال بود.

جدل ۲- فراوانی افراد سالم در میان خانمها و آقایان در بازه های سنی مختلف.

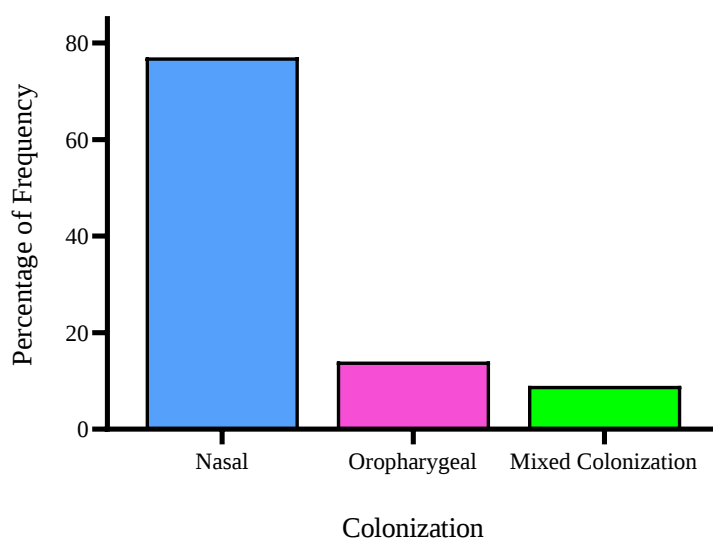
P value	تعداد (درصد)	افراد سالم		بازه سنی
		آقایان (درصد)	خانمها (درصد)	
۰/۷۲۱۵	۵۳ (۱۹)	۱۹ (۲۱)	۳۴ (۱۸)	۲۱-۳۰
۰/۵۳۵۳	۸۶ (۳۰)	۲۵ (۲۷)	۶۱ (۳۲)	۳۱-۴۰
۰/۱۲۰۶	۷۹ (۲۸)	۳۲ (۳۵)	۴۷ (۲۴)	۴۱-۵۰
۰/۱۶۸۱	۶۵ (۲۳)	۱۶ (۱۷)	۴۹ (۲۶)	۵۱-۶۰
< ۰/۰۰۰۱	۲۸۳	۹۲ (۳۳)	۱۹۱ (۶۷)	تعداد (درصد)

جدل ۲- فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از افراد سالم بر اساس سن و جنس.

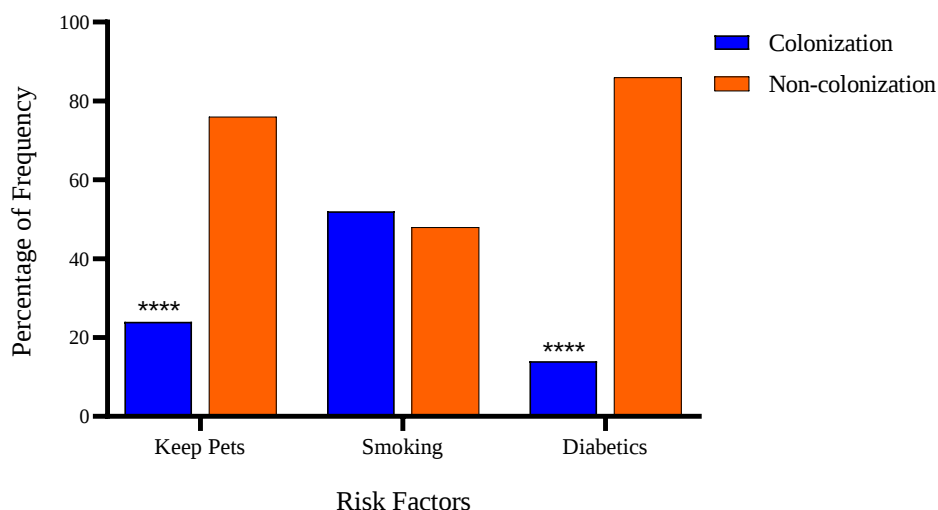
P value	تعداد (درصد)	افراد سالم		بازه سنی
		آقایان (درصد)	خانمها (درصد)	
۱/۰۰۰۰	۱۴ (۱۸)	۵ (۱۷)	۹ (۱۸)	۲۱-۳۰
۰/۰۱۲۰	۳۰ (۳۸)	۸ (۲۷)	۲۲ (۴۵)	۳۱-۴۰
< ۰/۰۰۰۱	۲۰ (۲۵)	۱۳ (۴۳)	۷ (۱۴)	۴۱-۵۰
۰/۰۹۶۷	۱۵ (۱۹)	۴ (۱۳)	۱۱ (۲۳)	۵۱-۶۰
۰/۰۰۱۱	۷۹	۳۰ (۳۸)	۴۹ (۶۲)	تعداد (درصد)

سویه (۷۷ درصد) تنها از ناحیه بینی و ۱۱ سویه (۱۴ درصد) تنها از ناحیه اوروفارنکس افراد سالم جداسازی گردید. همچنین، ۷ سویه (۹ درصد) نیز در هر دو ناحیه بینی و اوروفارنکس افراد سالم کلونیزه شده بودند (شکل ۱). از طرف دیگر، از مجموع ۷۹ فرد کلونیزه شده با سویه های *استافیلوکوکوس/اورئوس*، ۱۹ نفر (۲۴ درصد) با حیوانات خانگی در تماس بودند، ۴۱ نفر (۵۲ درصد) نیز دخانیات استعمال می کردند و ۱۱ نفر (۱۴ درصد) مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند (شکل ۲). علاوه بر این، نتایج آزمون PCR جهت شناسایی سویه های *استافیلوکوکوس لوگدونسیس* در در افرادی که با سویه های *استافیلوکوکوس/اورئوس* کلونیزه نشده بودند، نشان داد که در مجموع ۱۷۵ نفر (۶۲ درصد) ناقل سویه های *استافیلوکوکوس لوگدونسیس* در ناحیه بینی بوده و واجد باند ۴۲۵ جفت بازی حاصل از تکثیر ژن *fbl* بودند.

پس از کشت سوابهای نمونه برداری شده از انتهای قدامی بینی و ناحیه اوروفارنکس این افراد، در نهایت ۷۹ ایزوله *استافیلوکوکوس/اورئوس* (۲۸ درصد) بر روی محیط *HiCrome Aureus* آگار جداسازی شدند که در نهایت تمامی این ایزوله ها با آزمون PCR مورد تأیید قرار گرفتند و همگی واجد باند ۴۰۰ جفت بازی متعلق به تکثیر ژن *nucA* بودند. بر این اساس، ۶۲ (۴۹ سویه) و ۳۸ (۳۰ سویه) درصد سویه ها به ترتیب در خانمها و آقایان کلونیزه شده بودند (جدول ۳). بیشترین سویه ها به ترتیب از افراد سالم در بازه های سنی ۳۱-۴۰ و ۴۱-۵۰ سال جداسازی شدند. همچنین در خانمها بیشترین سویه ها متعلق به افراد در بازه سنی ۴۰-۳۱ سال بود و در آقایان نیز بیشترین سویه ها از افراد در سنین ۴۱-۵۰ سال جداسازی شدند. علاوه بر این، از مجموع ۷۹ سویه *استافیلوکوکوس/اورئوس* جداسازی شده از افراد سالم، ۶۱



شکل ۱- فراوانی سویه های *استافیلوکوکوس/اورئوس* کلونیزه شده در بینی و اوروفارنکس افراد سالم.



شکل ۲- فراوانی سویه های استافیلوکوکوس/ورئوس کلونیزه شده در افراد سالم بر اساس عوامل خطر.

بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها

بر اساس نتایج حاصل از آزمون تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها مشخص گردید که ۲۸ سویه (۳۵ درصد) نسبت به سفوکسی تین مقاوم بودند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس/ورئوس مقاوم به متی سیلین انتخاب شدند. بر این اساس، در مجموع ۹۹ درصد سویه ها نسبت به پنی سیلین مقاوم بودند و مقاومت نسبت به تتراسایکلین (۵۳ درصد)، اریترومایسین (۵۱ درصد)، سیپروفلوکساسین (۴۱ درصد)، کلیندامایسین (۴۲ درصد) و آزیترومایسین (۴۱ درصد) در مراتب بعدی قرار داشتند. در میان سویه های مقاوم به متی سیلین، به ترتیب ۱۰۰، ۹۳، ۸۹، ۸۶، ۸۲ و ۷۹ درصد مقاومت نسبت به پنی سیلین، اریترومایسین، سیپروفلوکساسین،

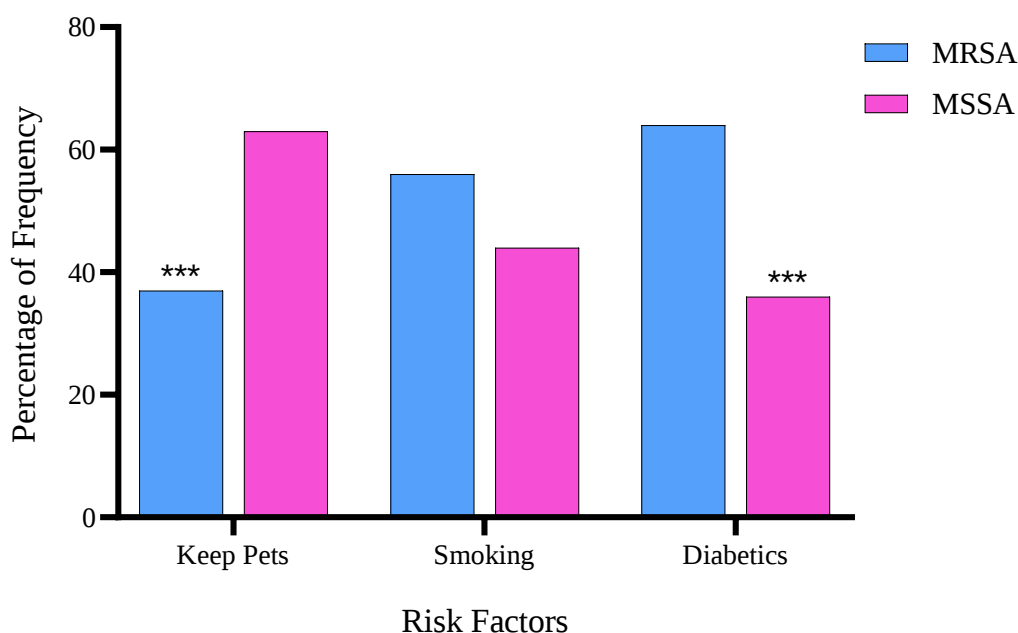
کلیندامایسین، تتراسایکلین و آزیترومایسین مشاهده شد. اما در سویه های حساس به متی سیلین، بیشترین میزان مقاومت نسبت به پنی سیلین (۹۸ درصد)، تتراسایکلین (۳۷ درصد)، سیپروفلوکساسین (۲۹ درصد)، اریترومایسین (۲۷ درصد) و آزیترومایسین (۲۰ درصد) گزارش شد. تمامی سویه های استافیلوکوکوس/ورئوس مورد بررسی در این مطالعه نسبت به ونکومایسین، لینزولاید، کینوپریستین-دالفوپریستین و کلرامفنیکل حساس بودند و در مقایسه سویه های مقاوم به متی سیلین نسبت به سویه های حساس به متی سیلین، اختلاف معنی داری در مقاومت به تمامی آنتی بیوتیکها ($P < 0.0001$)، به استثناء پنی سیلین، مشاهده گردید.

جدول ۳- مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس کلونیزه شده در افراد سالم.

آنتی بیوتیک	مقاوم به متی سیلین (درصد)	حساس به متی سیلین (درصد)	تعداد کل (درصد)	P value
آزیترومایسین	۲۲ (۷۹)	۱۰ (۲۰)	۳۲ (۴۱)	< ۰/۰۰۰۱
اریترومایسین	۲۶ (۹۳)	۱۴ (۲۷)	۴۰ (۵۱)	< ۰/۰۰۰۱
پنی سیلین	۲۸ (۱۰۰)	۵۰ (۹۸)	۷۸ (۹۹)	۰/۴۹۷۵
تتراسایکلین	۲۳ (۸۲)	۱۹ (۳۷)	۴۲ (۵۳)	< ۰/۰۰۰۱
تری متوپریم-	۱۹ (۶۸)	۸ (۱۶)	۲۷ (۳۴)	< ۰/۰۰۰۱
سولفامتوکسازول				
جنتامایسین	۱۷ (۶۱)	۷ (۱۴)	۲۴ (۳۰)	< ۰/۰۰۰۱
ریفامپین	۲۰ (۷۱)	۱۱ (۲۲)	۳۱ (۳۹)	< ۰/۰۰۰۱
سیپروفلوکساسین	۲۵ (۸۹)	۱۵ (۲۹)	۴۰ (۵۱)	< ۰/۰۰۰۱
کلرامفنیکل	۰	۰	۰	۱/۰۰۰۰
کلیندامایسین	۲۴ (۸۶)	۱۹ (۳۷)	۴۳ (۴۲)	< ۰/۰۰۰۱
کینوپریستین-	۰	۰	۰	۱/۰۰۰۰
دالفوپریستین				
لینزولاید	۰	۰	۰	۱/۰۰۰۰
مینوسایکلین	۱۵ (۵۴)	۹ (۱۸)	۲۴ (۳۰)	< ۰/۰۰۰۱
نیتروفرانتوئین	۱۶ (۵۷)	۶ (۱۲)	۲۲ (۲۸)	< ۰/۰۰۰۱
ونکومایسین	۰	۰	۰	۱/۰۰۰۰

از طرف دیگر، در شکل ۳ فراوانی سویه های /استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین کلونیزه شده در افراد سالم بر اساس عوامل خطر نشان داده شده است. بر این اساس مشخص شد که، فراوانی سویه های /استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین در افرادی که حیوان خانگی نگهداری می کردند بیشتر از سویه های مقاوم به متی سیلین بود ($P = 0.0004$).

اما فراوانی سویه های مقاوم به متی سیلین در بیماران مبتلا به دیابت به شکل معنی داری بیشتر از سویه های حساس به متی سیلین بود ($T(P < 0.0001)$) اما در افرادی که استعمال دخانیات داشتند اختلاف معنی داری بین سویه های حساس و مقاوم به متی سیلین مشاهده نشد ($P = 0.1196$).



شکل ۳- فراوانی سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین کلونیزه شده در افراد سالم بر اساس عوامل خطر.

تعیین حضور ژن *mecA* و *SCCmec* تایپینگ

نتایج حاصل از آزمون PCR جهت شناسایی ژن *mecA* در میان ۲۸ سویه /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین نشان داد که تمامی سویه ها واجد باند ۳۱۰ جفت بازی مورد انتظار جهت تکثیر این ژن بودند. همچنین، در مجموع چهار *SCCmec* تایپ مختلف در میان سویه ها شناسایی گردید که فراوانی تایپهای I، III، IVa و V به ترتیب محدود به ۱۸، ۷۵، ۳/۵ و ۳/۵ درصد سویه ها بود. بنابراین، ۷ درصد سویه ها متعلق به /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه بودند (واجد *SCCmec* تایپهای IVa و V) و ۹۳ درصد نیز به عنوان سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان (واجد *SCCmec* تایپهای I و III) طبقه بندی شدند.

پروفاژ تایپینگ سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس

در این مطالعه تمامی پروفاژ تایپها به استثناء دو پروفاژ تایپ SGD و SGL در میان سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس شناسایی شدند (جدول ۴). بر این اساس، فراوانی پروفاژ تایپهای SGA، SGB، SGF، SGFa و SGFb محدود به ۱۵، ۳۴، ۱۰۰، ۱۰۰ و ۹۵ درصد سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس بود که این فراوانی در

مورد سویه های مقاوم به متی سیلین به ترتیب ۷، ۳۹، ۱۰۰، ۱۰۰ و ۱۰۰ درصد بود. از طرف دیگر، در مجموع ۶ الگوی پروفاژی در میان سویه ها شناسایی شد که سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین تنها واجد الگوهای شماره ۳-۱ بودند، در حالیکه هر ۶ الگوی پروفاژی در سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس حساس به متی سیلین شناسایی شدند. علاوه بر این، در سویه های مقاوم به متی سیلین و حساس به متی سیلین، الگوی پروفاژی شماره ۳ غالبترین الگو بود و به ترتیب ۶۱ و ۵۷ درصد سویه ها این الگو را داشتند. از طرف دیگر در سویه های مقاوم به متی سیلین تمامی سویه ها واجد ۳ پروفاژ تایپ SGF، SGFa و SGFb بودند اما در سویه های حساس به متی سیلین پروفاژ تایپ SGFb در ۳ سویه (۸ درصد) شناسایی نشد. همچنین، ژن *pvl* نیز در ۱۲ سویه (۱۵ درصد) واجد پروفاژ تایپ SGA حاضر بود که در این میان ۲ سویه مقاوم به متی سیلین به عنوان سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه مورد تأیید قرار گرفتند. این دو سویه در آزمون تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی نیز تنها مقاوم به پنی سیلین بودند و نسبت به سایر آنتی بیوتیکهای مورد بررسی حساسیت نشان دادند و همچنین واجد *SCCmec* تایپهای IVa و V نیز بودند.

جدول ۴- فراوانی پروفاژ تایپها و الگوهای پروفاژی در سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین.

الگو	<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> مقاوم به متی سیلین					<i>استافیلوکوکوس اورئوس</i> حساس به متی سیلین					تعداد کلی (درصد)
	SGFb	SGFa	SGF	SGB	SGA	SGFb	SGFa	SGF	SGB	SGA	
۱	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	۳ (۴)
۲	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	۲۰ (۲۵)
۳	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	۴۶ (۵۸)
۴	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	۶ (۸)
۵	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	۳ (۴)
۶	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	۱ (۱)

بحث

این مطالعه حاوی چندین یافته بسیار مهم است. در این مطالعه برای نخستین بار در ایران فراوانی کلونیزاسیون افراد سالم با سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین و *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین همراه با مقایسه مقاومت آنتی بیوتیکی آنها و همچنین حضور پروفاژها تایپهای مختلف در میان این سویه ها تعیین گردید. بر این اساس مشخص شد که ۲۸ درصد از افراد سالم مورد بررسی در شهر تهران با سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* در نواحی بینی یا اوروفارنکس یا هر دو ناحیه کلونیزه شده اند و همچنین شیوع سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین نیز ۳۵ درصد تعیین گردید. با توجه به اینکه فرایند پاکسازی موضع از باکتریهای کلونیزه شده پیش از برخی اعمال جراحی جهت پیشگیری و ممانعت از عفونت ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* از اهمیت بالایی برخوردار است و نیازمند استفاده از آنتی بیوتیکهای مناسب می باشد، لذا این یافته ها می تواند کمک شایانی به چگونگی مدیریت بیماران بستری در بیمارستان از نظر انتخاب روشهای جراحی در شرایط اورژانس نماید. به طور کلی، کلونیزاسیون با *استافیلوکوکوس اورئوس* یک خطر بالقوه برای ایجاد عفونتهای بعدی محسوب می شود (۳، ۱۱). چنانچه پیشتر نیز اعلام گردید، اطلاعات اندکی در ارتباط با فراوانی حاملین *استافیلوکوکوس اورئوس* در ایران در اختیار است. اما شیوع ۲۸ درصدی ناقلین *استافیلوکوکوس اورئوس* در این مطالعه در مقایسه با شیوع ۲۰/۸ درصدی در مطالعه موسوی فرد و همکاران در سال ۲۰۱۵ در اراک (۲۰)، شیوع ۱۶/۳ درصدی ناقلین دانش آموز در گرگان (۲۱) و فراوانی ۲۰/۷ درصدی در کودکان در شهر کرمانشاه (۲۲) بالاتر

است. در مطالعه ای در سال ۲۰۱۹، محمدی و همکاران شیوع سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در میان کادر درمان را به ترتیب ۲۶ و ۳۵/۴ درصد گزارش کردند (۲۳). همچنین، در مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۲ در جنوب غربی ایران، ۱۰/۲۶ درصد از کادر درمان ناقل *استافیلوکوکوس اورئوس* در ناحیه بینی بودند و هیچکدام از سویه ها مقاوم به متی سیلین نبودند (۲۴). در سال ۲۰۲۱ نیز فراوانی ناقلین *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در میان کودکان سالم و بستری در بیمارستان در ایران به ترتیب ۱۴ و ۴۲ درصد گزارش شد (۲۵). در مطالعه دیگری در شیراز ۲۵/۷ و ۵/۳ درصد افراد کادر درمان با سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین و مقاوم به متی سیلین کلونیزه شده بودند (۲۶). در بیمارستانی در زابل در سال ۲۰۱۹ نیز ۱۰/۸ درصد از کادر درمان ناقل *استافیلوکوکوس اورئوس* بودند که از این تعداد ۴۶/۷ درصد ایزوله ها مقاوم به متی سیلین بودند (۲۷). به طور کلی فراوانی کلونیزاسیون *استافیلوکوکوس اورئوس* در میان افراد و کادر درمان در نقاط مختلف دنیا ۷۰-۱۰ درصد گزارش شده است (۲۸-۳۵). در منابع مختلف به نقش مهم عواملی مانند سن، جنسیت، اعتیاد به الکل، استعمال دخانیات و همچنین برخی بیماریهای مزمن مانند دیابت در افزایش میزان کلونیزاسیون ناقلین بینی *استافیلوکوکوس اورئوس* اشاره شده است (۳۶-۳۸). که نتایج این مطالعه نیز مؤید همین نکته است و نشان دهنده شیوع سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به متی سیلین در میان افرادی که دخانیات استعمال می کردند یا در منزل از حیوانات خانگی نگهداری می کردند و

همچنین بیماران دیابتی می باشد. به طور کلی تفاوت در آمار ارائه شده از شیوع ناقلین *استافیلوکوکوس اورئوس* در نقاط مختلف می تواند همچنین ناشی از تفاوت در جمعیت های انتخابی، شرایط جغرافیایی شهرها و کشورهای مورد مطالعه، شیوع متفاوت *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به متی سیلین در نقاط مختلف دنیا، رعایت اصول بهداشتی و تمهیدات کنترل عفونت در بیمارستانها باشد.

علاوه بر این، از مجموع ۷۹ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* جداسازی شده در این مطالعه، ۷۷ درصد از ناحیه بینی ناقلین سالم جداسازی گردید و ۱۴ و ۹ درصد نیز به ترتیب متعلق به ناحیه اوروفارنکس و هر دو ناحیه (بینی و اوروفارنکس) ناقلین مورد مطالعه بود، که این یافته ها نشان می دهند که بینی مهمترین جایگاه جهت کلونیزه شدن ایزوله های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم و حساس به متی سیلین در شهر تهران و ایران می باشد، چنانچه در سایر مطالعات انجام گرفته در کشور نیز بیشتر گزارشات در مورد ناقلین *استافیلوکوکوس اورئوس* از ناحیه بینی بوده است (۲۰-۲۲، ۲۶، ۲۷). اما نکته مهم در این مطالعه عدم حضور ایزوله های *استافیلوکوکوس اورئوس* در نواحی بینی و اوروفارنکس ۷۲ درصد افراد سالم بود. در مقابل، در بینی ۶۲ درصد این افراد باکتری *استافیلوکوکوس لوگدونسیس* جداسازی شد. بر اساس آنچه پیشتر منتشر شد (۳۹)، می توان اذعان داشت که سویه های *استافیلوکوکوس لوگدونسیس* به دلیل تولید لوگدونین مانع از کلونیزه شدن *استافیلوکوکوس اورئوس* در موضع شده اند، اما با توجه به اینکه تاکنون آماری از شیوع این باکتری در کشور در اختیار نبوده است نمی توان نتیجه گیری کرد که دلیل بالای ناقلین *استافیلوکوکوس لوگدونسیس* در ایران چیست و نیازمند یک مطالعه جامع جهت تعیین فراوانی و انتشار کلونال این باکتری در بیمارستانها و جامعه در تهران و سراسر کشور می باشد.

در این مطالعه تمامی سویه های مورد بررسی نسبت به آنتی بیوتیکهای کلرامفنیکل، ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساس بودند که در سایر مطالعات انجام گرفته در کشور بر روی *استافیلوکوکوس اورئوس* نیز این نتایج به دست آمده است (۴، ۶، ۴۵-۴۰)، که می تواند ناشی از مصرف پایین یا عدم استفاده از برخی از این آنتی بیوتیکها جهت درمان عفونتهای ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* در کشور باشد. همچنین، مقاومت سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در مقایسه با

سویه های حساس به متی سیلین در تمامی موارد به استثناء پنی سیلین به شکل معناداری بالاتر بود که این یافته مشابه گزارش دیگری از ایران می باشد (۴۶). بالاترین مقاومت در سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین نسبت به پنی سیلین، اریترومایسین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، تتراسایکلین و آزیترومایسین مشاهده گردید که منطبق بر سایر گزارشات در کشور است (۴-۶، ۱۶، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۸-۴۵) و مؤید کلونیزاسیون افراد سالم با سویه های بیمارستانی و مقاوم به دارو در شهر تهران می باشد. این مقاومت بالا می تواند ناشی از مصرف بالا و بی رویه این آنتی بیوتیکها جهت درمان عفونتهای مختلف باشد که به سادگی نیز در داروخانه ها در دسترس هستند و امکان تهیه بدون نسخه این آنتی بیوتیکها نیز به سادگی میسر می باشد.

بر اساس نتایج حاصل از آزمون *SCCmec* تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در این مطالعه مشخص شد که ۴ *SCCmec* تایپ مختلف در میان ۲۹ سویه مقاوم به متی سیلین حاضر بودند که در این میان تایپ III در ۷۵ درصد سویه ها شناسایی گردید و به عنوان تایپ غالب در این مطالعه معرفی گردید. همچنین، ۱۸ درصد سویه ها واجد تایپ I بودند و ۷ درصد نیز برای *SCCmec* تایپهای IVa و V مثبت بودند. بنابراین، در مجموع ۹۳ درصد سویه ها اکتسابی از بیمارستان و ۷ درصد نیز اکتسابی از جامعه بودند. در مطالعات دیگری که در کشور تاکنون بر روی نمونه های بالینی، دامی، محیطی و غذایی صورت گرفته است نیز نتایج مشابهی حاصل شده است (۲، ۷-۵، ۱۶، ۴۴-۴۱، ۵۲-۴۷). این در حالی است که، ترکیب ژنتیکی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در مطالعه ما با روند جهانی متفاوت است. از جمله مطالعات انجام شده در ایالات متحده آمریکا و انگلیس، شیوع فزاینده *SCCmec* تایپهای IV و V در جامعه را گزارش کرده اند (۵۵-۵۳).

بنابراین بر اساس این یافته ها می توان اذعان داشت که سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین (اکتسابی از بیمارستان و جامعه) متعلق به کلون تایپهای مشخصی هستند که در بیمارستانها و جامعه در حال گردش هستند و در طی سالهای مختلف و علیرغم فشارهای انتخابی محیط توانسته اند به عنوان سویه های بیماریزا و مقاوم به آنتی بیوتیک در تمامی بیمارستانها و جامعه حاضر باشند و همچنان دوام داشته باشند. یافته قابل توجه در مطالعه حاضر، درصد بالای سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین با *SCCmec* type III

کلیدی در مدیریت همه گیری و کنترل عفونت های ناشی از سویه های پرخطر به کار رود. به علاوه، بررسی دقیق حضور ژن *pvl* و دیگر ژن های مرتبط با پروفاژها می تواند راهنمای انتخاب استراتژی های درمانی و پیشگیری در سطح بالینی باشد.

نتایج آزمون پروفاژ تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان داد که تمامی سویه های مقاوم و حساس به متی سیلین به ترتیب واجد حداقل سه پروفاژ تایپ بودند و در مجموع ۶ الگوی پروفاژی نیز در میان سویه ها شناسایی گردید. بر این اساس مشخص گردید که پروفاژ تایپ های *SGF* و *SGFa* در ۱۰۰ درصد سویه ها حاضر بودند و فراوانی پروفاژ تایپ های *SGFb*، *SGB* و *SGA* نیز به ترتیب محدود به ۹۵، ۳۴ و ۱۵ درصد سویه ها بود؛ در حالیکه ۷، ۳۹، ۱۰۰، ۱۰۰ و ۱۰۰ درصد سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین به ترتیب واجد پروفاژ تایپ های *SGA*، *SGB*، *SGF*، *SGFa* و *SGFb* بودند و فراوانی این پروفاژ تایپها در سویه های حساس به متی سیلین محدود به ۲۰، ۳۱، ۱۰۰، ۱۰۰ و ۹۲ درصد سویه ها بود. تاکنون گزارشی از فراوانی پروفاژ تایپها و الگوهای پروفاژی در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین در کشور در اختیار نبوده است اما نتایج مشابهی در جمهوری چک و ایالات متحده گزارش شده است (۶۱، ۶۲). از طرف دیگر، در ارتباط با سویه های مقاوم به متی سیلین این یافته ها منطبق بر سایر گزارشات انجام گرفته در کشور و بر روی نمونه های مختلف بوده است (۴-۷، ۱۶، ۴۰-۴۴، ۵۱، ۶۳). با توجه به اینکه پروفاژ تایپ *SGA* رمزکننده لوکوسیدین پنتون-ولنتاین، پروفاژ تایپ *SGB* رمزکننده لیپاز، توکسین اکسفولیاتیو و توکسین سندرم شوک سمی و پروفاژ تایپ *SGF* و ساب تایپهای آن رمزکننده انتروتوکسینهای *A*، *G*، *K*، *P* و *Q* و آنزیمهای استافیلوکیناز، لوکوسیدین و بتا-لازین می باشند، بنابراین حضور این پروفاژ تایپها در میان سویه های کلونیزه کننده افراد سالم مؤید توانایی بالقوه این سویه ها جهت تولید طیف وسیعی از عوامل حدت و طبیعتا بیماریهای مختلف ناشی از آنها می باشد (۴، ۴۰، ۶۲).

علاوه بر این، شیوع ژن *pvl* در میان تمامی سویه ها در این مطالعه ۱۵ درصد بود که کمتر از سایر مطالعات انجام گرفته در عربستان سعودی (۳۰ درصد) (۱۱) و تونس (۴۱ درصد) (۶۴) است. همچنین، در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین نیز در مجموع ۷ درصد (۲ سویه از ۲۹ سویه) سویه ها واجد ژن *pvl* بودند که نتایج مشابهی نیز در ایران در مورد ارائه شده است (۴-۷، ۱۶، ۴۰-۴۴، ۵۱، ۶۳، ۶۵

(شاخص سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان^{۱۱}) در میان نمونه های جامعه محور است. این مسئله می تواند بیانگر انتقال سویه های بیمارستانی به جامعه باشد؛ پدیده ای که ممکن است در اثر ترخیص بیماران آلوده از بیمارستان، تماس افراد با محیطهای درمانی، یا کلونیزاسیون پنهان در کارکنان مراقبتهای سلامت رخ داده باشد. همچنین احتمال دارد وجود تماسهای مکرر با مراکز بهداشتی-درمانی یا بستریهای مکرر در جمعیت مورد بررسی، باعث انتقال و تثبیت سویه های بیمارستانی در سطح جامعه شده باشد. این یافته نشان دهنده ضرورت بازنگری در سیاستهای کنترل عفونت، غربالگری ناقلین در مراکز درمانی، و پایش مولکولی دقیقتر سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* در محیطهای درمانی و جامعه است.

پروفاژها که عناصر ژنتیکی قابل ادغام در ژنوم باکتری هستند، نقش مهمی در افزایش و گسترش ویژگیهای بیماریزایی *استافیلوکوکوس اورئوس* دارند. شواهد متعددی نشان داده اند که بسیاری از ژنهای مرتبط با حدت، از جمله ژنهای رمزکننده توکسینهای اختصاصی، توسط پروفاژها منتقل می شوند و حضور آنها می تواند منجر به افزایش قدرت بیماریزایی سویه ها شود (۵۶). یکی از مهمترین عوامل بیماریزایی که توسط پروفاژها منتقل می شود، ژن *pvl* است. این توکسین قادر به تخریب گلبولهای سفید و ایجاد آسیبهای بافتی شدید می باشد و به ویژه در موارد عفونتهای پوستی و ریوی حاد مرتبط با *استافیلوکوکوس اورئوس* دیده می شود (۵۷). شناسایی حضور ژن *pvl* به عنوان یک شاخص مهم در شناسایی سویه های بالقوه پرخطر و اپیدمیک تلقی می شود، چرا که سویه های حامل این ژن غالباً در جامعه و با قدرت بیماریزایی بالاتر ظاهر می شوند (۵۸). مطالعات همه گیرشناسی نشان داده اند که سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه^{۱۲} واجد پروفاژهای حاوی ژن *pvl* مانند USA300، به طور قابل توجهی مرتبط با عفونتهای شدید و شیوع سریع در جامعه هستند (۵۹). همچنین، وجود پروفاژهای خاص در ژنوم باکتری می تواند نقش مهمی در تمایز سویه های بیماریزا از سویه های با بیماریزایی ضعیفتر ایفا کند (۶۰). بنابراین، شناسایی و تعیین نوع پروفاژهای موجود در سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* نه تنها به فهم بهتر سازوکارهای بیماریزایی کمک می کند، بلکه می تواند به عنوان شاخصی

^{۱۱} Hospital acquired MRSA (HA-MRSA)
^{۱۲} Community acquired MRSA (CA-MRSA)

این سویه ها می تواند در آینده یک خطر جدی برای سلامت این افراد در جامعه شهری محسوب شود و بنابراین با توجه به اینکه در این مطالعه تنها تعداد محدودی از افراد در شهر تهران مورد بررسی قرار گرفته اند، لذا پایش دقیقتر جامعه و افراد ساکن در آن جهت تعیین دقیق میزان شیوع و همچنین اتخاذ تصمیمات جهت کنترل و حذف این سویه ها کاملاً ضروری می باشد.

محدودیتها

مطالعه حاضر با وجود ارائه داده های مهم درباره شیوع و ویژگیهای ژنتیکی سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس دارای چند محدودیت قابل توجه است. نمونه گیری محدود به یک مرکز درمانی خاص بوده که ممکن است نمایانگر کامل وضعیت کل جامعه یا سایر مناطق نباشد و بنابراین تعمیم نتایج به سطح وسیعتر باید با احتیاط صورت گیرد. همچنین، مطالعه فاقد پیگیری طولی بوده و بنابراین اطلاعاتی درباره تغییرات دینامیکی شیوع سویه ها و انتقال احتمالی آنها در طول زمان در دسترس نیست. علاوه بر این، از آنجا که بررسیهای ژنومی کامل نیز انجام نگرفته است و تمرکز صرفاً معطوف بر روشهای مولکولی محدود باعث شده تا برخی ویژگیهای ژنتیکی دقیقتر و ارتباطات همه گیرشناسی به شکل کامل مشخص نشوند. برای تکمیل و بهبود مطالعات آتی توصیه می شود نمونه گیری در چند مرکز مختلف انجام شده و از روشهای ژنومیکس پیشرفته برای تحلیل عمیقتر سویه ها استفاده شود.

تأییدیه اخلاقی

با توجه به اینکه این مطالعه در آزمایشگاه پاتوبیولوژی خصوصی شخصی و بدون حمایت ارگان خاصی و با رضایت شخصی افراد مراجعه کننده صورت گرفته است، هیچگونه تأییدیه اخلاقی نیز برای آن اخذ نشده است.

منابع مالی

نویسنده مقاله هیچگونه کمک مالی و گرنت پژوهشی جهت انجام این تحقیق دریافت نکرده است.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع در این مقاله وجود ندارد.

به طور کلی می توان اذعان داشت وجود توکسین لوکوسیدین پنتون-ولنتاین در میان سویه ها که از طریق پروفاژ تایپ SGA رمزگذاری می شود می تواند یک تهدید اساسی برای سیستمهای بهداشتی باشد. این سم با تخریب گلبولهای سفید خون (نوتروفیلها) و سایر سلولهای ایمنی منجر به کاهش اثربخشی سیستم ایمنی می شود (۱۲). علاوه بر این، اگر این سویه ها در افراد سالم و ناقلین به عفونت تبدیل شود، درمان عفونت ناشی از سویه های مولد لوکوسیدین پنتون-ولنتاین بسیار دشوار خواهد بود. در این مطالعه، هر دو سویه /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه که واجد ژن *pvl* بودند، نسبت به تمامی آنتی بیوتیکهای مورد مطالعه به استثناء پنی سیلین حساس بودند که مشابه با سایر گزارشات است (۵، ۶، ۴۴-۴۱). اما در مقابل، سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس حساس به متی سیلین که *pvl* مثبت بودند از مقاومت آنتی بیوتیکی بالاتری برخوردار بودند که این یافته مغایر با گزارش سال ۲۰۲۲ در ترکیه است (۱۳). این تفاوت در یافته ها ممکن است ناشی از تفاوت در نوع نمونه، حجم نمونه، منطقه جغرافیایی، روشهای مورد استفاده و شیوع سویه هایی با الگوهای مقاومت آنتی بیوتیک خاص در نقاط مختلف باشد. در مقایسه با گزارش Baran و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۶۶) که ژن *pvl* را تنها در سویه های مقاوم به متی سیلین شناسایی کردند و همچنین Santosaningsih و همکاران در سال ۲۰۱۶ (۶۷) که ژن *pvl* را تنها در سویه های حساس به متی سیلین گزارش کردند، در این مطالعه ژن *pvl* در سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین شناسایی گردید که نشان می دهد این سویه ها می توانند یک معضل بهداشتی بسیار مهم در شهر تهران باشند.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع بالای سویه های /استافیلوکوکوس/ اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین واجد مقاومت چندگانه و با توانایی بالقوه تولید طیف وسیعی از عوامل حدت و طبیعتاً انواع بیماریهای مختلف در میان افراد سالم بدون علامت در شهر تهران است. این سویه ها که احتمالاً بیشتر منشاء بیمارستانی دارند در نتیجه عدم اتخاذ و اجرای سیاستهای مؤثر کنترل عفونت در بیمارستانها و عدم فرهنگ سازی مناسب در جامعه، از بیمارستان وارد جامعه شده و در نواحی بینی و اوروفارنکس افراد سالم کلونیزه شده اند. حضور

REFERENCE

1. Deyno S, Toma A, Worku M, Bekele M. *Antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus* isolates isolated from ear discharges of patients at University of Hawassa comprehensive specialized hospital. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017;18(1):1-7.
2. Rahimi F, Khashei S. Typing and antibiotic resistance pattern of biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains with multiple drug resistance isolated from patients with urinary infection in Tehran during 2021 and 2022. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2024;29(106):1-21.
3. Pires FV, da Cunha MdLRdS, Abraao LM, Martins PY, Camargo CH, Fortaleza CMCB. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: a population-based survey. *PLoS One*. 2014;9(3):e92537.
4. 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.
5. 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.
6. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. *Journal of Medical Microbiology*. 2014;63(6):796-804.
7. Rahimi F, Khashei S. Characteristics of prophage patterns and virulence gene profiles among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with diabetic foot infections in a referral hospital in Tehran, Iran. *Infection Epidemiology and Microbiology*. 2023;9(1):15-23.
8. Ndhlovu GO, Abotsi RE, Shittu AO, Abdulgader SM, Jamrozy D, Dupont CL, et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in African children from rural and urban communities with atopic dermatitis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:1-13.
9. Schaumburg F, Alabi A, Mombo-Ngoma G, Kaba H, Zoleko R, Diop D, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* between mothers and infants in an African setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(6):O390-O6.
10. Bazzi AM, Rabaan AA, Fawarah MM, Al-Tawfiq JA. Prevalence of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in a Saudi Arabian hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2015;8(4):364-8.
11. Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* colonization of the human nose and interaction with other microbiome members. *Microbiology Spectrum*. 2019;7(2).
12. Hanitsch LG, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Pokrywka A, Niebank M, et al. Outpatient decolonization after recurrent skin infection with Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*-The importance of treatment repetition. *PloS One*. 2020;15(4):e0231772.
13. Özekinci T, Dal T, Yanık K, Özcan N, Can Ş, Tekin A, et al. Panton-Valentine leukocidin in community and hospital-acquired *Staphylococcus aureus* strains. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014;28(6):1089-94.
14. Sadat A, Shata RR, Farag AM, Ramadan H, Alkhedaide A, Soliman MM, et al. Prevalence and characterization of PVL-positive *Staphylococcus aureus* isolated from raw cow's milk. *Toxins*. 2022;14(2):97.

15. Cruz-López F, Villarreal-Treviño L, Morfin-Otero R, Martínez-Meléndez A, Camacho-Ortiz A, Rodríguez-Noriega E, et al. Dynamics of colonization in patients with health care-associated infections at step-down care units from a tertiary care hospital in Mexico. *American Journal of Infection Control*. 2020;48(11):1329-35.
16. Rahimi F, Khashei S, Katouli M. Prevalence, diversity, and antimicrobial susceptibility profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with diabetic foot infections in a referral hospital in Tehran, Iran. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2024;19(3):e142081.
17. Pereira EM, Oliveira FL, Schuenck RP, Zoletti GO, Dos Santos KR. Detection of *Staphylococcus lugdunensis* by a new species-specific PCR based on the *fbl* gene. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;58(2):295-8.
18. Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 32th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2022.
19. McClure J-A, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(3):1141-4.
20. Fard-Mousavi N, Mosayebi G, Amouzandeh-Nobaveh A, Japouni-Nejad A, Ghaznavi-Rad E. The dynamic of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in Central Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015;8(7):e20760.
21. Tabbarai A, Ghaemi E, Fazeli M, Behnampour N. Prevalence of *Staphylococci aureus* nasal carrier in healthy school students in Gorgan. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2001;3(2):6-11.
22. Ghadiri K, Ebrahimi E, Akramipour R. Nasal carriage rate of community-and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children, Kermanshah, Iran. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2011;6(3):117-20.
23. Mohammadi N, Danesh MA, Allami A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in Iranian health care workers: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences*. 2019;23(5):452-83.
24. Abdollahi A, Montaseri Z, Yazdanparast SS, Montaseri M. Colonization and antibiotic resistance of nasal *Staphylococcus aureus* among Healthcare workers in Southwestern Iran: occurrence of OS-MRSA. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. 2022;12(4):388-96.
25. Sarrafzadeh F, Sohrevardi SM, Abousaidi H, Mirzaei H. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Iranian children: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021;64(8):415.
26. Askarian M, Zeinalzadeh A, Japoni A, Alborzi A, Memish ZA. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. *International Journal of infectious diseases*. 2009;13(5):e241-e7.
27. Mir M, Kordi J, Ghalehnoo ZR, Tadjrobehkar O, Vaez H. Nasal carriage and antibiotic resistance pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from clinical staff of a referral hospital, Zabol, Iran. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2019;4(2):81-5.
28. Al Wahaibi L, Al Sudairi R, Balkhair A, Al-Awaisi H, Mabruk M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers in Oman. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2021;15(10):1426-35.
29. Boisset S, Saadatian-Elahi M, Landelle C, Bes M, Gustave C-A, Tristan A, et al. Unexpected categories at risk of *S. aureus* nasal carriage among hospital workers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2019;222(8):1093-7.
30. Boncompain CA, Suárez CA, Morbidoni HR. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: First report from a major public hospital in Argentina. *Revista Argentina de microbiologia*. 2017;49(2):125-31.

31. El Aila NA, Al Laham NA, Ayesh BM. Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among health care workers at Al Shifa hospital in Gaza Strip. BMC Infectious Diseases. 2017;17:1-7.
32. Legese H, Kahsay AG, Kahsay A, Araya T, Adhanom G, Muthupandian S, et al. Nasal carriage, risk factors and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers in Adigrat and Wukro hospitals, Tigray, Northern Ethiopia. BMC Research Notes. 2018;11:1-6.
33. Liu J-L, Li T-M, Zhong N, Wang X, Jiang J, Zhang W-X, et al. Current status of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* infection in Shanghai, China: a multicenter study. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021;54(6):1070-7.
34. Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, Sollid JUE, Sundsfjord A, Thune I, et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromsø Staph and Skin Study. Epidemiology & Infection. 2013;141(1):143-52.
35. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet infectious diseases. 2005;5(12):751-62.
36. Kutlu SS, Cevahir N, Akalin S, Akin F, Caylak SD, Bastemir M, et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: a prospective cohort study. American Journal of Infection Control. 2012;40(4):365-8.
37. Lin J, Xu P, Peng Y, Lin D, Ou Q, Zhang T, et al. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among a community-based diabetes population in Foshan, China. Journal of Diabetes Investigation. 2017;8(3):383-91.
38. Sakr A, Brégeon F, Mège J-L, Rolain J-M, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal colonization: an update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. Frontiers in Microbiology. 2018;9:2419.
39. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature. 2016;535(7613):511-6.
40. 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.
41. Rahimi F, Danesh M, Mehmandoost J, Shokri D. Prophage typing and SCCmec typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients in Isfahan. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2016;20(71):49-58.
42. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in sewage treatment plants in Tehran, Iran. Journal of Water and Health. 2021;19(2):216-28.
43. Rahimi F, Qasemi A. Epidemiological link between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from 2 different cities in Iran. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2019;27(3):163-9.
44. Rahimi F, Shafiei R. Characteristics of enterotoxin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from meat in Tehran, Iran. Journal of Consumer Protection and Food Safety. 2019;14(4): 389-98.
45. 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.
46. 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.
47. Mostafavi NS, Rahimi F, Khashei S. Characterization of clonal groups of antibiotic-resistant biofilm-forming *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with urinary tract infections in Isfahan, Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2024;19(4):e143383.

48. 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.
49. Rahimi F, Khashei S. Nitric oxide effectiveness against biofilm producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with urinary tract infection in Tehran during 2022 and 2023. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2024;29(106):33-53.
50. Rahimi F. Frequency of resistance to methicillin among *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with urinary tract infection in Tehran and Isfahan during 2016-2019. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2021;26(95):46-55.
51. Rahimi F. Frequency of methicillin resistant *S. aureus* strains isolated from patients with diabetic foot infection in Isfahan during 2021. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2022;27(99):1-12.
52. Rahimi F, Mohaghegh F, Mostafavi NS. Clonal dissemination of biofilm producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with urinary tract infection in Tehran, Karaj and Isfahan during 2018. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2020;25(89):16-25.
53. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clinical microbiology reviews. 2010;23(3):616-87.
54. Otter J, French G. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the case for a genotypic definition. Journal of Hospital Infection. 2012;81(3):143-8.
55. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(5):647-56.
56. Fortier L-C, Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. Virulence. 2013;4(5):354-65.
57. Prista-Leão B, Abreu I, Duro R, Silva-Pinto A, Ceia F, Andrade P, et al. Pantone-valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* infection: a case series. Infectious Disease Reports. 2020;12(3):61-9.
58. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? International Journal of Medical Microbiology. 2013;303(6-7):324-30.
59. Larsen SAH, Kyhl K, Baig S, Petersen A, av Steinum MR, Clemmensen S, et al. Life-threatening necrotizing pneumonia with pantone-valentine leukocidin-producing, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in a healthy male co-Infected with Influenza B. Infectious Disease Reports. 2021;14(1):12-9.
60. Chen J, Novick RP. Phage-mediated intergeneric transfer of toxin genes. Science. 2009;323(5910):139-41.
61. Pantůček R, Doškař J, Růžicková V, Kašpárek P, Oráčová E, Kvardová V, et al. Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. Archives of Virology. 2004;149(9):1689-703.
62. Workman M, Nigro OD, Steward GF. Identification of prophagein Hawaiian coastal water isolate of *Staphylococcus aureus*. Journal of Young Investigators. 2006;15(5):1-8.
63. Rahimi F. Isolation of biofilm producing methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* strains from patients with urinary tract infection in Isfahan. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2018;23(82):37-44.
64. Chaouch C, Kacem S, Tilouche L, Ketata S, Bouallegue O, Boujaafar N. Pantone-Valentine leukocidin-positive osteoarticular infections. Médecine et Santé Tropicales. 2015;25(2):184-8.
65. Rahimi F. Molecular characteristics of biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates causing urinary tract infections. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2018;13(6):e61704.
66. Baran CB, Mutlu D, Baysan BO, Günseren F, Ergani A, Oğünç D, et al. Investigation of Pantone-Valentine leukocidin gene, SCCmec gene cassette types and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from outpatients. Mikrobiyoloji Bulteni. 2010;44(4):533-45.
67. Santosaningsih D, Santoso S, Budayanti NS, Suata K, Lestari ES, Wahjono H, et al. Characterisation of clinical *Staphylococcus aureus* isolates harbouring mecA or Pantone-Valentine leukocidin genes from four tertiary care hospitals in Indonesia. Tropical Medicine & International Health. 2016;21(5):610-8.