الگوی حساسیت ضد میکروبی و مقاومت متقاطع استافیلوکوکوس اورئوس حساس و مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران بستری در شیراز

عزیز ژاپونی [1] *، سارا ژاپونی [2]، شهره فرشاد [1]، مازیار ضیائیان [3]، عبدالوهاب البرزی [4]

1. PhD میکروبیولوژی دانشیار مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی ، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
2. MSc میکروبیولوژی کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
3. PhD ویروس شناسی استادیار مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی ، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
4. فوق تخصص بیماریهای عفونی اطفال، استاد مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی ، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

* نشانی برای مکاتبه: شیراز، میدان نمازی، بیمارستان نمازی، طبقه سوم، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، کد پستی : 7193711351
تلفن تماس : 0711-6474304 ، دورنگار : 0711-6474303 ، Japonia@hotmail.com

دریافت مقاله: اردیبهشت نود پذیرش برای چاپ: تیر نود

چکیده

سابقه و هدف : *عفونت های بیمارستانی ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین (MRSA) یک مشکل عمده در بسیاری از کشورها هستند. هدف از این مطالعه تعیین الگوهای حساسیت ضد میکروبی استافیلوکوکس های حساس و مقاوم به متی سیلین ایزوله شده از بیماران است.*

روش کار : *سیصد و پنجاه و شش ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس شامل 200 نمونه حساس (MSSA) ، 137 ایزوله مقاوم (MRSA) و 19 ایزوله با مقاومت متوسط جدا سازی شدند. الگوهای حساسیت ضد میکروبی ایزوله ها به 14 آنتی بیوتیک توسط روش کری- بایر به آزمایش گذاشته شد. حداقل غلظت مهار کنندگی (MIC) 15 آنتی بیوتیک به 156 ایزوله MRSA توسط روش E-test تعیین شد.*

یافته ها : *مقاومت متقاطع نمونه های مقاوم(137 +19) به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش بررسی شد. استافیلوکوکوس اورئوس به طور عمده از خون، خلط و زخم های عمقی جدا شده بود. تمام 200 نمونه حساس (MSSA) به اکساسیلین، وانکومایسین، تکوپلانینی، ریفامپین و لینزولید، کوئینوپریستین/ دالفوپریستین، موپیروسین، فوزیدیک اسید حساس بودند. کاهش حساسیت ایزوله های MSSA به سفالکسین، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، تتراسیکلین، اریترومایسین و جنتامایسین مشاهده شد. ایزوله های MRSA به وانکومایسین تکوپلانین، لینزولید، کوئینو پریستین/ دالفوپریستین، موپیروسین و فوزیدیک اسید حساس بودند در حالی که حساسیت آنها نسبت به ریفامپین، کوتریمو کسازول، کلیندامایسین، سفالکسین، تتراسیکلین، سیپروفلوکساسین، اریترومایسین و جنتامایسین کاهش یافت. ایزوله های MRSA طیف وسیعی از مقاومت متقاطع را به 8 آنتی بیوتیک مورد آزمایش نشان دادند.*

نتیجه گیری : *به طور کل، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، تتراسیکلین، اریترومایسین و جنتامایسین فعالیت کمی روی ایزوله های MSSA و MRSA داشتند که نشان می دهد که آنها آنتی بیوتیک های خوبی برای درمان بالینی نیستند. برای حفظ اثر آنتی بیوتیک، تجویز منطقی و بکار گیری پیوسته روش های پیشگیری بر علیه گسترش MRSA توصیه می گردد.*

واژگان کلیدی : MRSA، حداقل غلظت مهار کنندگی، درمان تجربی

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس یک پاتوژن بیمارستانی عمده است که بیماری های گسترده ای از جمله اندوکاردیت، استئومیلیت، سندرم شوک سمی، مسمومیت غذایی، کربونکل و کورک ایجاد می کند(1). با کشف آنتی بیوتیک های بتالاکتام در دهه ی 1930 امید قابل توجهی برای درمان بیماری های عفونی پدیدار گردید. با این حال، در اوایل دهه ی 1950 کسب و گسترش پلاسمیدهای تولید کننده بتالاکتامازها اثر پنی سیلین را برای درمان عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس خنثی نمود. در سال 1959 متی سیلین یک پنی سیلین ساختگی معرفی شد در حالی که تا 1960 سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم شناسایی گردید. این نتیجه ی مستقیم کسب ژن mecA که کد کننده ژن پروتئین متصل شونده به پنی سیلین تغییر یافته است (PBP2a) ، می باشد(2). در اوایل دهه 1960، بیمارستان های اروپایی همه گیری عفونت های ناشی از استافیلوکوکوس آرئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)را گزارش نموده و در نتیجه کلون های MRSA به موسسات درمانی در سراسر دنیا گسترش یافت(3). در آمریکا ، MRSA مسئول حدود 25٪ از عفونت های بیمارستانی است، گزارشات توسط MRSA کسب شده توسط اجتماع روبه افزایش است(4). فنوتیپ های مقاوم به داروی سویه های MRSA و مقاومت داخلی آنها به بتالاکتام درمان را سخت و گران نموده است(5 و 6). در بعضی از موسسات درمانی مثل بیمارستان های نیویورک MRSA مسئول 29 ٪ از عفونت های بیمارستانی، 50 ٪ ازمدل های مربوطه است(7). به طور مشابه، شیوع بالای MRSA در شیراز و دیگر نقاط ایران قبلاً گزارش شده است(10-8). کنترل نمودن MRSA تمرکز اصلی برنامه های کنترل عفونت بیشتر بیمارستان ها است(11). متاسفانه بدلیل افزایش میزان عفونت ها درمان بالینی بیماران عفونی شده با MRSA دشوار شده است، مشکلی که در ابتدا محدود به سویه های بیمارستانی بود ولی امروزه به اجتماع نیز گسترش یافته است(4،6). میزان مرگ و میر حاصل از باکتریمی استافیلوکوکوس اورئوس در کشورهای در حال توسعه به 30 ٪ افزایش یافته است(14-12).

هدف از این مطالعه تعیین فراوانی سویه های MRSA و MSSA و آنالیز جنبه های کیفی و کمی الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی باکتریهای ایزوله شده در بیماران بستری می باشد. بعلاوه مقاومت متقاطع ایزوله های MRSA به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش تعیین می شود. در دسترس بودن این اطلاعات، دارای کاربردهای بالینی در انتخاب درمان تجربی مناسب، کاهش زمان بستری در بیمارستان و کاهش میزان مرگ و میر بیماران دارای عفونت بیمارستانی می باشند. بعلاوه نتایج این مطالعه ی منطقه ای می تواند نسبتاً به دیگر قسمتهای جهان توسعه داده شود.

روش کار

سیصد و پنجاه و شش استافیلوکوکوس اورئوس غیر تکراری از خون، ادرار، خلط، زخم های عمقی، شستشوی بینی، پوست، سوآپ بینی، آبسه، CSF، مایع مفصلی، چشم، مایعی جنب، وپ پا و مایع آسیت از تاریخ 1/2 /1388 تا 12/29 /1388 از بیماران بستری در بیمارستان نمازی شیراز جدا گردید. این بیمارستان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بوده و دارای ظرفیت 1000 تخت می باشد. ایزوله ها براساس رنگ آمیزی گرم، مورفولوژی، تست کاتالاز، تست حساسیت به باسیتراسین و فعالیت DNase و کوآگولاز با استفاده از محیط و مواد تجاری بعنوان جنس استافیلوکوس شناسایی شدند. تست کاتالاز با هیدروژن پراکسید 3 ٪، تست کوآگولاز با پلاسمای تازه خرگوش، تست حساسیت باسیتراسین با دیسک (Mast، انگلستان) و فعالیت DNase با تست آگار (Merck ، آلمان) انجام شد.حساسیت ضد میکروبی کیفی 156 ایزوله ی MRSA و 200 ایزوله ی MSSA بر طبق روش استاندارد انتشار دیسک (Kirby-bauer) با استفاده از دیسک Mast (Mast Co ، انگلستان) تعیین شد. سوش استاندارد استافیلوکوکوس (ATCC 25923) بعنوان کنترل در تعیین آنتی بیوتیکی بکار گرفته شد. الگوی حساسیت ضد میکروبی توسط سازمان استاندارد آزمایشگاه بالینی (CLSI ،15) تفسیر گردید. حساسیت سویه های MRSA و MSSA به آنتی بیوتیک های زیر تعیین گردید:

جنتامایسین (GM; 10µg) ، سفالکسین (CN;30 µg)، کوتریموکسازول (SXT; 25 µg) ، ریفامپین (RF; 5 µg) ، سیپروفلوکساسین (CIP; 5 µg) ، وانکومایسین (V; 30 µg) ، تکوپلانین (TEC; 30 µg) ، اکساسیلین (OX; 1 µg) ، اریترومایسین (E; 15 µg) ، کوئینوپریستین/دالفوپریستین (QD ; 15 µg) ، تتراسایکلین (Te; 30 µg)، کلیندامایسین (CD; 2 µg) ، لینزولید (LZD; 2 µg)، موپیروسین (MUP ; 10 µg) و فوزیدیک اسید (FUS; 10 µg).

MIC 15 آنتی بیوتیک فوق به 156 ایزوله MRSA توسط روش E-test (AB Biodisk ، سوئد) تعیین گردید. سوش استاندارد ATCC 25923 بعنوان سویه کنترل در تست های تعیین حساسیت ضد میکروبی بکار رفت. پس ازیک انکوباسیون شبانه فقط انفصال MIC طبق دستورات شرکت سازنده تفسیر گردید.به منظور مشخص نمودن دقیق الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های MRSA ، مقاومت متقاطع ایزوله ها به 8 آنتی بیوتیک دارای کاهش اثر توسط نرم افزار SPSS نسخه 11/5 محاسبه شد.

یافته ها

استافیلوکوکوس اورئوس با فراوانی بالا از خون، خلط و زخم های عمیق جدا شد در حالی که فراوانی نمونه ها از مایع آسیت و جنب کمترین مقدار بود(جدول 1). کل 200 ایزوله حساس به متی سیلین به 8 آنتی بیوتیک حساس بوده و به7 آنتی بوتیک دیگر نیز کاهش حساسیت نشان دادند(جدول 2). بر طبق آزمون تعیین MIC تمام 156 ایزوله MRSA به وانکومایسین، تکوپلانین، لینزولید، کوئینوپریستین/دالفوپریستین، موپیروسین و فوزیدیک اسید حساس بوده و به دیگر آنتی بیوتیک ها نیز کاهش حساسیت داشتند (جدول 2). به منظور تفسیر دقیق تر الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله های MRSA، مقاومت متقاطع این ایزوله ها به 8 آنتی بیوتیک کاهش اثر یافته تعیین شده و در جدول 3 ارائه شده است. ایزوله های MRSA مقاومت متقاطع بالایی به 8 آنتی بیوتیک مورد آزمایش شامل کوتریموکسازول (93-100٪) ، کلیندامایسین (84-100٪)، سفالکسین (83-100٪) ، تتراسایکلین (78-100٪)، ریفامپین (65-100٪)، سیپروفلوکساسین (82-99٪)، اریترومایسین (76-99٪) و جنتامایسین (70-87٪) نشان دادند. به طور مشابه، میزان بالایی از مقادیر MIC_{50} , MIC_{90} برای ایزوله های MRSA درجدول 4 آمده است. آنتی بوتیک های کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، تتراسایکلین، اریترومایسین و جنتامایسین بر علیه تمام ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس (بالاعم از حساس و مقاوم) فعالیت کمی داشتند. الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی تمام ایزوله های MRSA و MSSA در نمودار 1 ترسیم شده است.

بحث

درسراسر جهان سویه های مقاوم به متی سیلین استافیلوکوکوس اورئوس عامل عمده عفونت های مهم بیمارستانی هستند. داده های ما نشان می دهد استافیلوکوکوس به مقدار فراوان تر از خون (30/6٪) جدا شده بود که 50 ٪ ایزوله های آن MRSA بودند و به دنبال آن نمونه های خلط (14 ٪) و زخم (13/5 ٪) بالاترین فراوانی را داشتند. وقوع بالای باکتریمی استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد شده توسط عفونت های کسب شده از اجتماع نیز قبلاً گزارش شده است(14-12، 16). مطالعات از بسیاری از کشورها آشکار نموده است که میزان این باکتریمی در حال افزایش است و سهمی که از MRSA ایجاد می شود نیز در حال بالا رفتن می باشد(12، 14). Wyllie و همکاران(29) میزان باکتریمی استافیلوکوکوسی بیمارسانی در دو بیمارستان بین سال 1997 تا 2004 را بررسی کردند. آنها افزایش در میزان باکتریمی استافیلوکوکوسی بیمارستانی مشاهده نمودند ولی شیوع باکتریمی MSSA در این زمان تغییر نکرده بود. با این حال Johnson و همکارانش(17) در انگلستان افزایش در باکتریمی و افزایش MRSA را گزارش نمودند. بر طبق این گزارش تعداد ایزوله های MRSA از سال 1990 تا 2004 بین 2 تا 40 ٪ بود که در سال های اخیر روی 40 ٪ ثابت بوده است. Kaech و همکاران (14) SAB با وقوع MRSA پایین در سوئیس را گزارش نمود. میزان باکتریمی استافیلوکوکوسی به 23 ٪ افزایش یافت. این تغییر وابسته به افزایش 140 درصدی در باکتریمی کسب شده از اجتماع که به نوبه خود بدلیل مصرف داروهای درون رگی بود، می باشد(14). یک برنامه نظارتی آینده نگر درآمریکا بنام پروژه SCOPE (6) متوجه شد که 20 ٪ از باکتریمی های بیمارستانی بین سال 1995 تا 2002 بدلیل استافیلوکوکوس اورئوس بود. سهم MRSA در این باکتریمی از 22 ٪ در سال 1995 به 57٪ درسال 2001 افزایش یافت. در مجموع، این داده از این ایده که افزایش نسبت MRSA به MSSA بخصوص در بیماران مبتلا به باکتریمی MRSA یک مسئله جهانی است حمایت کرده و نیازمند همکاریهای بین المللی برای جلوگیری از بحران جهانی است. در این مطالعه وقوع نسبتاً بالای عفونت های زخم و پوستی (19/5٪) مشاهده شد. این نتایج مشابه گزارشات قبلی در شیوع بالای عفونت های MRSA پوستی در بیماران اورژانس در امریکا است(18).

بررسی الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های MSSA و MRSA نشان می دهد که حساسیت ایزوله های MRSA نسبت به MSSA به طور قابل توجهی کاهش یافته است. با این حال، حساسیت کامل ایزوله های MSSA و MRSA به 6 آنتی بیوتیک مورد آزمایش شامل وانکومایسین، تکوپلانین لینزولید، کوئینو پریستین، موپیروسین و فوزیدیک اسید می تواند انتخاب جایگزین بیشتری از آنتی بیوتیک های در دسترس برای درمان را فراهم نماید. بدلیل فعالیت پایین آنتی بیوتیک های کوتریموکسازول، سیپروفلوکاسین، کلینداماسین، تتراسایکلین، اریترومایسین و جنتامایسین بر علیه همه ی ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس پیشنهاد می شود که آنها برای درمان بالینی مناسب نیستند. علت فعالیت پایین این آنتی بیوتیک ها نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس می تواند بدلیل انتخاب ایزوله های مقاوم حاصل از جهش یا اختلال در انباشتگی دارو درسیتوپلاسم بدلیل باز آرایی دیواره سلولی با غشای سیتوپلاسمی باشد(16، 21-19). همچنین بدلیل حضور عناصر ژنتیکی متحرک مثل پلاسمید، تراسپوزون و اینتگرون ژن های مقاومت قابلیت انتقال دارند(25-22). با این حال مقایسه ی مقادیر MIC بویژه MIC_{50} و MIC_{90} پیشنهاد می نماید که پدیده دوم می تواند مسئول ظهور ایزوله های حاوی MIC بالا باشد. برای تعیین مکانیسم های مقاومت در ایزوله های MRSA روش های مولکولی دقیق مثل تایپینگ کروموزومی کاست های استافیلوکوکوسی (SCC typing) و سکانس کردن شاخص های مقاومت پیشنهاد می گردد. نتایج نشان می دهد که حداقل ایزوله های مقاوم بدلیل موتاسیون نمونه های دارای MIC پایین ظهور می یابند. ظاهراً، فشار آنتی بیوتیکی مداوم بر روی ایزوله های حساس غلبه هرنوع ایزوله مقاوم را تسهیل می نماید. متاسفانه بیشتر آنتی بیوتیک های بررسی شده در این مطالعه، به منظور پیشگیری یا درمان در درمانگاه های ما مصرف می شوند. بنابراین، بازرسی جامع و کاربرد محتاطانه آنتی بیوتیک های موثر بایستی اعمال شود تا بر این موقعیت خطرناک غلبه گردد(26). قابل ذکر است که دو نکته برای مصرف بالینی آنتی بیوتیک ها بایستی در نظر گرفته شود: اولاً مقرون به صرفه بودن و دوماً در دسترس بودن آن برای اهداف مختلف بالینی؛ برای مثال لینزولید در مقایسه با تکوپلانین آنتی بیوتیک گرانی است(27). موپیروسین معمولاً به شکل کرم موضعی و پماد در دسترس است که استفاده سیستمیک آن را محدود می نماید. شناخته شده است که سویه های MRSA مقاوم به چند دارو هستند (19). مقاومت متقاطع بالا در ایزوله های MRSA که در این مطالعه مشاهده شد ممکن است بر این نکته اشاره داشته باشد که مکانیسم های مقاومت مختلفی در مقاومت MRSA به کلاس های مختلف آنتی بیوتیکی شرکت دارند. بنابراین، هر ایزوله MRSA با توجه به انتخاب کلون آن و امکان انتقال آن بین بیمارستانها بایستی بصورت بالقوه مقاوم به چند دارو در نظر گرفته شوند(26).

نتیجه گیری

کاهش حساسیت ایزوله های MRSA به آنتی بیوتیک های معمول نشان دهنده این حقیقت است که در بیمارستان ها و مراکز درمانی ما بایستی پروتوکولهای کنترلی ویژه بکار گرفته شود. این برنامه بایستی شامل ترویج مستقیم و یا غیر مستقیم روش های کنترلی در بخش های بیمارستانها و کلینیک ها به منظور جلوگیری از انتقال فردی MRSA بین بیماران باشد. بعلاوه تجویز منطقی آنتی بیوتیک های حساس و توقف فروش بدون نسخه آنها پیشنهاد می گردد. بکار گیری این پروتوکل به همراه نظارت دوره ای الگوهای حساسیت ضد میکروبی ایزوله های MRSA و MSSA می تواند سطح حساسیت آنتی بیوتیکی را در همین حد حفظ نموده و شرایط را بهبود بخشد.

جدول 1. توزیع استافیلوکوکوس آرئوس حساس و مقاوم به متی سیلین براساس منابع

نمونه	MRSA (%)	MSSA(%)	کل (٪)
خون	54(15.1)	55 (15.3)	**109 (30.6)**
خلط	25 (7.0)	25 (7.0)	**50 (14.0)**
زخم	22 (6.2)	26 (7.3)	**48 (13.5)**
ادرار	8 (2.2)	18 (5.5)	**26 (7.3)**
بینی	10 (2.9)	13 (3.6)	**23 (6.4)**
زخم پوست	6 (1.7)	15 (4.2)	**21 (5.9)**
ترشح بینی	6 (1.7)	13 (3.6)	**20 (5.6)**
آبسه	8 (2.2)	7 (1.9)	**15 (4.2)**
CSF	8 (2.2)	10 (2.9)	**18 (5.0)**
مایع مفصلی	4 (1.1)	3 (0.9)	**7 (1.9)**
ترشح چشم	1 (0.3)	4 (1.1)	**5 (1.4)**
مایع جنب	2 (0.6)	4 (1.1)	**5 (1.4)**
وب پا	1 (0.3)	3 (0.9)	**4 (1.1)**
مایع شکمی	1 (0.3)	2 (0.6)	**3 (0.9)**
	-	2 (0.6)	**2 (0.6)**
کل	**156(43.8)**	**200 (56.2)**	**356 (100)**

جدول 2. الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های MRSA و MSSA به آنتی بیوتیک های کاهش اثر یافته

	GM(%)	E(%)	TE(%)	CD(%)	CIP(%)	CN(%)	SXT(%)	
	38(19)	96(48)	140(70)	142(71)	154(77)	189(94.5)	188(94)	**MSSA**
	100(50)	14(7)	18(9)	11(5.5)	7 (3.5)	5(2.5)	8(4)	
	62(31)	90(45)	42(21)	47(23.5)	39(19.5)	6(3)	4(2)	
GM(%)	**E(%)**	**CIP(%)**	**TE(%)**	**CN(%)**	**CD(%)**	**SXT(%)**	**RF(%)**	
1(0.6)	14(10.9)	25(16.0)	27(17.3)	33(21.1)	37(23.7)	48(30.7)	139(89.1)	
142(91.0)	117(75)	119(76.2)	123(78.8)	115(73.7)	105(67.3)	101(64.8)	15(9.6)	**MRSA**
13(8.4)	**22(14.1)**	**12(7.8)**	**6(3.9)**	**8(5.2)**	**14(9.0)**	**7(4.5)**	**2(1.3)**	

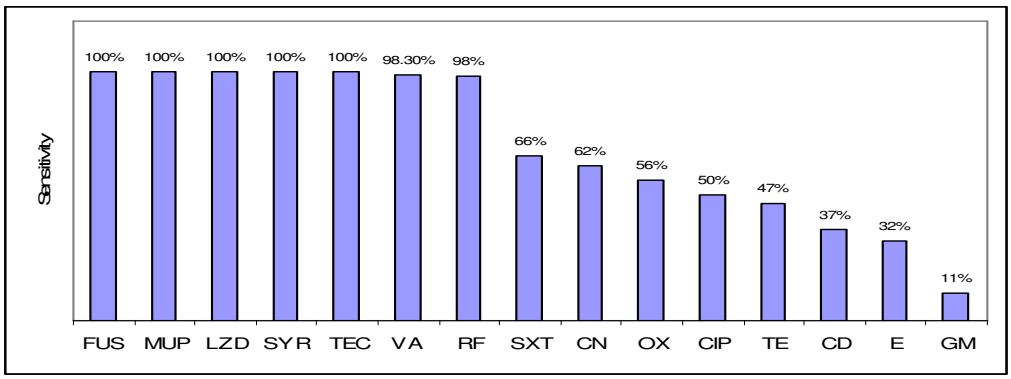
جدول 3. مقاومت متقاطع ایزوله های MRSA به آنتی بیوتیک های مورد بررسی

تعداد (٪) ایزوله های مقاوم به آنتی بیوتیک های

RF	SXT	CD	CN	TE	CIP	E	GM	تعداد	
17(11)	108(70)	119(77)	123(79)	129(83)	131(85)	139(87)		155	**GM**
17(12)	106(76)	113(81)	120(86)	119(86)	124(89)		138(99)	139	**E**
17(13)	107(82)	113(86)	115(88)	115(88)		125(95)	130(99)	131	**CIP**
16(12)	101(78)	106(82)	113(88)		114(88)	119(93)	129(100)	129	**TE**
12(14)	102(83)	107(87)		113(92)	115(93)	120(98)	123(100)	123	**CN**
15(13)	100(84)		106(89)	113(95)	113(95)	113(95)	119(100)	119	**CD**
11(10)		100(93)	101(94)	107(99)	107(99)	106(98)	108(100)	108	**SXT**
	11(65)	**15(88)**	**17(100)**	**16(94)**	**17(100)**	**17(100)**	**17(100)**	**17**	**RF**

جدول 4. مقادیر MIC_{50} و MIC_{90} برای ایزوله های MRSA به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش

GM	E	CIP	CN	CD	SXT	RF	FUS	MUP	SYR	LZD	TEC	VA	OX	
256	256	32	265	256	32	0.012	0.125	0.094	0.5	0.75	0.75	2	256	**MIC_{50} µg/ml**
256	**>256**	**32**	**>256**	**256**	**32**	**4**	**0.19**	**0.125**	**0.75**	**1**	**1.5**	**4**	**256**	**MIC_{90} µg/ml**



نمودار 1. الگوهای حساسیت 356 ایزوله MRSA و MSSA به 15 آنتی بیوتیک مورد بررسی

FUS: fusidic acid, MUP: mupirocin, LZD: linezolid, SYR: quinupristin/dalfopristin, TEC: tecoplanin, VA: vancomycin, R: rifampin, SXT: co-trimoxazole, CN:cephalxin, OX: oxacillin, CIP: ciprofloxacin, TE: tetracycline, CD:clindamycin, E: erythromycin and GM: gentamicin.

REFERENCES

1. Ogston A. "On Abscesses". Classics in Infectious Diseases", Rev Infect Dis 1984; 6: 122–28.

2. Barber M. Methicillin-resistant Staphylococci. J Clin Pathol 1963; 1:308-11.

3. Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. Br Med J 1963 1: 308-311.

4. Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. Community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus. Emerg Med Clin North Am 2008; 26: 431–455.

5. Bratu S, Eramo A KopecR, Coughlin E, Ghitan M, Yost R, Chapnick EK, Landman D, Quale J.Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospital nursery and maternity units. Emerg Infect Dis 2005; 11: 08-813.

6. Powell JP, Wenzel, RP. Antibiotic options for treating community acquired MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther 2008; 6: 299–307.

7. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene J, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City Hospitals. Emerg Infect Dis 1999; 5:9-17.

8. Folahzadeh B, Emaneini M, Aligholi M, Gilbert G, Taherikalani M, Jonaidi N, Eslampour MA, Feizabadi MM. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones from a teaching hospital in Tehran. Jpn J Infect Dis 2009;62:309-301.

9. Japoni A, Alborzi A, Orafa F, Rasouli M, Farshad S. Distribution patterns of methicillin resistance genes (mecA) in Staphylococcus aureus isolated from clinical specimens. Iran. Biomed. J 2004; 8: 173-178.

10. Nikbakht M, Nahaei MR, Akhi MT, Asgharzadeh M, Nikvash S. Molecular fingerprinting of meticillin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from patients and staff of two Iranian hospitals. J Hosp Infect 2008; 69:46-55.

11. Boerlin P, Reid-Smith RJ. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. Anim Health Res Rev2008; 9:115-26.

12. Das I, O'Connell N, Lambert P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of Staphylococcus aureus bacteremia in a university hospital in UK. J Hosp Infect. 2007;65: 117–123.

13. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB., Everts R, Murdoch D, Pottumarthy S, Roberts SA, Swager C, Taylor SL, Thomas MG, Wong CG, Morris AJ.. Prospective study of 424 cases of Staphylococcus aureus bacteremia: determination of factors affecting incidence and mortality. Intern Med J 2001;31: 97-103.

14. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, Fluckiger U . Course and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary centre. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 345–352.

15. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI approved standard M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI 2007. Wayne, PA.

16. Kawai M, Yamada S, Ishidoshiro A, Oyamada Y, Ito H, Yamagishi J. Cell-wall thickness: possible mechanism of acriflavine resistance in meticillin-resistant Staphylococcus aureus. J Med Microbiol 2009 58:331-336.

17. Johnson AP, Pearson A, Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in the UK. J Antimicrob Chemother 2005; 56:455–62.

18. Moran GJ Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal K, Carey RB, Talan DA, emergency ID Net Study Group. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666-674.

19. Kwong SM, Lim R, Lebard RJ, Skurray RA, Firth N. Analysis of the pSK1 replicon, a prototype from the staphylococcal multi-resistance plasmid family. Microbiology 2008;154:3084-3094.

20. Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. Staphylococcus aureus PBP4 is essential for beta-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3955-3966.

21. Xu H, Sullivan TJ, Sekiguchi J, Kirikae T, Ojima I, Stratton CF, Mao W, Rock FL, Alley, MR, Johnson F, Walker SG, Tonge PJ. Mechanism and inhibition of saFabI, the enoyl reductase from Staphylococcus aureus. Biochemistry 2008; 47:4228-4236.

22. Barker KF. Antibiotic resistance: a current perspective Br J Clin Pharmacol 1999;48: 109-124.

23. GoldH S, Pillai SK. Antistaphylococcal agents. Infect Dis Clin North Am 2009; 23:99-131.

24. Pinho MG, de Lencastre H, Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:10886-10891.

25. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline mechanisms, transfer, and clinical significance. Clin Microbiol Rev 1992; 5:387-399.

26. Hacek DM, Suriano T, Noskin GA, Kruszynski J, Reisberg B, Peterson LR. Medical and economic benefit of a comprehensive infection control program that includes routine determination of microbial clonality. Am J Clin Pathol1999; 111:647-654.

27. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, France AJ. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. J Antimicrob Chemother.,2003; 51:391-6.