

شیوع عفونت‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با روش تعیین MIC بیمارستان امام (۸۱-۱۳۸۰)

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

چکیده

مقدمه: استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus= MRSA) 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 ۱۳۸۰ تا دی ماه ۱۳۸۱ تعداد ۴۰۲ بیمار که نمونه کشت آنها در آزمایشگاه میکروبیولوژی مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران، استافیلوکوک اورئوس گزارش شده بود مورد بررسی و تعیین MIC قرار گرفتند. اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران و همچنین نتایج MIC در برنامه نرم‌افزار آماری EpiInfo6 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 (۶۳/۲ درصد) مذکر 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 کشت مثبت، منشأ عفونت (در بیمارستان: میزان شیوع بالاتر بود)، سابقه کاربرد اقدامات تهاجمی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در ۳ ماه 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 کشت و نوع داروی مصرفی جهت درمان. بطور تعجب‌آور و معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بین معتادان تزریقی نسبت به سایر بیماران پائین‌تر بود ($P<0.0001$). در این مطالعه ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و Outcome بیماری مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری 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.

مقدمه

اعضا جنس استافیلوکوک، 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 خوشه‌های نامنظم سه‌بعدی قرار می‌گیرند. استافیلوکوک‌ها می‌توانند در شرایط محیطی مختلف رشد کنند، اما بهترین شرایط رشد آنها درجه حرارت ۳۷-۳۰ سانتی‌گراد می‌باشد (۱).

استافیلوکوک‌ها باکتری‌های مقاومی بوده که در هر جا وجود داشته و می‌توانند بر روی پوست و غشاهای مخاطی کلونیزه شوند. استافیلوکوک‌های 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 استافیلوکوک و نقش آن در ایجاد سپسیس و آبسه 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، استافیلوکوک اورئوس مهم‌ترین پاتوژن انسانی می‌باشد. این باکتری به علت سرسختی، قدرت تخریب 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 استافیلوکوک اورئوس، تمام آنها بتالاکتاماز تولید می‌کنند (۳).

متی‌سیلین که اولین پنی‌سیلین نیمه صناعی مقاوم در برابر بتالاکتاماز است، در سال ۱۹۶۰ عرضه گردید. سال بعد سویه‌ای از استافیلوکوک اورئوس 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 کدگذاری PBP2a (Penicillin Binding Protein)

ضروری است، این ژن بر روی قطعه ای 30kb تا 50kb از DNA قرار دارد که در سویه‌های MRSA وجود داشته و سویه‌های MSSA فاقد آن هستند (۳).

مقاومت استافیلوکوک اورئوس به متی‌سیلین با روش تعیین MIC مشخص می‌شود. به این صورت که MIC مساوی یا بالاتر از 4mg/lit. برای اگزاسیلین و یا MIC مساوی یا بالاتر از 16mg/lit. برای متی‌سیلین به عنوان مقاوم در نظر گرفته می‌شوند (۴).

MRSA برای اولین بار در اوائل دهه ۱۹۶۰ در انگلستان به صورت یک مسئله بالینی مهم خود نمائی کرد، که این وضعیت مدت کوتاهی پس از کاربرد متی‌سیلین اتفاق افتاد (۵،۶). MRSA در ایالات متحده برای اولین بار در بیمارستان شهر Boston گزارش گردید (۷). در دهه ۱۹۶۰ 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 بایستی ضمن بررسی میزان شیوع MRSA برنامه‌هایی جامع و کاربردی جهت جلوگیری از انتشار این ارگانیسم ارائه نمایند. بدین جهت این مطالعه جهت بررسی میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و شناسایی 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 استافیلوکوک اورئوس 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

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 مذکر و مونث اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P=0.09$).

از نظر سنی، میانگین سنی کل بیماران $35/3 \pm 22/7$ سال بود و طیف سنی بیماران در محدوده کمتر از یک ماه تا حداکثر ۸۴ سال قرار داشت. میانگین سنی بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب $34/6 \pm 24/4$ سال و $36 \pm 21/2$ 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، ۱- ماه تا ۲ سال، ۲- 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 عفونت های ناشی از MRSA نسبت به سایر گروه های سنی بالاتر بود ($P=0.01$). در گروه سنی ۱-۶۰ سال به طور معنی داری میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA نسبت به سایر گروه های پائین تر بود ($P=0.03$). در سایر گروه های اختلاف معنی داری در میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA وجود نداشت ($P>0.05$). از نظر وجود علائم سپسیس، در بیمارانی که دچار سپسیس شده بودند میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بالاتر بود ($P=0.02$).

از نظر طول مدت روزها بستری قبل از به دست آوردن کشت مثبت، میانگین مدت بستری در کلیه بیماران 7 ± 10 روز بود. حداقل مدت بستری در بیماران سرپائی و بیمارانی که در بدو بستری کشت مثبت داشتند صفر در نظر گرفته شد و حداکثر مدت بستری قبل از مثبت شدن کشت ۶۰ روز بود. در این مطالعه بطور معنی داری در بیمارانی که میانگین طول مدت بستری آنها بیشتر بود، میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA بالاتر بود ($P<0.0001$).

منشأ کسب عفونت در ۱۸۶ نفر (۴۶٪ درصد) از بیمارستان بود و در ۲۱۶ نفر (۵۳٪ درصد) از جامعه بود. بطور معنی داری میزان کسب عفونت های ناشی از MRSA در بیمارستان بالاتر از جامعه بود ($P<0.0001$).

ارسال گردید. این نمونه ها 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 کشت آنها مثبت شده بود.

۲- تائید صحت هویت نمونه کشت از نظر وجود استافیلوکوک اورئوس.

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 0.04 واحد، آزمایش کواگولاز لوله ای و آزمایش دی آن آز صحت هویت ۴۰۲ نمونه از نمونه های ارسالی به آزمایشگاه میکروبی شناسی دانشکده پزشکی مورد تائید 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 جمع آوری 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 Exact test استفاده شد. برای متغیرهای کمی از آزمون Student's t-test استفاده گردید. و $P \text{ Value} < 0.05$ ملاک معنی دار بودن آزمون در نظر گرفته شد.

یافته ها

از آبان ۱۳۸۰ تا دی ۱۳۸۱ تعداد ۴۰۲ نمونه کشت مثبت استافیلوکوک اورئوس مورد بررسی و تعیین MIC قرار گرفتند. از این تعداد ۱۸۷ مورد (۴۶٪ درصد) مقاوم به متیسیلین و ۲۱۵ مورد (۵۳٪ درصد) حساس به متیسیلین بودند. از تعداد ۴۰۲ بیمار مورد بررسی تعداد ۲۵۴ نفر (۶۳٪ درصد) مذکر و تعداد ۱۴۸ نفر (۳۶٪ درصد) مونث بودند. از ۲۵۴ بیمار مذکر تعداد ۱۱۰ نفر (۴۴ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۱۴۴ نفر (۵۴ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. از ۱۴۸ بیمار

در ۱۸۴ نفر (۴۵/۸ درصد) از بیماران اقدامات تهاجمی صورت گرفته بود که از این تعداد ۱۳۹ نفر (۷۵/۵ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۴۵ نفر (۲۴/۵ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه بستری قلبی در بیمارستان بالاتر بود ($P < 0.0001$).

در این مطالعه، ۱۹۸ نفر (۴۹/۳ درصد) از بیماران سابقه حداقل یک بیماری زمینه‌ای داشتند که از این تعداد ۱۲۴ نفر (۶۲/۶ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۷۴ نفر (۳۷/۴ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA شده بودند. بطور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه بیماری زمینه‌ای بالاتر بود ($P < 0.0001$). از بیماری‌های زمینه‌ای، ارتباط معنی‌داری بین سابقه بیماری قلبی عروقی ($P < 0.0001$) و سابقه دیابت ملیتوس ($P = 0.004$) با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود داشت. اما بین بیماری‌های زمینه‌ای زیر و میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA ارتباط معنی‌داری وجود نداشت: سابقه بدخیمی ($P = 0.24$)، سابقه نارسائی مزمن کلیه ($P = 0.54$)، سابقه بیماری‌های کلاژن واسکولار ($P = 0.32$)، سابقه پیوند ارگان (پیوند کلیه) ($P = 0.26$)، سابقه پمفیگوس ($P = 0.8$) و سابقه بیماری‌های عضلانی اسکلتی مادرزادی ($P = 0.18$).

۱۰ نفر (۲/۵ درصد) 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 معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه ابتلا به HIV وجود نداشت ($P = 0.08$).

در مطالعه ما، ۳۸ نفر (۹/۵ درصد) از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی داشتند که از این تعداد ۶ نفر (۱۵/۷ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۳۲ نفر (۸۴/۳ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور تعجب آور و معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیماران با سابقه اعتیاد تزریقی پائین‌تر 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 عفونت‌های ناشی از MRSA به ترتیب در بخش‌های زیر نسبت به سایر بخش‌ها بالاتر بود و ارتباط معنی‌داری بین نوع

در ۱۸۴ نفر (۴۵/۸ درصد) از بیماران اقدامات تهاجمی صورت گرفته بود که از این تعداد ۱۳۹ نفر (۷۵/۵ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۴۵ نفر (۲۴/۵ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MSSA بودند. بطور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های 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، تعبیه 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 آنتی‌بیوتیک قبل از مثبت شدن کشت، ۱۸۱ بیمار (۴۵ درصد) سابقه مصرف حداقل یک آنتی‌بیوتیک را قبل از مثبت شدن کشت داشتند. بطور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارانی که سابقه مصرف قبلی حداقل یک آنتی‌بیوتیک داشتند، بالاتر بود ($P < 0.0001$).

از آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده ارتباط معنی‌داری بین مصرف قبلی سفالوسپورین نسل یک ($P < 0.0001$)، آمینوگلیکوزیدها ($P < 0.0001$)، پنی‌سلین‌های نیمه‌صناعی ($P = 0.006$)، ریفامپین ($P = 0.04$)، کلیندامایسین ($P = 0.00$) و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (اریترومایسین، کوتریموکسازول، ایمپنم، پنی‌سلین‌ها، سفالوسپورین‌های نسل سوم و وانکومایسین) با افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود داشت.

در این مطالعه، میانگین طول مدت استفاده قبلی از آنتی‌بیوتیک در تمام بیماران $12/6 \pm 7/6$ روز بود که در یک محدوده صفر روز (برای بیمارانی که هیچ آنتی‌بیوتیکی مصرف نکرده بودند) تا حداکثر ۹۰ روز قرار داشت. این میانگین در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب $11/5 \pm 1/5$ روز و $2/4 \pm 7/8$ روز بود که بطور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارانی که به مدت طولانی‌تری از آنتی‌بیوتیک استفاده کرده بودند، بالاتر بود ($P < 0.0001$).

در مطالعه ما، تعداد ۱۸۶ نفر (۴۶/۳ درصد) از بیماران سابقه بستری قلبی در بیمارستان داشتند که از این تعداد ۱۲۳ نفر (۶۶ درصد) مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و ۶۳ نفر

($P=0.017$) و مایع مفصل ($P=0.047$) 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: وانکومايسين ($P<0.0001$)، فلوروکینولون ($P<0.0001$)، کلیندامایسین ($P=0.011$) و ریفامپین ($P=0.041$).

میزان استفاده از آمینوگلیکوزیدها ($P=0.66$)، کوتریموکسازول ($P=0.41$) 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 صنایعی ($P<0.001$) 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٪ 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 یافته 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 (۱/۵ 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 جنرال ($P<0.0001$) بخش جراحی قلب ($P<0.0001$) و بخش نوزادان ($P=0.008$). 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 مامائی 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 سرپائی 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 ($P=0.23$)، استنومیلیت ($P=0.11$)، ترومبوفلیت 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 منتزیت) ($P=0.28$). در عفونت های زیر بطور معنی داری میزان شیوع MRSA پائین بود: عفونت پوست و بافت نرم بدون سابقه جراحی ($P=0.001$)، آرتريت سپتیک ($P=0.03$) و باکتری می اولیه ($P=0.001$). در مطالعه ما بر اساس نوع نمونه ای که کشت آن مثبت 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 ($P=0.55$)، کاتترهای داخل عروقی ($P=0.93$)، مایع پلور ($P=0.29$)، نسج ($P=0.58$) و ترشحات چشم ($P=0.05$). در نمونه های خون ($P=0.0003$)، محتویات آبسه

در مطالعه ما اختلاف معنی‌داری 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 MRSA و MSSA به ترتیب ۵۸ سال و ۵۳ سال بود که اختلاف معنی‌داری بین میانگین سنی بیماران وجود نداشت ($P=0.27$) (۱۲).

در مطالعه Arzu Topeli نیز اختلاف معنی‌داری 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 ۱-۰ ماه به‌طور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بالا بود و در گروه سنی ۶۰-۲۱ سال این میزان پائین بود. اما در سایر گروه‌های سنی اختلاف معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت. این نتایج تا حدودی با نتایج مطالعات انجام شده در سایر کشورها متفاوت می‌باشد. در اغلب مطالعات سن بالای ۶۰ سال را به عنوان فاکتور خطر جهت ابتلا به عفونت‌های ناشی از MRSA محسوب می‌کنند، در صورتیکه در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین سن بالای ۶۰ سال و میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت که این مسئله می‌تواند به دلایل مختلف از جمله حضور کمتر افراد مسن در مراکز نگهداری باشد که خود عامل خطر مهمی برای ابتلا به عفونت‌های ناشی از MRSA است.

در مطالعه Nilton A. از ۲۹۶ بیمار مورد بررسی، ۱۰۰ نفر (۳۳/۸ درصد) سن بالای ۶۰ سال داشتند که از این تعداد ۵۲ نفر مبتلا به عفونت ناشی از MRSA شده بودند که به‌طور معنی‌داری میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در سن بالای ۶۰ سال بالا بود ($P=0.026$) (۱۳).

در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین افزایش میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA در افرادی که دچار سپسیس شده بودند وجود داشت.

در مطالعه Hilmar Wisplinghoff و همکاران در بیمارستان‌های دانشگاهی ویرجینیا طی سال ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۶ ارتباط معنی‌داری بین وجود سپسیس و میزان شیوع

متی‌سیلین و ۲۱۵ مورد (۵۳/۵ درصد) حساس به متی‌سیلین بودند که نشان دهنده میزان شیوع بالایی از استافیلوکوک‌های اورئوس مقاوم به متی‌سیلین بود.

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

در مطالعه انجام شده توسط Ronald C. Hershaw و همکاران در یکی از بیمارستان‌های 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 ۳۳ 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 می‌باشد (۱۴).

در مطالعه ما اختلاف معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بین دو گروه مذکر و مؤنث وجود نداشت.

در مطالعه Arzu Topeli تعداد ۱۰۱ بیمار مبتلا به عفونت ناشی از استافیلوکوک اورئوس 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 مذکر مبتلا به عفونت ناشی از MRSA بودند و اختلاف معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA بین دو گروه زن و مرد وجود نداشت ($P=0.43$) (۱۴).

همچنین در مطالعه Lucieni O. C. و همکاران طی سال‌های 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 معنی‌داری در میزان شیوع عفونت‌های 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 عفونت های ناشی از MRSA گزارش گردید ($P=0.41$). در همین مطالعه ارتباط معنی داری بین انجام دیالیز ($P=0.764$) و تعیبه CV Line ($P=0.1794$) با میزان شیوع عفونت های 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 عفونت های ناشی از MRSA گزارش شد (۱۵).

در مطالعه ما، ارتباط معنی داری بین افزایش میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA با سابقه مصرف آنتی بیوتیک و همچنین مدت استفاده از آنتی بیوتیک وجود داشت. که نشان دهنده مصرف روز افزون و غیر منطقی آنتی بیوتیک ها می باشد که به تدریج منجر به افزایش میزان شیوع MRSA و انواع میکروارگانیسم های مقاوم خواهد شد.

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

در مطالعه Arno A. Muller و همکاران در یکی از بیمارستان های فرانسه طی سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۱ نشان داد که بطور معنی داری میزان شیوع MRSA با مصرف قبلی آنتی بیوتیک های: آمینوگلیکوزیدها ($P<0.05$)، بتا لاکتامها ($P<0.001$)، فلوروکینولون ها ($P<0.001$)، ماکرولیدها ($P<0.05$) و سایر آنتی بیوتیک ها ($P<0.001$) بالاتر است (۱۹).

عفونت های 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 عفونت های ناشی از MRSA بالاتر بود.

در مطالعه Ronald C. Hershaw 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 عفونت های 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 عفونت های 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 عفونت های ناشی از MRSA در بیمارستان بالاتر از میزان آن در جامعه بود. اگرچه در حال حاضر میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA در بیمارستان ها در حال افزایش می باشد، در جامعه نیز میزان آن در حال افزایش است.

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

در مطالعه Ronald C. Hershaw ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت های 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 نارسائی مزمن کلیه، سیروز، دیابت ملیتوس و عفونت HIV با میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA وجود نداشت (۱۳).

در مطالعه ما بطور معنی‌داری 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- گسترده نبودن مراکز Shoting Gallery (مراکز تزریق مواد مخدر به صورت گروهی) در ایران.

در مطالعه Angella Goetz و مطالعه Nilton A ارتباط 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 ۳۸ 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 اورئوس بودند مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۷ درصد آنها مبتلا به عفونت ناشی از MRSA بودند (۲۲).

در مطالعه ما در بخش‌های ICU جنرال، جراحی قلب و نوزادان بطور معنی‌داری 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 آنتی‌بیوتیک قبل از مثبت شدن کشت در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA و MSSA به ترتیب ۲۲ و ۹ روز بود که بطور معنی‌داری 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 معنی‌داری 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- میکروارگانسیم‌های مقاوم طی بستری در بدن بیمار کلونیزه 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 وسیع‌الطیف) تجویز می‌شود.

در مطالعه Nilton A ارتباط معنی‌داری 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، نارسائی مزمن کلیه، بیماری‌های کلاژن واسکولار، سابقه پیوند ارگان (پیوند کلیه)، سابقه پمفیگوس، بیماری‌های عضلانی اسکلتی مادرزادی و عفونت HIV ارتباط معنی‌داری بین میزان شیوع عفونت‌های ناشی از MRSA و بیماری‌های زمینه‌ای فوق وجود نداشت.

در مطالعه Ronald C. Hershov ارتباط معنی‌داری 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

خون (۱۱ درصد) و سایر نمونه ها (۸ درصد) را تشکیل می دادند (۲۴).

در مطالعه ما بطور معنی داری از وانکومایسین ، فلوروکینولون ها و کلیندامایسین و ریفامپین در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA استفاده شده بود. همچنین میزان استفاده از سفالوسپورین های نسل یک و پنی سیلین های نیمه صناعی در درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA کمتر بود. با توجه به نتایج فوق ، خوشبختانه به نظر می رسد در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران نوع آنتی بیوتیک تجویز شده برای درمان بیماران مبتلا به عفونت ناشی از MRSA قابل قبول باشد و آنتی بیوتیک ها تجویز منطقی داشته اند.

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

در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA و نتیجه حاصل از درمان مشاهده نگردید.

در مطالعه Ronald C. Hershaw ارتباط معنی داری بین میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA و Outcome بیماری (بهبودی- مرگ) مشاهده نگردید (۱۲). اما در مطالعه Arzu Topeli ارتباط معنی داری بین افزایش شیوع مرگ بعلت باکتری می و میزان شیوع MRSA گزارش گردید ($P=0.02$) (۱۴).

به عنوان نتیجه پایانی چنین می توان عنوان نمود که با توجه به مطالعه انجام شده ما، میزان شیوع عفونت های ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین بالا بوده و در مقایسه با مطالعات انجام شده در سایر کشورها به نظر می رسد روند فزاینده ای داشته باشد، که این افزایش شیوع به نوبه خود هزینه های سنگینی را برای سیستم های بهداشتی- درمانی در پی خواهد داشت لذا شناخت عوامل زمینه ساز افزایش شیوع میکروارگانیزم های مقاوم ، به خصوص استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین 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 عفونت های 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 سال های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴ نشان داد که بیشترین میزان شیوع عفونت های ناشی از MRSA به ترتیب در بخش های سوختگی ، ICU و نوزادان بوده است (۲۳). که با نتایج مطالعه ما تقریباً مشابه می باشد.

در مطالعه ما میزان شیوع MRSA در عفونت های زخم جراحی و عفونت چشم بالا بود. در عفونت پوست و بافت نرم بدون سابقه جراحی، آرتريت سپتیک و باکتری می اولیه میزان شیوع MRSA نسبت به سایر عفونت ها پائین بود، به نظر می رسد علت حصول چنین نتیجه ای عدم مصرف آنتی بیوتیک توسط بیماران و همچنین عدم سابقه بستری قبلی در بیمارستان باشد. بهتر است در برخورد اول با اینگونه عفونت ها از داروهای با طیف اثر باریکتر که MSSA را پوشش دهند برای درمان استفاده نمود.

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

در مطالعه ما میزان شیوع MRSA بطور معنی داری در نمونه های ترشحات تنفسی و ترشحات زخم بالاتر بود که به نظر می رسد به علل زیر باشد:

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

۲- بعلت بیماری زمینه ای اکثراً سابقه مصرف آنتی بیوتیک (به خصوص وسیع الطیف) دارند.

۳- اقدامات تهاجمی برای این بیماران بیشتر انجام می شود.

در مطالعه Susan S. Huang و همکاران در یک بیمارستان زنان در Boston در سال ۲۰۰۰ شایع ترین نمونه که ایزوله های 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, Hershov, 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.