

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۵۷۰



بررسی مقاومت استافیلوکوکوس طلایی بیمارستانی به روش E-Test

چکیده

زرمینه: استافیلوکوک طلایی یکی از مهمترین عوامل میکروبی ایجاد کننده عفونت خطیر در انسان است. مصرف بی رویه وانکومايسين به عنوان خط اول درمان عفونتهای ناشی از این ارگانيسم سبب افزایش ایجاد استافیلوکوک و انتروکوکهای مقاوم به وانکومايسين به عنوان یک معضل مهم بهداشتی، شده است. توصیه های مجامع بین المللی جهت کنترل عفونت بیمارستانی در مورد سیاست گذاری مصرف وانکومايسين در مراکز بهداشتی درمانی به منظور جلوگیری از ایجاد و گسترش موارد استاف طلایی و انتروکوک مقاوم به وانکومايسين^۲ میباشد. هدف این مطالعه تعیین حساسیت استافیلوکوکهای طلایی جدا شده از نمونه های بالینی از بیماران بستری در بیمارستان با استفاده از روش E-Test در جهت تعیین روش درمانی مناسب اولیه می باشد.

روش کار: در این مطالعه که به صورت توصیفی تحلیلی طراحی شده، تاثیر ۱۴ آنتی بیوتیکی مختلف با روش E-Test بر روی استافیلوکوکهای به دست آمده از نمونه های بالینی بیمارستانی در بیمارستان الزهراء اصفهان، مورد بررسی قرار گرفت. کنترل کیفی با استفاده از استافیلوکوک ATCC29213 انجام شد. اطلاعات پس از ویرایش و ورود به رایانه توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ و ۵ WHONet مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: این مطالعه بر روی ۷۲ بیمار انجام گرفته که ۲۵ نفر زن و بقیه مرد می باشند. بین جنس بیماران و محل جداسازی ارگانيسمها رابطه معنی دار آماری وجود نداشت ولی در مورد بخش بستری و میزان مقاومت، بیشترین مقاومت در بخشهای ICU و جراحی ($p < 0.05$) دیده شد. بیشترین حساسیت به وانکومايسين (۹۳/۵٪) و پس از آن ریفامپین (۸۷٪) و آمیکاسین (۷۱/۴٪) می باشند. بیشترین مقاومت به داکسی سیکلین و اگزاسیلین با ۷۰٪ می باشد و سپس کوتریموکسازول و افلوکسازین با ۶۹٪ مقاومت در رتبه بعدی قرار دارند.

دکتر کامیار مصطفوی زاده
دکتر فرزین خورشید*
سینا مباحثی زاده
دکتر محمد فصیحی دستجردی^۳

۱- استاد یار گروه عفونی و مرکز تحقیقات عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲- کارشناسی ارشد میکروبیولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- متخصص بیماریهای عفونی

*نشانی نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان صفا، بیمارستان الزهراء، گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری

تلفن: ۰۹۱۳۱۱۹۰۵۲۵

نشانی الکترونیک:

khorvash@med.mui.ac.ir

۱-Vancomycin Resistance Staplylococcus
۲-Vancomycin Resistance Entrococcus

نتیجه گیری: به علت استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکها، به خصوص در بیمارستانها و بخشهای جراحی و ICU، مقاومت باکتری خطرناک و بالقوه کشنده ای مانند استافیلوکوک طلایی بالا است و هم اکنون فقط داروهای معدودی مانند وانکومايسين وجود دارند که این باکتری را می توانند پوشش دهند.

واژه گان کلیدی: استافیلوکوکوس طلایی، مقاومت، حساسیت، E-Test.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۷۷/۱۳

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۷۶/۹

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۷۸/۲۸

مقدمه

می شود که آیا جهت پوشش استافیلوکوک طلایی قبل از تهیه کشت میکروبی و آماده شدن حساسیت آنتی بیوتیکی به آن داروهای خط اول درمانی مانند سفازولین و کلواکساسیلین کفایت می کند یا اینکه باید وانکومايسين را به عنوان خط اول درمان جایگزین این داروها کرد. همچنین در مورد بیماران بستری در بیمارستان که آنتی بیوتیکهای مختلفی دریافت می کنند اینگونه مطالعات باید به صورت منطقه ای باشد و فقط استناد به کتب مرجع که غالباً در خارج از کشور نگارش می شوند عاقلانه و منطقی نمی باشد. تعیین MIC با توجه به دقت فراوان آن می تواند با تعیین میزان حساسیت یا مقاومت راهنمای خوبی جهت استفاده صحیح از آن آنتی بیوتیک باشد.

روش اجرا

این مطالعه بصورت توصیفی تحلیلی در سال ۱۳۸۵ بر روی ۷۲ نمونه استافیلوکوک طلایی جدا شده از نمونه های بالینی با شرایط عفونت بیمارستانی [۱۹] در بیمارستان الزهراء اصفهان انجام شد و معیار ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

(الف) بیماران بستری که از تاریخ پذیرش ایشان در بیمارستان حداقل سه روز گذشته باشد.

(ب) در زمان پذیرش بیمار در بیمارستان، بیماری وجود نداشته و در دوره نهفتگی بیماری نیز نباشد.

(ج) تطابق کلینیکی بین کشت میکروبی و بیماری موجود باشد (با توجه به اینکه استاف به طور طبیعی در پوست وجود دارد باید بیمار مورد معاینه قرار گیرد و علائم عفونت در وی مشاهده و ثبت گردد).

ابتدا از تمام بیمارانی که در آزمایشگاه از کشت ارسالی از نمونه های بالینی آنها، استاف طلایی گزارش شده بود، معاینه و شرح حال به عمل آمد.

استافیلوکوک طلایی یکی از مهمترین پاتوژنها و یک عامل مهم عفونت بیمارستانی محسوب می گردد. در بیمارستانها به علت مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها، مقاومت این پاتوژن به اغلب داروهای موجود در حال افزایش است [۱].

در سال ۱۹۴۰ بعضی از سوشهای استافیلوکوک به پنی سیلین مقاوم شدند. در یک دهه بعد سوشهای مقاوم چندگانه به تتراسایکلین، کلرامفنیکل و اریترومايسين گزارش شد. در سال ۱۹۶۰ متی سیلین و آنتی بیوتیکهای موثر بر سوشهای استافیلوکوک طلایی مقاوم به پنی سیلین مورد استفاده قرار گرفت. اما به زودی سوشهای استافیلوکوک طلائی مقاوم به متی سیلین^۱ ظاهر گردید [۲].

در دهه ۱۹۵۰ وانکومايسين به عنوان یک آنتی بیوتیک مفید جهت درمان عفونتهای حاصل از MRSA معرفی گردید و تقریباً سه دهه بعد از استفاده از آن آنتی بیوتیک، استافیلوکوکهای کوآگولاز منفی مقاوم به وانکومايسين مشاهده گردید [۳و۴].

بررسیها در نقاط مختلف جهان حاکی از آن است که استافیلوکوکهای مقاوم به اوکساسیلین در حال افزایش می باشد. یک بررسی در ایتالیا و در شهر رم نشان داده است که استافیلوکوک اورئوس مقاوم به اوکساسیلین جدا سازی شده از بیماران مختلف از میزان ۳۹٪ به ۶۹٪ افزایش یافته است [۵]. یک بررسی در ژاپن نیز نشان داده است که اوکساسیلین را جزء داروهای باید بحساب آورد که استافیلوکوک اورئوس نسبت به آن مقاومت بالائی را نشان میدهد [۶].

با توجه به توصیه های مجامع بین المللی [۱۵] جهت کنترل عفونت بیمارستانی در مورد سیاست گذاری مصرف وانکومايسين در مراکز بهداشتی درمانی به منظور جلوگیری از ایجاد و گسترش موارد استاف طلایی و انتروکوک مقاوم به وانکومايسين حال این سوال مطرح

نمودار شماره (۱) شکل مقاومت استافیلوکوک طلائی در این بیماران را نسبت به سایر آنتی بیوتیکها نشان می دهد. نمودارهای شماره (۲ تا ۷) که در ضمیمه مقاله پیوست می باشند، شکل مقاومت استافیلوکوک طلائی نسبت به چند آنتی بیوتیک را که بطور شایعتر مورد استفاده قرار میگیرند، نشان می دهند.

بحث

بر در این مطالعه ۲۵ نفر زن و بقیه مرد بوده اند که بین جنس و مقاومت آنتی بیوتیکی رابطه ای وجود نداشته است. در مطالعه Arzu Topeli تعداد ۱۰۱ بیمار مبتلا به عفونت ناشی از استافیلوکوک طلائی مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۶ نفر زن و ۵۵ نفر مرد بودند که از این تعداد ۱۹ نفر از افراد مونث و ۲۷ نفر از افراد مذکر مبتلا به عفونت مقاوم به متی سیلین بودند و اختلاف معنی داری بین شیوع MRSA در مرد وزن وجود نداشت [۷]. همچنین در مطالعه Lucieni O.C و همکاران طی سالهای ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۲ از تعداد ۱۳۶ بیمار مورد بررسی ۵۲ مورد زن و ۸۴ مورد مرد بودند که از این تعداد ۳۶ زن و ۵۴ مرد مبتلا به عفونت MRSA بودند که در آن مطالعه نیز بین زن و مرد اختلاف معنی دار آماری وجود نداشت [۸]، که یافته های فوق با مطالعه ما همخوانی دارد.

در این مطالعه بیشترین مقاومت در افرادی که جراحی شده بودند و ICU مشاهده می شود. در مطالعه Nilton A بین اقدامات جراحی و افزایش شیوع عفونت ناشی از MRSA رابطه معنی دار وجود داشته است [۹]. در مطالعه Lucieni O.C و همکاران نیز بین کاربرد ونتیلاتور در ICU و انجام جراحی و افزایش در میزان MRSA رابطه وجود داشته است (۸)، که با مطالعه ما همخوانی دارد. اما در مطالعه دیگری بین جراحی و بین MRSA رابطه وجود نداشته است [۱۰].

در مطالعه ما بین محل عفونت و مقاومت رابطه ای مشاهده نشد، در حالیکه در مطالعه Susan S. huang و همکاران در یک بیمارستان زنان در بوستون بیشترین مقاومت در نمونه های ترشحات تنفسی (۶۲٪)، سپس بافت نرم (۱۸٪)، استخوان و مفاصل (۱۰٪)، کاتتر (۱٪)، خون (۱۱٪) و سایر نمونه ها (۸٪) بودند که آن اختلاف معنی دار بوده است [۱۱]. در مطالعه Crossly ارتباط معنی دار بین افزایش شیوع MRSA و عفونت زخم جراحی گزارش گردیده است [۱۲]. ولی در مطالعه Angella Goetz معنی دار نبوده است [۱۳].

پس از تطابق کلینیکی بین بیماری وی و کشت میکروبی و همچنین دارا بودن معیار ذکر شده، ورود به مطالعه صورت گرفت. جهت تعیین MIC به روش E-Test از پلیتهای ۱۰ سانتیمتری مولر هیتون آگار حاوی NaCl [۲٪] استفاده شد و تلقیح کلونیهای خالص استافیلوکوکی به اندازه ۰/۵ مک فارلند صورت گرفته و تعداد ۱۴ استریپ آنتی بیوتیکی شامل کو-آموکسی کلاو، سفالوتین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، جنتامایسین، آمیکاسین، سفیپم، سفتریاکسون، داکسی سایکلین، افلوکساسین، کوتریموکسازول، اگزاسیلین، ریفامپین و وانکومایسین مورد بررسی قرار گرفت و سپس پلیتها در دمای ۳۵°C برای مدت ۲۴ ساعت انکوبه گردید. کنترل کیفی با استفاده از استافیلوکوک ATCC29213 انجام شد. اطلاعات پس از ویرایش و ورود به رایانه توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ و WHOnet-5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

این مطالعه بر روی ۷۲ بیمار انجام گرفته که ۲۵ نفر زن و بقیه مرد می باشند. نمونه های بالینی که از آنها استافیلوکوکوس آرتوس جدا گردیده است ۱۲/۹٪ از آبسه، ۶۲/۹٪ از زخم، ۹/۷٪ از کشت خون، ۲/۲٪ از مایع سینویال، ۳/۲٪ از ترشحات ریوی، ۳/۲٪ از ادرار، ۱/۶٪ از مایع پلور و ۳/۲٪ از کاتتر بدست آمده است.

بخشهایی که بیماران در آن بستری بوده اند: ۳۶ نفر در بخشهای جراحی، داخلی ۱۸ نفر، اطفال ۹ نفر، ۵ نفر ICU، و در بخش عفونی ۴ نفر می باشند.

در جدول شماره [۱] به موارد آنتی بیوتیکی که در این مطالعه استفاده شده است، میزان MIC، میزان مقاومت و حساسیت این ارگانیزم نسبت به آنتی بیوتیکها اشاره شده است. مقایسه بر اساس Break point موجود در CLSIM7A 6 (موسسه استاندارد بالینی و آزمایشگاهی) که در ستون محدوده حساسیتهای جدول مشاهده می شود، انجام گردیده است.

بیشترین حساسیت به وانکومایسین (۹۳/۵٪) و پس از آن ریفامپین (۸۷٪) و آمیکاسین (۷۱/۴٪) می باشند.

بیشترین مقاومت به داکسی سیکلین و اگزاسیلین با ۷۵٪ می باشد و سپس کوتریموکسازول و افلوکساسین با ۶۹٪ مقاومت در رتبه بعدی قرار دارند.

بین جنس بیماران و میزان مقاومت میکروبی و همچنین محل جداسازی ارگانیزمها و میزان مقاومت میکروبی رابطه معنی دار آماری وجود نداشت ولی در مورد بخش بستری و میزان مقاومت، بیشترین مقاومت در بخشهای ICU و جراحی ($p < 0.05$) دیده شد.



(out patient) ۵/۱ درصد و نمونه های بستری ۶۰/۷ درصد مقاوم بودند.

در مطالعه دانش منفرد و همکاران نیز ۱۰۰ درصد به پنی سیلین و ۴۵/۵ درصد به اگزاسیلین مقاوم بودند [۱۸].

نتیجه گیری

به علت استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکها، به خصوص در بیمارستانها و بخشهای جراحی و ICU، مقاومت باکتری خطرناک و بالقوه کشنده ای مانند استافیلوکوک طلایی بالا است و هم اکنون فقط داروهای معدودی مانند وانکوماسین وجود دارند که این باکتری را می توانند پوشش دهند. لذا پیشنهاد می گردد در مراکز درمانی مختلف در کشور مطالعات مشابهی انجام گردد تا کلیه پزشکان علاوه بر اطلاع از وضعیت خطرناک مقاومت استافیلوکوکی در محل خدمت خود، در موارد عفونت استافیلوکوکی حساسیت سنجی نموده تا در صورت وجود حساسیت به داروهای قدم اول مانند اگزاسیلین و سفالوتین از وانکوماسین استفاده نمایند تا از ایجاد سوشهای مقاوم به وانکوماسین بیش از این جلوگیری شود.

مطالعه حاضر بر روی بیماران بستری انجام شده است لذا مقاومت بالاتری نسبت به اغلب مطالعات دیگر که بر روی استافیلوکوک بصورت اکتسابی از جامعه^۲ یا مخلوطی از هر دو بدون مشخص کردن این وضعیت انجام شده است، را نشان می دهد. در این مطالعه فقط وانکوماسین و ریفامپین جهت پوشش استافیلوکوک طلایی بیماران بستری مناسب به نظر می رسد، و آمیکاسین در درجه بعد قرار دارد. ولی بقیه آنتی بیوتیکها مقاومت بسیار بالایی را نشان می دهند.

بررسیها در نقاط مختلف جهان حاکی از آن است که استافیلوکوکهای مقاوم به اوگزاسیلین در حال افزایش می باشد. یک بررسی در ایتالیا و در شهر رم نشان داده است که استافیلوکوک اورئوس مقاوم به اوگزاسیلین جدا سازی شده از بیماران مختلف از میزان ۳۹% به ۶۹% افزایش یافته است [۱۴].

یک بررسی در ژاپن نیز نشان داده است که اوگزاسیلین را جزء داروهایی باید بحساب آورد که استافیلوکوک اورئوس نسبت به آن مقاومت بالایی را نشان می دهد [۱۵]. در مطالعه Rahbar و همکارانش (۲۰۰۳) شیوع MRSA ۳۵ درصد ذکر شده است [۱۶].

مطالعه Alghaity (۲۰۰۰) در عربستان شیوع MRSA را ۱۸/۳ درصد عنوان کرد که در آن نمونه های اکتسابی از جامعه

۱-in patient

۲ - out patient

جدول شماره ۱: میزان حساسیت و مقاومت استافیلوکوکهای طلائی اکتسابی از جامعه و محدوده MIC در آنها

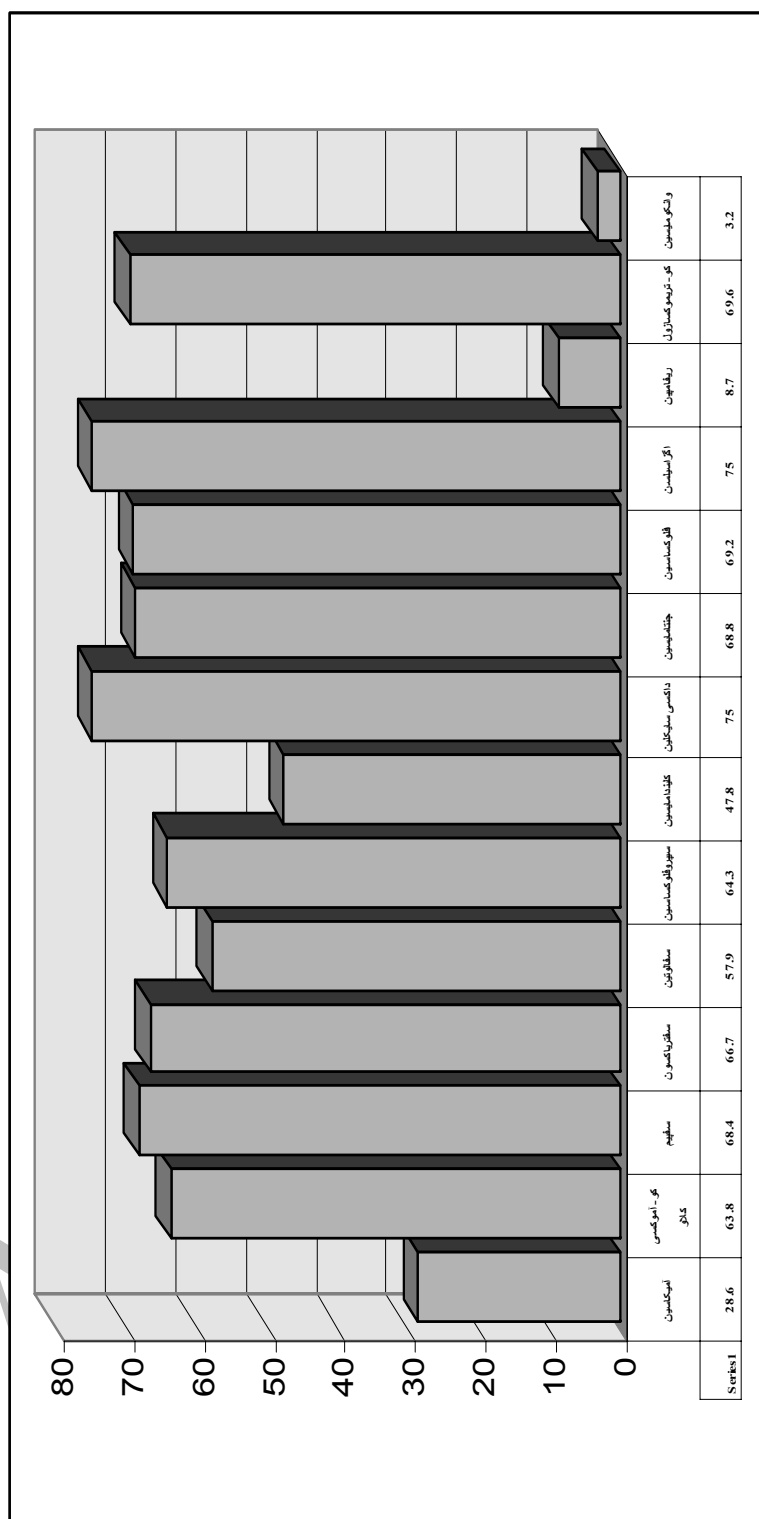
آنتی بیوتیک	محدوده حساسیت*	مقاومت	مقاومت نسبی	حساسیت	MIC50**	MIC90***	میانگین MIC	MIC_RANGE
داکسی سایکلین	S<=۴ R>=۱۶	۷۵	۱۲/۵	۱۲/۵	۶۴	۲۵۶	۴۵/۲۵۵	۴-۲۵۶
اگزاسیلین	S<=۲ R>=۴	۷۵	۰	۲۵	۲۵۶	۲۵۶	۴۳/۳۳۹	۰/۱۹-۲۵۶
کو-تریموکسازول	S<=۲ R>=۴	۶۹/۶	۰	۳۰/۴	۳۲	۳۲	۵/۳۸۲	۰/۰۳۲-۳۲
افلوکساسین	S<=۱ R>=۴	۶۹/۲	۰	۳۰/۸	۳۲	۳۲	۷/۶۵۴	۰/۱۲۵-۳۲
جنتامایسین	S<=۴ R>=۱۶	۶۸/۸	۴/۲	۲۷/۱	۹۶	G۲۵۶	۲۸/۵۷۹	۰/۱۹-۱۰۲۴
سفپیم	S<=۸ R>=۳۲	۶۸/۴	۱۰/۵	۲۱/۱	۲۵۶	۲۵۶	۷۰/۷۶۶	۱/۵-۲۵۶
سفتریاکسون	S<=۸ R>=۶۴	۶۶/۷	۱۶/۷	۱۶/۷	۲۵۶	۲۵۶	۷۷/۳۶۵	۱/۵-۲۵۶
سیپروفلوکساسین	S<=۱ R>=۴	۶۴/۳	۰	۳۵/۷	۸	۳۲	۴/۲۰۳	۰/۱۹-۳۲
کو-آموکسی کلاو	S<=۴ R>=۸	۶۳/۸	۰	۳۶/۲	۱۶	۱۲۸	۸/۶۷۷	۰/۰۶۴-۲۵۶
سفالوتین	S<=۸ R>=۳۲	۵۷/۹	۳/۵	۳۸/۶	۴۸	۲۵۶	۲۰/۵	۰/۱۲۵-۲۵۶
کلیندامایسین	S<=۵ R>=۴	۴۷/۸	۱۳	۳۹/۱	۲	۲۵۶	۵/۷۶۱	۰/۰۱۶-۲۵۶
آمیکاسین	S<=۱۶ R>=۶۴	۲۸/۶	۰	۷۱/۴	۸	۲۵۶	۱۰/۳۳۴	۰/۵-۲۵۶
ریفامپین	S<=۱ R>=۴	۸/۷	۴/۳	۸۷	۰/۱۶	۲	۰/۰۶۹	۰/۰۱۶-۲۵۶
وانکومایسین	S<=۴ R>=۳۲	۳/۲	۳/۲	۹۳/۵	۱/۵	۴	۱/۸۷۹	۰/۳۸-۲۵۶

* S = sensitivity و R = resistancy (عددی از MIC که بین R و S قرار میگیرد مقاومت نسبی قلمداد میگردد).

** حداقل غلظت آنتی بیوتیکی که در آن رشد ۵۰٪ باکتری ها مهار گردد.

*** حداقل غلظت آنتی بیوتیکی که در آن رشد ۹۰٪ باکتری ها مهار گردد.

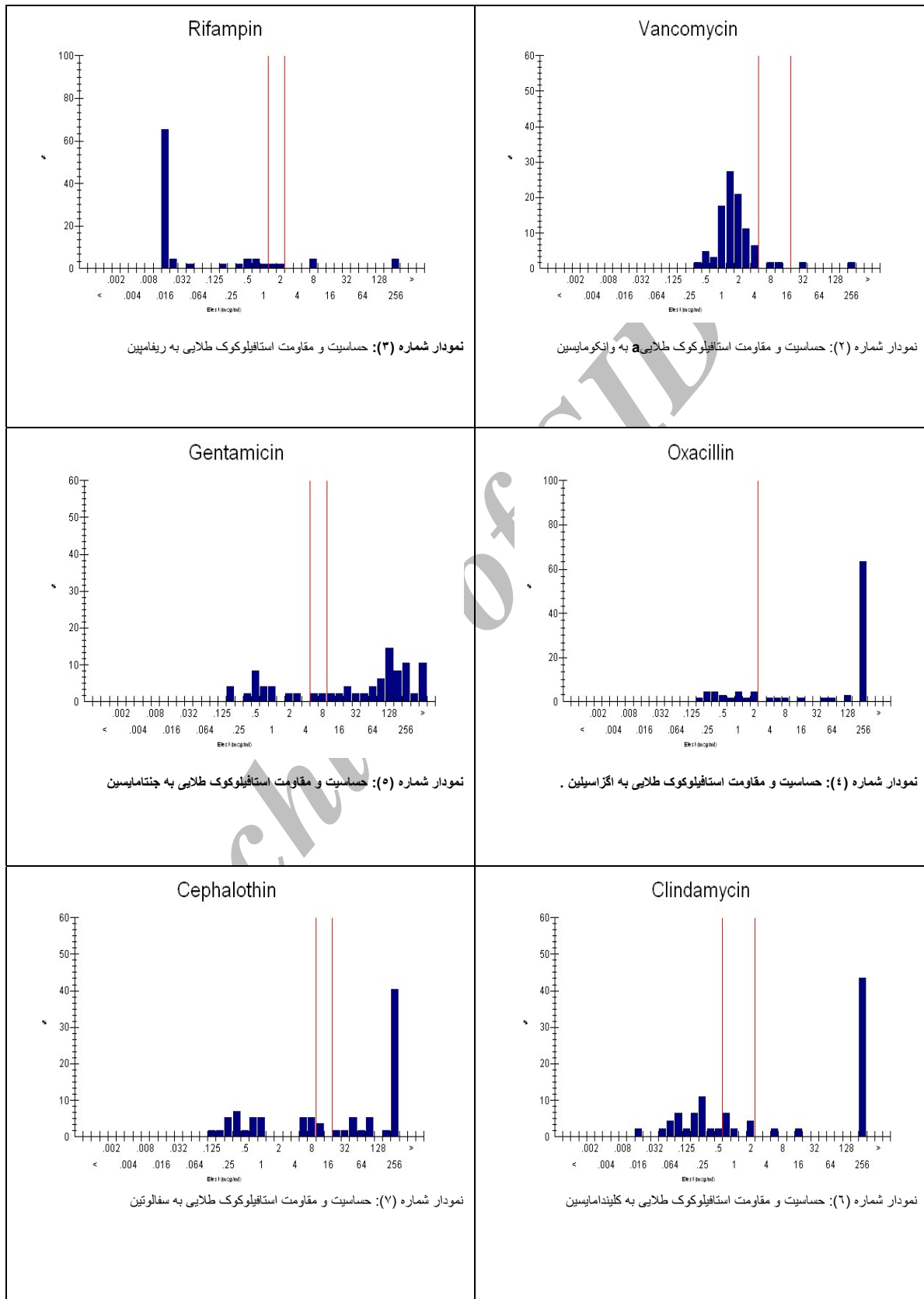




نمودار شماره ۱:

شکل مقاومت استافیلوکوک طلایی بیمارستانی نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف

ضمیمه :



مراجع

- 1- Hiramasa K. The emergency of staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med.* 1998;104:7-10
- ۲- اصطهباناتی گ. بررسی بالینی و اپیدمیولوژیک استافیلوکوکهای مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از کشت خون بخش مراقبتهای ویژه نوزادان در ۱۰۰ مورد [نیان نامه]. مشهد: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۷۷.
- 3- Giacometti A. Mupirocin prophylaxi against Methicillin susceptible , Methicillin-resistant ,or vancomycin – intermediate staphylococcus epidermidis vascular –graft infection. *Antimicrob Agents chemoter.* 2000; 44: 2842-44.
- 4- Schwalbe RS. Emergency of vancomycin resistance in coagulase negative staphylococci. *N Eng J Med;* 1983; 316: 227-31.
- 5- Baiocchi P, et al. Invitro susceptibility of staphylococcus aureus isolated from blood to currently isolated antistaphylococcus drugs. *J Cheother* 1998; 10(1): 25-8.
- 6- Najae M, et al. MRS phage types of MRSA isolates during 1990-1994. *Jpn J Antibiot* 1999; 52(4): 313-21.
- 7- Arzu Topeli Serhat Unal, H. Erdal Akalin. Risk factors in fluencing clinical outcome in staphylococcus aureus bacteraemia in a Turkish University Hospital. *Intern J Antimicrob Agents* 2000; 14: 57-63.
- 8- Lucieni Oliveira Contemo, MD; Sergio Barsanti Wey, MD; Aduino castelo, MD. Risk factors for mortality in staphylococcus aureus bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 32-37.
- 9- Nilton A. Rezende et al. Risk factors for Methicillin-resistance among patiets with staphylococcus aureus bacteramia at the time of hospital admission. *Am J Med Sci* 2002; 323 (3): 117-123.
- 10- Ronald C, Hershov. A comparison of clinical virulens of nosocomially acquired methicillin-resistant and meticillin-sensitive staphylococcus aureus infection in a university hospital. *Infect Control Host Epidemiol.* 1992;13:587-593.
- 11- Susan S. Huang, Richard Platt. Risk of methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infection after previous hnfecion or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 281 – 285.
- 12- Crossley K, Loesck D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus Aureus resistant to Meticillin and aminoglycosides. *Clinical studies. J Infect Dis* 1979; 139: 273 – 279.
- 13- Angella Goetz, RN, MNEd, et al. methicillin-rasistant-staphylococcus aureus in the community: A Hospital Based Stady. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 689 – 691.
- 14- Baiocchi P, et al. Invitro susceptibility of staphylococcus aureus isolated from blood to currently isolated antistaphylococcus drugs. *J Cheother* 1998; 10(1): 25-8.
- 15- Najae M, et al. MRS phage types of MRSA isolates during 1990-1994. *Jpn J Antibiot* 1999; 52(4): 313-21.
- 16- Nasal carriage of Methicilin-resistant stahylcoccus aureus Among healthcare worker of an Iranian Hospital, *Infection control and hospital Epidemiology.* 2003 Apr; 24(4): 236-7.
- 17- A.A Alghaithy, N.E Bilal, M. Gede bou & A.H Weity. Nasal carriage and antibiotic resistance of staphylococcus aureas isolates from hospital and non hospital personal in abha, Saudi Avabia. *Transaction of the royal society of tropical medicine and hygiene;* 2000; 94:504-7.
- ۱۸- سمیه دانش منفرد، فرشته افتخار بررسی الگوی مقاومت استافیلوکوک ها به داروهای بتالاکتام با استفاده از دیسک های پنی سیلین و اکساسیلین مجله بیماری های عفونی و گرمسیری ایران، ۱۳۸۲؛ دوره ۸، شماره ۲۳: صفحات ۱-۵.
- 19- Robert P. Gaynes. Surveillance of Nosocomial Infection. In: John V. Benneth Philip S. Brachman. *Hospital infection, 4th edition, USA Lippincott – Raven* 1998; P:65 – 84.