

## مقاله تحقیقی

تعیین فراوانی ژن های مقاومت به تتراسایکلین در سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیمارستان های اهواز

سحرناز ربیعی، سحر هنرمند جهرمی، شهره زارع کاریزی\*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، ایران

\*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، ایران، آدرس الکترونیکی: [shohrehzare@yahoo.com](mailto:shohrehzare@yahoo.com)

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه تحقیقاتی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا، ورامین، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۱۴

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۲۸

### چکیده

استافیلوکوکوس اورئوس یکی از عوامل مهم در ایجاد عفونت های بیمارستانی و جامعه به شمار می رود. امروزه مقاومت به آنتی بیوتیک ها از جمله آنتی بیوتیک تتراسایکلین به دلیل مصرف بیش از حد رو به افزایش می باشد و این مسئله موجب نگرانی در سرتاسر جهان شده است. این مطالعه به منظور تعیین میزان فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس های مقاوم به تتراسایکلین جدا شده از نمونه های بالینی و هم چنین تعیین میزان ژن های مقاومت به تتراسایکلین Tet(M,O,K,L,S) در بیمارستان های شهر اهواز انجام پذیرفت. در این پژوهش ۲۳۱ سویه استافیلوکوکوس اورئوس از چهار بیمارستان شهر اهواز جمع آوری شد. آزمایش های تشخیصی شامل رنگ آمیزی گرم، کواگولاز، کاتالاز، مانیتول سالت آگار و DNase انجام گردید. برای هر یک از نمونه ها مقاومت به آنتی بیوتیک تتراسایکلین توسط روش دیسک دیفیوژن سنجیده شد. ۴۸/۴ درصد از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم، ۱۷/۰۹ درصد حدواسط و ۳۴/۴ درصد حساس به آنتی بیوتیک تتراسایکلین بودند. پس از استخراج DNA، وجود ژن های Tet(K,M,L,O,S) به روش مالتی پلکس PCR مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش از 16SrRNA به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. ۴۶ سویه (۳۸ درصد) دارای ژن Tet-M، ۴۱ سویه (۳۴ درصد) دارای ژن Tet-K، ۲۱ سویه (۱۲ درصد) دارای ژن Tet-L و ۱۲ سویه (۱۰ درصد) دارای ژن Tet-O بودند. ژن Tet-S در هیچ یک از سویه ها یافت نشد.

واژه های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت آنتی بیوتیکی، ژن های Tet-S، Tet-K، Tet-M، Tet-O، Tet-L

### مقدمه

اکتسابی از جامعه و بیمارستان محسوب می شود (۱). این پاتوژن می تواند موجب بروز بازه ی وسیعی از علائم و مشکلات بالینی شامل سپتی سمی، پنومونی، عفونت های زخم، آرتریت عفونی، استئومیلیت و سندروم شوک سمی شود که معمولاً این علائم به دنبال اعمال جراحی اتفاق می افتد و باعث آمار متفاوتی از عوارض دیگر مانند باکتری می

استافیلوکوک ها از نخستین باکتری های بیماریزای شناخته شده می باشند. این باکتری ها انتشار وسیعی در طبیعت دارند. این ارگانیزم بخشی از فلور نرمال انسان است، ولی در طول دهه های گذشته به یکی از مهم ترین پاتوژن های انسانی تبدیل شده و سردسته عامل عفونت های

و در نهایت مرگ ومیر می‌شود (۲،۳). یکی از علل مهم موفقیت این ارگانسیم در ایجاد بیماری، تنوع بروز آن در مکان‌ها و دوره‌های زمانی مختلف می‌باشد. با وجود اینکه عفونت‌های ناشی از این پاتوژن انسانی می‌تواند همه جمعیت را تحت تأثیر قرار دهد ولی این عفونت‌ها در افراد مسن، کودکان و بیماران دچار نقص ایمنی می‌تواند بسیار شدید و خطرناک باشد (۴،۵).

استافیلوکوکوس اورئوس به دلیل قدرت بیماری‌زایی بالقوه و مقاومت روزافزون در برابر داروهای ضد باکتریایی به یکی از مشکلات بهداشتی مهم در جهان تبدیل شده است (۱).

پیدایش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در استافیلوکوکوس اورئوس، تعداد آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتری را کاهش داده است. به طوری که در حال حاضر اغلب سویه‌های این باکتری به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها مقاوم شده‌اند. هم‌چنین مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند اریترومایسین، ونکومایسین و تتراسایکلین نیز گزارش شده است (۲). تتراسایکلین‌ها از دو مسیر مختلف وارد سلول می‌شوند:

- ۱- عبور از طریق فضای پری‌پلاسمی مانند پورین‌های لیپیدی
- ۲- عبور از طریق غشای سیتوپلاسمی با انتقال فعال. تتراسایکلین‌ها پس از ورود به سلول تمایل به زیرواحد 30S ریبوزوم دارند و از انتقال آمینواسیل tRNA به محل کمپلکس آغازگر ریبوزوم و mRNA جلوگیری می‌کنند، در نتیجه سنتز پروتئین انجام نمی‌گیرد (۶).

سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از طریق دو مکانیسم در برابر تتراسایکلین مقاوم می‌شوند: پروتئین‌های افلاکس و پروتئین‌های حفاظت ریبوزومی. ژن‌های کدکننده پروتئین‌های افلاکس، پروتئین‌های غشایی را کد می‌کنند که خروج تتراسایکلین از سلول را برعهده دارند. خروج تتراسایکلین از سلول، غلظت درون سلولی دارو را کاهش می‌دهد، بنابراین، ریبوزوم داخل سلولی از اثر آنتی‌بیوتیک محافظت می‌شود (۱۶).

حدود یازده ژن Tet برای کد کردن پروتئین‌های حفاظت ریبوزومی وجود دارد. تتراسایکلین با اتصال به ریبوزوم باعث تغییر شکل فضایی ریبوزوم شده در نتیجه سنتز پروتئین متوقف می‌شود. پروتئین‌های حفاظت ریبوزومی در تعامل با پروتئین h34 در ریبوزوم، باعث اختلال در سایت اتصال اولیه تتراسایکلین شده و ملکول‌های تتراسایکلین از ریبوزوم آزاد می‌گردند. سپس ریبوزوم به شکل فضایی استاندارد خود بر می‌گردد و سنتز پروتئین از سر گرفته می‌شود. پروتئین‌های حفاظت ریبوزومی مانند Tet-M و Tet-O با این مکانیسم در مقاومت به تتراسایکلین نقش دارند (۱۷).

مقاومت به تتراسایکلین در بسیاری از باکتری‌ها به علت کسب ژن جدید اتفاق می‌افتد. این ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین به وسیله عناصر متحرک هم چون ترانسپوزون‌ها و یا پلاسمیدها از یک باکتری به باکتری دیگر منتقل می‌شوند (۷).

تحقیقات فراوانی روی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس در دنیا انجام شده است. لذا در این مطالعه به بررسی میزان مقاومت به تتراسایکلین در جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس شهر اهواز و هم‌چنین فراوانی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین Tet(K, M, L, O, S) پرداخته شده است.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۲۳۱ نمونه بالینی استافیلوکوکوس اورئوساز خون، ادرار، خلط و ترشه‌های پوستی بیماران چهار بیمارستان سینا، ابودر، گلستان و آریا جمع‌آوری گردید. تمامی جدایه‌ها در ابتدا با استفاده از آزمون‌های استاندارد بیوشیمیایی رنگ‌آمیزی گرم، کاتالاز، کوآگولاز، تست DNase و تخمیر قند مانیتول شناسایی و تایید شدند.

سپس با استفاده از روش دیسک دیفیوژن، سویه‌های مقاوم به تتراسایکلین شناسایی گردید. حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده براساس استانداردهای CLSI نسبت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین با استفاده از محیط کشت مولر هینتون آگار

داخلی استفاده گردید. در این مرحله واکنش های PCR با حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر شامل 1X PCR buffer، ۰/۴ میلی مولار dNTP، ۰/۴ میلی مولار MgCL<sub>2</sub>، ۳ میکرومول از هر کدام از پرایمرها، ۱ واحد آنزیم و ۱۰۰ ng از DNA انجام شد. برنامه حرارتی شامل: یک سیکل دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۲ سیکل دمای ۹۵ درجه سانتیگراد ۵۰ ثانیه، دمای ۶۲ درجه سانتیگراد به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۵۰ ثانیه و در نهایت یک سیکل دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه. محصولات PCR روی ژل اکرل آمید ۱۲ درصد الکتروفورز گردید. پس از رنگ آمیزی ژل با نیترات نقره نتایج بررسی گردید.

بررسی شد. دیسک های آنتی بیوتیکی از شرکت پادتن طب تهیه شد و شامل تتراسایکلین ۳۰ میکروگرم بود. در این مطالعه به منظور بررسی فراوانی ژن های مقاومت به تتراسایکلین، DNA سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین با روش فنل کلروفرم استخراج شد (۱۴).

تکثیر ژن های Tet-S، Tet-L، Tet-O، Tet-K، Tet-M و Tet-S با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) و روش Multiplex PCR انجام شد. برای انجام این آزمایش از دو Mix استفاده گردید، mix اول جهت تکثیر ژن های Tet-M، Tet-L و Tet-O و Multiplex PCR دوم جهت تکثیر ژن های Tet-S و Tet-K طراحی گردید. لازم به ذکر است که در هر دو Multiplex PCR از پرایمر 16SrRNA به عنوان کنترل

جدول ۱ - توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر ژن های مقاومت به تتراسایکلین.

نام پرایمر	توالی پرایمر (5'-3')	طول محصول PCR(bp)
Tet-K (F)	TCG ATAGGA ACA GCA GTA	169
Tet-K (R)	CAG CAG ATC CTA CTC CTT	
Tet-L (F)	TCG TTA GCG TGC TGT CAT TC	267
Tet-L (R)	GTATCCCACCAATGTAGCCG	
Tet-M (F)	GTGGACAAAGGT ACAACG AG	406
Tet-M (R)	CGGTAA AGT TCG TCA CAC AC	
Tet-S(F)	CAT AGA CAA GCC GTT GAC C	667
Tet-S(R)	ATG TTT TTG GAA CGC CAG AG	
Tet-O(F)	AAC TTA GGC ATT CTG GCT CAC	515
Tet-O(R)	TCC CAC TGT TCC ATA TCG TCA	
16SrRNA(F)	GTAGGTGGCAAGCGTTATCC	228
16SrRNA (R)	CGCACATCAGCGTCAG	

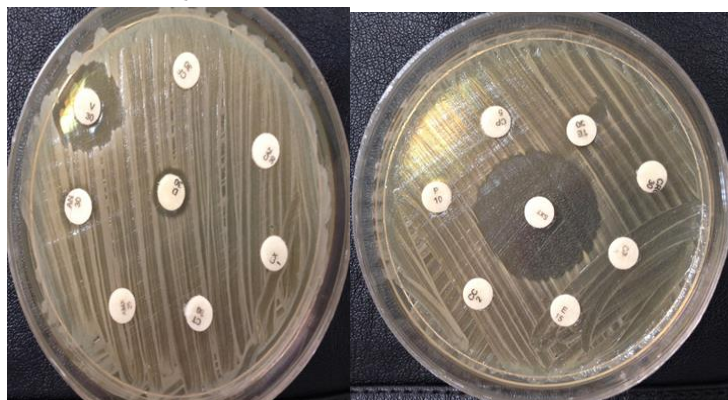
خلط (۷ درصد) و تراشه های پوستی (۵/۶ درصد) جداسازی شد. از این میان، ۷۷ درصد نمونه ها از بیماران زن و ۲۳ درصد از مردان جداسازی شد. بیشترین فراوانی

## نتایج

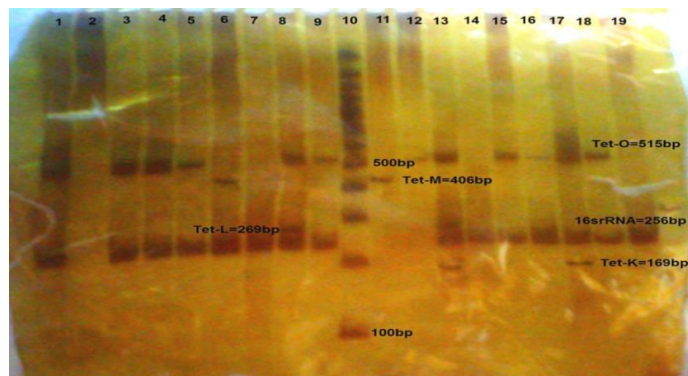
در این مطالعه بیشترین میزان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه های بالینی ادرار (۳/۷۲ درصد)، پس از آن نمونه های خون (۳/۱۴ درصد)،

فراوانی هر یک از ژن‌های کدکننده مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس در جدول ۲ ارائه شده است. همچنین فراوانی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین به تفکیک منبع جداسازی در هر یک از نمونه‌های بالینی در نمودار ۱ نمایش داده شده است. همچنین، هم‌زمانی حضور ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین بررسی گردید. ۳۰ سویه حاوی دو یا سه ژن مقاومت به تتراسایکلین بودند. ۱۲/۵ درصد دارای ژن‌های Tet(K,M) ، ۵/۳۵ ، Tet(K,L) ، ۴/۴۶ درصد دارای ژن‌های Tet(L,M) ، ۵/۳۵ درصد از سویه‌ها دارای ژن‌های Tet(M,O) و ۴ سویه- (۳/۵۷ درصد) دارای سه ژن مقاومت به تتراسایکلین Tet(M,O,K) بودند.

سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس از گروه سنی ۴۰ تا ۶۰ سال جمع‌آوری شد. در این مطالعه برای هر یک از ۲۳۱ نمونه بالینی، مقاومت به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین توسط روش دیسک دیفیوژن سنجیده شد. در بررسی انجام شده از ۲۳۱ نمونه بالینی، ۱۱۲ سویه (۴۸/۴۸ درصد) از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم، ۳۲ سویه (۲۸/۵۷ درصد) از نمونه‌ها حالت بینابینی (نیم حساس) و ۶۸ سویه (۶۰/۷۱ درصد) حساس به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین بودند (شکل ۱). سپس فراوانی ژن‌های Tet-L ، Tet-M ، Tet-K ، Tet-O و Tet-L به روش Multiplex PCR بررسی شد (شکل ۲).



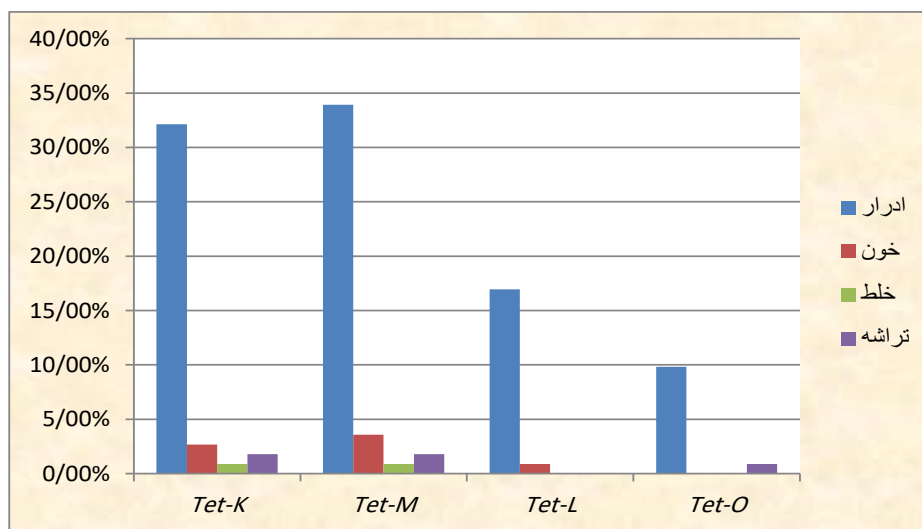
شکل ۱- تصویر رشد و عدم رشد باکتری‌ها در اطراف دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی در محیط مولر هینتون آگار.



شکل ۲- نمایش ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین روی ژل اکریلامید ۱۲ درصد: چاهک‌های ۱، ۳، ۴، ۵، ۸، ۹، ۱۳، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹: ژن Tet-O، چاهک‌های ۶، ۱۱: ژن Tet-M، چاهک‌های ۸ و ۱۳: ژن Tet-L و چاهک‌های ۱۳ و ۱۷: ژن Tet-K را نمایش می‌دهند. همچنین چاهک شماره ۱۰ سایز مارکر ۱۰۰ جفت باز می‌باشد.

جدول ۲ - بررسی فراوانی هر یک از ژن های کد کننده مقاومت به تتراسایکلین در سویه های استافیلوکوکوس اورئوس.

ژن مقاومت به تتراسایکلین	هر یک از ژن های مقاومت (درصد)
Tet-M	۳۸ درصد
Tet-K	۳۴ درصد
Tet-L	۱۸ درصد
Tet-O	۱۰ درصد
Tet-S	.



نمودار ۱ - فراوانی هر یک از ژن های مقاومت به تتراسایکلین در هر یک از نمونه های بالینی.

مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. ایجاد مقاومت به تتراسایکلین در باکتری های گرم مثبت و گرم منفی به علت حضور ژن های مقاومت به این آنتی بیوتیک می باشد. ژن های Tet(M,O,L,K,S,W) شایع ترین ژن های مقاومت در باکتری های گرم مثبت از جمله استافیلوکوکوس اورئوس هستند. در این مطالعه فراوانی ژن های Tet-K, Tet-M, Tet-O, Tet-L, Tet-S مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق مقاومت بالای آنتی بیوتیکی در ایزوله های بیمارستانی شهر اهواز را نشان می دهد.

#### بحث

استافیلوکوکوس اورئوس به دلیل قدرت بیماریزایی بالقوه و مقاومت روز افزون در برابر داروهای ضدباکتریایی به یکی از مشکلات بهداشتی مهم در جهان تبدیل شده است. افزایش روز افزون مقاومت آنتی بیوتیکی در این باکتری و به تبع آن گسترش عفونت های ناشی از آن ها در بیمارستان ها و جامعه توجه مجامع علمی را به خود معطوف کرده است (۸).

در مطالعه حاضر الگوی مقاومت به آنتی بیوتیک تتراسایکلین توسط هر دو روش انتشار دیسک و روش

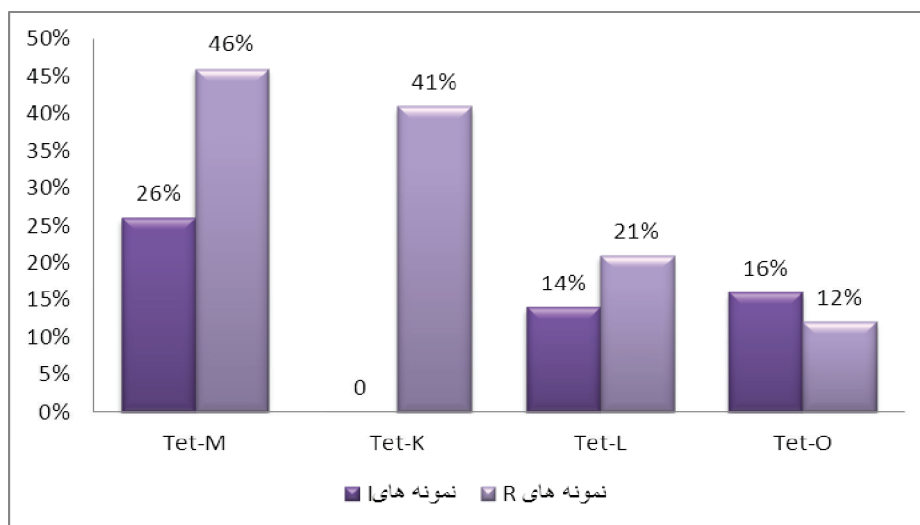
کوچک واقع شده است و با مکانیسم پروتئین‌های Efflux باعث خروج تتراسایکلین از سلول می‌شوند و بنابراین با کاهش غلظت درون سلولی دارو باکتری مقاوم می‌شود.

در این مطالعه به بررسی هم‌زمانی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین نیز پرداخته شد. ۱۲/۵ درصد از سویه‌ها هم دارای ژن Tet-K و هم دارای ژن Tet-M بودند. در تحقیق امانینی (۱۳۹۲) (۸)، ۱۳/۹ درصد و در مطالعات Trzcinski (۲۰۰۰) (۱۵) به ترتیب ۴۲ درصد و ۲۱ درصد از سویه‌ها واجد هر دو ژن Tet-K و Tet-M بودند. با توجه به اینکه هر دو ژن Tet-k و Tet-M روی پلاسمید واقع شده‌اند (۱۷، ۱۶). یکی از دلایل بالا بودن فراوانی هم‌زمانی این دو ژن، پیوستگی ژنی می‌باشد.

هم‌چنین فراوانی نوع ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم (Resistant) و بینابینی (intermediate) به تتراسایکلین سنجیده شد. فراوانی ژن‌های Tet-M و Tet-K در سویه‌های مقاوم به تتراسایکلین بیش از سایر ژن‌ها است. در حالی که فراوانی ژن Tet-K در جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای مقاومت بینابینی صفر و ژن Tet-M از فراوانی کمی برخوردار است، این مسئله نیز تایید کننده اهمیت ژن‌های Tet-M و Tet-K در ایجاد سویه‌های مقاوم به تتراسایکلین می‌باشد (نمودار ۲).

در این مطالعه ۴۸/۴۸ درصد سویه‌ها مقاوم به تتراسایکلین بودند. فراوانی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین در مطالعات مختلف متفاوت است. Ullah و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۱۲ در پاکستان شیوع سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین را ۵۷ درصد و Trzcinski و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۰۰ این میزان را ۶۶ درصد گزارش کردند. در سال ۱۳۹۱ در کرمانشاه، احمدی و همکاران میزان شیوع سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین را بیش از مطالعه حاضر و در حدود ۷۶ درصد گزارش کردند. در حالی که اکبرزاده و همکاران در تبریز (۱۳۸۶) مقاومت را ۳۶ درصد و رحیمی در اصفهان (۱۳۸۸)، ۶۴ درصد اعلام کردند. علت تفاوت در نتایج مطالعات مختلف، تفاوت در نوع نمونه‌ها، تعداد نمونه‌ها و شرایط جغرافیایی می‌باشد. به نظر می‌رسد دلیل افزایش سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین تجویز و مصرف بیش از حد این آنتی-بیوتیک می‌باشد (۱۳).

ژن Tet M فراوان‌ترین ژن مقاومت می‌باشد. زیرا این ژن هم روی کروموزوم و هم روی پلاسمید قرار دارد و از طریق مکانیسم پروتئین‌های حفاظت ریبوزومی نسبت به تتراسایکلین مقاومت ایجاد می‌کند. پس از آن ژن Tet-K بیشترین فراوانی را دارا می‌باشد که روی پلاسمیدهای



نمودار ۲ - مقایسه فراوانی ژن‌های مقاومت به تتراسایکلین در نمونه‌های R و I سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس.

سویه‌های جدا شده از سایر نقاط کشور معیار مناسبی برای بررسی پراکندگی این سویه‌ها باشد. در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میزان مقاومت ایجاد شده در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به تتراسایکلین توسط ژن های مختلف ایجاد کننده مقاومت بهاین آنتی بیوتیک با هم متفاوت است.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله مراتب تشکر خویش را از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، ابراز می‌داریم.

### منابع مورد استفاده

1. Akindele, A.A., Adewuyi, I.K., Adefioye, O.A., 2010. Antibiogram and beta-lactamase production of *Staphylococcus aureus* isolates from different human clinical specimens in a tertiary health institution in Ile-Ife. *American-Eurasian Journal of scientific research* 5(4): 230-233.
2. Mamishi, S., Mahmoudi, S., Bahador, A., Matini, H., Movahedi Z., Sadeghi, R.H., Pourakbari, B., 2015. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Iranian referral paediatric hospital. *Br J Biomed Sci* 72(2):47-51.
3. Syed, R., Prasad, G., Debba, F., 2011. Antibiotic drug resistance of hospital acquired *Staphylococcus aureus* in Andhra Pradesh: A monitoring study. *African Journal of Microbiology Research* 5(6):671-674.
4. Patton, M.L., Guilday, R.E., Stair-Buchmann, M.E., Reigart, C.L., Young, C., Ackerman, B.H., 2015. Antimicrobial selection in the face of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* polymerase chain recombination testing in thermal injury patients. *J Burn Care Res* 14: 38-42.
5. Sina, H., Ahoyo, T.A., Moussaoui, W., 2013. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin, soft tissue and bone related infections. *BMC Microbiol* 8:13-18.
6. Chaptini, C., Quinn, S., Marshman G., 2015. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis from 1999 to 2014: A longitudinal study. *Australas J Dermatol* 14: 83-90.
7. Tosh, P.K., Agolory, S., Strong, B.L., 2013. Prevalence and risk factors associated

بر اساس استانداردهای ارائه شده از CDC، جهت تعیین مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس علاوه بر استفاده از روش‌های تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن و محیط مولر هینتون آگار پیشنهاد می‌شود از روش‌هایی مانند تعیین حداقل غلظت مهارکننده، روش آگار دایلوژن و یا E-test استفاده نمود (۱۸).

کاهش حساسیت سویه‌های این مطالعه به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین شاید به این دلیل باشد که در اهواز از این آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های ناشی از این سویه‌ها و سایر عفونت‌های ایجاد شده توسط باکتری‌های دیگر زیاد استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد که انجام تحقیق مشابه در

resistance, characteristics and carriage of the panton-valentine leukocidin gene. *Int J Infect Dis* 3(7): 112-117.

8. Adebayo, O., Shittu, L., 2006. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in kwazulu-Natal province, South Africa. *BMC Infectious Diseases* 6:125.
9. Roberts, M.C., 2005. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett* 245(2): 195-203.
10. Katzung, M., Bertram, G., Susan, B., Antony, J., 2012. Basic and clinical pharmacology. 12<sup>th</sup>ed; 7:998-1025.
11. Emaneini, M., Bigverdi, R., Kalantar, D., Soroush, S., 2013. Distribution of genes encoding tetracycline resistance and aminoglycoside modifying enzyme in *Staphylococcus aureus* strains isolated from a burn center. *Annals of Burns and Fire Disaster* 2(4): 11-15.
12. Ahmadi, Z., Tajbakhsh, E., Momtaz, H., 2013. Determination of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples from Imam Reza Hospital in Kermanshah. *World of Microbes Journal* 6(4): 299-311.
13. Moniri, R., Shafiei, M., 2009. Molecular characterization and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in Tertiary care hospital. *Zanjan Medical Journal* 16(64): 73-82.
14. Ullah, F., Malik, S., Ahmed, J., 2012. Investigation of the genetic basis of tetracycline resistance in *Staphylococcus aureus* from Pakistan. *Topical Journal of Pharmaceutical Research* 11(6): 925-931.



15. Trzcinski, K., Cooper, B.S., Hryniewicz, W., Dowson, C.G., 2000. Expression of resistance to tetracyclines in strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45(6): 763-770.
16. Speer, B.S., Shoemaker, N.B., Salyers, A.A., 1992. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 5(4): 387-399.
17. Schmitz, F., Krey, A., Sadurski, R., 2001. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *staphylococcus aureus* isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 47: 239-246.
18. CDC., 2000. From the centers for disease control and prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-illions. *JAMA* 283 (5): 597-598.