

## بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس های جدا شده از نمونه های بالینی بیماران بستری در بیمارستان های آموزشی شهر اهواز در برابر آنتی بیوتیک های متی سیلین، وانکومايسين، لینزولید و ماکرولیدها در ۱۳۹۲

احمد فرج زاده شیخ<sup>۱</sup>، یوسف رنجبر<sup>۲\*</sup>، حسین مقدادی<sup>۲</sup>، ندا نظر زاده<sup>۲</sup>

روح الله شکوری فرد

### چکیده

**زمینه و هدف:** استاف اورئوس یکی از مهم ترین باکتری های بیمارزای انسان می باشد که با توجه به روند رو به رشد مقاومت در این باکتری بر علیه آنتی بیوتیک های پنی سیلین، اگراسیلین، وانکومايسين، ماکرولیدها و لینزولید، لزوم بررسی میزان مقاومت ایزوله های جدا شده از نمونه های بالینی در بیماران بستری در بیمارستان های امام و گلستان شهر اهواز را امری ضروری احساس نمودیم.

**روش بررسی:** در این بررسی از ۳۲۵ ایزوله مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی، پس از انجام تست های تشخیصی نظیر مانیتول سالت آگار، دی ان آز آگار، کواگولاز و کاتالاز، ۲۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی گردید. ایزوله های تأیید شده با استفاده از دیسک های آنتی بیوگرام اگراسیلین، وانکومايسين، اریترومایسین، آزیترومایسین و لینزولید، از طریق روش دیسک دیفیوژن و بر اساس استانداردهای CLSI مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** تمامی ایزوله ها به آنتی بیوتیک های لینزولید و وانکومايسين حساس بودند. میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های متی سیلین، آزیترومایسین و اریترومایسین به ترتیب: ۵۰٪، ۶۱/۵٪ و ۵۹٪ گزارش گردید. تعداد ایزوله های استاف اورئوس که به طور هم زمان به سه آنتی بیوتیک متی سیلین، آزیترومایسین و اریترومایسین مقاوم بودند ۵۰ (۲۵٪) مورد بودند.

**نتیجه گیری:** میزان مقاومت به آنتی بیوتیک متی سیلین نسبت به سال های قبل روند افزایشی از خود نشان داده است که قابل تأمل می باشد. اما مقاومتی در برابر وانکومايسين و لینزولید مشاهده نگردید.

**کلید واژگان:** استافیلوکوکوس اورئوس، لینزولید، مقاوم به متی سیلین، وانکومايسين.

۱- دانشیار گروه میکروپزشکی پزشکی.

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروپزشکی پزشکی.

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروپزشکی عمومی.

۱ و ۲- گروه میکروپزشکی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- گروه میکروپزشکی عمومی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول:

یوسف رنجبر؛ گروه میکروپزشکی،

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۷۱۳۵۱۶۸۴

Email:

ranjbariosef@yahoo.com

## مقدمه

از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۰ ده مورد استاف اورئوس مقاوم به وانکومايسين در جهان گزارش شده است که از این ده مورد ۸ مورد آن در ایالات متحده آمریکا، ۱ مورد از ایران و ۱ مورد از هند بوده است (۲).

ژن **Chloramphenicol Resistant** **Florfenicol (CFR)** که مسئول بروز مقاومت به آنتی-بیوتیک لینزولید می‌باشد، اولین بار در سال ۲۰۰۰ از گونه-های استافیلوکوکوسی جدا شده از حیوانات گزارش گردید. ژن مسئول بروز این نوع از مقاومت، از طریق پلاسمید منتقل می‌شود.

پلاسمیدهایی که ژن مقاومت به لینزولید را حمل می‌کنند، در کنار این ژن، ژن‌های دیگری نظیر **rRNA Methylase Gene (erm)** که منجر به بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر ماکرولیدها (**Macrolides**)، لینکوز-آمیدها (**Lincosamides**) و استرپتوگرامین (**Streptogramin**) می‌گردد و ژن آمینوسیکلیتول فسفوترانسفراز (**Aminocyclitol Phosphotransferase Gene**) که منجر به بروز مقاومت به اسپکتینومايسين می‌گردد و **ABC Transporter Gene** که مقاومت به لینکوزآمیدها را کد می‌کند را نیز دارا می‌باشند (۵).

سایت اثر آنتی‌بیوتیک لینزولید (**Linezolid**) بر روی زیر واحد بزرگ ریبوزومی می‌باشد و با اثری که بر این قسمت می‌گذارد، از پروتئین‌سازی در باکتری ممانعت به عمل می‌آورد و جهت درمان عفونت‌های جدی و خطرناک مانند عفونت‌های ایجاد شده توسط استاف اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین استفاده می‌شود. اولین ایزوله بالینی استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین که در برابر لینزولید از خود مقاومت نشان داد، در سال ۲۰۰۷ معرفی گردید (۶).

خطر گونه‌های استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین که به‌طور هم‌زمان مقاومت به لینزولید را نیز دارند، زمانی دو

استافیلوکوکوس اورئوس‌ها **Staphylococcus Aureus** باکتری‌های کروی هستند که در حدود ۱ میکرون قطر دارند. این باکتری‌ها دارای سموم و آنزیم‌های مختلف نظیر لکوسیدین پنتون‌والنتین **Leukocidin Panton Valentine**، اگر فولیاتو توکسین **Exfoliative Toxin**، توکسین سندروم شوک توکسیک **Toxic Shock Syndrome toxin** و انتروتوکسین‌های **Enterotoxin** مختلف می‌باشند (۱).

گونه‌های استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نه تنها به بتا لاکتام‌های وسیع‌الطیف و سفالوسپورین‌ها بلکه به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج مانند: آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها، کلرامفنیکل، تتراسایکلین‌ها و فلوروتوکوئینولون‌ها نیز بعضاً از خود مقاومت نشان می‌دهند (۲).

بروز مقاومت به وانکومايسين با موتاسيون و نازک شدن دیواره سلولی که منجر به انباشته شدن میزان زیادی از پپتیدوگلیکان می‌گردد، حاصل می‌شود. ژن **Van A** در ترانسپوزون ۱۵۴۶ وجود دارد. که این ترانسپوزون که از دسته عناصر متحرک ژنتیکی است، با دارا بودن این ژن در درون خود مسئول بروز مقاومت بسیار بالایی در انتروکوکوسی‌ها و چندین ارگانيسم گرم مثبت دیگر می‌باشد. این ارگانيسم‌ها این ژن را از طریق مکانيسم انتقال افقی ژن به واسطه پلاسمید دارای ترانسپوزون به باکتری‌هایی نظیر استاف اورئوس انتقال می‌دهند و موجب ایجاد سویه‌های مقاوم به وانکومايسين در این باکتری می‌گردند (۳).

از سال ۱۹۸۰ که مقاومت به وانکومايسين در سویه-های استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین گزارش شد، گزارش‌های متعددی در مورد انتشار استاف اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین در کشورهای مختلف رسیده است. در سال ۱۹۹۶ اولین سویه بالینی استاف اورئوس با حساسیت کاهش یافته نسبت به وانکومايسين از ژاپن گزارش شد (۴).

و با توجه به این مسأله که این باکتری از جمله عفونت-زاهای مهم در بیماران بستری در بیمارستان‌ها می‌باشد، پایش و بررسی مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در این باکتری به صورت دوره‌ای به منظور شناسایی گونه‌های مقاوم به آنتی-بیوتیک‌های جدید نظر وانکومایسین و لینزولید، گونه‌های مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک مختلف به طور هم‌زمان، کنترل و ریشه‌کنی این سویه‌ها و ممانعت از ورود آنها به جامعه با ایزوله نمودن بیماران درگیر، امری بسیار ضروری و اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌آید.

### روش بررسی

این مطالعه در فاصله زمانی اسفند ۱۳۹۰ تا آذرماه ۱۳۹۲ در دو بیمارستان آموزشی گلستان و امام خمینی (ره) شهر اهواز صورت گرفت. با مراجعه به دفاتر آزمایشگاهی می‌توان میزان شیوع باکتری استاف اورئوس را در نمونه‌های بالینی در حدود ۲۵٪ در نظر گرفت که با فرض دقت ۰/۰۶ و در نظر گرفتن محدوده اطمینان ۹۵٪ و استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه و نظر متخصص آمار می‌توان پیش‌بینی کرد که تعداد ۲۰۰ نمونه استاف اورئوس بتوان جمع‌آوری نمود.

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.25(1-0.25)}{0.0036} =$$

$$p=0.25$$

$$d=0.06$$

چندان می‌شود که این گونه‌های مقاوم علاوه بر ژن CFM-05 را نیز از پلاسمید دریافت دارند که rRNA متیلاز تولید شده توسط این ژن مقاومت به ماکرولیدها، لینکوزامید و استرپتوگرامین B را القا می‌نماید. که در این صورت استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین تبدیل به یک گونه از استاف می‌شود که به تمام آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر زیر واحد بزرگ ریبوزومی مقاوم می‌گردد و سبب ایجاد یک معضل بزرگ می‌گردد، مانند گونه CM-05 که در سال ۲۰۰۷ در کلمبیا گزارش گردید (۷).

این حقیقت مهم باید مد نظر گرفته شود که درمان زیاد با ماکرولیدها و فنیکل‌ها ممکن است که ریسک ایجاد گونه‌های مقاوم به لینزولید را افزایش دهد. چون همان‌گونه که قبلاً ذکر گردید، ژن القاکننده مقاومت به ماکرولیدها (erm B) در کنار ژن CFM روی پلاسمید واقع شده است و بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک لینزولید (یعنی عملاً مقاومت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر استاف اورئوس که این یک نگرانی بسیار بزرگ است) را ایجاد می‌نماید (۷).

لذا با توجه به گسترش روز افزون سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در باکتری استاف اورئوس و توانایی‌های منحصر به فرد این باکتری در انتقال فاکتورهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی به سایر باکتری‌ها از طریق پلاسمیدها

ایجاد PH اسیدی رنگ محیط مانیتول سالت آگار را زرد کرده باشند و تست دی ان آز در آنها مثبت باشد، یعنی پس از افزودن اسید کلریدریک یک نرمال بر روی محیط دی ان- آز آگار شاهد هاله روشنی در اطراف کلونی آنها باشیم، به- علاوه تست‌های کواگولاز لوله‌ای و اسلایدی که در آنها مثبت باشند را تحت عنوان ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس در نظر می‌گیریم (۸).

ضمناً در کلیه مراحل فوق از سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس ATCC25923 تهیه شده از مؤسسه انستیتو پاستور ایران به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. تست حساسیت میکروبی بر روی ایزوله‌ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن آگار (Kirby-Bauer) و بر اساس استانداردهای CLSI و با استفاده از سویه استاندارد استاف اورئوس ATCC25923 جهت کنترل دیسک‌های آنتی‌بیوگرام با استفاده از دیسک‌های متی‌سیلین (5µg)، وانکومايسين (10µg)، آزیترومایسین (15 µg)، لینزولید (30 µg) و اریترومايسين (15µg) تهیه شده از شرکت مست انگلستان انجام گردید (۹).

#### یافته‌ها

از مجموع ۳۲۵ نمونه مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس جمع‌آوری شده از آزمایشگاه‌های بیمارستان امام خمینی (ره) و گلستان، ۲۰۰ ایزوله به عنوان استافیلوکوکوس اورئوس تأیید شدند، این ایزوله‌ها از نمونه‌های مختلف بالینی جمع‌آوری شده بودند (جدول ۱) که فراوانی باکتری مذکور در این نمونه‌های بالینی معادل ۶۱/۵۳٪ می‌باشد. از این ۲۰۰ ایزوله استاف اورئوس ۶۸ ایزوله (۳۴٪) و ۱۳۲ ایزوله (۶۶٪) به ترتیب مربوط به بیمارستان‌های گلستان و امام خمینی (ره) شهر اهواز بودند.

از مجموع ۲۰۰ ایزوله استاف اورئوس جدا شده از نمونه‌های بالینی که تحت آزمون آنتی‌بیوگرام قرار گرفتند،

۳۲۵ ایزوله مشکوک به استاف اورئوس وارد این مطالعه گردید که از نمونه‌های بالینی مختلف شامل: کشت زخم، خون، ادرار، تراشه، استرونوم، آبسه، پوست، چشم، ترشحات گلو، مایع مفصل، مایع آسیت، کاتتر، مایع پلور و مایع مغزی-نخاعی جمع‌آوری گردیدند. این نمونه‌ها از بخش‌های مختلف بیمارستان شامل: ICU، CCU، داخلی، جراحی مردان، جراحی زنان، اورژانس، اطفال، اورتوپدی، گوش و حلق و بینی، اورولوژی، جراحی قلب، چشم، نورولوژی، پوست و دیالیز جداسازی شدند (جدول ۱)

تمامی ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی پس از جمع‌آوری از دو بیمارستان آموزشی فوق به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی اهواز منتقل می‌شدند و جهت کارهای بیشتر در محیط تریپتی کیس سوی براث حاوی ۲۰٪ گلیسرول و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند.

برای جداسازی استافیلوکوکوس اورئوس از سایر گونه‌های استافیلوکوک می‌بایست تست‌های تکمیلی انجام گردد. به این ترتیب که ابتدا کلیه ایزوله‌های استوک شده از فریزر بیرون آورده شد، و پس از چند دقیقه که به دمای محیط رسیدند بر روی محیط بلاد آگار محتوی ۵٪ خون گوسفندی، کشت به صورت ایزوله انجام گردید. پس از گذشت ۲۴ ساعت از انکوباسیون محیط بلاد آگار در گرمخانه ۳۷ درجه سانتی‌گراد، با استفاده از کلونی‌های تک سایر تست‌ها انجام می‌گیرند. به این ترتیب که ابتدا از یک کلونی تک مجدداً یک کشت خالص تهیه شد و پس از یک انکوباسیون ۲۴ ساعته مجدد در انکوباتور ۳۷ درجه، اقدام به انجام رنگ‌آمیزی گرم از کلونی‌های رشد یافته بر سطح پلیت بلاد آگار گردید. ایزوله‌هایی که در رنگ‌آمیزی گرم: رنگ بنفش را به خود گرفته باشند؛ به شکل کوکسی‌های خوشه انگوری در زیر میکروسکوپ دیده شوند؛ تست کاتالاز مثبت داشته باشند؛ در روی محیط بلاد آگار ایجاد همولیز نموده باشند؛ قادر به تخمیر قند مانیتول بوده؛ با

تعداد ایزوله‌های استاف اورئوس که به‌طور همزمان به سه آنتی‌بیوتیک متی‌سیلین، آزیترومایسین و اریترومایسین مقاوم بودند، (۵۰٪/۲۵) مورد بودند. (۵٪/۱۰ ایزوله دارای حساسیت متوسط به متی‌سیلین بودند، (۶٪/۵) و ۱۳٪/۱۲ ایزوله به ترتیب نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین و آزیترومایسین دارای حساسیت متوسط بودند.

(۵۰٪/۱۰۰ مورد مقاوم به متی‌سیلین، (۶۱٪/۵) ۱۲۳ مورد مقاوم به آزیترومایسین، (۵۹٪/۱۱۸ مورد مقاوم به اریترومایسین بودند. تمامی ایزوله‌های استاف اورئوس بررسی شده در این مطالعه به آنتی‌بیوتیک‌های لینزولید و وانکومایسین حساس بودند.

جدول ۱: فراوانی ایزوله‌های استاف اورئوس به تفکیک نوع نمونه

نوع نمونه	بیمارستان گلستان	بیمارستان امام	مجموع دو بیمارستان
کشت زخم	۹(٪۱۳/۲)	۳۰(٪۲۲/۷)	۳۹(٪۱۹/۵)
کشت خون	۲۴(٪۳۵/۲۹)	۳۰(٪۲۲/۷)	۵۴(٪۲۷)
کشت ادرار	۹(٪۱۳/۲)	۸(٪۶/۰۶)	۱۷(٪۸/۵)
کشت تراشه	۱۰(٪۱۴/۷)	۹(٪۶/۸۱)	۱۹(٪۹/۵)
کشت استرنوم	-	۶(۴/۵۴)	۶(٪۳)
آبسه	۶(٪۸/۸)	۱۰(٪۷/۵۷)	۱۶(٪۸)
پوست	۶(٪۸/۸)	۱۲(٪۹/۰۹)	۱۸(٪۹)
ترشحات گلو	-	۱(٪۰/۷۵)	۱(٪۰/۵)
چشم	۱(٪۱/۴۷)	۷(٪۵/۳۰)	۸(٪۴)
مایع مفصل	-	۶(٪۴/۵۴)	۶(٪۳)
مایع آسیت	-	۳(٪۲/۲۷)	۳(٪۱/۵)
کاتتر	۳(٪۴/۴۱)	۸(٪۶/۰۶)	۱۱(٪۵/۵)
مایع پلور	-	۱(٪۰/۷۵)	۱(٪۰/۵)
مایع مغزی نخاعی	-	۱(٪۰/۷۵)	۱(٪۰/۵)
مجموع	۶۸	۱۳۲	۲۰۰

جدول ۲: نتایج آنتی‌بیوگرام ایزوله‌های استاف اورئوس به تفکیک بیمارستان

آنتی‌بیوتیک	بیمارستان گلستان (از ۶۸ ایزوله)		بیمارستان امام خمینی (از ۱۳۲ ایزوله)	
	حساس	نیمه‌حساس	مقاوم	مقاوم
لینزولید	٪۱۰۰		٪۱۰۰	
وانکومایسین	٪۱۰۰		٪۱۰۰	
متی‌سیلین	٪۵۱/۴۷	٪۴/۴۱	٪۴۱/۶۶	٪۵/۳
اریترومایسین	٪۶۱/۷۶	٪۵/۸۸	٪۳۲/۳۵	٪۶/۸۱
آزیترومایسین	٪۷/۹	٪۱۴/۷	٪۳۴/۸	٪۱/۵۱

## بحث

۵۲/۹٪ مورد مقاوم به متی‌سیلین گزارش گردید (۱۲). این یافته‌ها به نتایج ما بسیار نزدیک می‌باشند.

در ایران نادری نسب و همکاران از شهر مشهد، اولین بار سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس با حساسیت پایین به وانکومایسین را گزارش کردند (۱۳).

در مطالعه انجام شده توسط مهدی‌نژاد و همکاران در سال ۱۳۸۵ در شهر اهواز میزان استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین ۳۷/۲٪ گزارش گردید (۱۴) در مطالعه حاضر که در فاصله زمانی اسفند ۱۳۹۰ تا آذرماه ۱۳۹۱ در دو بیمارستان آموزشی گلستان و امام خمینی (ره) شهر اهواز صورت گرفت، میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک متی‌سیلین ۵۰٪ گزارش شد که این مسأله بیانگر رشد ۱۲/۸ درصدی مقاومت به متی‌سیلین در باکتری استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

در بررسی دیگری در کشور کره از ۴۴۸۳ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین ۵۳ مورد به وانکومایسین مقاوم بودند و هیچ‌کدام از آنها نسبت به وانکومایسین حساسیت متوسط نداشتند. لازم به ذکر است که این بیماران سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک وانکومایسین را داشتند (۱۵). در مطالعه ما هیچ‌کدام از بیماران سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک وانکومایسین را نداشتند و این مسأله می‌تواند یک دلیل اصلی برای عدم مشاهده مقاومت به وانکومایسین باشد.

اما صرف عدم استفاده از آنتی‌بیوتیک وانکومایسین نمی‌تواند مانع از ایجاد مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در باکتری استاف اورئوس گردد، زیرا در صورتی که در یک عفونت بالینی باکتری استاف اورئوس در مواجهه با یک انتروکوکسی فرا گیرد، از آنجا که اکثر انتروکوک‌ها دارای ژن مقاومت به وانکومایسین هستند و این ژن را در یک ترانسپوزون حمل می‌نمایند، لذا قادرند تا ژن مذکور را از طریق پلاسمید کونژوگاتیو به باکتری استاف اورئوس منتقل

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس باعث ایجاد مشکلات فراوانی هم در حیوانات و هم در انسان‌ها گردیده است. این باکتری یکی از شایع‌ترین ارگانیزم‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران است. توانایی تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط این باکتری موجب ایجاد مقاومت‌های وسیعی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام گردیده است. با توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده سفالوسپورین‌ها شاهد بروز بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف هستیم که قادرند پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و آزترونام-ها را هیدرولیز نمایند (۲).

در مطالعه انجام شده توسط پورمند و همکاران در سال ۱۳۸۸ در تهران که روی ۱۲۸ ایزوله بالینی استاف اورئوس انجام شد، (۶۰/۹٪) ۷۸ ایزوله به آنتی‌بیوتیک متی‌سیلین مقاومت داشتند. ۳ مورد دارای حساسیت متوسط به وانکومایسین بودند و (۵۷/۰۳٪) ۷۳ ایزوله به اریترومایسین مقاوم بودند (۱۰). در مطالعه ما هیچ‌گونه مقاومتی در برابر آنتی‌بیوتیک وانکومایسین مشاهده نشد، میزان مقاومت به متی‌سیلین ۵۰٪ بود، یعنی کمتر از مطالعه مذکور و میزان مقاومت به اریترومایسین در مطالعه ما ۵۹٪ بود که این میزان بسیار نزدیک به درصد مقاومت در مطالعه پورمند بود. در یک بررسی که در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان شهدای تبریز انجام گرفت، از تعداد ۱۰۰ ایزوله استاف اورئوس همگی نسبت به آنتی‌بیوتیک لینزولید حساس بودند و ۸۳٪ از ایزوله‌ها به متی‌سیلین مقاوم بودند (۱۱) در مطالعه ما نیز تمامی ایزوله‌های استاف اورئوس نسبت به آنتی-بیوتیک لینزولید حساس بودند.

در یک بررسی که توسط درخشان‌فر و همکارانش در سال ۱۳۸۸ در بخش جراحی بیمارستان بعثت همدان صورت گرفت، نشان داد که تمامی نمونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس به وانکومایسین حساس بودند و

بیماران مورد مطالعه ما هیچ‌کدام سابقه مصرف آنتی-بیوتیک لینزولید را نداشتند و در این مطالعه، ما با سویه‌ای که به این آنتی‌بیوتیک مقاوم باشد، برخورد نکردیم.

### نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس به متی‌سیلین به طور روزافزون رو به افزایش بوده و مقاومت به ماکرولیدها نیز از فراوانی بالایی برخوردار بودند. با توجه به این مسأله که سایت اثر آنتی‌بیوتیک لینزولید، (به عنوان آخرین خط درمان عفونت‌های استافیلوکوکی مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها)، و آنتی‌بیوتیک‌های خانواده ماکرولیدها، نظیر اریترومايسين و آزیترومايسين بر ریبوزم باکتری می‌باشد و هر دو آنتی‌بیوتیک مذکور از پروتئین‌سازی باکتری ممانعت به عمل می‌آورند، لذا این نگرانی وجود دارد که در سویه‌های مقاوم به ماکرولیدها در اثر تغییراتی که در سایت اثر آنتی‌بیوتیک در نتیجه پدیده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در آنها حادث می‌گردد، به آنتی‌بیوتیک لینزولید نیز مقاومت ایجاد گردد. خوشبختانه مطالعه ما نشان داد که علی‌رغم مقاومت بالایی که به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و آزیترومايسين در ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه‌های بالینی وجود داشت. اما هیچ ایزوله‌ای که به آنتی‌بیوتیک‌های وانکومايسين و لینزولید مقاوم باشند، مشاهده نگردید. نتایج این مطالعات می‌بایست در اختیار بیمارستان‌های مورد مطالعه قرار گیرد تا با اطلاع از وضعیت مقاومت‌های آنتی-بیوتیکی در بخش‌های مختلف در اتخاذ تدابیر اساسی جهت کنترل و ریشه‌کنی سویه‌های مقاوم و خطرناک و جلوگیری از ورود این سویه‌ها به اجتماع برنامه‌ریزی‌های مناسب و مؤثری صورت پذیرد.

### مشکلات اجرای طرح

جهت انجام این مطالعه با مشکل خاصی مواجه نشدیم. تنها مسأله‌ای که برای مدتی انجام طرح را به تأخیر انداخت، تهیه دیسک آنتی‌بیوگرام لینزولید بود که با پی-

نمایند و موجب پیدایش سویه‌های استاف اورئوس مقاوم به وانکومايسين گردند (۱۶).

در مطالعه‌ای در بیمارستان‌های آموزشی ساحل عاج از ۴۵/۴٪ استاف اورئوس ۳۸/۷٪ آنها مقاوم به متی‌سیلین بودند (۱۷).

بر اساس مطالعه‌ای که توسط بوت و همکارانش در کشور پاکستان انجام گرفت، استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین از ۴۲٪ به ۵۱٪ در فاصله زمانی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ افزایش پیدا کردند (۱۸).

اولین مورد از MRSA که در آن ژن مقاومت به لینزولید نیز گزارش گردید، مربوط به گزارش یک عفونت بالینی از انسان با ژن پنتون والتین لکوسیدین مثبت بود که توسط گونه‌ای از استاف اورئوس تحت عنوان ST8-MRSA-Iva/usa300 رخ داد (۱۹).

مهندس و همکارانش تا سال ۲۰۰۸ میلادی تنها ۸ مورد استاف اورئوس مقاوم به لینزولید در ایالات متحده گزارش نمودند (۲۰). به علاوه، هنتچکی و همکارانش در همین سال ۲ سویه مقاوم به لینزولید در آلمان (۲۱)، ویلسون در سال ۲۰۰۳ یک مورد در انگلستان (۲۲)، گالس در سال ۲۰۰۶ یک مورد در برزیل (۲۳) و توه در سال ۲۰۰۷ یک مورد در کلمبیا گزارش نمودند (۲۴).

در مطالعه‌ای که میگوئل سان‌چز گارسیا و همکاران در بیمارستان سان‌کارلوس در مادرید اسپانیا در سال ۲۰۱۰ انجام دادند، از داروی لینزولید و گلیکوپپتیدها در مقیاس وسیعی در درمان پنومونی استفاده گردید که این به خاطر طیف آنتی‌میکروبیال خوبی بود که این دو آنتی‌بیوتیک داشتند.

پس از مدتی استفاده از این داروها، مشاهده کردند که ۱۲ بیمار به آنتی‌بیوتیک لینزولید مقاوم شده‌اند و استافیلوکوکوس اورئوس‌های ایزوله شده از آنان مقاوم به لینزولید بودند (۲۵).

با تشکر از زحمات خانم دکتر عباسی و پرسنل بخش میکروبی شناسی بیمارستان‌های امام خمینی (ره) و گلستان شهر اهواز که در خصوص جمع‌آوری نمونه‌ها با ما همکاری نمودند.

گیری‌های مکرر که با نمایندگان شرکت‌های خارجی در تهران انجام دادیم، موفق به حل این مشکل گردیدیم.

## قدردانی

## منابع

- 1-Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, Bailey & Scotts. Diagnostic Microbiology. 12<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Mosby, Elsevier ; 2007: 254-6.
- 2-Mamza SA, Egwu GO, Mshelia GD. Beta-lactamase Escherichia coli and Staphylococcus aureus isolated from chickens in Nigeria. Vet Ital 2010; 46(2): 155-65.
- 3-Rachana S, Tanuja J. Incidence of Vancomycin Resistant Staphylococci from Various Clinical Isolates In a Tertiary Care Hospital. Njlm 2012; 1(1): 23-25.
- 4- Pourbabaee A, Amirkhani A. Evaluation of antibiotic resistant-Staphylococcus aureus in the operation room, Golpayegani Hospital, Qom. 3. 2007; 17 (1) :37-40
- 5-Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. JAC 2006; 50(7): 2500-5.
- 6-LaMarre JM, Howden BP, Mankin AS. Inactivation of the indigenous methyltransferase RlmN in Staphylococcus aureus increases linezolid resistance. JAC 2011; 55(6): 2989-91.
- 7-Stefani S, Bongiorno D, Mongelli G, Campanile F. Linezolid Resistance in Staphylococci. Pharmaceuticals 2010; 3: 1988-2006 .
- 8- Borriello SP, Murray PR, Funke G. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London, England: Hodder Arnold; 2005. P. 253-62.
- 9-Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Eighteenth informational supplement. M100-S18 2008; 28: 46-52.
- 10-Pourmand M, Memariani M, Hoseini M, BagherzadehYazdchi S. High Prevalence of SEA Gene Among Clinical Isolates of Staphylococcus aureus in Tehran. JAMI 2009; 47(5): 357-61.
- 11-Teyhoo M, Mobin H, Mozafari N A, Moadab S R, Sedigh Bayan KH, Mones Rast SH. The Prevalence of Toxin Shock Syndrome Toxin ( TSST-1) Producing Clinical Isolates of Staphylococcus aureus Strains Isolated from Shohada Hospital in Tabriz, Iran . Journal of Laboratory Sciences 2011; 5(1): 38-44.
- 12-Derakhshanfar A, Memani M, Neiyesh A, Alikhani M, Darabi P. Prevalence and antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus in personnel nose of Surgery Department of besat hospital of Hamedan . Journal of iran Surgery 2008; 17 (3) : 45-55.
- 13-Naderi Nasab M, Fateh Manesh P, Shahnavazi B. Staphylococcus aureus resistant against Vancomycin. Rahavard Danesh. AMUJ 2004; 25(6): 51-5.
- 14-Mehdinejad M, Farajzadeh Sheikh A, Jolodar A. Study of methicillin resistance in Staphylococcus aureus and species of coagulase negative staphylococci isolated from various clinical specimens. Pak J Med Sci 2008 ; 24 (5) : 719-724.
- 15-Kim MN, Hwang SH, Pyo YJ, Mun HM, Pai CH. Clonal spread of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin in a university hospital in Korea. J Clin Microbiol 2002; 40(4): 1376-80.
- 16-Teymournejad O, Mohabati Mobarez A, Hosseini Doust R. Susceptibility to Nitrofurantoin in vancomycin-resistant enterococci. AMUJ 2010; 13(2): 26-31.
- 17- koua A, Koffi C, Dje K, Toure R, Guessenn N, Acho B, 'et al'. Nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among health care personnel in Abidjan (Côte d'Ivoire)]. Dakar Med 2004; 49(1): 70-4.
- 18-Shabir S, Hardy KJ, Abbasi WS, McMurray CL, Malik SA, Wattal C, Hawkey PM. Epidemiological typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from Pakistan and India. J Med Microbiol 2010; 59: 330-7.
- 19-Shore AC, Brennan OM, Ehrlich R, Monecke S, Schwarz S, Slickers P, Coleman DC. Identification and characterization of the multidrug resistance gene cfr in a Pantone-Valentine leukocidin-positive sequence type 8 methicillin-resistant Staphylococcus aureus IVa (USA300) isolate. JAC 2010; 54(12): 4978-84.

- 20-Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *JAC* 2008; 52(6): 2244-46.
- 21-Hentschke M, Saager B, Horstkotte MA, Scherpe S, Wolters M, Kabisch H, 'et al'. Emergence of linezolid resistance in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strain. *Infection* 2008; 36(1): 85-7.
- 22-Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R, Walesby R, Singer M, Farrell DJ, 'et al'. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *JAC* 2003; 51(1): 186-8.
- 23-Gales AC, Sader HS, Andrade SS, Lutz L, Machado A, Barth AL. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(4): 300-2.
- 24-Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, 'et al'. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007; 64(6): 1506-14.
- 25-Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, 'et al'. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010 Jun 9; 303(22): 2260-4.

# Antibiotic Susceptibility Pattern of *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Specimens Taken from Hospitalized Patients in Educational Hospitals of Ahvaz City, against Methicillin, Vancomycin, Linezolid and Macrolides in 2013

Ahmad Faraj Zadeh Sheykh<sup>1</sup>, Yousof Ranjbar<sup>2\*</sup>, Hussein Meghdadi<sup>2</sup>, Neda Nazar Zadeh<sup>3</sup>, Rohollah Shakori Fard<sup>3</sup>

1-Associate Professor of Medical Microbiology.

2-Msc of Medical Microbiology.

3-Msc of General Microbiology.

1,2-Department of Medical Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2-Department of General Microbiology, Ahvaz University of Shahid Chamran, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:

Yusuf Ranjbar; Department of Medical Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989171351684

Email: ranjbar\_yosef@yahoo.com

## Abstract

**Background and Objective:** *Staphylococcus aureus* is one of the most important human pathogenic bacteria, which due to its becoming increasingly resistant to various antibiotics including penicillin, oxacillin, vancomycin, macrolides, linezolid required particular attention. The aim of this study was to evaluate the pattern rate of resistance of isolates collected from clinical samples among hospitalized patients in Golestan and Imam Khomeini hospitals in Ahvaz, Iran.

**Subjects and Methods:** In the present study, a total of 325 suspected isolates of *Staphylococcus aureus* collected from clinical samples, 200 isolates were identified as *Staphylococcus aureus*, after performance of standard diagnostic tests including mannitol salt agar, coagulase, DNase agar and catalase. The identified isolates were studied according to CLSI Standards by disc fusion method using antibiogram discs containing oxacillin, vancomycin, erythromycin, azithromycin or linezolid.

**Results:** All isolates were sensitive to linezolid and vancomycin. Resistance against methicillin, azithromycin and erythromycin was 50, 61.5 and 59 %, respectively. In addition, 25% of isolates of *Staphylococcus aureus* were concurrently resistant to methicillin, azithromycin and erythromycin.

**Conclusion:** Resistance to the methicillin relative to the previous years has increased noticeable, but there was no resistance to vancomycin and linezolid.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, Resistant Linezolid, Methicillin, Vancomycin.

Please cite this paper as:

Faraj Zadeh Sheykh A, Ranjbar Y, Meghdadi H, Nazar Zadeh N, Shakori Fard R. Antibiotic Susceptibility Pattern of *Staphylococcus Aureus* Isolated from Clinical Specimens from Hospitalized Patients in Educational Hospitals of Ahvaz City, Against Antibiotics of Methicillin, Vancomycin, Linezolid and Macrolides in Iran 2013. *Jundishapur Sci Med J* 2014;13(4):465-474

Received: April 8, 2014

Revised: May 25, 2014

Accepted: April 9, 2014