

میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های اگزاسیلین، وانکومایسین، ریفامپین، لینزولید و فوسیدیک اسید در استافیلوکوک‌های اورئوس جدا شده از نمونه‌های مختلف کشت بیماران

بهروز نقیلی: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط

Email: naghilyb@tbzmed.ac.ir

آلکا حسنی: گروه میکروب و ویروس شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
علیرضا نیکونژاد: گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

ژینوس بیات ماکو: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
پرویز صالح: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۸/۴/۲۷، پذیرش: ۸۹/۱۱/۱۶

چکیده

زمینه و اهداف: استافیلوکوک آئروس مدتهاست که بعنوان پاتوژنی عمده در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان مطرح می‌باشد. طی دهه اخیر، سوش هاس استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در بیمارستان‌های دنیا بصورت اندمیک درآمدہ اند. بعلاوه، این باکتری امروزه شایع‌ترین پاتوژن خارج بیمارستانی در بسیاری از مناطق جغرافیایی است. بر اساس اطلاعات موجود، ایجاد مقاومت چند دارویی در استافیلوکوک آئروس بطور قابل ملاحظه‌ای بین مراکز مختلف، متفاوت است. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین میزان بروز مقاومت نسبت به اگزاسیلین، وانکومایسین، ریفامپین، لینزولید و فوسیدیک اسید در استافیلوکوک‌های جدا شده از نمونه‌های مختلف کشت بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی، ۱۵۰ نمونه کسب شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های سینا و امام خمینی تبریز با نتیجه مثبت استافیلوکوک آئروس بررسی شدند. مقاومت نسبت به اگزاسیلین، وانکومایسین، ریفامپین، لینزولید و فوسیدیک اسید توسط روش دیسک انتشاری تعیین شد. کمترین غلظت مهار (MIC) نیز با استفاده از نوارهای ای-تست بررسی گردید. بخش بیماران و نیز نمونه بررسی شده نیز ثبت گردید.

یافته‌ها: درصد فراوانی موارد استافیلوکوک آئروس مقاوم به اگزاسیلین، ریفامپین و فوسیدیک اسید بترتیب ۵۴٪، ۱۰۷٪ و ۱۳٪ بود. مقاومتی نسبت به لینزولید وجود نداشت. مقاومت در ۵ (۳۳٪) ایزوله نسبت به وانکومایسین در حد بینایی بود. در ۲۷٪ موارد مقاومت همزمان نسبت به وانکومایسین (در حد بینایی) و اگزاسیلین وجود داشت که نسبت به ریفامپین حساس بودند. درصد فراوانی نمونه‌های مقاوم به اگزاسیلین در نمونه‌های زخم، خون، لوله تراشه و ترشحات نازوفارنکس بیشتر از درصد فراوانی نمونه‌های حساس بود. درصد فراوانی نمونه‌های مقاوم به ریفامپین در نمونه‌های زخم و لوله تراشه بیشتر از درصد فراوانی نمونه‌های حساس بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج ما، مقاومت نسبت به کلواگزاسیلین و ریفامپین در مقایسه با گزارشات قبلی در استافیلوکوک آئروس افزایش یافته است. همپوشانی خوبی بین اگزاسیلین یا وانکومایسین با ریفامپین وجود دارد.

کلید واژه‌ها: استافیلوکوک آئروس، مقاومت آنتی بیوتیکی، مقاوم به متی‌سیلین، مقاوم به وانکومایسین

مقدمه

مثل فولیکولیت و فرونگل گرفته تا بیماری‌های تهدید کننده حیات مثل اندوکاردیت، سپسیس، *TSS، **SSSS (۱). عفونت در بیماران بستری عموماً به دو گروه اکتسابی از جامعه CA (Community acquired) و عفونت بیمارستانی (nosocomial)

استافیلوکوک‌ها کوکسی‌های گرم مثبت، فاقد اسپور، اغلب فاقد کپسول و معمولاً کاتالاز مثبت هستند. اکثر گونه‌های استافیلوکوک بی‌هوازی اختیاری هستند. استافیلوکوک آئروس توانایی ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های را دارد: از بیماری‌هایی بسیار خوش خیم

کشت Mueller-Hinton agar گسترش تهیه شد و بر روی هر یک از محیط های کشت (که باکتری بر روی آن تلقیح شده است)، دیسک های آنتی بیوتیکی شامل آگراسیلین (یک میکروگرم)، وانکومايسين (۳۰ میکروگرم)، فوزیدیک اسید (۱۰ میکروگرم/۳۰ میکروگرم)، ریفاپین و لینوزولید (هرکدام ۳۰ میکروگرم) قرار داده شد. سپس محیط های کشت طی شب در انکوباتور قرار گرفت. پس از این مرحله میزان رشد و هاله های عدم رشد باکتری در مجاورت با دیسک های آنتی بیوتیکی اندازه گیری شد و بر اساس معیار NCCLS (CLSI) به صورت حساس، مقاوم بینایی و مقاوم گزارش گردید. سوش هایی که در این مرحله حساس به آگراسیلین تشخیص داده شدند، مجدداً با استفاده از Oxacillin Screen Agar مورد بررسی قرار گرفتند. گونه ATCC استافیلوکوک استاندارد (ATCC 25923, 2921 and 43300) برای کنترل کیفی آگراسیلین مورد استفاده قرار گرفت. همچنین حداقل غلظت مهاري (MIC) برای هر یک از آنتی بیوتیک های ذکر شده به طور جداگانه تعیین شد. حداقل غلظت مهاري با استفاده از نوارهای E-test تعیین گردید. نوار بر روی سطح محیط کشت Mueller-Hinton Agar (که باکتری به همان شیوه ذکر شده در Disk diffusion بر روی آن تلقیح شده بود) قرار داده شد. محیط کشت طی شب در انکوباتور قرار گرفته و صبح روز بعد نتیجه تست خوانده شد. نتیجه MIC بر اساس محلی که منحنی رشد باکتری نوار E-test را قطع می کند، گزارش گردید. بروز مقاومت در هر یک از موارد با توجه به بروشور دیسک و نوار MIC مورد نظر تعیین گردید. پس از انجام مراحل فوق بروز مقاومت در سوش های جدا شده بررسی شد و همچنین با مراجعه به پرونده بیمار و همچنین فرم ارسال نمونه، نوع نمونه ارسال شده، سن، جنس و همچنین بخش بستری بیمار در پرسشنامه های جداگانه ثبت گردید. با توجه به نوع مطالعه نیاز به اخذ رضایت بیماران نبود. برای رعایت رازداری پزشکی از ذکر نام بیماران در پرسشنامه خودداری شده و تنها به درج شماره پرونده اکتفا گردید. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. جنسیت و سن بیماران، بخش، نمونه، وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس نسبت به آنتی بیوتیک ها (آگراسیلین، وانکومايسين، ریفاپین، فوزیدیک اسید، لینوزولید)، وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس نسبت به آنتی بیوتیک ها بر اساس MIC، ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و سن بیماران، ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و جنسیت بیماران، ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و بخش بستری بیماران و ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و نمونه بررسی شده تعیین گردید. داده های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۵ است. متغیرهای کمی با استفاده از Student T-test و یا Mann-Whitney U test مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی (Categorical) توسط Contingency Tables و با استفاده از Chi-Square Test و

تقسیم بندی می شود. طی سال های اخیر، عفونت استافیلوکوک آرتوس مقاوم به متی سیلین MRSA تبدیل به یکی از مهمترین عفونتهای بیمارستان گردیده است (۲،۳). بر اساس تخمین هایی که اخیراً از سوی سیستم ملی نظارت بر عفونتهای بیمارستانی وابسته به مرکز پیشگیری و کنترل بیماریها انتشار یافته است میزان مقاومت به متی سیلین در بین سوش های مختلف استافیلوکوک آرتوس جدا شده از بیماران بستری در ICU بیمارستان های آمریکا تا حد ۵۰٪ رسیده است (۲). بنابراین در برخورد با گونه های MRSA با دو سناریوی مختلف مواجه هستیم: ۱- گونه های بیمارستانی که Multi-resistance بوده و اکثراً همراه به ریسک فاکتور و یا Predisposing factor (مثل کاتتر، جراحی، بستری در بیمارستان و زندگی در مراکز سالمندان) همراه هستند. ۲- MRSA های کسب شده از جامعه که حالت Pauciresistance داشته و قدرت تولید بیماریهای شدید پوستی و پنومونی پیشرونده شدید دارند. این گونه ها بیماری تهاجمی تری تولید می کنند (۱). با انجام این تحقیق علاوه بر آنکه بروز مقاومت در استافیلوکوک نسبت به چند آنتی بیوتیک مهم سنجیده می شود، کارایی ریفاپین در درمان با بیماران مبتلا به اینگونه عفونتها نیز مورد بررسی قرار خواهد گرفت. بنابراین در صورت اثبات حساسیت MRSA نسبت به ریفاپین می توان در مواردی که حتی از وانکومايسين نیز پاسخ درمانی مناسب دریافت نکردیم از این آنتی بیوتیک به عنوان درمان مراحل بعد استفاده نماییم. با به نتیجه رسیدن این مطالعه می توان از این پس از اتلاف زمان در زمینه درمان بیماران مبتلا به چنین عفونتهایی (که مسلماً با هزینه بیشتر نیز همراه است) جلوگیری نمود و برای درمان عفونتهای MRSA، راهکار مناسبی ارائه کرد.

مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی (cross-sectional)، ۱۵۰ نمونه اخذ شده از ۱۵۰ بیمار که از نظر استافیلوکوک آرتوس مثبت بود، بررسی گردید. در این نمونه ها وضعیت مقاومت آنتی بیوتیک نسبت به چند دارو تعیین شد. مکان انجام پژوهش بخش عفونی بیمارستان امام خمینی (ره) و سینا تبریز بوده است. مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه بوده است که از اول بهمن سال ۱۳۸۵ هجری شمسی لغایت اول بهمن ماه سال ۱۳۸۶ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفته است. در این مطالعه نمونه های ارسال شده به آزمایشگاههای بیمارستان امام و سینا مورد بررسی قرار گرفت. در صورتی که کلونی از نظر اسمیر گرم مثبت بود، اقدام به انجام تست کاتالاز، کوآگولاز روی لام و کوآگولاز لوله ای و Dnase گردید که در صورت مثبت بودن تستها (و در نتیجه مثبت بودن کشت استافیلوکوک آرتوس) اقدام به تهیه آنتی بیوگرام با استفاده از دیسکهای آنتی بیوتیک شد. آزمون Deffusion Disk با استفاده از سوسپانسیون استاندارد شده 0.5 McFarland برای هر یک از گونه ها صورت پذیرفت. از هر سوسپانسیون با استفاده از سواب استریل بر روی سطح محیط

نداشت ($p=0/296$). از نظر ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و بخش بستری بیماران، مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکوک آرتوس بر اساس بخش بستری بیماران در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. مقاومت‌های یافت شده در بخش‌های تحت بررسی نیز تفاوت‌هایی با هم داشتند (جدول ۲).

در مقایسه مقاومت استافیلوکوک آرتوس به انواع آنتی بیوتیکها ژل دیفیوژن با تعیین MIC نشانگر این بود که از شدت مقاومتها نسبت به آنتی بیوتیکها کاهش چشمگیری دیده می شود (جدول ۳).

بحث

از آنجا که مقاومت آنتی میکروبیال استافیلوکوک آرتوس یکی از مهمترین مشکلات پزشکی را تشکیل می دهد و از بیمارستانی به بیمارستان دیگر متفاوت است، ما در این مطالعه به بررسی وضعیت مقاومت نمونه های استافیلوکوک آرتوس ایزوله شده از نمونه‌های مختلف بیمارستانی پرداختیم. متأسفانه آمار دقیقی از شیوع و بروز MRSA که به گونه های استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین اطلاق می گردد، در بیمارستانهای ایران وجود ندارد. درصد فراوانی مقاومت به اگزاسیلین، ریفامپین و فوسیدیک اسید بترتیب ۵۴٪، ۱۰/۷٪ و ۱/۳٪ بود. مقاومتی نسبت به لیزولید نبود. مقاومت بینابینی نسبت به وانکومایسین در ۳/۳٪ مشاهده شد.

اگزاسیلین:

Cueras و همکاران (۲۰۰۸) در یک مطالعه در اسپانیا، ۴۶۳ نمونه استافیلوکوک طلایی را بررسی نمودند. در این مطالعه مقاومت نسبت به اگزاسیلین طی سالهای ۱۹۸۶ تا ۲۰۰۶ میلادی، از ۳۱/۲٪ به ۲۹/۲٪ کاهش یافته بود (۴). در مطالعه Sader و همکاران (۲۰۰۷)، نتایج چند بررسی صورت گرفته گزارش شده است. در این بررسی، میزان مقاومت استافیلوکوک آرتوس نسبت به اگزاسیلین در سوئد ۲/۱٪، در بریتانیا ۴۲/۵٪، در ایرلند ۵۴/۷٪ و بطور متوسط در کشورهای اروپایی در حدود ۲۹/۱٪ گزارش شده است (۵). Farzana و همکاران (۲۰۰۸) در یک مطالعه در پاکستان، نمونه‌های استافیلوکوک آرتوس ایزوله شده از کارکنان مراکز بهداشتی را بررسی نمودند. در این بررسی موارد مقاوم به اگزاسیلین در ۷/۸٪ موارد وجود داشت (۶). در بررسی صورت گرفته توسط Xiao و همکاران (۲۰۰۸) در چین، ۴۰۷۵ نمونه استافیلوکوک آرتوس ایزوله شده بررسی گردیده و میزان مقاومت نسبت به اگزاسیلین ۶۲/۹٪ گزارش شد (۷). در بررسی Secchi و همکارانش (۲۰۰۸) در برزیل، ۷۱٪ موارد استافیلوکوک آرتوس ایزوله شده مقاوم به اگزاسیلین بودند (۸). در یک مطالعه دیگر توسط Rijal و همکاران (۲۰۰۸) در نپال، ۱۸۴ نمونه استافیلوکوک آرتوس ایزوله شده و مقاومت نسبت به اگزاسیلین در ۶۸/۷٪ موارد گزارش گردید (۹). در بررسی Krucke و همکاران (۲۰۰۹) در ایالات متحده، میزان مقاومت به اگزاسیلین ۸/۷٪ بود (۱۰). در مطالعه Sadri و همکاران (۲۰۰۸) در تهران، ۲۲۲ مورد

یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. میزان توافق با استفاده از تست کاپا تعیین شد. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

نتایج

۱۵۰ نمونه اخذ شده از ۱۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. که از نظر جنسیت ۸۶ (۵۷/۳٪) مورد مونث و ۶۴ (۴۲/۷٪) مورد مذکر بودند. سن متوسط بیماران $51/79 \pm 22/90$ (۸۳-۶ سال، میانه ۶۰ سال بود. از نظر بخش بستری سوختگی با بیشترین تعداد، ۳۶ (۲۴٪) مورد و ENT با کمترین تعداد، ۲ (۱/۳٪) مورد بود. نمونه های مورد مطالعه شامل زخم، ۶۵ (۴۳/۳٪) مورد، خون، ۳۸ (۲۵/۳٪) مورد، لوله تراشه، ۱۲ (۸٪) مورد، مایع مفصلی، ۱۲ (۸٪) مورد، آبسه، ۶ (۴٪) مورد، ترشحات نازوفارنکس، ۵ (۳/۳٪) مورد، نوک کاتتر، ۳ (۲٪) مورد، مایع دیالیز، ۲ (۱/۳٪) مورد، مایع آسیت، ۲ (۱/۳٪) مورد، ترشحات گوش، ۲ (۱/۳٪) مورد، ترشحات چست تیوب، ۱ (۰/۷٪) مورد، مایع پلور، ۱ (۰/۷٪) مورد و ادرار، ۱ (۰/۷٪) مورد بود. نتایج مرتبط با وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس نسبت به آنتی بیوتیکها بر اساس تست دیسک دیفیوژن و تعیین MIC در جدول شماره ۱ خلاصه و میزان مطابقت دو روش بررسی شده است. بر این اساس در تمامی موارد میزان مطابقت معنی دار بود. از نظر ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و سن بیماران، در اگزاسیلین، مقاومت بطور متوسط $49/77 \pm 23/61$ سال و حساسیت بطور متوسط $58/88 \pm 18/81$ سال بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/094$). در وانکومایسین، مقاومت بطور متوسط $66/28 \pm 9/21$ سال و حساسیت بطور متوسط $49/80 \pm 23/51$ سال که متوسط سنی بیماران گروه دچار استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین بطور معنی داری بیشتر بود ($p=0/007$). در ریفامپین، مقاومت بطور متوسط $44/37 \pm 22/11$ سال و حساسیت بطور متوسط $52/86 \pm 22/14$ سال بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/131$). از نظر ارتباط مقاومت آنتی بیوتیکی و جنسیت بیماران، اگزاسیلین، مقاومت در جنس مذکر ۶۸ (۵۸/۱٪) مورد و در جنس مونث ۴۹ (۴۱/۹٪) مورد، حساسیت در جنس مذکر ۱۸ (۵۴/۵٪) مورد و در جنس مونث ۱۵ (۴۵/۵٪) مورد بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/714$). در مورد وانکومایسین، مقاومت در جنس مذکر ۱۰ (۵۵/۶٪) مورد و در جنس مونث ۸ (۴۴/۴٪) مورد، حساسیت در جنس مذکر ۷۶ (۵۷/۶٪) مورد و در جنس مونث ۵۶ (۴۲/۴٪) مورد بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/871$). برای ریفامپین، مقاومت در جنس مذکر ۱۳ (۶۸/۴٪) مورد و در جنس مونث ۶ (۳۱/۶٪) مورد، حساسیت در جنس مذکر ۷۳ (۵۵/۷٪) مورد و در جنس مونث ۵۸ (۴۴/۳٪) مورد بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود

جدول شماره ۱: بررسی وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس بر حسب بخش بررسی شده

نمونه	اگزاسیلین		وانکوماسین		ریفامپین	
	مقاوم	حساس	حساس	بینابینی	مقاوم	حساس
سوختگی	۲۴ (۶۶/۷)	۱۲ (۳۳/۳)	۳۳ (۹۱/۷)	۳ (۸/۳)	۵ (۱۳/۹)	۳۱ (۸۶/۱)
عفونی	۱۰ (۴۰)	۱۵ (۶۰)	۲۵ (۱۰۰)	۰ (۰)	۳ (۱۲)	۲۲ (۸۸)
غدد	۱۱ (۶۱/۱)	۷ (۳۸/۹)	۱۸ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲ (۱۱/۱)	۱۶ (۸۷/۹)
ICU	۱۴ (۵۸/۳)	۱۰ (۴۱/۷)	۲۳ (۹۵/۸)	۱ (۴/۲)	۳ (۱۲/۵)	۲۰ (۸۳/۳)
داخلی	۷ (۲۸)	۱۸ (۷۲)	۲۴ (۹۶)	۱ (۴)	۰ (۰)	۲۵ (۱۰۰)
پوست	۶ (۸۵/۷)	۱ (۱۴/۳)	۷ (۱۰۰)	۰ (۰)	۲ (۲۸/۶)	۵ (۷۱/۴)
جراحی	۳ (۵۰)	۳ (۵۰)	۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۸۳/۳)
ENT	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
دیالیز	۵ (۷۱/۴)	۲ (۲۸/۶)	۷ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۱۴/۳)	۶ (۸۵/۷)

*اعداد داخل پرانتز نشانگر درصد می باشند.

جدول شماره ۲: بررسی وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس بر حسب نمونه بررسی شده

نمونه	اگزاسیلین		وانکوماسین		ریفامپین	
	مقاوم	حساس	حساس	بینابینی	مقاوم	حساس
زخم	۴۳ (۶۶/۲)	۲۲ (۳۳/۸)	۶۲ (۹۵/۴)	۳ (۴/۶)	۹ (۱۳/۸)	۵۶ (۸۶/۲)
خون	۱۷ (۴۴/۷)	۲۱ (۵۵/۳)	۳۷ (۹۷/۴)	۱ (۲/۶)	۲ (۵/۳)	۳۵ (۹۲/۱)
آبسه	۲ (۳۳/۳)	۵ (۷۱/۴)	۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۱۶/۷)	۵ (۸۳/۳)
لوله تراشه	۷ (۴۳/۸)	۹ (۵۶/۳)	۱۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۳ (۲۵)	۹ (۷۵)
مایع مفصلی	۳ (۷۵)	۱ (۲۵)	۱۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱۱ (۹۱/۷)
ترشحات نازوفارنکس	۴ (۸۰)	۱ (۲۰)	۵ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۱۰۰)
ادرار	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
مایع آسیت	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
ترشحات گوش	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
نوک کاتتر	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۲ (۶۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)
ترشحات چست تیوب	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
مایع پلور	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
مایع دیالیز	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)

*اعداد داخل پرانتز نشانگر درصد می باشند.

جدول شماره ۳: وضعیت مقاومت استافیلوکوک آرتوس به انواع آنتی بیوتیک ها بر اساس دیسک دیفیوژن و تعیین MIC

آنتی بیوتیک	وضعیت	دیسک دیفیوژن (درصد)	مقاوم	ضریب کاپا	p-value
اگزاسیلین	حساس	۳۱ (۲۰/۷)	۶۹ (۴۶)	۰/۴۴۰	<۰/۰۰۱
	مقاوم	۱۱۹ (۷۹/۳)	۸۱ (۵۴)		
	حدواسط	۰ (۰)	۰ (۰)		
وانکوماسین	حساس	۱۴۵ (۹۶/۷)	۰ (۰)	۰/۱۴۷	۰/۰۳۱
	مقاوم	۰ (۰)	۰ (۰)		
	حدواسط	۵ (۳/۳)	۵ (۳/۳)		
ریفامپین	حساس	۱۳۳ (۸۷/۷)	۱۳۰ (۸۶/۷)	۱	<۰/۰۰۱
	مقاوم	۱۷ (۱۱/۳)	۱۹ (۱۰/۷)		
	حدواسط	۰ (۰)	۱ (۰/۷)		
فوسیدیک اسید	حساس	۱۴۸ (۹۸/۷)	۰ (۰)	۰/۹۰۳	<۰/۰۰۱
	مقاوم	۰ (۰)	۲ (۱/۳)		
	حدواسط	۲ (۱/۳)	۰ (۰)		
لینزولید	حساس	۱۵۰ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱	<۰/۰۰۱
	مقاوم	۰ (۰)	۰ (۰)		
	حدواسط	۰ (۰)	۰ (۰)		

* جهت محاسبه ضریب کاپا، موارد حدواسط مقاوم در نظر گرفته شده است.

* Minimum inhibitory concentration. MIC

فوسیدیک اسید:

Dobie و همکاران (۲۰۰۴) در یک مطالعه در بریتانیا نشان دادند که میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به فوسیدیک اسید از اواسط دهه ۸۰ تا سال ۲۰۰۱، از صفر تا ۶/۴٪ متغیر بوده است (۲۶). در بررسی Koning و همکاران (۲۰۰۲) در آلمان این میزان صفر بود (۲۷). در مطالعه Neeling و همکاران (۱۹۹۸) از سال ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ میزان مقاومت نسبت به فوسیدیک اسید در حدود ۰/۲٪ بوده است (۲۸). در مطالعه Rennie و همکاران (۲۰۰۶) بر روی ۳۰۲ نمونه، میزان مقاومت نسبت به فوسیدیک اسید در حدود ۲/۸٪ گزارش شده است (۲۹). بر اساس نتایج اشاره شده، میزان مقاومت در این زمینه از صفر تا ۶/۴٪ متغیر است که نتیجه مطالعه ما نیز در همین حد می‌باشد. همان گونه که ملاحظه می‌گردد، نتایج مطالعه فعلی در اغلب موارد با نتایج سایر بررسی‌های اشاره شده همخوانی دارد. با توجه به اینکه در اشاره به مطالعات، نام کشور مربوطه نیز ذکر گردیده، امکان برآورد وضعیت مقاومت در استافیلوکوک اورئوس در نقاط مختلف دنیا فراهم شده است (بررسی متاآنالیز). تنها در ۲ مورد میزان مقاومت نسبت به وانکومایسین و ریفامپین ملاحظه می‌شود که نتایج مطالعه نسبت به بررسی‌های مشابه و حتی مطالعاتی که پیشتر در مراکز مشابه و در همین شهر صورت پذیرفته است، رشد مقاومت قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد که این مورد، می‌تواند زنگ خطر در این زمین را بصدا درآورد. البته بایستی توجه داشت که علل مختلفی ممکن است بر روی نتایج بررسی‌های گوناگون تاثیرگذار باشند که از جمله آنها می‌توان به تفاوت در حجم نمونه بررسی شده، تفاوت در دقت روش بررسی مقاومت، تفاوت در نوع میکروارگانیسم از نظر وجود مقاومت همزمان نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها یا مقاومت چندگانه و سال انجام مطالعه اشاره نمود. برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که نمونه و بخش بستری نیز در این زمینه تاثیرگذار می‌باشند (۱۴). ما نیز در این مطالعه موارد مقاومت آنتی بیوتیک را بر اساس نوع نمونه و بخش بستری بطور جداگانه مطالعه کردیم. در مطالعه فعلی مقاومت مشترک نسبت به وانکومایسین و اگزاسیلین در ۲/۷٪ موارد وجود داشت که در تمام این موارد حساسیت نسبت به ریفامپین مشاهده گردید. با توجه به این امر، استفاده همزمان این دو دارو به‌مراه ریفامپین می‌تواند پوشش مناسبی را فراهم سازد (۳۰). با این وجود، بهترین دارو جهت پوشش استافیلوکوک اورئوس، لینزولید و فوسیدیک اسید هستند که این نتیجه، با گزارشات سایر مطالعات اشاره شده نیز همخوانی دارد. بایستی توجه داشت که با افزایش تجویز این دو دسته دارویی، روند رو به صعود مقاومت در برخی کشورهای توسعه یافته گزارش شده است (۳۱). بنابراین حفظ این دو دارو در موارد عفونت‌های شدید و مقاوم و مواردی که جان بیمار بخطر افتاده است، منطقی بنظر می‌رسد. علیرغم اینکه مقاومت میکروبی نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف در بررسی با ژن دیفیوژن بر اساس معیارهای CLSI رقم‌های نسبتاً

استافیلوکوک اورئوس ایزوله شده بررسی شدند. میزان مقاومت به اگزاسیلین در این مطالعه ۵۳/۹٪ بود (۱۱). در یک مطالعه دیگر توسط Fatholahzadeh و همکاران (۲۰۰۸) بر روش ۲۷۷ نمونه ایزوله شده، مقاومت به اگزاسیلین در ۳۶٪ موارد گزارش شد (۱۲). در جمع بندی نتایج مطالعات اشاره شده در این زمینه، میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به اگزاسیلین از ۲/۱ تا ۸۳ درصد متغیر بوده است. نتیجه مطالعه فعلی نیز در همین محدوده در حد بالایی قرار گرفته است.

وانکومایسین:

در مطالعه Tekeli و همکاران (۲۰۰۹) در ترکیه، ۱۰۰ مورد نمونه MRSA بررسی شدند. تمامی موارد نسبت به وانکومایسین حساس بودند (۱۳). Otth و همکاران (۲۰۰۸) در یک مطالعه در شیلی بر روی ۲۷۸ نمونه، موردی از مقاومت نسبت به وانکومایسین گزارش نگردید (۱۴). در مطالعه Cueras و همکاران (۲۰۰۸) نیز موردی از مقاومت نسبت به وانکومایسین گزارش نگردید (۴). در مطالعات دیگری که در این زمینه صورت پذیرفته است نیز، موردی از مقاومت نسبت به وانکومایسین وجود نداشت (۱۵-۱۷). در یک مطالعه دیگر توسط Tiwari و همکاران (۲۰۰۶) در هند، ۸۷۳ نمونه ایزوله شده استافیلوکوک اورئوس بررسی گردید. میزان مقاومت نسبت به وانکومایسین ۰/۲٪ گزارش گردید (۱۸). بر اساس نتایج مطالعات اشاره شده، میزان مقاومت نسبت به وانکومایسین از صفر تا ۵/۶ درصد متغیر می‌باشد. این میزان در مطالعه ما بیشتر بوده است.

ریفامپین:

در مطالعه Schmitz و همکارانش (۲۰۰۰) در هلند، ۱۲۰ مورد MRSA و MSSA بررسی شد. میزان مقاومت نسبت به ریفامپین ۴/۲٪ بوده است (۱۹). این میزان در مطالعه Tekeli و همکارانش (۲۰۰۹) ۸/۸٪ بود (۱۳). در مطالعه Cueras (۲۰۰۸) میزان مقاومت به ریفامپین ۰/۶٪ گزارش شده است (۴). در مطالعه Krucke و همکاران (۲۰۰۹) تمامی موارد نسبت به ریفامپین حساس بودند (۱۰). در مطالعه Sadri و همکاران (۲۰۰۸) این میزان ۳۴/۴٪ بود (۱۱). در جمع بندی نتایج مطالعات اشاره شده، میزان مقاومت نسبت به ریفامپین از صفر تا ۳۴/۴ درصد متغیر است که نتیجه مطالعه فعلی نیز در همین محدوده قرار گرفته است.

لینزولید:

در مطالعاتی که در این زمینه در ایالات متحده صورت پذیرفته است، میزان مقاومت نسبت به لینزولید در حد صفر و اسپرادیک بوده است (۲۴-۲۰). در مطالعه Akpabie و همکاران (۲۰۰۴)، ۲۱۳ نمونه استافیلوکوک اورئوس بررسی شد و موردی از مقاومت نسبت به لینزولید وجود نداشت (۲۵). در مطالعه Sadri و همکاران (۲۰۰۸) این میزان ۲/۳٪ گزارش شده است (۱۱). بر این اساس، میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس در مطالعات اشاره شده از صفر تا ۲/۳٪ متغیر است که نتیجه مطالعه ما نیز در همین محدوده می‌باشد.

واقعی بر اساس MIC بالاتر ارزیابی شده اند و در عمل هیچ مقاومت قطعی نسبت به وانکومایسین مشاهده نگردیده است.

بالایی نشان داد و مخصوصاً در مورد وانکومایسین زنگهای خطر را برای استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین به صدا درآورد ولی بررسی تکمیلی با تعیین MIC نشان داد که میزانهای فوق از میزان

References:

- Philippe Moreillon, Yok-AL Que, Michel P Glauser. Staphylococcus aureus (including Staphylococcal Toxic Shock). In Principles and Practice of Infectious Disease. (eds: Mandell Douglas and Bennet). 6th ed. New York, Churchill Livingstone, 2005; PP: 2321-2351.
- Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *Clinical Infectious Disease* 2003; **36**: 131-139.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmelil Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Disease* 2003; **36**: 53-59.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. Staphylococcus spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; **26**(5): 269-277.
- Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers. *BMC Infect Dis* 2005; **7**: 29.
- Farzana K, Rashid Z, Akhtar N, Sattar A, Khan JA, Nasir B. Nasal carriage of staphylococci in health care workers: antimicrobial susceptibility profile. *Pak J Pharm Sci* 2008; **21**(3): 290-294.
- Xiao YH, Wang J, Li Y. Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarim 2004-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; **27**(8): 697-708.
- Secchi C, Antunes AL, Perez LR, Cantarelli VV, D'Azevedo PA. Identification and detection of methicillin resistance in non-epidermidis coagulase-negative staphylococci. *Braz J Infect Dis* 2006; **12**(4): 316-320.
- Rijal KR, Pahari N, Shrestha BK, Nepal AK, Paudel B, Mahato P, et al. Prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in school children of Pokhara. *Nepal Med Coll J* 2008; **10**(3): 192-195.
- Krucke GW, Grimes DE, Grimes RM, Dang TD. Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus-containing cutaneous abscesses of patients with HIV. *Am J Emerg Med* 2009; **27**(3): 344-347.
- Saderi H, Owlia P, Habibi M. Mupirocin resistance among Iranian isolates of Staphylococcus aureus. *Med Sci Monit* 2008; **14**(10): 210-213.
- Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi MH, et al. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in Tehran, Iran. *Microb Drug Resist* 2008; **14**(3): 217-220.
- Tekeli A, Koyuncu E, Dolapçi I, Akan OA, Karahan ZC. Molecular characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from blood cultures between 2002-2005 in Ankara University Hospital. *Mikrobiyol Bul* 2009; **43**(1): 1-10.
- Oth RL, Wilson SchM, Bustamante HN, Fernández JH, Oth LC. Antimicrobial susceptibility and resistance patterns of Staphylococcus aureus isolated from patients and carriers in Valdivia city, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2008; **25**(3): 175-178.
- Neeling de AJ, Leeuwen Van WJ, Schouls CS, Veen Rutgers Van A, Beunder AJ, et al. Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *J Antimicrob Chemother* 1998; **41**: 93-101.
- Dunne WM, Qureshi H, Pervez P. Staphylococcus epidermidis with intermediate resistance to vancomycin: elusive phenotype or laboratory artifact? *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 135-137.
- Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. *JAMA* 1993; **269**: 598-602.
- Tiwari HK, Ranjan Sen M. Emergence of vancomycin resistant Staphylococcus aureus (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious Diseases* 2006; **6**: 156.
- Schmitz FJ, Fluit AC, Hafner D, Beeck A, Perdikouli M, Boos M, et al. Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin, and mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **44**(11): 3229-3231.

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. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**(6): 2244-2246
21. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D. In vitro activities of telithromycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 3169-3171.
22. Jones RN, Fritsch TR. LEADER surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from the United States (50 medical centers). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; **59**: 309-317.
23. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 16 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; **59**: 199-209.
24. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis* 2004; **190**: 311-317.
25. Akpabie A, Naga H, Giraud K, Al Rahiss R, Nadai S. Resistance to linezolid in *Staphylococcus aureus* before its release. *Pathol Biol* 2004; **52**(8): 493-496.
26. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child* 2004; **89**(1): 74-77.
27. Koning S, Van Suijlekom-Smit LWA, Nouwen JL. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2002; **324**: 203-206.
28. Neeling AJ, Van Leeuwen WJ, Schouls LM. Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *J Antimicrob Chemother* 1998; **41**: 93-101.
29. Rennie RP. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to fusidic acid: Canadian data. *J Cutan Med Surg* 2006; **10**(6): 277-280.
30. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**(3): 1142-1148 .
31. Ravenscroft JC, Layton A, Barnham M. Observations on high levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in Harrogate, North Yorkshire, UK. *Clin Exp Dermatol* 2000; **25**: 327-330.