پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) سال ۹، شماره ۴۲، صفحات ۳۳۳ تا ۳۳۹، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

بررسی الگوی مقاومت دارویی سویههای آنتروکوکوس فکالیس و آنترو کوکوس فسیوم در بیمارستانهای لبافی نژاد و شهید چمران طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۷۹

دكتر محمد مهدي فيض آبادي ٰ، دكتر سرور اسدي ٰ ، سپيده فطيبي ٰ ، دكتر گلاويژ اعتمادي ٰ ، دكتر محمود پروين ٰ ، دكتر مهوش اسكوئي هُ

خلاصه

سابقه و هدف: عفونتهای بیمارستانی ناشی از آنتروککها در بیمارستانهای تهران شایع هستند. آنتروکوکها در بین باکتریهای گرم مثبت مهمترین عامل عفونتهای دستگاه ادراری بوده و بیشترین فراوانی را به خود اختصاص دادهاند. اهداف این تحقیق تعیین فراوانی گونههای مختلف آنتروکوک در دو بیمارستان تهران و نیز میزان مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده بر علیه این دسته از باکتریها بوده است.

مواد و روشها: در این تحقیق تعداد ۳۳۹ سویه آنتروکوک که از بیماران بستری و سرپایی در دو بیمارستان تهران (شهید لبافی نژاد و شهید چمران) جدا شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. کلیه سویه ها با استفاده از آزمایشات باکتریو لوژی و PCR شناسایی شده و الگوی مقاومت دارویی آنها با استفاده از روش کربی بائر نسبت به آنتی بیوتیکهای پنی سیلین، آمپی سیلین، سیپروفلوکساسین، نیروفورانتویین، ایمی پنم، کلرامفنیکل، و نکو مایسین، تیکو پلانین، نوپرستین/ دالفوپرستین و لینه زولید تعیین گردید. همچنین از روش رقتی جهت تعیین MIC آنتی بیوتیکهای جنتامایسین، استرپتومایسین (در سویه های مقاوم به غلظت های بالا آمینوگلیکوزیدها) و آمپی سیلین (بر روی سویهای آنتروکوکوس فسیوم) استفاده شد.

یافته ها: از ۲۳۹ سویه آنتروکوکی، ۲۷۳ سویه (۷۷/۵) به گونه فکالیس و ۲۳ سویه (۲۲/۵) به گونه فسیوم تعلق داشت. سویه های آنتروکوکوس فکالیس و آنتروکوکوس فسیوم به ترتیب در مقاوم بودن نسبت به آنتی بیوتیکهای، آمپی سیلین (۱۳٪ در برابر ۷۷٪)، پنی سیلین (۱۵٪ در برابر ۹۰٪) اختلاف سیپروفلوکساسین (۷۰٪ در برابر ۴۸٪)، نیتروفورانتویین (۱۸٪ در برابر ۴۵٪)، ایمی پینم (۳٪ در برابر ۲۳٪) و کلرامفنیکل (۵٪ در برابر ۲۰٪) اختلاف چشمگیر داشتند. تمام سویه های آنتروکوکوس فکالیس (۲۷۳سویه) به ونکومایسین و لینه زولید (Linezolid) حساس بوده ولی میزان مقاومت به ونکومایسین در میان سویه های آنتروکوکوس فسیوم طی این تحقیق از ۵٪ به ۱۰/۱٪ افزایش یافته است. درحالی که این سویه ها به کینوپرستین/ دالفوپرستین (۲۲٪) فنوتیپ تمام سویه های دالفوپرستین (۲۲٪) فنوتیپ تمام سویه های آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومایسین از نوع ۷۹۸۳ تعیین شد. تمامی این سویه ها به تیکوپلانین (Teicoplanin) مقاوم بودند. نتایج بدست آمده در هر مورد با اطلاعات مربوط به سویه های استاندارد مطابقت می نمود. میزان مقاومت نسبت به غلظتهای بالای جنتامایسین (۱۲۵٪) در هر دوگونه فکالیس (۲۰٪) و فسیوم (۱۰٪) در طی این بررسی، افزایش نشان می دهد.

نتیجه گیری و توصیه ها: با افزایش فراوانی سویه های HLGR اثر سینرژی جنتامایسین با گلیکوپپتیدها وبتالاکتام ها مهار گردیده و امر درمان با مشکل مواجه گردیده است. داروی لینه زولید (Linezolid) و کینوپریستین/ دالفوپرستین توانایی مقابله با سویه های انتروک فسیوم مقاوم به چند دارو و ازجمله سویه های مقاوم به گلیکوپپتیدها را در ایران داشته در حالی که مصرف تیکو پلانین در کشور با توجه به حضور ژنهای کلاستر دارو و ازجمله سویه های مقاوم به گلیکوپپتیدها را در ایران داشته در حالی که مصرف تیکو پلانین در کشور با توجه به حضور ژنهای کلاستر کستر کستر کاله تامل می باشد.

واژ گان كليدى : آنتروكوكوس فكاليس، آنتروكوكوس فسيوم، سويه، الگوى مقاومت دارويي

مقدمه

عفونتهای بیمارستانی باعث طولانی شدن زمان بستری بیمار و در نتیجه افزایش قابل توجه هزینه های درمانی کشور می گردد(۱). گونههای آنتروکوک این نوع عفونتها در بسیاری از کشورها نگرانیهایی را ایجاد کرده است (۲،۳). علت این امر ناشی از توان رشد آنها بر روی انواعی از محیطهای گوناگون، کلونیزاسیون در پوست و غشاهای موكوسى و مقاومت اين باكترى به انواعى از آنتي بيوتيكها مي باشد(٤). آنتروککها به عنوان سومین ارگانیسم عامل عفونتهای مجاری ادراری در بیمارستانهای تهران شناخته شدهاند (٥). اعضای این جنس بویژه أنتروكوكوس فسيوم به طور ذاتى نسبت به بتالاكتامها، سفالوسپورینها، فلوروکینولونها و آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند (٦). گزارشات اولیه مربوط به پیدایش سویههای آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومایسین در اروپا و آنتروکوکوس فکالیس در امریکا، هشداری جدی در خصوص بروز سویههای مقاوم به تمامی آنتی بیوتیکها به شمار میرفت. امروزه درمان عفونت ناشی از چنین آنتروکوک هایی نیاز به توجه و همکاری مشترک بین پزشک، میکروبیولوژیست، داروساز و سایر تخصصهای کادر مراقبت بهداشتی دارد (٦).

مکانیسمهای موثری برای اکتساب و انتقال ژنهای مقاوم در تعدادی از این گونهها و سایر گونههای باکتریایی وجود دارد. ژنهای کدکننده مقاوم به جنتامایسین قادرند از طریق پلاسمیدهای پاسخ دهنده به فرمون با فرکانس بالایی بین سویههای آنتروکوکوس فکالیس جا به جا شده و وقوع این پدیده در مورد سویههای ایران از قبل به اثبات رسیده است(۸). هدف از این تحقیق بررسی نحوه توزیع گونهها و تعیین میزان مقاومت دارویی سویههای آنتروکوک جدا شده از دو بیمارستان تهران بوده است. بخشهای ارولوژی، پیوند، RCU،ICU,CCU

مواد و روشها

سویههای مشکوک به آنتروکوک در طی سالهای ۱۳۷۲-۱۳۷۹ از بیمارستانهای مورد مطالعه جمع آوری و در آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاهالزهرا مورد مطالعه قرار گرفتند. این سویهها، کوکسیهای گرم مثبت با واکنش کاتالاز منفی بوده و در محیط بایل اسکولین ازیدآگار ایجاد کلنیهای سیاه رنگ مینمودند. برای آزمایشات شناسایی و تعیین حساسیت دارویی، کلنیهای خالص انتخاب شدند. این باکتریها به تریب از نمونههای؛ ادرار (۳۲٤ نمونه)، خون(۲ نمونه)، زخم (۳ نمونه)

و سایر اندامها (٦ نمونه) جدا شده بودند. سویههای استافیلوکوکوس مTCC-27853 اورئوس آیروژینوزا ATCC-27853 اورئوس آنتروکوکوس فکالیس ATCC عفیت در آزمایشات حساسیت دارویی مورد استفاده به منظور کنترل کیفیت در آزمایشات حساسیت دارویی مورد استفاده قرار گرفتند. سویه آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین با فنوتیپ vanA، سویه آنتروکوک فکالیس مقاوم به غلظتهای بالای جنتامایسین فکالیس Attr Gentamicin Resistant (HLGR) و سویه رفرانس فکالیس کنترلهای مثبت در معنوان کنترلهای مثبت در تمام آزمایشات به کار برده شدند.

کلیه ایزولهها در سطح جنس و گونه با استفاده از متدهای باکتریولوژی استاندارد شناسایی شدند (۹،۱۰). به طورخلاصه این مراحل شامل انتخاب کوکسی های گرم مثبت با زنجیره کوتاه یا دوتایی و دارای واکنش منفی در آزمایش کاتالاز بود. سایر آزمایشات شناسایی آنستروکوکها شامل، توانایسی رشد آنها در محیطهای حاوی املاح صفراوی، رشد در غلظت 7.7 نمک طعام، رشد در علامت الله و pH=9/7 و سدیم ازید 9.7 و pH=9/7 بوده که همگی مورد استفاده قرار گرفتند. این جدایهها (Isolates) توانایی رشد در دمای بین 9.7 درجه را داشته و نسبت به دمای 9.7 درجه سانتیگراد به مدت 9.7 دقیقه مقاوم می باشند.

برای شناسایی جدایه ها در سطح گونه از توانایی آنها در تولید اسید از مانیتول، سوربوز، سوربیتول، سوکروز، D – ارابینوز، D – رافینوز، ریبوز وگلیسرول استفاده شد. تستهای دیگر جهت شناسایی مثل تست حرکت، هیدرولیز آرژنین، استفاده از پیروات و تولید پیگمان نیز انجام شد. در نهایت نتایج شناسایی با PCR تایید شدند (۱۱).

تمام سویه های انتروکک طی دو مرحله تجدید کشت (sub-culture) شده و سپس حساسیت آنها نسبت به آمپیسیلین، ایمی پنم، ونکومایسین، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتویین، تیکوپلانین، لینه زولید و کینوپرستین/دالفوپرستین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن بررسی شد(۱۲).

سویه های مقاوم به غلظتهای بالای آمینوگلیکوزیدها با استفاده از دیسکهای حاوی جنتامایسین (۱۲۰ میکروگرم) واسترپتومایسین (۳۰۰ میکروگرم) شناسایی شدند (۱۳). حداقل غلظت ممانعت کنندگی برای جنتامایسین و استرپتومایسین (MIC) با استفاده از روش برای MIC برای MIC برای MIC برای

سویه های مقاوم به دوزهای بالای آمینوگلیکوزیدها (HLAR) در غلظت های ۵۰۰،۱۰۲٤،۲۰۰۰ و برای جنتامایسین واسترپتومایسین در رقت های ۲۲۰۰۰،۳۲۰۰۰،۳۲۰۰۰ انجام شد.

تمام جداشده های آنتروکوک فسیوم برای حساسیت به آمپی سیلین با استفاده از روش macro broth dilution غربالگری شدند. تست بتالاکتاماز با استفاده از دیسک های حاوی نیتروسفین طبق دستور سازنده (BBL) انجام شد.

واكنش هموليز بر روى آگار خوندار حاوى ٥٪ اريتروسيت انسانى انجام گرفت (١٥). سويهها جهت توليد ژلاتيناز برطبق متد Eaton and Gasson ارزيابي شدند (١٦).

از سویههای مورد مطالعه طبق پروتکل DNA استخراج گردید (۱۷) و با استفاده از دو پرایمر با توالی 'SGGAAAACGACAATTG 5' حضور ژن A van A در ازیابی قرار گرفت (۱۸). تکثیر سویههای مقاوم به ونکومایسین مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۸). تکثیر توسط دستگاه ترموسایکلر انجام شد. برنامه دمایی دستگاه به شرح ذیل تنظیم گردید:

مرحله اول: '3-°94

مرحله دوم:"30- 49، '1- 54و '1- 72 كه در ٣٥ سيكل تكرار گرديد. مرحله سوم: 2°7 به مدت ١٠دقيقه.

PCR اختصاصی به منظور شناسایی جدا شدهها با استفاده پرایمرهای ژن دی آلانیل ـ دی آلانین لیگاز صورت گرفت (۱۱).

ىافتەھا

از تعداد ۳۳۹ سویه آنتروکوک، ۲۷۳ سویه (۷۷۷/۱) به گونه فکالیس و ۲۳ سویه (۲۲/۰) به گونه فکالیس و ۲۳ سویه (۲۲/۰) به گونه فسیوم تعلق داشتند. سویههای تایید شده در این مطالعه از بخشهای مختلف بیمارستانها جمع آوری شد که این بخشها شامل: پیوند (۲۸٪)، ارولوژی (۶/۵٪)، اطفال (۲٪)، زنان (۱۱٪)، مردان (۱۱/۵٪)، بخشهای مراقبت ویژه (۶/۵٪) و اورژانس (۲/۵٪) بودند. بقیه ایزولهها از بخشهای دیگر (۱۰٪) و یا از بیماران سر پایی (۱۹٪) جدا شده بودند. ۹۲٪ سویه های آنتروکوکی مطالعه حاضر از نمونههای ادرار جدا گردید.

ونکومایسین موثرترین دارو بر علیه سویههای آنتروکوکوس فکالیس بوده و بدنبال آن ایمی پنم (۹۷٪)، کلرامفنیکل (۹۵٪)، آمپیسیلین (۸۷٪)، پنی سیلین (۸۲٪)، نیتروفورانتویین(۸۲٪)، جنتامایسین (۵۷٪)، استرپتومایسین (۷۶٪) وسیپروفلوکساسین (۳۶٪) قرار داشتند.تنها در

۱۲٪ از سویههای آنتروکوک فکالیس هیچ مقاومتی نسبت به آمپیسیسیلین، جنتامایسین، ونکومایسین، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتویین، کلرامفنیکل و ایمی پنم مشاهده نشد. سایر سویهها (۷۹ ٪) حداقل به یک یا دو دارو مقاومت نشان دادند. جدایههای آنتروکوک فکالیس نشان دادند، به طوری که ۸۰٪ سویههای آنتروکوک فسیوم حداقل به سه دارو از بین آنتی بیوتیکهای سیپروفلوکساسین، ایمی پنم، آمپیسیلین، جنتامایسین و نیتروفورانتویین مقاومت نشان دادند (جدول ۱). مقاومت به ۸ آنتی بیوتیک از جمله ونکومایسین در دو سویه فسیوم که در سال به ۸ آنتی بیوتیک از جمله ونکومایسین در دو سویه فسیوم که در سال

جدول ۱ - توزیع آنتروکوک فکالیس و فسیوم بر اساس الگوی مقاومت آنها، دانشگاه الزهرا، تهران ، ۸۲-۱۳۷۹

میزان مقاومت نسبت به دوز بالای جنتامایسین (۵۰۰ میکروگرم در میلی لیتر) در بین سویههای آنتروکوک فکالیس طی سالهای ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ به میزان ۱۹/۲٪ افزایش داشته است. مقاومت نسبت به ونکومایسین در سویههای آنتروکوک فسیوم در طی این مدت از ۵٪ در سال ۱۳۷۹ هزایش یافته است.

در ایس مطالعه مشخص شد که کلرامفنیکل سومین آنتی بیوتیک موثر (با اثر ۸۰٪) بعد از گلیکوپپتیدها بر علیه سویه های ایرانی آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین فسیوم می باشد. تمام ایزوله های آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین در ایس مطالعه (n = v) به تیکوپلانین نیز مقاومت نشان دادند که این نتایج با حضور ژن v = v که با استفاده از v = v تایید شد، همخوانی

دارد. تمامی سویههای ایرانی آنتروکوک فسیوم مورد مطالعه به لینهزولید و کینوپرستین/ دالفوپرستین حساس بودند. تولید بتا لاکتاماز در همه سویههای مورد مطالعه منفی بود. سویههای آتیپیک آنتروکوک (دو ایزوله) و سویه آنتروکوک دورانس به همه آنتیبیوتیکهای مورد استفاده در این تحقیق حساس بودند. بیش از 33٪ از سویههای آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی (MIC بیش از 35 میکروگرم در میلیلیتر) به آمپی سیلین نشان دادند.

نتایج حاصل از آزمایش تعیین حساسیت دیسک دیفیوژن برای HLGR توسط آزمایشات تعیین MIC با استفاده از روش رقتی HLGR توسط آزمایشات تعیین MICs برای جنتامایسین (micro broth dilution) تایید شد. میزان MICs برای جنتامایسین و استرپتومایسین در تمام سویههای مقاوم به آمینوگلیکوزیدهابه ترتیب بیش از ۲۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم در میلی لیتر محاسبه گردید. MIC بیش از ۲۰۰۰ میکروگرم بود. تمام دو ایزوله های HLGR در آنتروکوک فسیوم و ۹۶٪ سویههای آنتروکوک فکالیس با همین فنوتیپ نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. تولید همولیزین و ژلاتیناز به ترتیب در ۲۰/۱۱٪ و ۱۶٪ سویههای آنتروکوک فکالیس مثبت بود. تفاوت معنی داری از این نظر بین ایزولههای جدا شده از بیماران سرپایی و بیماران بستری وجود نداشت. آزمایش تولید همولیزین و ژلاتیناز در مورد کلیه سویههای آنتروکوک فسیوم منفی

ىحث

این تحقیق اولین بررسی مقایسهای در مورد میزان شیوع عفونت با آنتروکوک های فسیوم و فکالیس در سطح بیمارستانهای تهران بوده و نشان میدهد که فراوانی سویههای آنتروکوک فسیوم نسبت به آنتروکوک فکالیس در بیمارستانهای تحت بررسی در مقایسه با مطالعات انجام شده در سایر کشورها بالا می باشد (۱۹).

در این مطالعه بیشتر سویههای آنتروکوکی (۹۲٪) از نمونههای ادرار جدا شده بودند که این مساله اهمیت کلونیزاسیون آنتروکوکها را در مجاری ادراری به دنبال بستری بیماران در بیمارستانها را نشان می دهد. تحقیقات انجام شده قبلی در ایران نشان داده است که انتروککها اولین عامل عفونت در میان کوکسی های گرم مثبت عفونت زا در مجاری ادراری هستند و سومین علت عفونت باکتریایی در مجاری ادراری زنان در ایران بعد از اشرشیا کلی وکلبسیلا پنومونیه می باشند (۵).

در مطالعه حاضر بیش از 33٪ از سویههای آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی نسبت به آمپیسیلین (MIC>64 µg/ml) نشان دادند. چنین سویههایی احتمالاً به درمان ترکیبی با آمپیسیلین پاسخ نخواهند داد. با توجه به اینکه ۲۷٪ این سویهها دارای فنوتیپ HLGR نیز میباشند، لذا درمان ترکیبی با گلیکوپپتیدها درایس موارد نیز سودمند نخواهد بود. همچنیس مقاومت ذاتی سویههای آنتروکوک فسیوم به بتالاکتامها و ایمیپنم نیز باعث میشود تا رژیم دارویی متفاوتی نسبت به آنتروکوک فکالیس برای آنها در نظر گرفته شود. به همین دلیل باید رژیمهای درمانی دیگری در ایران مورد توجه و انتخاب قرار بگیرد.

هر دو گونه فسیوم و فکالیس نسبت به کلرامفنیکل حساسیت خوبی را نشان دادند. این مساله به خصوص در بیماران مبتلا به باکتریمی با آنتروکوک مقاوم به ونکومایسین و همچنین در موارد اندوکاردیت حایز اهمیت می باشد (۲۱،۲۱).

نتایج این تحقیق نشان داد که تمامی سویههای مقاوم به گلیکوپپتیدها نسبت به کینوپریستین / دالفوپریستین حساس میباشند. پس از این نوع آنتی بیوتیک می توان به عنوان درمان جایگزین در صورت شیوع مقاومت به گلیکوپپتیدها استفاده شود (۲۲). در ضمن از کینوپریستین/ دالفوپرستین به عنوان یک داروی انتخابی در درمان عفونتهای بیمارستانی با گرم مثبتها ودر بیماران سرطانی نام برده می شود. فراوانی سویههای آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR در ایران (۱۳۵٪) با مقدار گزارش شده از یونان (۱۳۸٪) نزدیک میباشد، در حالیکه فراوانی آنتروکوک فسیوم با فنوتیپ HLGR در ایران در حالیکه فراوانی آنتروکوک فسیوم با فنوتیپ ALGR در ایران (۱۳۸٪) است که خیلی بیشتر از مقدار آن در کشورهای اروپایی میباشد (۱۳۰٪)

مطالعه اخیر در دانشگاه الزهرا که با استفاده از متد مطالعه اخیر در دانشگاه الزهرا که با استفاده از متد مقاومت برای انجام گردیده، نشان داده است که ژنهای کد کننده مقاومت برای HLGR اساساً توسط پلاسمیدهای بزرگ (۷۰Kbp >) با فرکانس بسیار بالا در بین سویههای آنتروکوک فکالیس جابجا میشوند. این سویهها پس از حذف پلاسمید (curing) مجدداً به جنتامایسین حساس میشوند.

مکانیسم مقاومت بسیار بالا به استرپتومایسین در دو سویه آنتروکوک فکالیس (۳۲۰۰۰<MIC) کروموزومی بوده و ممکن است به علت موتاسیون در ژنهای ریبوزومی روی داده باشد(۲۳٬۲٤).

۳۱٪ ازسویههای آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR قادر به تولید سیتولیزین و همولیزین بودند. گزارشاتی مبنی بر تلفات بالا با این سویهها در موارد باکتریمی وجود دارد (۲۵). در این تحقیق هیچ یک از ۲ سویه جدا شده از خون همولیتیک نبودهاند.

فقدان سویههای آنتروکوک فکالیس مقاوم به ونکومایسین که در ایران مشاهده گردید مشابه گزارشهایی است که از نواحی آسیا و مدیترانه شرقی ارایه شده است (۲۱). ولی عدم وجود سویههای مقاوم به ونکومایسین در گونه فسیوم (VRE) در گزارش مذکور می تواند ناشی از محدود بودن تعداد سویههای آنتروکوک فسیوم در مطالعه انجام گرفته توسط آنان ((-11)) باشد.

آنالیز VRE دو جدایه آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکو مایسین مربوط به دو بیمار مختلف از بیمارستانهای متفاوت در سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۱ که توسط تکنیکهای افتراقی مثل plasmid profiling، الکتروفورز مالتی لوکوس آنزیم (MEE) انجام گرفت، نشان داد که این دو سویه کاملا مشابه هم میباشند (۲۷). این مساله نخستین دلیل بر انتقال احتمالی سویههای مقاوم به ونکومایسین در بین بیمارستاهای تهران میباشد. سایر سویههای مقاوم به ونکومایسین با تکنیکهای مولکولی ذکر شده از یکدیگر متمایز بودند.

با وجود اینکه جدا شده های VRE به تیکوپلانین نیز مقاوم شده اندو van A ژن A van A را در آنها مثبت می باشد و با دانستن این که ژن می می تواند به جنس های مختلف باکتریها منتقل گردد (۱٬۱۷)، استفاده از داروی اخیر بر علیه استافیلوککهای مقاوم به ونکومایسین ممکن است شکست درمانی را در یی داشته باشد.

نیتروفورانتویین یک انتخاب مناسب در درمان عفونت مجاری ادراری است. در این مطالعه حساسیت سویههای آنتروکوک فکالیس به این آنتی بیوتیک بیشتر از سویههای آنتروکوک فسیوم (۸۲٪ در مقابل ۶۶٪) بود. بنابراین تصور می شود که تجویز آن بایستی تنها برعلیه جدایههای حساس محدود شود. میزان مقاومت به نیتروفورانتویین در ایران خیلی بیشتر از موارد گزارش شده درسایر کشورهاست. متاسفانه، سویههای VRE در این تحقیق به نیتروفورانتویین مقاومت نشان دادهاند (۲۹). لذا استفاده درمانی از آنها با محدودیت مواجه گردیده است.

از آنجاییکه کینولونها می توانند از تشکیل بیوفیلم در عفونتها جلوگیری نمایند، به نظر می رسد که در درمان UTI مفید واقع شوند (۲۹). این آنتی بیوتیک برعلیه E.coli که ارگانیسم شایع UTI می باشد، بسیار موثر است ولی استفاده از کینولونها در درمان UTI ناشی از انتروکک ها به علت مقاومت بالای آنها به داروی مذکور در ایران، مستلزم تحقیق و بررسی بیشتر می باشد. بنابراین استفاده از کینولونها ممکن است خطر مقاومت به کلرامفنیکل را در بین سویههای مقاوم به ونکومایسین را افزایش دهد.

سویههای آنتروکوک مقاوم به چند دارو باعث یکسری مشکلات در ایران گردیده که این مشکلات مربوط به استفاده نامناسب از آنتی بیوتیکها می باشد. از جمله این مشکلات پیدایش مقاومت آنتروکوکها نسبت به آمینوگلیکوزیدها و داروهای بتا لاکتام یعنی اولین ترکیب انتخابی (Choice) می باشد. چنانچه مقاومت نسبت به ونکومایسین پیدا شود، وضعیت بحرانی تر خواهد شد. لذا استفاده از ترکیبات جدیدتر همچون ترکیبات اگزازولیدینن و استر پتوگرامین در درمان بیماران می تواند تا حدی سبب تقلیل این مشکل شود.

REFERENCES =

- 1. Askarian M, Rostami G N. National nosocomial infection surveillance system-based study in Iran: Additional hospital stay attributable to nosocomial infections. *Am J Infect control* 2003; 31:4665-8.
- 2. Huycke MM, Sahm MM, Gilmore MS. Multi-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:239-49.
- 3. Schouten MA, Hoogkam P-Korstanje JAA, et al. Prevalence of vancomycin resistant enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19; 816-22.
- 4. Bodnar UR, Noskin GA, Suriano T, et al. Use of in-house studies of molecular epidemiology and full species identification for controlling spread of vancomycin resistant Enterococcus faecalis isolates. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2129-32.
- 5. Hekmat Y. Prevalence of Urinary tract infection during outpatients follow-up after renal transplantation admitted to reference laboratories of Iran: a 2-year period (2001-2003). 6th *Iranian congress of Microbiology*, 2004 Feb; 16-18: Tehran, Iran.

- 6. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. *Emerg Infec Dis* 1998; 4:37-47.
- 7. Noble WC, Virani K, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC12201 to Staphylococcus aureus. FEMS. *Microbiol Lett* 1992; 93:195-8.
- 8. Feizabadi MM, Zohari S, Gharavi Z, et al. Plamid fingerprinting of high level gentamicin resistant strains of Enterococcus faecalis cultured from patients in Iran. 6th *International meeting of microbial epidemiological markers Les Diablertes*, 2003 Aug 27-30; Switzerland.
- 9. Facklam RR, Hollis D, Collins MD. Identification of Enterococcus species isolated from human infections by conventional test scheme. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 731-4.
- 10. Manero A, Blanch AR. Identification of Enterococcus spp. with a biochemical key. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4425-4430
- 11. Feizabadi MM, Aliahmadi A, Mobasheri F, et al. Phenotypic characteristics and population genetics of *Enterococcus faecalis* cultured from patients in Tehran during 2000-2001. *Can J Microbiol* 2003; 49:645-9.
- 12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Disk*-A5. Villanova, Pa. USA. National Committee for Clinical Laboratory Standard; 1993.
- 13. Barisic Z, Punda-Polic V. Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens. Int *J Antimicrob Agents* 2000; 16:65-8.
- 14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dlilution Antimicrobial Susceptibility tests for Bacteria that Grow aerobically*; Fourth edition. Approved standard. M7-A4. Wayne, Pa. USA. National Committee for Clinical Laboratory Standard; 1997.
- 15. Paparaskevas J, Vatopoulos A, Tassios PT, et al. Diversity among high-level aminoglycoside-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:277-83.
- 16. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67:1628-35.
- 17. Monstein HM, Quednau M, Samuelsson A. Division of the genus enterococcus into species groups using PCR-based molecular typing methods. *Microbiol* 1998; 144:1171-9.
- 18. Coque TM, Seetulsingh P, Singh KV, et al. Application and molecular techniques to study of nosocomial infections caused by enterococci. In: N. Woodford and A. P. Johnson editors. *Molecular bacteriology, Protocols and Clinical Applications*. p469-493 Totowa, NJ Human Press, 1998.
- 19. Murdoch Dr, Mirrett S, Harrell LJ, et al. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolates over 25 years. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3876-78.
- 20. Lautenbach E, Gould CV, LaRosa LA, et al. Emergence of resistance to chloramphenicol among vancomycin-resistant enterococcal (VRE) bloodstream isolates. *Intl J Antimicrob Agent* 2004; 23: 200-3.
- 21. Safdar A, Bryan CS, Stinson S, et al. Prostehtic valve endocarditis due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: Treatment with chloramphenicol plus minocyclin. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 61-63.
- 22. Klastersky J. Role of quinopristin/dalfopristin in the treatment of gram-positive nosocomial infections in haematological or oncological patients. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:431-40.
- 23. Sahm, DF, Boonlayangoor S, Iwen PC, et al. Factors influencing determination of high-level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1934-39.
- 24. Swenson JM, Ferraro MJ, Clak NC, et al. Multilaboratory evaluation of screening methods for detection of high level aminoglycoside resistance in enterococci. *J Clin. Microbiol* 1995; 33:3008-18.
- 25. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin resistant Enterococcus faecalis. *Antimicrob Agent Chemother* 1991; 35:1626-34.
- 26. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, et al. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Sureveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:10-17.

- 27. Feizabadi MM, Parastan R, Asgharzadeh A, et al. Molecular typing of Enterococcus faecium strains recovered from patients in Tehran by AP-PCR. 6th *International meeting of microbial epidemiological markers Les Diablertes*, Switzerland. 2003 Aug 27-30.
- 28. Reinert RR, Conrads G, Schlaeger JJ, et al. Survey of Antibiotic resistance among enterococci in North Rhine-Westphalia, Germnay. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1838-41.
- 29. Wagenlehner FME, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. *Intel J Antimicrob Agent* 2004; 23(S1):S24-S29.

۱ دانشیار، بخش میکروبشناسی، دانشگاه الزهرا، تهران
۲ استادیار، عضو ههات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۳ کارشناس ارشد مبکروبیولوژی، دانشگاه الزهرا، تهران

٤ استاديار، بخش عفوني، بيمارستان شهيد چمران، تهران

٥استادبار -عضو هيئت علمي انستيتو پاستور ايران، تهران

جدول ا

آنتروکوک فسیوم(٪)	أنتروكوك فكاليس	گونه آنتروکوک
(n=77)	(n= ۲ ۷ ۳)	نام آنتی بیوتیک
(/.VV)o•	(%14)40	آمپىسىلىن
(%90)77	(7.15)٣٨	پنىسىلىن
(/,,) 0 m	(/.oV)100	سيپروفلوكساسين
(%07)٣٧	(%07)127	استروپتومايسين
F7(30.\!)	(/.١٨)٤٧	نيتروفورانتوين
(//٨٣)٥٥	(/.٣)٩	ایم <i>ی</i> پنم
(/.٢٠)١٣	(%)1٣	كلرآمفنيكل
(/٦٠)٤٠	(7.28)117	جنتامايسين
(/.11)V	-	ونكومايسين
(/.11)V	_	تيكوپلانين
-	-	كوينوپرستين / دالفوپرستين
	-	لينه زوليد

سرصفحهها

	_
مقاومت دارویی سویههای آنتروکوکوس فکالیس و فسیوم	۳۳۴ / دوماهنامه پژوهنده
, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
دکتر محمد مهدی فیض آبادی و همکاران / ۳۳۵	شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳
مقاومت دارویی سویههای آنتروکوکوس فکالیس و فسیوم	۳۳۶ / دوماهنامه پژوهنده
دکتر محمد مهدی فیض آبادی و همکاران / ۳۳۷	شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳
مقاومت دارویی سویههای آنتروکوکوس فکالیس و فسیوم	۳۳۸ / دوماهنامه پژوهنده
دکتر محمد مهدی فیض آبادی و همکاران / ۳۳۹	شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳