

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

دکتر محمد مهدی فیض آبادی<sup>۱</sup>، دکتر سرور اسدی<sup>۲</sup>، سپیده فطیپی<sup>۳</sup>، دکتر کلاویز اعتمادی<sup>۴</sup>، دکتر محمود پروین<sup>۵</sup>، دکتر مهوش اسکویی<sup>۵</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** عفونت‌های بیمارستانی ناشی از آنتروکوک‌ها 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 سویه‌ها با استفاده از آزمایشات باکتریولوژی و PCR شناسایی شده و الگوی مقاومت دارویی آنها با استفاده از روش کربی بائر نسبت به آنتی بیوتیک‌های پنی سیلین، آمپی سیلین، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوین، ایمینم، کلرامفنیکل، ونکو مایسین، تیکو پلانیس، نوپرستین/دالفوپرستین و لینه زولید تعیین گردید. همچنین از روش رقتی جهت تعیین MIC آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین، استرپتومایسین (در سویه‌های مقاوم به غلظت‌های بالا آمینوگلیکوزیدها) و آمپی سیلین (بر روی سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم) استفاده شد.

**یافته‌ها:** از ۳۳۹ سویه آنتروکوکسی، ۲۷۳ (۷۷/۵٪) به گونه فکالیس و ۶۶ (۲۲/۵٪) به گونه فسیوم تعلق داشت. سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس و آنتروکوکوس فسیوم به ترتیب در مقاوم بودن نسبت به آنتی بیوتیک‌های، آمپی سیلین (۱۳٪ در برابر ۷۷٪)، پنی سیلین (۱۴٪ در برابر ۹۵٪)، سیپروفلوکساسین (۵۷٪ در برابر ۸۰٪)، نیتروفورانتوین (۱۸٪ در برابر ۵۴٪)، ایمینم (۳٪ در برابر ۸۳٪) و کلرامفنیکل (۵٪ در برابر ۲۰٪) اختلاف چشمگیر داشتند. تمام سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس (۲۷۳ سویه) به ونکو مایسین و لینه زولید (Linezolid) حساس بوده ولی میزان مقاومت به ونکو مایسین در میان سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم طی این تحقیق از ۵٪ به ۱۰/۶٪ افزایش یافته است. در حالی که این سویه‌ها به کینوپرستین/دالفوپرستین (Quinoprestin/dalfoprestin) حساس باقی مانده‌اند. با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) فنوتیپ تمام سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکو مایسین از نوع *vanA* تعیین شد. تمامی این سویه‌ها به تیکوپلانیس (Teicoplanin) مقاوم بودند. نتایج بدست آمده در هر مورد با اطلاعات مربوط به سویه‌های استاندارد مطابقت می‌نمورد. میزان مقاومت نسبت به غلظت‌های بالای جنتامایسین (HLGR) در هر دو گونه فکالیس (۴۲/۴٪) و فسیوم (۶۰٪) در طی این بررسی، افزایش نشان می‌دهد.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** با افزایش فراوانی سویه‌های HLGR اثر سینرژی جنتامایسین با گلیکوپپتیدها و بتالاکتام‌ها مهار گردیده و امر درمان با مشکل مواجه گردیده است. داروی لینه زولید (Linezolid) و کینوپرستین/دالفوپرستین توانایی مقابله با سویه‌های آنتروکوک فسیوم مقاوم به چند دارو و از جمله سویه‌های مقاوم به گلیکوپپتیدها را در ایران داشته در حالی که مصرف تیکو پلانیس در کشور با توجه به حضور ژن‌های کلاستر *van A* قابل تامل می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** آنتروکوکوس فکالیس، آنتروکوکوس فسیوم، سویه، الگوی مقاومت دارویی

## مقدمه

و سایر اندامها (۶ نمونه) جدا شده بودند. سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس ATCC-25923، سودوموناس آیروژینوزا ATCC-27853، آنتروکوکوس فکالیس ATCC-29212 و اشیشیا کلی ATCC 25922 به منظور کنترل کیفیت در آزمایشات حساسیت دارویی مورد استفاده قرار گرفتند. سویه آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومايسين با فنوتیپ vanA، سویه آنتروکوکوس فکالیس مقاوم به غلظت‌های بالای جنتامایسین High Level Gentamicin Resistant (HLGR) و سویه رفرانس فکالیس A256 با فنوتیپ vanA تهیه و به عنوان 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 طور خلاصه این مراحل شامل انتخاب کوکسی‌های گرم مثبت با زنجیره کوتاه یا دوتایی و دارای واکنش منفی در آزمایش کاتالاز بود. سایر آزمایشات شناسایی آنتروکوکوها شامل، توانایی رشد آنها در محیط‌های حاوی املاح صفراوی، رشد در غلظت ۰.۷۵٪ نمک طعام، رشد در methylen blue milk ۱٪ و سدیم ازید ۰.۰۵٪ و pH=۹/۶ بوده که همگی مورد استفاده قرار گرفتند. این جدایه‌ها (Isolates) توانایی رشد در دمای بین ۱۰ تا ۴۵ درجه را داشته و نسبت به دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه مقاوم می‌باشند.

برای شناسایی جدایه‌ها در سطح گونه از توانایی آنها در تولید اسید از مانیتول، سوربوز، سوربیتول، سوکروز، L-ارابینوز، D-رافینوز، ریوز و گلیسرول 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 سویه‌های آنتروکوک طی دو مرحله تجدید کشت (sub-culture) شده و سپس حساسیت آنها نسبت به آمپی‌سیلین، ایم‌پنم، ونکومايسين، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتویین، تیکوپلانین، لینه زولید و کینوپرستین/دالفوپرستین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن بررسی شد (۱۲).

سویه‌های مقاوم به غلظت‌های بالای آمینوگلیکوزیدها با استفاده از دیسک‌های حاوی جنتامایسین (۱۲۰ میکروگرم) و استرپتومایسین (۳۰۰ میکروگرم) شناسایی شدند (۱۳). حداقل غلظت ممانعت‌کنندگی برای جنتامایسین و استرپتومایسین (MIC) با استفاده از روش Macro broth dilution تعیین شد. همچنین میزان MIC برای

عفونت‌های بیمارستانی باعث طولانی شدن زمان بستری بیمار و در نتیجه افزایش قابل توجه هزینه‌های درمانی کشور می‌گردد (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 موکوسی و مقاومت این باکتری به انواعی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد (۴). آنتروکوک‌ها به عنوان سومین ارگانسیم عامل عفونت‌های مجاری ادراری در بیمارستانهای تهران شناخته شده‌اند (۵). اعضای این جنس بویژه آنتروکوکوس فسیوم به طور ذاتی نسبت به بتالاکتام‌ها، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند (۶). گزارشات اولیه مربوط به پیدایش سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومايسين در اروپا و آنتروکوکوس فکالیس در امریکا، هشدار جدی در خصوص بروز سویه‌های مقاوم به تمامی آنتی‌بیوتیک‌ها به شمار می‌رفت. امروزه درمان عفونت ناشی از چنین آنتروکوک‌هایی نیاز به توجه و همکاری مشترک بین پزشک، میکروبیولوژیست، داروساز و سایر تخصص‌های کادر مراقبت بهداشتی دارد (۶).

مکانسیم‌های 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 بیمارستانی در این تحقیق شرکت داشتند.

## مواد و روش‌ها

سویه‌های مشکوک به آنتروکوک در طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۷۹ از بیمارستانهای مورد مطالعه جمع‌آوری و در آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاه الزهرا 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 ترتیب از نمونه‌های؛ ادرار (۳۲۴ نمونه)، خون (۶ نمونه)، زخم (۳ نمونه)

۲۱٪ از سویه‌های آنتروکوک فکالیس هیچ مقاومتی نسبت به آمپی‌سیلین، جنتامایسین، ونکومایسین، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوین، کلرامفنیکل و ایمی‌پنم مشاهده نشد. سایر سویه‌ها (۷۹٪) حداقل به یک یا دو دارو مقاومت نشان دادند. جدایه‌های آنتروکوک فسیوم مقاومت بیشتری نسبت به آنتروکوک فکالیس نشان دادند، به طوری که ۸۰٪ سویه‌های آنتروکوک فسیوم حداقل به سه دارو از بین آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، ایمی‌پنم، آمپی‌سیلین، جنتامایسین و نیتروفورانتوین مقاومت نشان دادند (جدول ۱). مقاومت به ۸ آنتی‌بیوتیک از جمله ونکومایسین در دو سویه فسیوم که در سال ۲۰۰۳ بدست آمده است، مشاهده شد.

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

سویه‌های مقاوم به دوزهای بالای آمینوگلیکوزیدها (HLAR) در غلظت‌های ۵۰۰، ۱۰۲۴، ۲۰۰۰ و برای جنتامایسین و استرپتومایسین در رقت‌های ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۴۰۰۰، ۳۲۰۰۰، ۶۴۰۰۰ انجام شد.

تمام جدایشده‌های آنتروکوک فسیوم برای حساسیت به آمپی‌سیلین با استفاده از روش macro broth dilution غربالگری شدند. تست بتلاکتاماز با استفاده از دیسک‌های حاوی نیتروسفین طبق دستور سازنده (BBL) انجام شد.

واکنش همولیز بر روی آگار خون‌دار حاوی ۵٪ اریتروسیت انسانی انجام گرفت (۱۵). سویه‌ها جهت تولید ژلاتیناز بر طبق متد Eaton and Gasson ارزیابی شدند (۱۶).

از سویه‌های مورد مطالعه طبق پروتکل DNA استخراج گردید (۱۷) و با استفاده از دو پرایمر با توالی 5' GGGAAAACGACAATTG 3' و 3' GTACAATGCGCCGTTA 5' حضور ژن van A در 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: 94°-3'

مرحله دوم: 94°-30' - 54°-1' که در ۳۵ سیکل تکرار گردید.

مرحله سوم: 72° به مدت ۱۰ دقیقه.

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

## یافته‌ها

از تعداد ۳۳۹ سویه آنتروکوک، ۲۷۳ سویه (۷۷/۵٪) به گونه فکالیس و ۶۶ سویه (۲۲/۵٪) به گونه فسیوم تعلق داشتند. سویه‌های تایید شده در این مطالعه از بخش‌های مختلف بیمارستان‌ها جمع‌آوری شد که این بخش‌ها شامل: پیوند (۲۸٪)، ارولوژی (۴/۵٪)، اطفال (۶٪)، زنان (۱۴٪)، مردان (۱۱/۵٪)، بخش‌های مراقبت ویژه (۴/۵٪) و اورژانس (۲/۵٪) بودند. بقیه ایزوله‌ها از بخش‌های دیگر (۱۰٪) و یا از بیماران سرپایی (۱۹٪) جدا شده بودند. ۹۲٪ سویه‌های آنتروکوکی مطالعه حاضر از نمونه‌های ادرار جدا گردید.

ونکومایسین موثرترین دارو بر علیه سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس بوده و بدنبال آن ایمی‌پنم (۹۷٪)، کلرامفنیکل (۹۵٪)، آمپی‌سیلین (۸۷٪)، پنی‌سیلین (۸۶٪)، نیتروفورانتوین (۸۲٪)، جنتامایسین (۵۷٪)، استرپتومایسین (۴۷٪) و سیپروفلوکساسین (۴۳٪) قرار داشتند. تنها در

میزان مقاومت نسبت به دوز بالای جنتامایسین (۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) 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 به ۱۰/۶٪ در سال ۱۳۸۳ افزایش یافته است.

در این مطالعه مشخص شد که کلرامفنیکل سومین آنتی‌بیوتیک موثر (با اثر ۸۰٪) بعد از گلیکوپپتیدها بر علیه سویه‌های ایرانی آنتروکوک فسیوم می‌باشد. تمام ایزوله‌های آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین در این مطالعه (n=7) به تیکوپلانین نیز مقاومت نشان دادند که این نتایج با حضور ژن vanA که با استفاده از PCR تایید شد، همخوانی

در مطالعه حاضر بیش از ۴۴٪ از سویه‌های آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی نسبت به آمپی‌سیلین ( $MIC > 64 \mu g/ml$ ) 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 گلیکوپتیدها در این موارد نیز سودمند نخواهد بود. همچنین مقاومت ذاتی سویه‌های آنتروکوک فسیوم به بتالاکتام‌ها و امی‌پنم 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 باکتری می با آنتروکوک مقاوم به ونکومايسين و همچنين در موارد اندوکارديت حايض اهميت مي‌باشد (۲۰،۲۱).

نتایج این تحقیق نشان داد که تمامی سویه‌های مقاوم به گلیکوپتیدها نسبت به کینوپریستین / دالفوپریستین حساس می‌باشند. پس از این نوع آنتی‌بیوتیک می‌توان به عنوان درمان جایگزین در صورت شیوع مقاومت به گلیکو پتیدها استفاده شود (۲۲). در ضمن از کینوپریستین / دالفوپریستین به عنوان یک داروی انتخابی در درمان عفونت‌های بیمارستانی با گرم مثبت‌ها و در بیماران سرطانی نام برده می‌شود. فراوانی سویه‌های آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR در ایران (۴۳٪) با مقدار گزارش شده از یونان (۴۸/۹٪) نزدیک می‌باشد، در حالیکه فراوانی آنتروکوک فسیوم با فنوتیپ HLGR در ایران (۶۰٪) است که خیلی بیشتر از مقدار آن در کشورهای اروپایی می‌باشد (۳).

مطالعه اخیر در دانشگاه الزهرا که با استفاده از متد *broth mating* انجام گردیده، نشان داده است که ژن‌های کد کننده مقاومت برای HLGR اساساً توسط پلاسمیدهای بزرگ ( $> 70 Kbp$ ) با فرکانس بسیار بالا در بین سویه‌های آنتروکوک فکالیس جابجا می‌شوند. این سویه‌ها پس از حذف پلاسمید (*curing*) مجدداً به جتتامایسین حساس می‌شوند.

مکانیسم مقاومت بسیار بالا به استرپتومایسین در دو سویه آنتروکوک فکالیس ( $MIC > 32000$ ) کروموزومی بوده و ممکن است به علت موتاسیون در ژنهای ریپوزومی روی داده باشد (۲۳،۲۴).

دارد. تمامی سویه‌های ایرانی آنتروکوک فسیوم مورد مطالعه به لینه‌زولید و کینوپریستین / دالفوپریستین حساس بودند. تولید بتا لاکتاماز در همه سویه‌های مورد مطالعه منفی بود. سویه‌های آنتی‌بیوتیک آنتروکوک (دو ایزوله) و سویه آنتروکوک دورانس به همه آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این تحقیق حساس بودند. بیش از ۴۴٪ از سویه‌های آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی ( $MIC$  بیش از ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر) به آمپی‌سیلین نشان دادند.

نتایج حاصل از آزمایش تعیین حساسیت دیسک دیفیوژن برای HLGR توسط آزمایشات تعیین  $MIC$  با استفاده از روش رقتی (*micro broth dilution*) تایید شد. میزان  $MICs$  برای جتتامایسین و استرپتومایسین در تمام سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزیدها به ترتیب بیش از ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه گردید.  $MIC$  دو ایزوله مقاوم به استرپتومایسین بیش از ۳۲۰۰۰ میکروگرم بود. تمام ایزوله‌های HLGR در آنتروکوک فسیوم و ۹۴٪ سویه‌های آنتروکوک فکالیس با همین فنوتیپ نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. تولید همولیزین و ژلاتیناز به ترتیب در ۳۰/۶۱٪ و ۱۴٪ سویه‌های آنتروکوک فکالیس مثبت بود. تفاوت معنی‌داری 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 بود.

## بحث

این تحقیق اولین بررسی مقایسه‌ای در مورد میزان شیوع عفونت با آنتروکوک‌های 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 می‌باشد (۱۹).

در این مطالعه بیشتر سویه‌های آنتروکوک (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 می‌دهد. تحقیقات انجام شده قبلی در ایران نشان داده است که آنتروکوک‌ها اولین عامل عفونت در میان کوکسی‌های گرم مثبت عفونت‌زا در مجاری ادراری هستند و سومین علت عفونت باکتریایی در مجاری ادراری زنان در ایران بعد از اشرشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه می‌باشند (۵).

نیتروفوران‌تویین یک انتخاب مناسب در درمان عفونت مجاری ادراری است. در این مطالعه حساسیت سویه‌های آنتروکوک فکالیس به این آنتی‌بیوتیک بیشتر از سویه‌های آنتروکوک فسیوم (۸۲٪ در مقابل ۴۶٪) بود. بنابراین تصور می‌شود که تجویز آن بایستی تنها بر علیه جدایه‌های حساس محدود شود. میزان مقاومت به نیتروفوران‌تویین در ایران خیلی بیشتر از موارد گزارش شده در سایر 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 می‌توانند از تشکیل بیوفیلم در عفونت‌ها جلوگیری نمایند، به نظر می‌رسد که در درمان UTI مفید واقع شوند (۲۹٪). این آنتی‌بیوتیک بر علیه E.coli که ارگانیزم شایع UTI می‌باشد، بسیار موثر است ولی استفاده از کینولون‌ها در درمان UTI ناشی از آنتروکوک‌ها به علت مقاومت بالای آنها به داروی مذکور در ایران، مستلزم تحقیق و بررسی بیشتر می‌باشد. 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 آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. از جمله این مشکلات پیدایش مقاومت آنتروکوک‌ها نسبت به آمینوگلیکوزیدها و داروهای بتا لاکتام یعنی اولین ترکیب انتخابی (Choice) می‌باشد. چنانچه مقاومت نسبت به ونکومایسین پیدا شود، وضعیت بحرانی‌تر خواهد شد. لذا استفاده از ترکیبات جدیدتر همچون ترکیبات آگزازولیدین و استرپتوگرامین در درمان بیماران می‌تواند تا حدی سبب تقلیل این مشکل شود.

۳۶٪ از سویه‌های آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR قادر به تولید سیتولیزین و همولیزین بودند. گزارشاتی مبنی بر تلفات بالا با این سویه‌ها در موارد باکتری می‌وجود دارد (۲۵٪). در این تحقیق هیچ یک از ۶ 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 (۲۶٪). ولی عدم وجود سویه‌های مقاوم به ونکومایسین در گونه فسیوم (VRE) در گزارش مذکور می‌تواند ناشی از محدود بودن تعداد سویه‌های آنتروکوک فسیوم در مطالعه انجام گرفته توسط آنان (n=۱۶) باشد.

آنالیز VRE دو جدایه آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین 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 کاملاً مشابه هم می‌باشند (۲۷٪). این مساله نخستین دلیل بر انتقال احتمالی سویه‌های مقاوم به ونکومایسین در بین بیمارستان‌های تهران می‌باشد. سایر سویه‌های مقاوم به ونکومایسین با تکنیک‌های مولکولی ذکر شده از یکدیگر متمایز بودند.

با وجود اینکه جدا شده‌های VRE به تیکوپلانی نیز مقاوم شده اند و PCR ژن van A در آنها مثبت می‌باشد و با دانستن این که ژن van A می‌تواند به جنس‌های مختلف باکتریها منتقل گردد (۶،۷)، استفاده از داروی اخیر بر علیه استافیلوکوک‌های مقاوم به ونکومایسین ممکن است شکست درمانی را در پی داشته باشد.

## 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). 6<sup>th</sup> *Iranian congress of Microbiology*, 2004 Feb; 16-18: Tehran, Iran.

6. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. *Emerg Infect 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. 6<sup>th</sup> *International meeting of microbial epidemiological markers Les Diableries*, 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 Dilution 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. Prosthetic 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. 6<sup>th</sup> *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, Germany. *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 میکروبیشناسی، دانشگاه الزهراء، تهران
- ۲ استادیار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
- ۳ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه الزهراء، تهران
- ۴ استادیار، بخش عفونی، بیمارستان شهید چمران، تهران
- ۵ استادیار-عضو هیئت علمی انستیتو پاستور ایران، تهران

## جدول ۱

نام آنتی بیوتیک	گونه آنتروکوک	آنتروکوک فکالیس (n=۲۷۳)	آنتروکوک فسیوم (%) (n=۶۶)
آمپی سیلین	۳۵ (۱۳٪)	۵۰ (۷۷٪)	
پنی سیلین	۳۸ (۱۴٪)	۶۳ (۹۵٪)	
سیپروفلوکساسین	۱۵۵ (۵۷٪)	۵۳ (۸۰٪)	
استروپتومایسین	۱۴۲ (۵۳٪)	۳۷ (۵۶٪)	
نیتروفورانتوین	۴۷ (۱۸٪)	۳۶ (۵۴٪)	
ایمی پنم	۹ (۳٪)	۵۵ (۸۳٪)	
کلرآمفنیکل	۱۳ (۵٪)	۱۳ (۲۰٪)	
جنتامایسین	۱۱۶ (۴۳٪)	۴۰ (۶۰٪)	
ونکومایسین	-	۷ (۱۱٪)	
تیکوپلانتین	-	۷ (۱۱٪)	
کوینوپرستین / دلفوپرستین	-	-	
لینه زولید	-	-	

## 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