Archive of SID

مجلـــه‌ی علمـــی، پژوهشـــی دانشـــگاه علـــوم پزشـــکی زنجـــان
دوره‌ی ۲۲، شماره‌ی ۹۱، خرداد و تیر ۱۳۹۳، صفحات ۱۲۱ تا ۱۳۰

بررسی فراوانی مقاومت به ونکومایسین در میان سویه‌های انتروکوکوس فسیوم جدا شده از عفونت‌های ادراری در بیمارستان‌های تهران

لیلی شکوهی زاده[۱]، دکتر اشرف محبتی مبارز[۱]، دکتر محمد رضا زالی[۲]، دکتر رضا رنجبر[۳]، دکتر مسعود ال بویه[۲]

نویسنده‌ی مسوول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی پزشکی mmmobarez@modares.ac.ir

دریافت: ۹۲/٤/۹ پذیرش: ۹۲/۷/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: *سویه‌های مقاوم به ونکومایسین انتوکوکوس فسیوم (VRE) شایع‌ترین عامل ایجاد عفونت‌های ادراری در بیماران بستری می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی عفونت‌های ادراری ناشی از انتروکوک فسیوم و همچنین تعیین میزان مقاومت به ونکومایسین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های موثر در درمان این عفونت‌ها در بیماران بستری در چهار بیمارستان آموزشی در شهر تهران بود.*

روش بررسی: *نمونه‌گیری به‌مدت ۹ ماه از شهریور سال ۱۳۹۰ تا اردیبهشت ۱۳۹۱ انجام پذیرفت. نمونه‌های ادراری از بیماران بستری در بیمارستان‌های طالقانی، لقمان، مفید و لبافی نژاد در تهران جمع‌آوری گردید. براساس تست‌های بیوشیمیایی و مولکولی گونه‌های انتروکوک شناسایی شدند. حساسیت ضد میکروبی سویه‌های انتروکوکوس فسیوم و میزان حداقل غلظت مهاری (MIC) ونکومایسین به روش دیسک دیفیوزن و میکرو آگار دیلوشن تعیین گردید. حضور ژن‌های vanA و vanB در سویه‌های VRE توسط تست PCR مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *در مجموع ۸٦ ایزوله انتروکوکی از نمونه‌های ادراری جدا گردید که شامل (۵۲ درصد) ٤۵ ایزوله انتروکوکوس فسیوم بودند. ٤۲/۲ درصد از سویه‌های انتروکوکوس فسیوم به ونکومایسین مقاوم بوده و ژنوتیپ vanA را نشان می‌داد. تمامی سویه‌های VRE نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، جنتامیسین، سیپروفلوکساسین و اریترومایسین و ۷۸ درصد آن‌ها به نیتروفورانتوئین مقاوم و همگی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های لینزولاید و کوینوپریستین- دالفوپریستین حساس بودند. در سویه‌های مقاوم به ونکومایسین $MIC_{۵۰}$ بیش از ۱۲۸ و $MIC_{۹۰}$ بیش از ۲۵٦ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تعیین گردید.*

نتیجه گیری: *افزایش سویه‌های مقاوم به ونکومایسین انتروکوکس فسیوم با الگوهای مقاومتی پر خطر تهدیدی جدی در بیمارستان‌های ایران بوده، موجب محدودیت در گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از انتروکوکس فسیوم می شود.*

واژگان کلیدی: انتروکوکوس فسیوم، عفونت ادراری، مقاومت، ونکومایسین

مقدمه

عفونت‌های مجاری ادراری ۳۰ تا ٤۰ درصد از مجموع عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی را تشکیل می‌دهند و شایع‌ترین عفونت ایجاد شده ناشی از انتروکوک‌ها می‌باشد. انتروکوک‌ها عامل شایع سیستیت، پروستاتیت و اپیدمیت

۱- دانشجوی دکترای باکتری شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران
۲- دکترای تخصصی میکروب شناسی، دانشیار گروه باکتری شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران
۳- متخصصی گوارش، استاد مرکز تحقیقات گوارش وکبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
٤- دکترای تخصصی باکتری شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله، تهران
۵- دکترای تخصصی باکتری شناسی، مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

www.SID.ir

Archive of SID

در افراد مسن می‌باشند که در این افراد، عفونت‌های دستگاه ادراری فوقانی می‌تواند منجر به باکتریمی شده، در زنان جوان عامل سیستیت مزمن غیر شایع می‌باشد (۱). انتروکوک‌ها، کوکسی‌های گرم مثبتی هستند که بخشی از فلور میکروبی روده‌ی انسان و حیوانات بوده، می‌توانند در دستگاه تنفسی فوقانی، مجاری صفراوی، حفره‌ی دهان، مثانه، واژن و دیگر نقاط نیز کلونیزه شوند. فلور کومنسال خود بیمار مهم‌ترین منبع عفونت‌های انتروکوکی محسوب می‌گردد (۲) دو گونه انتروکوکوس فسیوم و انتروکوکوس فکالیس بیش از سایر گونه‌های انتروکوک در ایجاد عفونت‌های انتروکوکی دخیل می‌باشند (۳). مهم‌ترین دلیل اهمیت انتروکوک‌ها مقاومت ذاتی آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های معمول و کسب مقاومت در برابر تقریبا تمامی آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس می‌باشد (٤). در بخش‌های پر خطری همچون ICU انتروکوک‌ها به‌خصوص انتروکوک‌های مقاوم در برابر ونکومایسین (VRE) بیماری‌زای عمده دستگاه ادراری می‌باشند. طبق مطالعات و نتایج منتشر شده اکثر VRE ها متعلق به انتروکوکوس فسیوم می‌باشند (۱). ظهور سویه‌های VRE کنترل و درمان عفونت ناشی از انتروکوکوس فسیوم را دچار مشکل کرده است، چرا که این نوع سویه‌ها علاوه بر مقاومت ذاتی در برابر بسیاری آز آنتی‌بیوتیک‌ها قادر به کسب ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های موجود می‌شوند (۵و ٤). مناسب‌ترین درمان برای عفونت‌های انتروکوکی ترکیب یک آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتید مانند ونکومایسین یا یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام مانند آمپی‌سیلین به‌همراه یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی مانند جنتامیسین می‌باشد. که اکثر سویه‌های VRE به غلظت‌های بالای ونکومایسین، آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌ها مقاومت نشان می‌دهند (٦). گلیکوپپتیدها با مهار سنتز دیواره سلولی بر باکتری‌های گرم مثبت تاثیر می‌گذارند. گلیکوپپتیدها روی سطح خارجی سلول با انتهای (دی آلانین- دی آلانین) در مرحله‌ی آخر پیش سازهای پنتاپپتیدی پپتید و گلیکان کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند باعث از بین رفتن استحکام ساختاری دیواره‌ی سلولی و در نتیجه مرگ سلول می‌شود. بر اساس خصوصیات فنوتیپی و ژنوتیپی تا کنون هفت نوع مقاومت اکتسابی به ونکومایسین (*van*A, *van*B, *van*D, *van*E, *van*G, *van*L, *van*M, *van*N) و یک نوع مقاومت ذاتی *van*C گزارش گردیده است. مقاومت نوع *van*A و *van*B غالب‌ترین نوع مقاومت در ایجاد مقاومت به ونکومایسین می‌باشند، دسته‌ی ژنی *van*A مقاومت سطح بالا و قابل القا به ونکومایسین (MIC ≥ ٦٤ -۱۰۰۰ µg/ml) و تیکوپلانین-MIC ≥ ١٦ (µg/ml ٥١٢) را ایجاد می‌کند که معمولاً از طریق ترانسپوزون Tn١٥٤٦ منتقل می‌گردد. دسته ژنی *van*B باعث یک مقاومت قابل القا سطح پایین تا بالا به ونکومایسین (MIC= ٤ -١٦ µg/ml) می‌شود و به تیکوپلانین حساس است که معمولاً بر روی کروموزوم قرار دارند ولی ممکن است بر روی پلاسمید نیز حمل شود (۱۲-۷) اولین مورد مقاومت به ونکومایسین از اروپا گزارش گردید و یک سال بعد از ایالات متحده و تا به امروز ظهور VRE در بسیاری از کشورها از جمله ایران گزارش شده است. به‌طوری‌که امروزه به عنوان یک پاتوژن مهم بیمارستانی در نظر گرفته می‌شوند (١٤و ۱۳). با توجه به افزایش مرگ ومیر و هزینه‌های درمانی ناشی از سویه‌های VRE در بیمارستان‌ها، اطلاع از نوع پاتوژن‌های دخیل در ایجاد عفونت‌های ادراری و همچنین الگوهای مقاومتی آن‌ها در کنترل و درمان این عفونت‌ها اهمیت بسیار حایز اهمیت می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی مقاومت به ونکومایسین و همچنین مقایسه الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های انتروکوکوس فسیوم جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران بستری در بخش‌های مختلف چهار بیمارستان آموزشی‌در شهر تهران بود.

www.SID.ir

Archive of SID

روش بررسی

نمونه‌گیری و شناسایی گونه‌های انتروکوک: نمونه‌های ادراری از بیماران بستری در بخش‌های مختلف از جمله ICU، نفرولوژی، پیوند کلیه، پیوند کبد، هماتولوژی، گوارش، جراحی، ارتوپدی، قلب وانکولوژی چهار بیمارستان آموزشی (طالقانی، مفید، لقمان و لبافی نژاد) در شهر تهران در فاصله‌ی شهریور سال ۹۰ تا خرداد سال ۹۱ جمع آوری شد. این نمونه‌ها از آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی بیمارستان‌های مورد مطالعه جمع‌آوری شدند. سپس بر روی محیط اختصاصی انتروکوک تحت عنوان Enterococcosel (BBL, USA) کشت داده شده، پس از ۲٤ ساعت انکوباسیون در ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، تغییر رنگ محیط از زرد به قهوه‌ای تیره تا سیاه نشان دهنده‌ی هیدرولیز اسکولین بود. انتروکوک‌ها و غیر انتروکوک‌ها و هر دو قادر به تجزیه‌ی اسکولین می‌باشند که جهت تشخیص آن دو از یکدیگر از رشد در براث حاوی ٦/٥٪ کلرید سدیم بررسی گردید. سپس به منظور تشخیص گونه‌های انتروکوک بر اساس تست‌های بیوشیمیایی همچون تخمیر قند، بررسی حرکت و تولید پیگمان به منظور افتراق بهتر دو گونه انتروکوکوس فسیوم و انتروکوکوس فکالیس که نسبت به دیگر گونه‌ها از فراوانی بالاتری در ایجاد عفونت‌ها و در محیط برخوردار هستند از روش PCR بر اساس وجود ژن‌های اختصاصی این دو گونه یعنی ژن *ddl* اختصاصی انتروکوکوس فسیوم و اختصاصی انتروکوکوس فکالیس -٥□ GAGGCAGACCAGATTGACG -٣ , (*ddl* *E. faecium:* *TATGACAGCGACTCCGATTC*-٣) به طول ٦٥٨ جفت باز و (ddl E. faecalis: ٥□- ATCAAGTACAGTTAGTCT-٣ ,) ٣- *ACGATTCAAAGCTAACTG* -٥□ به طول ۹٤۱ جفت باز با شرایط دناتوراسیون اولیه: در دمای ۹٤ درجه‌ی پنج دقیقه و یک سیکل، دناتوراسیون: در دمای ۹٤ درجه‌ی، یک دقیقه، ۳۵ سیکل، اتصال: ٥۰ درجه‌ی یک دقیقه، ۳۵ سیکل، تکثیر: ۷۲ درجه‌ی، ٤٥ ثانیه، ۳۵ سیکل، تکثیر نهایی: ۷۲ درجه‌ی ٥ دقیقه، یک سیکل، استفاده گردید (۱٥).

بررسی حساسیت آنتی‌میکروبی و ژنوتیپ مقاومت به ونکومایسین: حساسیت آنتی‌بیوتیکی در برابر دیسک‌های ونکومایسین (۳۰ میکروگرم)، تیکوپلانین (۳۰ میکروگرم)، آمپی سیلین (۱۰ میکروگرم)، جنتامیسین (۱۲۰ میکروگرم)، نیتروفورانتوئین (۳۰۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (٥ میکروگرم) اریترومایسین(۱٥ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم) کلرامفنیکل (۳۰ میکروگرم)، کوینوپریستین- دالفوپریستین (سینرسید) (۱٥ میکروگرم)، لینزولاید (۱٥ میکروگرم) به روش دیسک دیفیوژن و همچنین حداقل غلظت مهاری (MIC) ونکومایسین به روش میکرو آگار دایلوشن مطابق معیارهای CLSI ۲۰۱۱ تعیین گردید (۱٦). حضور ژن‌های مقاومت به ونکومایسین در سویه‌های VRE با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (٥ -CTTTTTCCGGCTCGACTTCCT-۳ , (*van*A: ٥'- TACTGTTTGGGGGTTGCTC-۳ به طول ۷۳٤ جفت باز و (*van*B: GGGGGGGAGGATGGTGGGATAGAG GGAAGATACCGTGGCTCAAAC-۳, به طول ٤۲۰ جفت باز به روش multiplex PCR طبق شرایطی که در آزمایش PCR قبلی ذکر شد، مورد بررسی قرار گرفت (۱٥). سویه‌های انتروکوکوس فسیوم ٥۱٥٥۹ ATCC و انتروکوکوس فکالیس ٥۱۲۹۹۹ ATCC به عنوان سویه‌های استاندارد به‌ترتیب جهت تعیین ژن‌های *van*A و *van*B مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

فراوانی گونه‌های انتروکوک: در مجموع ۱٤٤ ایزوله انتروکوکی از نمونه‌های بالینی جمع‌آوری گردید که (۸٦) ٦۰ درصد سویه از نمونه‌های ادراری جدا شدند. که (٥۲ درصد) ٤٥ انتروکوکوس فسیوم، (٤٥/۳ درصد) ۳۹

www.SID.ir

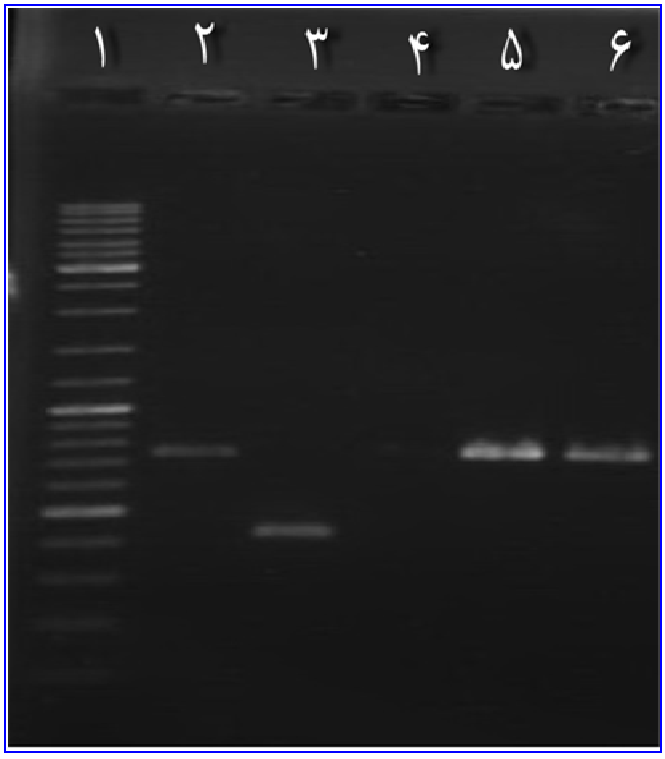
Archive of SID

انتروکوکوس فکالیس و (۱)۱/٦ درصد را دیگر گونه‌های انتروکوک تشکیل می‌دادند. ۱۸ ایزوله (٤۰/٦ درصد) ادراری انتروکوکوس فسیوم از زنان و ۲۷ ایزوله (۵۹/۳ درصد) از مردان جدا گردید. فراوانی VRE از میان ٤۵ سویه انتروکوکوس فسیوم ۱۹ سویه (٤۲/۲ درصد) نسبت به وانکومایسین مقاوم بودند در حالی که هیچ کدام از سویه‌های انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس گالیناروم به این آنتی‌بیوتیک مقاومتی نشان ندادند. تمامی VREها دارای ژن مقاومت به ونکومایسین نوع A(*vanA*) بودند (شکل ۱). بخش‌های پیوند کلیه (۷۷/۷ درصد)، ICU (٦٦/٦ درصد) و نفرولوژی (۵۵/۵ درصد) به ترتیب دارای بیشترین میزان VRE بودند (جدول۱).

جدول ۱: الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های مقاوم به ونکومایسین انتروکوکوس فسیوم

الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی	تعداد (٪)
Am/Gm/Cip/Te/E/Chl/Ni	۳ (%۱۵/۷)
Am/Gm/Cip/Te/E/Chl	۱ (%۲/۵)
Am/Gm/Cip/Te/E/Ni	۷ (%۳٦/۸)
Am/Gm/Cip/Te/E	۸ (%٤۲)

Am: آمپی سیلین, Gm: جنتامیسین, Cip: سیپروفلوکساسین, Te: تتراسیکلین, E: اریترومایسین, Chl: کلرامفنیکل, Ni: نیتروفورانتوئین



شکل ۱: تصویر ژل الکتروفورز حاصل از واکنش پلیمراز جهت تکثیر ژن vanA و vanB . چاهک شماره‌ی ۱: مارکر ۲۰۰۰ جفت بازی، چاهک شماره‌ی ۲: نمونه کنترل مثبت ژن vanA به طول ٤۲۰ جفت باز ، شماره ۳: نمونه کنترل مثبت ژن vanB، شماره ٤: کنترل منفی، شماره ۵ و ٦ نمونه‌های تست که دارای ژن vanA بودند.

www.SID.ir

Archive of SID

مقاومت آنتی‌بیوتیکی: تمامی سویه‌های VRE نسبت به آنتی‌بیوتیکهای تیکوپلانین، آمپی‌سیلین، جنتامیسین، اریترومایسین، سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. بیشترین مقاومت پس از آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده در برابر نیتروفورانتوئین در یازده (۷۸ درصد) سویه مشاهده گردید. پنج سویه (۲۸/۵ درصد) سویه نسبت به کلرامفنیکل مقاوم و تمامی آن‌ها به کوینوپریستین- دالفوپریستین (سینرسید) و لینزولاید حساس بودند. میزان MIC ونکومایسین از ٦٤ تا ۵۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر در سویه‌های VRE مشاهده گردید ۱۲۸≤ $MIC_{۵۰}$ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۲۵٦ ≤ $MIC_{۹۰}$ میکرو گرم در میلی لیتر تعیین گردید. الگوهای مقاومتی غالب در سویه‌های VRE به‌ترتیب به صورت مقاومت همزمان به آمپی‌سیلین/ جنتامیسین/ سسپروفلوکساسین/ تتراسیکلین/ اریترومایسین در ٤۲ درصد موارد و مقاومت همزمان به آمپی‌سیلین/ جنتامیسین/ سسپروفلوکساسین/ تتراسیکلین/ اریترومایسین/ نیتروفورانتوئین در ۳۹ درصد موارد مشاهده گردید (جدول ۲)

جدول ۲: میزان (درصد) مقاومت به ونکومایسین درمیان سویه‌های انتروکوکوس فسیوم جدا شده از عفونت‌های ادراری بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های مورد مطالعه

بخش‌های بیمارستان	سایر بخش‌ها	نفرولوژی	پیوند کلیه	گوارش	ICU
E. faecium	٦ (٪۱۳/۳)	۹ (٪۲۰)	۹ (٪۲۰)	۱۲ (٪۲٦/٦)	۹ (٪۲۰)
VRE	۰	۵ (٪۵۵/۵)	۷ (٪۷۷/۷)	۳ (٪۲۵)	٦ (٪٦٦/٦)

بحث

عفونت‌های ادراری شایع‌ترین عفونت بیمارستانی ایجاد شده توسط انتروکوک‌ها می‌باشند. در بیشتر موارد نیاز به شروع درمان این عفونت‌ها قبل از نتایج آزمایش‌های میکروب‌شناسی می‌باشد، لذا تجویز صحیح و منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها در این‌گونه موارد بسیار حایز اهمیت می‌باشد. در سال‌های اخیر مطالعات فراوانی در مورد اپیدمیولوژی و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در عفونت‌های انتروکوکی در ایران صورت گرفته است. امروزه با توجه به افزایش انتروکوک‌های چند مقاومتی به‌ویژه، سویه‌های انتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین میزان عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس فسیوم بیش از سایر گونه‌های انتروکوک می‌باشد. هر چند که در گذشته نسبت عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس فکالیس بیش از انتروکوکوس فسیوم بوده است به‌طوری که نسبت آن ده به یک بوده ولی امروزه این نسبت در حال کاهش می باشد و نسبت عفونت‌های بیمارستانی ناشی از انتروکوکوس فسیوم در حال افزایش می‌باشد (۱۷). در برخی از نتایج گزارش شده از ایران نیز شاهد کاهش نقش انتروکوکوس فکالیس در عفونت‌های بیمارستانی ناشی از انتروکوک‌ها هستیم. در یک مطالعه که توسط امانینی و همکاران در ایران در سال ۲۰۰۸ انجام گرفت نسبت عفونتهای ناشی از انتروکوکوس فکالیس به انتروکوکوس فسیوم ۱/۸ به ۱ گزارش شده است (۱۸). در یک مطالعه دیگر که در بیمارستان‌های تهران توسط سلطان‌دلال و همکاران در همان سال صورت گرفت در ۳۰ صد عفونت‌های ادراری، انتروکوکوس فسیوم جدا شده است (۱۹). نتایج حاصل از این تحقیق حاضر نیز چنین مطلبی را تایید می‌کند و سهم انتروکوکوس فسیوم حتی بیش از انتروکوکوس فکالیس در ایجاد عفونت‌های ادراری می‌باشد

www.SID.ir

Archive of SID

به‌طوری که نسبت عفونت ادراری حاصل از انتروکوکوس فسیوم به انتروکوکوس فکالیس ۱/۱۵به ۱ (٤٥ در برابر ۳۹) مشاهده گردید. و در واقع اولین گزارشی است که در آن نسبت عفونت‌های انتروکوکوس فسیوم بیشتر می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از فراوانی بالای مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ونکومایسین، آمپی‌سیلین، جنتامیسین، نیتروفورانتوئین، سیپروفلوکساسین، که معمولا توسط پزشکان جهت درمان عفونت‌های ادراری انتروکوکی تجویز می‌گردند (۲۰).

طبق تحقیق که توسط رهبر همکاران انجام دادند نیترو فورانتوئین آنتی‌بیوتیک نسبتا موثری برای درمان عفونت‌های ادراری ناشی از سویه‌های VRE بوده است و مقاومت همزمان به ونکومایسین و نیتروفوانتوئین در بیماران بستری بیش از بیماران سر پایی بوده است (۲۱). ٤۲ درصد از سویه‌های انتروکوکوس فسیوم نسبت به ونکومایسین مقاوم بودند که این رقم بیش از ارقام گزارش شده در ایران و برخی کشورهای آسیایی و اروپایی ولی پایین‌تر از نتایج آمریکای لاتین (٤۸ درصد) و آمریکای شمالی (۷٦ درصد) می‌باشد. در واقع فراوانی VRE در آسیا کمتر از آمریکا می‌باشد و یکی از دلایل آن ظهور دیرتر این سویه‌ها در قاره آسیا می‌باشد (۲۸-۲۲). در مطالعه‌ای که در ایالات متحده صورت گرفته ۸۰ درصد سویه‌های انتروکوکوس فسیوم به ونکومایسین مقاوم بودند (۲۹)، تنها موردی که در ایران نسبت VRE ها بیش از نتایج حاصل از این مطالعه بوده، گزارشی است که توسط فیض آبادی و همکاران در سال ۲۰۰۸ از بیمارستان لبافی‌نژاد ارایه کرده‌اند که در آن میزان VRE ها ۷۰ درصد گزارش گردیده است. در حالی‌که تعداد نمونه‌های مورد بررسی در مطالعه‌ی ما بیش از این تحقیق مذکور می‌باشد (۳۰). اخیرا در یک مطالعه که توسط صداقت و همکاران در ۲۰۱۲ منتشر شده، به بررسی مقاومت به ونکومایسین در سویه‌های انتروکوکوس فسیوم جدا شده از نمونه‌های بالینی در بیمارستان‌های تهران پرداخته‌اند نمونه‌های ادراری ۸۹ درصد از نمونه‌ها را تشکیل می‌دادند و تنها ٤/٦ درصد از این سویه‌ها به ونکومایسین مقاوم بودند. تمامی سویه‌های VRE دارای *van*A بودند و مقاومت همزمان به ونکومایسین، جنتامیسین، آمپی سیلین، سیپروفلوکساسین و اریترومایسین الگوی مقاومتی غالب بوده و در ٤۷ درصد سویه‌های VRE مشاهده گردید (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر منطبق با این تحقیق از ایران، *van*A ژنوتیپ غالب در میان سویه‌های VRE انتروکوکس فسیوم می‌باشد. مقاومت همزمان به ونکومایسین، جنتامیسین، آمپی‌سیلین، سیپروفلوکساسین و اریترومایسین در ٤۲ درصد موارد، الگوی مقاومتی غالب بوده و مقاومت همزمان به آنتی‌بیویک‌های ذکر شده و نیتروفورانتوئین در ۳٦ درصد سویه‌های VRE مشاهده شده است.

در تحقیقی که توسط ژانل و همکاران در ایالات متحده صورت گرفت آنتی‌بیوتیک‌های لینزولاید، نیتروفوانتوئین، کلرامفنیکل، کوینوپریستین- دالفو پریستین موثرترین آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های ادراری ناشی از سویه‌های مقاوم به ونکومایسین انتروکوکوس فسیوم با ۰/۳، ۰/٦، ۲/٤ و ۱۳/٦ درصد مقاومت به ترتیب و آمپی‌سیلین و سیپروفلوکساسین با ۹٦ و ۱۰۰ درصد مقاومت اثر بخشی ضعیفی علیه این سویه‌ها داشتند (۳۲). که در تحقیق حاضر تاثیر نیتروفورانتوئین بسیار پایین با مقاومت ۷۸٪ و کلرامفنیکل با ۲۸٪ مشاهده گردید. لنزولاید و سینرسید با مقاومت صفر در صد موثرترین و آمپی‌سیلین، جنتامیسین، سیپروفلوکساسین و اریترومایسین با مقاومت ۱۰۰ درصد در سویه‌های VRE نامناسب‌ترین آنتی‌بیوتیک شناخته شدند. یکی از دلایل عدم مقاومت به لینزولاید و سینرسید عدم تجویز فروان این آنتی‌بیوتیک در بیمارستان‌های ایران و همچنین عرضه آن در سال‌های اخیر و به مقدار پایین در داروخانه‌های کشور می‌باشد (۳۳).

www.SID.ir

Archive of SID

طبـق ایـن تحقیـق و دیگـر مطالعـات بیمـاران بـستری در بخش‌هایی چـون پیونـد کلیـه، ICU، نفرولـوژی در معـزض آلودگی بیشتری با سویه‌های VRE انتروکوکـوس فـسیوم در قرار دارند که می‌تواند ناشی از، بستری بودن طولانی مدت در بیمارستان، ضـعف سیـستم ایمنـی در اثـر عوامـل زمینـه‌ای و مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و کهولت سـن فشار آنتی‌بیوتیکی در محیط‌های بیمارستانی بـه دلیـل تجـویز فـراوان و غیـر منطقـی بـسیاری از آنتـی‌بیوتیـک‌هـا بـه‌ویـژه ونکومایسین و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، سفالوسپورین‌ها و مترونیدازول می‌باشد که باعث به هم خوردن فلور میکروبی دستگاه گوارش و مجال رشد پـاتوژن‌هـای روده‌ای و افـزایش مقاومت باکتری‌های بیمارستانی از جمله سویه‌های مقـاوم بـه ونکومایسین انتروکوک می‌شود (۲۵).

نتیجه‌گیری

در مجمـوع افـزایش سـویه‌هـای مقـاوم بـه ونکومایـسن انتروکوکـوس فـسیوم بـا مقاومـت چندگانـه در برابـر سـایر آنتی‌بیوتیک‌های موثر در درمان عفونت‌های ادراری جای بسی تامل و نگرانی می‌باشد. که این امر می‌توانـد ناشـی از تجـویز بی‌رویه برخـی آنتـی‌بیوتیـک‌هـا در بیمارسـتان باشـد. کـسب مقاومت به ونکومایسین توسط انتروکوک‌ها تاثیرات جدی بـر روند درمان و کنترل عفونت‌های ناشی از انتروکوک‌ها دارد.

References

1- Fridken SK, Gynes RP. Antimicrobial resistant in intensive care units. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 303-16.

2- Murray BE. Vancomycin resistant enterococcal infections. *New Engl J Med.* 2000; 342: 710-21.

3- Gold HS. Vancomycin resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 210-9.

4- Zhanel G, Karlowsky JA, Hoban D. In vitro activities of six fluoroquinolones against Canadian isolates of vancomycin sensitive and vancomycin-resistant Enterococcus species. *Diagn Micr Infec Dis.* 1998; 31: 343-7.

5- Lai K K. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2579-84.

6- Suppola JP, Kolho E, Salmenlinna S, Tarkka E, Vuopio-Varkila J, Vaara M: *van*A and *van*B incorporate into an endemic ampicillin-resistant vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* strain: effect on interpretation of clonality. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3934-9.

7- Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, et al. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, vanL. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2667-72.

8- McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, et al. Genetic characterization of vanG, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 3224-8.

9- Xu X, Lin D, Yan G, et al. vanM, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4643-7.

10- Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, et al. D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin

www.SID.ir

Archive of SID

resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2011; 55: 4606-12.

11- Krcme´ry V, Sefton A. Vancomycin resistance in gram-positive bacteria other than *Enterococcus spp*. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 14: 99-105.

12- Dutka-Malen S, Molinas C, Arthur M, Courvalin P. Sequence of the vanC gene of *Enterococcus gallinarum* BM4174 encoding a D-alanine: D-alanine ligase-related protein necessary for vancomycin resistance. *Gene.* 1992; 112: 53-8.

13- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George R. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet.* 1988; *i*: 57-8.

14- Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 1988; 319: 157-61.

15- Kariyama R, Mitsuhata R, Chow JW, Clewell DB, Kumon H. Simple and reliable multiplex PCR assay for surveillance, isolates of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3092-95.

16- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 21th ed. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute.* 2011; 31: 84-87.

17- Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 513-22.

18- Emaneini M, Aligholi M, Aminshahi M. Characterization of glycopeptides, aminoglycosides and macroloids resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from hospital in Tehran. *Pol J Microbiol.* 2008; 57: 173-178.

19- Soltan Dallal MM, Saifi M, Pourshafie MR, Eshraghian MR. High-level gentamicin-resistant enterococcal isolates from urinary tract infection in Iran. *Infect Dis Clin Pract.* 2008; 16: 41-45.

20- Wagenlehner FME, Naber KJ. New drugs for gram-positive uropathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24: 39-43.

21- Rahbar M, Hajia M, Farzanehkhah M. Activity of nitrofurantoin against urinary tract infection (UTI) isolates of vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE): *Iran J Path.* 2007; 2: 171-174.

22- Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2012; 68: 731-42.

23- Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13: pii: 19046.

24- Putnam SD, Sader HS, Moet GJ, Mendes Re, Jones RN. Worldwide summary of telavancin spectrum and potency against gram-positive pathogens: 2007 to 2008 surveillance results. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 67: 359-68.

25- Salem- Bekhit MM, Mussa I, Muharram MM, Alanayz FK, Hefni HM. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of multidrug-resistant enterococci isolated from clinical

www.SID.ir

Archive of SID

specimens. *Indian J Med Microbiol.* 2012; 30: 44-51.

26- Vidyalakshmi PR, Gopalakrishnan R, Ramasubramanian V, Abdul Ghafur K, Senthur Nambi P, Thirunarayana MA. Clinical, epidemiological, and microbiological profile of patients with vancomycin-resistant *Enterococci* from a tertiary care hospital. *J Glob Infect Dis.* 2012; 4: 137-38.

27- Yilmaz NO, Agus N, Yurtsever SG, Ozer E, Afacan G, Oner O. Prevalence and risk factors associated with vancomycin resistant enterococci colonization. *R Ci med biol Salvador.* 2009; 8: 283-291.

28- Talebi M, Rahimi F, Katouli M, Mollby R, Pourshafie MR. Epidemiologic link between wastewater and human vancomycin-resistant *Enterococcus faeciu*m isolates. *Curr microbial*. 2008; 56: 447-68.

29- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention. 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 996-1011.

30- Feizabadi MM, Sayadi S, Shokrzadeh L, Parvin M, Yadegarnia D. Increase in prevalence of vancomycin resistant isolates of *Enterococcous faecium* at labbafinejad hospital. *Iran J Clin Infect Diseases.* 2008; 3: 73-77.

31- Sedaghat M, Rahimi F, Pourshafie MR, Talebi M. Studies of vancomycin resistance *enteroccus faecium* isolated from clinical samples from Tehran,Iran. *Current Research in Bacteriology.* 2012; 5: 53-58.

32- Zhanel MM, Laing MN, Nichol KA, et al. Antibiotic activity against urinary tract infection (UTI) isolates of vancomycin-resistant enterococci (VRE): results from the 2002 North American Vancomycin Resistant Enterococci Susceptibility Study (NAVRESS). *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 382-388.

33- Saifi M, Pourshafie MR, Sultan Dallal MM, Katouli M. Clonal group of high –level gentamicin-resistant *E. faecium* isolated from municipial wastewater and clinical samples in Tehran, Iran. *Lett Apple Microbiol*. 2009; 49: 160-65.

www.SID.ir

Archive of SID

Frequency of Vancomycin -Resistant *Enterococcus Faecium* Strains Isolated from Urinary Tract Infections (UTI) in 4 Hospitals of Tehran

Shokoohizadeh L[1], Mohabati Mobarez A[1], Zali MR[2], Ranjbar R[3], Alebouyeh M[2]

[1]Dept. of Bacteriology, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

[2]Research Center of Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Correspond Author: Dept. of Bacteriology, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

E-mail: mmmobarez@modares.ac.ir

Received: 30 Jun 2013 **Accepted:** 7 Oct 2013

Background and Objective: Vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) are the major causative agents of urinary tract infections (UTIs) in hospitalized patients. The aim of this study was to determine the prevalence of urinary tract infections caused by *enterococcus faecium* and the level of resistance to vancomycine and other antibiotics which are effective in enterococcal infection therapy of hospitalized patients in four university teaching hospitals of Tehran.

Materials and Methods: This study was carried out between September 2011 and May 2012. Urine samples were collected from hospitalized patients in Taleghani, Loghman , Mofid and Labaffi nejad Hospitals in Tehran. Enterococcus species were detected by biochemical and molecular tests. Antimicrobial susceptibility and minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycine were determined by disk diffusion and micro agar dilution methods. The presence of *van*A and *van*B genes were investigated in VRE strains by PCR.

***Results*:** 86 enterococci were isolated from urine samples of which 45(52%) were *E.faecium*. 42.2% of *E. faecium* isolates were resistant to vancomycin (VRE) and showed *van*A genotype. All VRE isolates were resistant to ampicillin, gentamicin, ciprofloxacin and erythromycin, and 78% were resistant to nitrofurantoin. Furthermore, all VRE isolates were sensitive to linezolide and quiopristin-dalfopristin. $MIC_{50} \geq 128$ and $MIC_{90} \geq 256$ were detected in the VRE strains.

Conclusion: The increase in the prevalence of vancomycin resistant *E. faecium* with high risk resistance profiles is a serious threat for some Iranian hospitals and limits the therapeutical options for patients infected with *E. faecium.*

Keywords: Enterococcus faecium, Urinary tract infections, Vancomycin, resistance

www.SID.ir