

بررسی مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس در برابر وانکومایسین

محبوبه نادری نسب^۱، پریسا فاتح منش^۲، بهار شهنوازی^۳

چکیده

مقدمه: در دهه ۱۹۵۰ وانکومایسین^۴ به عنوان یک آنتی بیوتیک مفید جهت درمان عفونت های حاصل از سوش های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین^۵ معرفی گردید پس از گذشت سه دهه از مصرف وانکومایسین، استافیلوکوک های کوآگولاز منفی مقاوم به آن گزارش شد. در این مطالعه به بررسی مقاومت استافیلوکوک ها نسبت به این آنتی بیوتیک پرداخته شد.

روش کار: در این بررسی به مدت ۶ ماه ۵۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران سوختگی بیمارستان امام رضا (ع) و به همان تعداد باکتری جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان قائم (عج) مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام استافیلوکوک های انتخاب شده جهت آزمایش نسبت به متی سیلین مقاوم بودند و حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد^۶ (MIC) آن ها نسبت به وانکومایسین اندازه گیری شد.

نتایج: از ۵۰ باکتری جدا شده از بیماران سوختگی بیمارستان امام رضا (ع)، ۴ مورد در برابر وانکومایسین دارای MIC معادل ۱۲/۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند. در باکتری های جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان قائم (عج)، ۱ مورد دارای MIC معادل ۱۲/۵ میکروگرم در میلی لیتر بود.

نتیجه گیری: با توجه به گسترش مقاومت نسبت به وانکومایسین پیشنهاد می گردد سعی شود که در بخش های بیمارستانی از جایگزین شدن این گونه باکتری های مقاوم ممانعت به عمل آورده شود.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، وانکومایسین، مشهد

- ۱- استادیار گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.
- ۲- کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.
- ۳- کارشناس ارشد میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

4- Vancomycin.

5- Meticillin resistant to Staphilococcus aureus (MRSA).

6- Minimal inhibitory concentration (MIC).

گردید و نتایج حاصل از استفاده از این آنتی بیوتیک رضایت بخش بود. پنج سال بعد از استفاده از وانکومايسين در ژاپن، سوش های MRSA دارای حساسیت کمتر به این آنتی بیوتیک جدا گردیدند (۵).

براساس گزارش NCCLS^۱ (۶) استافیلوکوک که حساسیت آن به وانکومايسين کم گشته به عنوان VISA^۲ شناخته می شود و توسط غلظت ۸ تا ۱۶ میکروگرم در میلی لیتر وانکومايسين رشد آن مهار می گردد. سوش هایی که دارای MIC کمتر از این مقدار باشند، حساس و سوش هایی که MIC آن ها معادل ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر یا بیشتر باشند، مقاوم محسوب می گردند. موارد MRSA که VISA بودند در کشورهای ژاپن (۷)، آمریکا (۸)، فرانسه (۹)، کره (۱۰)، تایلند (۱۱)، ایتالیا (۱۲)، و آلمان (۱۳) گزارش شده است.

در شیراز در سال ۲۰۰۰ در یک بررسی هیچ یک از باکتری های جدا شده از بیماران نسبت به وانکومايسين مقاومت نشان ندادند (۱۴). در عربستان سعودی در یک بررسی به عمل آمده از استافیلوکوک های جدا شده از افراد بیمارستان و افراد خارج از بیمارستان، هیچ یک از باکتری های جدا شده نسبت به وانکومايسين مقاوم نبودند (۱۵).

در سال ۱۳۷۹ به بررسی میزان حساسیت ۱۰۰۰ مورد استافیلوکوک نسبت به وانکومايسين پرداختیم (باکتری های جدا شده از عفونت های مختلف و از نقاط

استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم ترین پاتوژن ها و یک عامل مهم عفونت های بیمارستانی محسوب می گردد. در بیمارستان ها نه تنها بیماری های استافیلوکوکی زیادتر و موجبات انتقال آن ها فراهم تر است بلکه تعداد ناقلان سالم در بین پرستاران، پزشکان و سایر کارمندان فنی نیز بیشتر است؛ به این جهت هر اندازه مدت بستری شدن اشخاص در بیمارستان بیشتر باشد، احتمال ابتلا به عفونت های استافیلوکوکی نیز بیشتر خواهد بود (۱).

در سال های ۱۹۴۰ بعضی از سوش های استافیلوکوک به پنی سیلین مقاوم شدند در یک دهه بعد سوش های مقاوم چندگانه به تتراسیکلین، کلرامفنیکل و اریترومايسين گزارش شد. در سال های ۱۹۶۰ متی سیلین و آنتی بیوتیک های بتا لاکتام موثر بر سوش های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به پنی سیلین مورد استفاده قرار گرفت، اما به زودی سوش های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) ظاهر گردیدند.

در دهه ۱۹۵۰ وانکومايسين به عنوان یک آنتی بیوتیک مفید جهت درمان عفونت های حاصل از MRSA معرفی گردید و تقریباً سه دهه بعد از استفاده از این آنتی بیوتیک، استافیلوکوک های کوآگولاز منفی مقاوم به وانکومايسين مشاهده گردید (۳،۴).

درمان عفونت های حاصل از استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین از سال ها قبل مورد توجه قرار گرفت تا این که حدود ۴۰ سال قبل وانکومايسين جهت درمان معرفی

1- National committee for clinical laboratory standards (NCCLS).
2- Vancomycin - intermediate Staphylococcus aureus (VISA).

NCCLS) انجام شد و پس از ۱۸ تا ۲۴ ساعت اینکوبیشن، قطر منطقه عدم رشد مطابق جدول استاندارد NCCLS تفسیر گردید. سپس میزان حساسیت به روش tube-dilution یا MIC جهت آنتی بیوتیک وانکومایسین مورد بررسی قرار گرفت.

جهت MIC از پودر آنتی بیوتیک لئوفلیزه وانکومایسین متعلق به شرکت Gmbh & Co.KG آلمان

استفاده گردید. ابتدا رقت ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر به عنوان محلول ذخیره تهیه گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد در شیشه های رنگی نگهداری می شد. رقت های مورد نیاز جهت آزمایش از این محلول ذخیره روزانه تهیه می گردید. غلظت آنتی بیوتیک جهت MIC از ۰/۱۹۵ میکروگرم در میلی لیتر تا ۵۰ میکروگرم در میلی لیتر بود. تعیین MIC براساس روش توصیه شده NCCLS صورت می پذیرفت و پایین ترین غلظت آنتی بیوتیک که رشد چشمی قابل ملاحظه ای از باکتری ایجاد نمی نمود، به عنوان MIC یادداشت می گردید.

نتایج

تمام استافیلوکوکوس های انتخاب شده جهت آزمایش تعیین MIC نسبت به متی سیلین مقاوم بودند از ۵۰ باکتری جدا شده از بیماران سوختگی بیمارستان امام رضا(ع)، ۱۶ مورد MIC معادل ۳/۱۲۵، ۳۰ مورد MIC معادل ۶/۲۵ و ۴ مورد MIC معادل ۱۲/۵ میکروگرم در میلی لیتر داشتند.

مختلف شهر مشهد)، تمام باکتری ها نسبت به این آنتی بیوتیک حساس بودند (۱۶).

با توجه به این که در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد در بخش سوختگی جهت درمان عفونت های سوختگی حاصل از استافیلوکوک ها به میزان وسیعی از وانکومایسین استفاده می شود و در سال های اخیر نیز موارد حد واسط به این آنتی بیوتیک در آزمایشگاه جدا گردیده است؛ بنابراین در این پژوهش به بررسی تعیین میزان حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد جهت این آنتی بیوتیک پرداختیم.

روش کار

در این بررسی از مهر ماه سال ۱۳۸۰ به مدت ۶ ماه نمونه های استافیلوکوکوس اورئوس ارسالی به آزمایشگاه های دو بیمارستان های امام رضا (ع) و قائم (عج) مشهد مورد آزمایش قرار گرفتند. گروه اول ۵۰ مورد استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران سوختگی بیمارستان امام رضا (ع) و گروه دوم به همان تعداد نمونه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از عفونت های مختلف بیماران بستری در بیمارستان قائم (عج) بودند.

ابتدا از نمونه های دریافت شده کشت به عمل آمد. چنانچه عامل عفونت پس از آزمایشات تشخیصی و تکمیلی استافیلوکوکوس اورئوس بود، باکتری جهت بررسی حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک هایی مختلف از جمله متی سیلین و وانکومایسین مورد آزمایش قرار می گرفت. از نمونه های بدست آمده ابتدا تست حساسیت به روش دیسک دیفیوژن (روش توصیه شده

بیمارستان امام رضا(ع) به میزان وسیعی از وانکومايسين استفاده گردیده و باعث شده که MIC در مقایسه با سال های گذشته افزایش یابد بلکه در بیمارستان قائم نیز با توجه به این که در سال ۱۳۷۹ نمونه های جدا شده از این بیمارستان نیز کنترل گردیده اند ولی باز افزایش MIC نسبت به وانکومايسين در یک مورد از باکتری های جدا شده مشاهده گردید.

اصولاً نتیجه آنتی بیوگرام در مناطق جغرافیایی مختلف با یکدیگر متفاوت است؛ زیرا این موضوع تحت تأثیر عواملی نظیر چگونگی مصرف آنتی بیوتیک در بیمارستان ها و در جامعه است.

نظر به این که احتمال افزایش مقاومت به وانکومايسين روز به روز افزایش می یابد، بهتر است که سعی نمود تا در بخش ها از جایگزین شدن این گونه باکتری های مقاوم ممانعت به عمل آورده شود. همچنین در صورت امکان با توجه به نتیجه آنتی بیوگرام انجام شده در آزمایشگاه از سایر آنتی بیوتیک ها استفاده گردد و این گونه آنتی بیوتیک ها که هنوز مقاومت بالایی در باکتری ها نسبت به آن ها مشاهده نمی شود را در مراحل عفونت با باکتری های مقاوم به اکثر آنتی بیوتیک ها مورد استفاده قرار داد.

با عنایت به این موضوع که در سال ۱۳۷۷ در مشهد فقط یک مورد استافیلوکوک مقاوم مشاهده گردید این افزایش MIC در باکتری ها پس از گذشت سه سال (که در این میان یک بار دیگر کنترل حساسیت به عمل آمده است) زنگ هشدار برای استفاده صحیح تر از این آنتی

در باکتری های جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان قائم(عج) ، ۱۸ نفر دارای MIC معادل ۳/۱۲۵ و ۳۱ مورد MIC معادل ۶/۲۵ و ۱ مورد MIC معادل ۱۲/۵ میکروگرم در میلی لیتر بودند. آزمون آماری کای دو تفاوت معناداری را بین مقاومت استافیلوکوکوس های جدا شده از دو بیمارستان نشان نداد.

بحث

در سال ۱۹۹۸ در آلمان MIC باکتری های MRSA نسبت به وانکومايسين را ۸ میکروگرم در میلی لیتر گزارش نمودند ولی در سال ۱۹۹۹ در یک بررسی بر روی سوش هایی از استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین که در نقطه دیگری از این کشور صورت گرفت، مقاومت نسبت به وانکومايسين در مقایسه با سوش های جدا شده در سال ۱۹۹۸ و سوش های جدا شده از ژاپن دارای MIC کمتری بودند(۱۷). این مطلب به خوبی سیاست درمان در بیمارستان ها و استفاده صحیح یا نابجا از این آنتی بیوتیک را نشان می دهد. در اکثر مطالعات مشاهده می شود که MIC باکتری های MRSA نسبت به وانکومايسين بالا رفته است اما در فرانسه یک مورد استافیلوکوک حساس به متی سیلین از بیمار مبتلا به کنژکتیویت که قبلاً وانکومايسين نیز دریافت ننموده و MIC بالایی را نسبت به وانکومايسين نشان می داد، مشاهده شده است (۱۵) .

مقایسه نتایج MIC حاصل از دو بیمارستان مورد مطالعه نشان می دهد که نه تنها در بخش سوختگی

15. Alghaity AA. Nasal carriage and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and non-hospital personnel in Abha, Saudi Arabia. *Trans Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 504-7.

16. Alborzi A, Prevalance and pattern of antibiotic sensitivity of methicillin – sensitive and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Shiraz. *Iran J Med Sci* 2000; 125: 1-8.

17. Bierbaum, G. Presence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 691-96.

18. Bobin-Dubreus S. Clinical isolated of vancomycin hertointermediate *Staphylococcus aureus* susceptible to methicillin and in vitro selection of a vancomycin-resistant derivative. *Antimicrob Agents Chemoter* 2001; 45: 349-52.

4. Schwalbe R S. Emergence of vancomycin resistance in coagulase negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316: 927-31.

5. McCormick MH. Vancomycin a new antibiotic: chemical and biological properties. *Antibiotics Annual* 1956; 64: 601-11.

6. National Committee for Clinical Laboretory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. 1997.

7. Hiramatus K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemoter* 1997; 40: 135-36.

8. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States. *Morb Mortal Weekly Rep* 1997; 46: 765- 66.

بیوتیک می باشد. در نتیجه توصیه می شود جهت جلوگیری از افزایش مقاومت در باکتری ها در درمان بیماران، به نتیجه آنتی بیوگرام ارسال شده از آزمایشگاه ها توجه بیشتری صورت پذیرد.

منابع

1. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998; 104: 7-10.

۲. اصطهباناتی گ. بررسی بالینی و اپیدمیولوژیک استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین جدا شده از کشت خون بخش مراقبت های ویژه نوزادان در ۱۰۰ مورد] پایان نامه]. مشهد: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۷۷.

3. Giacometti A. Mupirocin prophylaxi against methicillin – susceptible, methicillin – resistant, or vancomycin - intermediate *Staphylococcus epidermidis* vascular-graft infection. *Antimicrob Agents Chemoter* 2000; 44: 2842- 44.

large Italian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 36: 866-69.

13. Hamilton – Miller, J M. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*: a real and present danger. *Infect* 2002; 30: 118- 24.

۱۴. شاهنده ز. بررسی خارج نمودن پلاسمیدهای عامل مقاومت از استافیلوکوک های مقاوم به آنتی بیوتیک با استفاده از حرارت ۴۳/۵ درجه سانتی گراد] پایان نامه کارشناسی ارشد]. مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۷۹.

Archive of SID

Thailand. J Clin Microbiol 2001; 39: 591-95.

12. Marches A. Hetrogeneous vancomycin resistance in methicillin resistant Staphylococcus aureus strains isolated in a

9. Ploy M. First clinical isolate of vancomycin intermediates Staphylococcus aureus in a French hospital. Lancet 1998; 351: 1212-16.

10. Kim MN. Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus in Korea. J Clin Microbiol 2000; 38: 3879-81.

11. Trakulsomboon S. First report of methicillin – resistant Staphylococcus aureus with reduced susceptibility vancomycin in