Archive of SID

مقاله پژوهشی

تعیین میزان اثر آنتی‌بیوتیک فسفومایسین بر روی ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین

نیما حسینی جزنی*[1]، یعقوب شریفی[2]، حامد فرزانه[3]، مینو زردشتی[4]

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۸/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس کوکسی گرم مثبت و عامل ایجاد طیف وسیعی از عفونت‌ها است. مقاومت به متی‌سیلین در این باکتری معمولاً با مقاومت به شمار متعددی از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه است و شیوع بالای این ایزوله‌ها می‌تواند شکست‌های درمانی را موجب گردد. فسفومایسین ازجمله آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده بیوسنتز پپتیدوگلی کان است که در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد کاربرد دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر فسفومایسین بر روی جدایه‌های بالینی مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس است.

روش کار: ۴۳ ایزوله بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با روش‌های استاندارد جمع‌آوری و شناسایی شدند. حساسیت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با استفاده از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک موردبررسی قرار گرفت. مقادیر حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده فسفومایسین با رقت‌های متوالی از آنتی‌بیوتیک در محیط کشت مایع در دامنه غلظت حدفاصل ۰/۲۵ - ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد. استافیلوکوکوس اورئوس ATCC ۲۵۹۲۳ به‌عنوان سویه مرجع مورداستفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۶/۳ درصد جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نسبت به تمامی غلظت‌های موردمطالعه حساس و ۱۱/۶ درصد مقاوم بودند. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه ۵۱/۰۵ ± ۵۷/۱۶ میکروگرم در سی‌سی و میانگین حداقل غلظت کشنده ۴۹/۷۲ ±۷۴/۷۰ تعیین شد. با در نظر گرفتن تعاریف استاندارد، مجموعاً ۴۴،۲درصد جدایه‌ها مقاوم و ۵۵،۸درصد حساس در نظر گرفته شدند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به مقاومت بالای جدایه‌های تحت بررسی در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مشابه، لزوم بررسی دقیق حساسیت آنتی‌بیوتیکی، برای ارائه الگوی درمانی مناسب ضروری به نظر می‌رسد و احتیاط در کاربرد فسفومایسین به‌تنهایی و نیز استفاده توأم از این آنتی‌بیوتیک در کنار سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر براستافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین را خاطرنشان می‌سازد.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، فسفومایسین، حداقل غلظت مهار کننده رشد، حداقل غلظت کشنده

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره دهم، ص ۸۸۰-۸۷٤، دی ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: بخش باکتری‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، جاده نازلو، ارومیه، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۴۲۳۴

Email: n_jazani@yahoo.com

مقدمه

جنس استافیلوکوکوس شامل باکتری‌های کروی و گرم مثبت هستند که به شکل دسته‌های منظم شبیه به خوشه انگور آرایش می‌یابند. جایگاه طبیعی گونه‌های استافیلوکوکوس بر روی پوست و غشای مخاطی انسان و نیز به‌طور رایج در محیط پیرامون است. در این جنس ۳۵ گونه شناسایی شده است که از این میان سه گونه اورئوس، اپیدرمیدیس و ساپروفیتیکوس ازنظر اهمیت بالینی در درجه بالاتری قرار دارند. استافیلوکوکوس ارئوس به علت دارا بودن عوامل متعدد ازجمله توکسین‌ها و فاکتورهای خارج سلولی، توانایی بیماری‌زایی بالایی داشته و مسئول ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها به شکل عفونت و مسمومیت غذایی تا باکتریمی منتشر شونده در تمام اعضا می‌باشد.

[1] دانشیار میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[2] استادیار میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[3] دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[4] کارشناس آزمایشگاه میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

www.SID.ir

Archive of SID

این باکتری پاتوژن عمده‌ای برای انسان قلمداد می‌شود چراکه توانایی قابل‌توجهی در ایجاد مقاومت در برابر اکثر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی را از خود نشان داده است. ایزوله‌های برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه اغلب به انواع بیمارستانی تعلق داشته، می‌توانند منشأ عفونت‌های موردی یا اپیدمی‌های بیمارستانی شده و مشکلات درمانی و کنترلی متعددی را به وجود آورده و هزینه‌های گزافی را به بیمار و سیستم بهداشت و درمان تحمیل کنند، مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس یک شاخص مهم آزمایشگاهی و بالینی است، زیرا معمولاً با مقاومت به شمار متعددی از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه است. این سویه‌ها اغلب عفونت‌های بیمارستانی به وجود می‌آورند و شیوع بالای این ایزوله‌ها می‌تواند استفاده از شمار متعددی از آنتی‌بیوتیک‌ها را برای درمان عفونت‌های استافیلوککی محدود کرده و شکست‌های درمانی را موجب گردد (۲،۱). جهت درمان عفونت‌های باکتریایی به‌طورمعمول از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود. یکی از بهترین ساختارهای شناخته‌شده برای اعمال اثر سمیت انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها، پپتیدوگلی کان باکتری‌ها است، زیرا ساختاری است که در سلول‌های یوکاریوتی وجود ندارد (۴،۳). ساخت پپتیدوگلی کان در سه مرحله درون سیتوپلاسمی، داخل غشایی و دیواره‌ای توسط یک سری از آنزیم‌ها صورت می‌گیرد. در مرحله درون سیتوپلاسمی سنتز پپتیدوگلیکان توسط یک سری از آنزیم‌های مهم بنام Mur کاتالیز می‌شود. مهار Mur آنزیم‌ها یک هدف مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها است زیرا این آنزیم‌ها در سلول‌های جانوری من‌جمله سلول‌های بدن انسان مشاهده نمی‌شوند (۵). فسفومایسین ازجمله آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده بیوسنتز پپتیدوگلی کان است. این آنتی‌بیوتیک یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف می‌باشدکه توسط گونه‌های استرپتومایسس تولید می‌شود. فسفومایسین ساخت دیواره‌ی سلولی باکتری را به‌وسیله ی غیر فعال کردن آنزیم UDP-N-Acetyl glucosamine 3 enolypyrovyltransferase که همچنین MurA نامیده می‌شود مهار می‌کند. آنزیم MurA در واقع باعث الحاق فسفوانول پیرووات (PEP)به گروه ۳-هیدروکسیل از UDP-N-Acetyl glucosamineمی‌شود که نهایتاً باعث تولید یکی از زیر واحدهای پپتیدوگلی کان تحت عنوان استیل مورامیک اسید می‌شود (۶). کارایی فسفومایسین در کنترل عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در شرایط آزمایشگاهی باروش تعیین MIC نشان داده شده است. همچنین پاره‌ای از مطالعات نشان داده است که فسفومایسین می‌تواند دردرمان وکنترل عفونت‌های ناشی ازاستافیلوکوکوس های برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه مفید باشد ونیز ثابت شده است که کاربرد فسفومایسین در رژیم‌های درمانی ترکیبی در عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس کارایی آنتی‌بیوتیک‌های دیگر از قبیل لینزولید، ماکرولیدها، وانکومایسین وتئکوپلانین را افزایش می‌دهد (۷-۱۰). لذا هدف این مطالعه تعیین حداقل غلظت کشنده آنتی‌بیوتیک فسفومایسین و حداقل غلظت مهارکننده آن به‌عنوان آنتی‌بیوتیک آلترناتیو احتمالی، بر روی استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین (برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه) که از نمونه‌های بالینی ارسالی به مراکز آموزشی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه جمع‌آوری شده‌اند، می‌باشد.

مواد و روش کار

جداسازی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی وتعیین الگوی حساسیتی آن‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول دردرمان:

ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی ارسالی به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی بیمارستان‌های آموزشی-درمانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در فاصله زمانی تیرماه تا آذرماه ۱۳۹۰ جمع‌آوری شدند و اطلاعات نمونه‌ها برحسب نام بیمارستان، سرپایی یا بستری بودن بیمار، سن بیمار، جنسیت بیمار، بخش‌های بستری، نوع نمونه ارسالی و... یادداشت شد. هویت نهایی ایزوله‌ها بااستفاده از روش‌های استانداردشناسایی استافیلوکوکوس اورئوس تائید شد. حساسیت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با استفاده از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک در محیط کشت جامد مولر هینتون آگار (Pronadisa) طبق دستورالعمل کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه‌های بالینی European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guideline(http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) . ورد بررسی قرار گرفت (۱۱).

به‌منظور تعیین حساسیت ایزوله‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های توبرامایسین (۱۰mcg)، سیپروفلوکساسین (۵ mcg)، آمیکاسین (۳۰ mcg)، جنتامیسین (۱۰ mcg)، سفتی زوکسیم (۳۰ mcg)، آمپی سیلین (10mcg)، اریترومایسین (15mcg)، تیکوپلانین (30mcg)، پنی سیلین G(10 units)، ریفامپین (5mcg)، کلیندامایسین (2 mcg)، کلرامفنیکل (30mcg)، کوآموکسی کلاو (20/10mcg)، کوتری موکسازول (1.25/23.75mcg)، نیتروفورانتین (300mcg)، ایمی پنم (10 mcg)، تتراسیکلین (30mcg) و سفالوتین (30mcg) (Hi- media-Mumby, India) استفاده شد. به دنبال اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد به دست آمده در اطراف کلنی باکتری‌ها ومقایسه با جدول استاندارد، ایزوله

www.SID.ir

Archive of SID

تحت بررسی به صورت حساس، نیمه‌حساس و یا مقاوم گزارش و ثبت شد (۱۲). استافیلوکوکوس اورئوس ATCC ۲۵۹۲۳ به‌عنوان سویه رفرانس جهت آنتی بیوگرام نمونه‌ها مورداستفاده قرار گرفت. تست حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک‌های اگزاسیلین برای جدایه‌های باکتریایی:

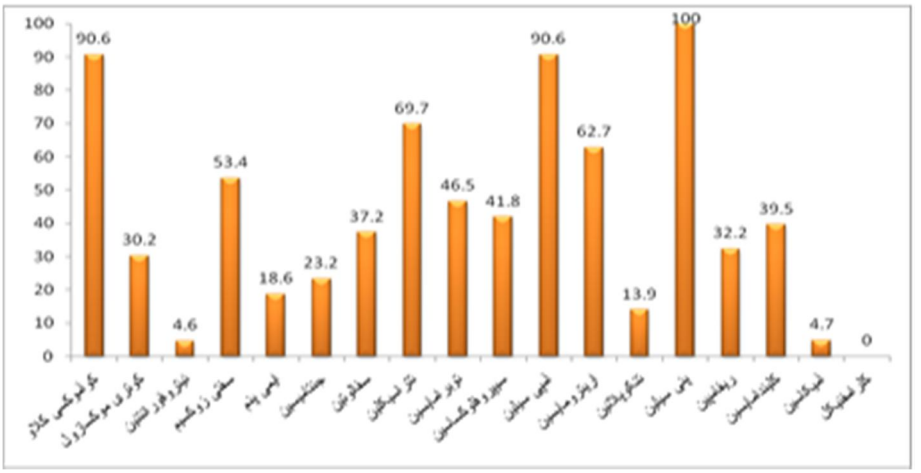
با توجه به استفاده از آنتی‌بیوتیک اگزاسیلین در تست فنوتیپی برای شناسایی استافیلوکوکوس های مقاوم به متی‌سیلین، دراین مطالعه حداقل غلظت بازدارنده اگزاسیلین برای تعیین مقاومت ایزوله‌ها به متی‌سیلین تعیین شد. به این منظور سوسپانسیونی ازکشت خالص باکتریایی حاوی 10^5-10^6 عددبا کتری در هر سی‌سی، مورد استفاده قرار گرفت. باکتری‌ها به صورت یک لایه یکنواخت در سطح پلیت حاوی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شدند. پس از انکوباسیون به مدت ۵-۱۵ دقیقه دردمای اطاق، نوارهای حاوی شیب غلظتی ۰/۰۱۶ تا ۲۵۶ میکروگرم اگزاسیلین (HiComb) (Himedia, India) در سطح محیط کشت قرارداده شدند، سپس محیط‌های کشت در دمای ۳۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۸-۲۴ ساعت انکوبه شدند. حداقل غلظت بازدارنده هرآنتی بیوتیک، براساس دستورالعمل شرکت سازنده وبا مشاهده هاله عدم رشد بیضی شکل قرائت گردید ومیزان مقاومت برای هر ایزوله یادداشت شد (۱۳ و ۱۱).

تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده فسفومایسین:

رقت‌های متوالی از آنتی‌بیوتیک فسفومایسین (Sigma-Aldrich) در محیط کشت مولرهینتون براث در ۸ لوله تهیه شد و هر یک از لوله‌ها با تعداد ۱/۵× 10^6 عددباکتری تلقیح شده ولوله‌ها در ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرم خانه گذاریشدند. دامنه غلظت آنتی‌بیوتیک برای تعیین حداقل غلت بازدارنده وکشنده در حدفاصل ۰/۲۵- ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر انتخاب شد. روز بعد لوله‌ها ازنظر کدورت مورد بررسی قرار گرفته و بالاترین رقتی که باعث مهار رشد باکتری‌ها شود (فقدان کدورت) بعنوان حداقل غلظت باز دارنده (MIC) آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته شد. هم چنین از لوله‌های فاقد کدورت پنج میکرو لیتر بر روی محیط TSB آگار کشت داده شد و حداقل رقتی که پس از انکوباسیون شبانه مانع تشکیل کلنی باکتری در محیط کشت جامد می‌شد، به‌عنوان حداقل رقت کشنده (MBC) در نظر گرفته شد. جهت حصول اطمینان از صحت نتایج، کلیه آزمایشات سه بار تکرار گردید (۱۴). بر طبق مطالعات قبلی در صورتی که حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک برای هرایزوله استافیلوکوکوس آ ورئوس کمتر یا مساوی با ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر باشد، ایزوله حساس به فسفومایسین ودر صورتی که بشتر از این مقدار باشد ایزوله مقاوم به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود (۱۵).

یافته‌ها

از ۱۰۰ ایزوله مطالعه شده،۴۳ ایزوله نسبت به اگزاسیلین (متی‌سیلین) مقاوم وسایر ایزوله‌ها حساس بودند. ایزوله‌های مقاوم به اگزاسیلین بیشتر از افرادبستری در بیمارستان (۸۱،۴درصد) در مقایسه با بیماران سرپایی (۱۸،۶درصد) به دست آمده بودند. مقاومت جدایه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به ۱۸ آنتی‌بیوتیک تحت بررسی در نمودار ۱ نشان داده شده است.



نمودار (۱): مقایسه میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در ۴۳ جدایه مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس.

www.SID.ir

Archive of SID

از ۴۳ ایزوله مقاوم به اگزاسیلین ۷ ایزوله (۱۶/۳درصد) نسبت به تمامی غلظت‌های موردمطالعه از فسفومایسین حساس و ۵ ایزوله (۱۱/۶درصد) مقاوم بودند. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس ۵۱/۰۵ ±۵۷/۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و میانگین حداقل غلظت کشنده ۴۹/۷۲ ± ۷۴/۷۰ تعیین شد. با در نظر گرفتن اینکه حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک برای هر ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس کمتر یا مساوی با ۳۲ میکروگرم در سی‌سی باشد، ایزوله حساس به فسفومایسین ودر صورتی که بیشتر از این مقدار باشد ایزوله مقاوم به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود. بر این اساس، در مجموع ۴۴/۲درصد ایزوله‌ها (۱۹ ایزوله) مقاوم به فسفومایسین و ۵۵/۸درصد (۲۴ ایزوله) حساس در نظر گرفته شدند.

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات قبلی تأثیر قابل توجه فسفومایسین را بر روی کوکسی‌های گرم مثبت ازقبیل استافیلوکوکوس‌های حساس به متی‌سیلین، استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به سفالوسپورین و پنی‌سیلین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و گونه‌های انتروکوکوس حتی سوش‌های مقاوم به وانکومایسین آن رانشان داده است (۱۶). از طرفی این آنتی‌بیوتیک از راه‌های مختلف از قبیل خوراکی و تزریقی قابل تجویز بوده وعلاوه بر تأثیر ضد باکتریایی آن، اثرات ایمنومدیولاتوری بر روی عملکرد نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها با مهار تولید سیتوکاین‌های پیش برنده التهاب از خود نشان می‌دهد. این آنتی‌بیوتیک پس از تجویز، به خوبی به بافت‌های مختلف بدن نفوذ کرده و در درمان انواع مختلفی از عفونت‌های موضعی وسیستمیک کاربرد دارد؛ بنابراین با توجه به خواص مناسب آنتی باکتریال وفارماکولوژیک فسفومایسین وبا توجه به مقاومت بالای ایزوله‌های استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس، این مطالعه طراحی شد. در سال ۲۰۰۹ Schintler و همکاران خاطر نشان کردندکه فسفومایسین داخل وریدی دردرمان عفونت‌های شدید بافتهای نرم کارا بوده وبه شدت در برابر استافیلوکوکوس مقاوم به درمان مؤثر می‌باشد. در این مطالعه محققین کارایی فسفومایسین را درنفوذ به استخوان در بیماران دیابتی که ازعفونت های شدید پا رنج می‌بردند، بررسی کردند. به این منظور ازتکنیک میکرودیالیز جهت تعیین غلظت فسفومایسین در استخوان در نه بیمار مبتلا به استئومیلیت ناشی از عفونت باکتریایی استفاده شد. پس از تزریق یک دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از فسفومایسین غلظت ماکزیمم آنتی‌بیوتیک در بافت ومدت زمانی که غلظت دارو بیش از حداقل غلظت مهارکننده رشدبرای باکتری مورد نظر باقی می‌ماند، محاسبه شد. نتایج به دست آمده نشان دادکه فسفومایسین یک آنتی‌بیوتیک مؤثر برای درمان عفونت ناشی از استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک درافراد دیابتیک است (۱۴).

مطالعه دیگری درسال ۲۰۱۲ توسط Miró وهمکاران بر روی سه بیمار مبتلا به آندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که هر سه بیمار به‌طور موفق با تجویز دوز های بالای داخل وریدی داپتومایسین (۱۰mg/Kg در روز) در همراهی با فسفومایسین (دو گرم هر شش ساعت) به مدت شش هفته درمان شدند. همین ترکیب در شرایط برون تنی بر روی هفت ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین، پنج ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و دو ایزوله با مقاومت متوسط به گلیکوپپتیدها آزمایش شد ونشان داده شدکه در برابر ۱۱ ایزوله (۷۹درصد) فعالیت سینرژیتیک دارد. هم چنین این ترکیب بر روی هشت ایزوله (۵۷درصد) از اثرات باکتری کشی برخوردار بود. البته محققین پیشنهاد کردندکه این داروی ترکیبی ازنظر بالینی در موارد بیشتر وبهتر ارزیابی گردد (۱۵).

درمطالعه حاضر حداقل غلظت کشنده ومهار کننده رشد آنتی‌بیوتیک فسفومایسین بر روی ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس ارئوس در دامنه ۰/۲۵- ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد، بنابراین با توجه به شرایط آزمایش تعیین حداقل غلظت کشنده ومهار کننده رشد آنتی‌بیوتیک فسفومایسین در مورد ۲۷،۹درصد از ایزوله‌ها قابل انجام نبود که از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌باشد.

نتایج به دست آمده از مطالعه پیش روی نشان داد که از ۴۳ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین تنها ۵۵/۸درصد نسبت به فسفومایسین حساس بودند ومقاومت به آنتی‌بیوتیک در غلظت‌های تحت بررسی در حدود ۴۴/۲درصد مشاهده شد. هم‌چنین ۱۱،۶درصد ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی حساس بودند وبنابراین برای ایزوله‌های کاملاً مقاوم یا کاملاً حساس امکان تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده وجود نداشت. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه‌های استافیلوکوکوس ارئوس ۵۱/۰۵±۵۷/۱۶ میکروگرم در سی‌سی و میانگین حداقل غلظت کشنده ۴۹/۷۲ ± ۷۴/۷۰ میکرو گرم در سی‌سی تعیین شد که درمقایسه با مطالعات مشابه بالاتر است. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ بر روی ۴۰ ایزوله اشرشیا کلی جدا سازی شده از نمونه‌های ادراری در شهرستان ارومیه انجام شد، نشان داده شدکه ۱۲،۵درصد از ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی در

www.SID.ir

Archive of SID

دامنه ۰،۲۵- ۱۲۸ میلی‌گرم در لیترحساس بوده وتنها ۲،۵درصد ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی از آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. حداقل غلظت بازدارنده فسفومایسین در این مطالعه برای ایزوله‌های اشرشیا کلی ۳۵،۵±۲۵،۷ میکرو گرم در سی‌سی تعیین شد که با در نظر گرفتن این که در صورتی که حداقل غلظت بازدارنده فسفومایسین برای اشرشیا ۲۵۶ میکروگرم در سی‌سی باشد ایزوله حساس به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود، بنابراین میزان مقاومت در ایزوله‌ها در مقایسه با مطالعه حاضر به‌طور قابل ملاحظه ای‌ای کمتر می‌باشد. البته نتایج به دست آمده توسط سایر محققین نیز حساسیت بیشتر ایزوله‌های اشرشیا کلی به فسفومایسین را در مقایسه با سایر ایزوله‌های باکتریایی نشان داده است (۱۵) هم چنین در سال ۲۰۱۱ Shittu وهمکاران و در همین سال Ching-Lan Lu و همکاران با مطالعه بر روی به ترتیب بر روی ۶۸ ایزوله (۵۷ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس حساس به متی‌سیلین و ۱۱ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین) و ۱۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین حساسیت تمامی آن‌ها نسبت به فسفومایسین رانشان دادند؛ بنابراین با توجه به مقاومت بالاتر ایزوله‌های تحت بررسی در مطالعه ما در مقایسه با مطالعات مشابه لزوم احتیاط در کاربرد این آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی ونیز طراحی مطالعاتی را برای بررسی نقش استفاده توأم از این آنتی‌بیوتیک در کنار سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر براستافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین راخاطر نشان می‌سازد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله ازمعاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به دلیل تأمین هزینه‌های لازم برای انجام این طرح تحقیقاتی که نتایج آن مستخرج از یک پایان نامه دوره پزشکی عمومی می‌باشد، تشکروقدردانی می‌شود.

References:

1. Xia J, Gao J, Kokudo N, Hasegawa K, Tang W. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus antibiotic resistance and virulence., Biosci Trends 2013; 7(3):113-21.
2. Shaffer RK. The challenge of antibiotic-resistant Staphylococcus: lessons from hospital nurseries in the mid-20th century. Yale J Biol Med 2013; 86(2):261-70.
3. Barbosa MD, Yang G, Fang J, Kurilla MG, Pompliano DL. Development of a whole-cell assay for peptidoglycan biosynthesis inhibitors.Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(4):943-6.
4. Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial Peptidoglycan. Glycobiology 2001; 11(3): 25R-36R.
5. El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. Mol Microbiol 2003; 47(1):1-12.
6. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). Ann N Y Acad Sci 1974; 235: 364–86.
7. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR, Ko WC, Chuang YCIn vitro efficacy of fosfomycin-containing regimens against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in biofilms. J Antimicrob Chemother 2012;67(4):944-50.
8. HosseiniJazani N, Garebaghi N, Sabernia N. Epidemiology of vancomycin and oxacilin resistant S.aureus clinical isolates in Urmia. Urmia Med J 2013; 24 (9):665-72. (Persian)
9. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott'sdiagnostic microbiology. 12th ed. New York: Mosby company, St. Louis; 2007.
10. Hiramatsua K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, OguriT, Tenover FC. Methicillin-resistantStaphylococcus aureus clinical strain with reducedvancomycinsusceptibility. J Antimicrob Chem 1997; 40: 135–6.
11. HosseiniJazani N, hadizadeh O, Farzaneh H, Moloudizargari M. Synergistic antibacterial effects of β-Chloro-L-alanine and phosphomycin

www.SID.ir

Archive of SID

bacterial foot infection. J Antimicrob Chemother 2009;64(3):574-8.

15. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(8):4511-5.
16. Shittu AO, Lin J. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of Staphylococcus aureus in KwaZulu-Natal province, South Africa. BMC Infect Dis 2006; 28(6):125-9.

on urinary tract isolates of E. coli. Biol J Micro 2013; 1 (4):1-6. (persian)

12. Lu CL, Liu CY, Huang UT, Liao CH, Teng LJ, Turnidge JD, et al. Antimicrobial Susceptibilities of Commonly Encountered Bacterial Isolates to Fosfomycin Determined by Agar Dilution and Disk Diffusion Methods, Antimicrobial Agen Chem 2011;55(9): 4295–301.
13. MichalopoulosSA,Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Inter J Infect Dis 2011; 15(11): e732–e739.
14. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with

www.SID.ir

Archive of SID

The Journal of Urmia University of Medical Sciences, Vol. 25(10), December 2014

Original Article

DETERMINATION OF THE EFFICACY OF PHOSPHOMYCIN ON CLINICAL ISOLATES OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

NimaHosseini Jazani[1], Yaeghob Sharifi[2], Hamed Farzaneh[3], Minoo Zartoshti[4]*

Received: 27 Aug, 2014; Accepted: 30 Oct , 2014

Abstract

***Background & Aims*:** *Staphylococcus aureus* is a Gram-positive coccus that can cause a range of infections. Methicillin resistance in these bacteria is often in companion with resistance to multiple antibiotics. High prevalence of these isolates can cause treatment failure. Phosphomycin is a Peptidoglycan biosynthesis inhibitor that is used in treating of infections caused by multi-drug resistant bacteria .The aim of this study was the investigation of the effect of phosphomycin on clinical isolates of methicillin-resistant *S.aureus*.

***Materials & Methods*:** This study was conducted on 43 clinical isolates of methicillin-resistant *S.aureus* that were collected and identified using standard methods. Susceptibility of isolates to different antibiotics was tested by disk diffusion method. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of phosphomycin serial dilutions of antibiotic were prepared in broth medium in concentrations ranging between 0.25-128 mg/L after that isolates were inoculated to each tube. S. aureus ATCC 25923 was used as reference strain.

***Results*:** Among the strains, 16.3% were sensitive to all investigated concentrations and 11.6%were resistant. The average amounts of minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations for the other isolates were 57.16±51.05 and 74.70±49.72 µ/ml, respectively. Regarding the standard definitions, a total of 44.2% of isolates were resistant and 55.8% were sensitive to phosphomycin.

***Conclusion*:** Due to the higher resistance of isolates tested in this study, compared with others, it seems that there is a need for exact evaluation of susceptibility tests and being cautious in using of phosphomycin alone, as well as designing another studies in order to evaluate the use of the combination of phosphomycin with other antibiotics against methicillin-resistant S. aureus.

***Keywords*:** *S.aureus,* Phosphomycin, Minimum inhibitory concentration, Minimum bactericidal concentration

Address: Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran, **Tel**: +989143464234

Email: n_jazani@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014: 25(10): 880 ISSN: 1027-3727

[1] *Associate Professor, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*

[2] *Assistant Professor, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[3] *Medical Student*, *Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[4] *Microbiology Lab Technician, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

www.SID.ir