

تایپینگ سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از یک دام داری در تهران فاتح رحیمی*

۱- دکتری تخصصی باکتری شناسی، استادیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

*نشانی برای مکاتبه: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، بخش میکروبیولوژی، f.rahimi@sci.ui.ac.ir
دریافت مقاله: شهریور نود و سه پذیرش برای چاپ: ابان نود و سه

چکیده

سابقه و هدف: استافیلوکوکوس اورئوس فلور طبیعی انسان، پرندگان و سایر حیوانات است که از مهمترین عوامل رایج ایجاد عفونت های بیمارستانی محسوب می شود. این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و همچنین تایپینگ سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جدا شده از یک دام داری در تهران به انجام رسیده است. روش کار: ۹۷ جدایه مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس بر روی محیط *HiCrome Aureus agar* واجد اگزاسیلین جدا شدند و با استفاده از آزمون های بیوشیمیایی تا حد گونه شناسایی گردیدند. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها نسبت به ۱۱ آنتی بیوتیک به روش دیسک دیفیوژن و همچنین حداقل غلظت مهار کننده از رشد سویه ها نسبت به اگزاسیلین و ونکومایسین به روش *broth microdilution* با استفاده از توصیه های *CLSI* تعیین گردید. جهت تایپینگ سویه ها از *SCCmec* تایپینگ و پروفاژ تایپینگ با استفاده از *Multiplex-PCR* استفاده گردید.

یافته ها: تمامی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین نسبت به آنتی بیوتیک های اریترومایسین، پنی سیلین، توبرامایسین و سیپروفلوکساسین مقاومت نشان دادند. هشتاد درصد سویه ها واجد $MIC \geq 256 \mu g/ml$ بودند. در میان سویه ها ۴ پروفاژ تایپ *SGF*، *SGFa*، *SGFb* و ۲ الگوی پروفاژی مشاهده گردید. صد درصد سویه ها تنها واجد *SCCmec* تایپ III بودند. نتیجه گیری: شیوع *SCCmec* تایپ III و مقاومت آنتی بیوتیکی سطح بالا در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس با منشأ دامی نشان دهنده ماهیت بیمارستانی این سویه ها است. نتایج این مطالعه نشان دهنده نقش بسیار مهم نمونه های دامی به عنوان مخازن استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین است.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، متی سیلین، تایپینگ، تهران، دام

مقدمه

پنی سیلین آنزیم های ضروری هستند که ترانس پپتیداسیون اتصال های متقاطع لایه پپتیدوگلیکان را در دیواره سلولی کاتالیز می کنند و هدف های آنتی بیوتیک متی سیلین در جدایه های حساس استافیلوکوکوس اورئوس به شمار می آیند. مهار این واکنش با متی سیلین منجر به جلوگیری و ممانعت از بیوسنتز دیواره سلولی، تحریک مرگ میکروارگانیسم از طریق القاء پاسخ خودکشی می شود (۴، ۵).

مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس ابتدا در اروپا در دهه ۱۹۶۰، اندکی پس از معرفی متی سیلین کشف شد. امروزه، جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در بیمارستان های بیشتر کشورها وجود دارند و اغلب نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاوم می باشند. عفونت های بالینی بیشتر در بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان، درمانگاه ها و سایر مراکز درمانی مزمن معمول می باشند؛ با این وجود جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین به عنوان بیماری زا های اکتسابی از جامعه نیز بسیار حائز اهمیت می باشند. معمولاً

استافیلوکوکوس اورئوس هم اکنون به عنوان مهمترین عامل ایجاد ذات الریه بیمارستانی و عفونت های زخم و همچنین دومین عامل ایجاد عفونت های خونی بیمارستانی پس از استافیلوکوکوس های کوگولاز منفی شناخته می شود. عفونت ها و شیوع در سراسر جهان در مراکز درمانی و در میان بیماران سرپایی به علاوه آن مواردی که از بیمارستان ها گزارش می شوند، بسیار معمول است. عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین به ویژه در بخش مراقبت های ویژه بسیار برجسته و مشخص است (۱-۳).

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس تاکنون توانایی و استعداد قابل توجهی را برای تطابق با فشارهای آنتی بیوتیکی نشان داده است. جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، قادر به رشد در حضور متیل پنی سیلین ها و مشتقات آن از قبیل متی سیلین، اگزاسیلین و نافی سیلین هستند. مقاومت به متی سیلین ناشی از بدست آوردن و بیان یک پروتئین اتصال به پنی سیلین تغییر یافته، (PBP2a (PBP2') است که میل ترکیبی پایینی نسبت به آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام دارد. پروتئین های اتصال به

وکلیندامایسین (۲ میکروگرم) جهت انجام این بررسی انتخاب شدند. تمامی آنتی بیوتیک ها از شرکت BBL (Sparks, MD, USA) تهیه شده بود.

پس از انتخاب و غربال سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد آنتی بیوتیک های اگزاسیلین و ونکومایسین به روش Broth Microdilution assay بر اساس استانداردهای CLSI تعیین گردید (۱۷).

جهت استخراج DNA از روش Boiling استفاده شد (۱۸) و ۱۰ میکرولیتر از سوپرناتانت به عنوان الگو جهت انجام آزمون های مولکولی استفاده شد. برای شناسایی ژن *mecA* در میان جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین شناسایی آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و همچنین دستورالعمل ارائه شده توسط McClure و همکاران (۱۹) استفاده شد.

از دو روش SCCmec تایپینگ و همچنین پروفاز تایپینگ جهت تایپینگ و دسته بندی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین استفاده شد. جهت انجام SCCmec تایپینگ از آزمون Multiplex-PCR و با استفاده از پرایمرها و دستورالعملی که پیشتر مورد استفاده قرار گرفته بود، استفاده گردید (۲). همچنین جهت شناسایی پروفاز تایپ های مختلف نیز آزمون Multiplex-PCR بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده شد (۳).

یافته ها

در مجموع در طی ۴ مرتبه نمونه گیری از یک دام داری در طی ۱ سال، ۹۷ جدایه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین جدا گردید. تمامی جدایه ها به رغم استفاده از محیط رنگی اختصاصی، با استفاده از آزمون های استاندارد بیوشیمیایی نیز بررسی شدند. مقاومت نسبت به تمامی آنتی بیوتیک ها بالا بود (نمودار ۱)، به این ترتیب که تمامی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین نسبت به آنتی بیوتیک های اریترومایسین، پنی سیلین، توبرامایسین و سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. همچنین مقاومت سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک های آمیکاسین (۹۶ درصد)، کانامایسین (۹۶ درصد)، کلیندامایسین (۹۶ درصد)، تتراسایکلین (۹۵ درصد)، تری متوپریم/سولفامتوکسازول (۷۲ درصد) و جنتامایسین (۷۰ درصد) بود.

بیشتر جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین حساس به گلیکوپپتیدهای نظیر ونکومایسین و تیکوپلانیلین می باشند؛ با این وجود مقاومت نسبت به این عوامل نیز در حال افزایش است، برخی از عفونت های استافیلوکوکی می توانند غیرقابل درمان باشند (۲، ۳، ۶).

در بسیاری از مطالعات ماکیان و دام های اهلی به عنوان مخازن *استافیلوکوکوس اورئوس* معرفی شده اند. تاکنون توانسته اند این باکتری را از شیر، پنیر، گوشت ماکیان، غذاهای آماده به طبخ و همچنین غذاهایی خام جدا نمایند. همچنین طی تحقیقات متعدد سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین را در نمونه های ماکیان، گاو و خوک شناسایی کرده اند (۱۴-۷).

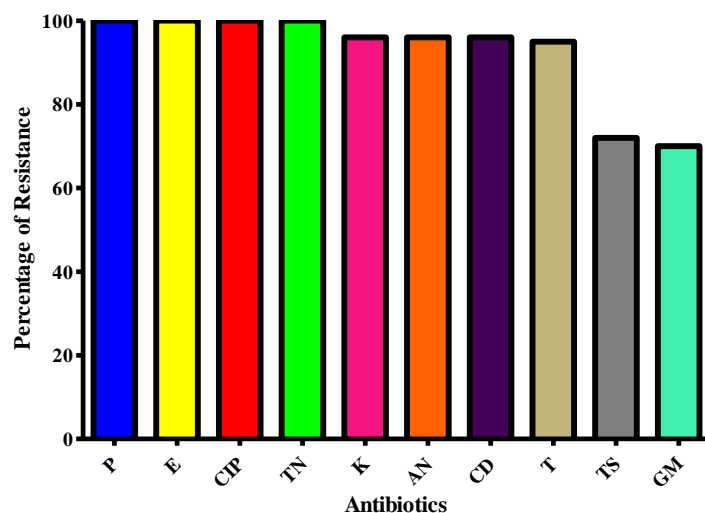
این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و همچنین تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین جدا شده از یک دام داری در تهران به انجام رسیده است.

روش کار

جهت انجام این مطالعه، ۴ مرتبه نمونه گیری از یک دام داری در حومه شهر تهران در طی سال های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ انجام گرفت. نمونه های جمع آوری شده شامل مدفوع دام ها بود. نمونه ها با رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه منتقل شده و در کمتر از ۳ ساعت بررسی شدند.

تمامی نمونه ها با استفاده از سرم فیزیولوژی رقیق شده و با استفاده از سیستم فیلتراسیون (Millipore, Usa) و همچنین فیلترهایی با قطر منافذ ۰/۴۵ میکرون فیلتر شدند. پس از این مرحله، فیلترها بر روی محیط HiCrome Aureus agar (Himedia, India) واجد ۱ میکروگرم در میلی لیتر آنتی بیوتیک اگزاسیلین قرار گرفتند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. پس از این مدت کلنی های مشکوک به *استافیلوکوکوس اورئوس* با استفاده از آزمون ها معمول بیوشیمیایی تا حد گونه شناسایی شدند (۱۵).

جهت تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از نمونه های دامی، از آزمون دیسک دیفیوژن بر اساس استانداردهای Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) استفاده شد (۱۶). بر این اساس ۱۱ آنتی بیوتیک آمیکاسین (۱۵ میکروگرم)، اریترومایسین (۱۵ میکروگرم)، پنی سیلین G (۱۰ واحد)، اگزاسیلین (۱ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، تری متوپریم/سولفامتوکسازول (۲۵ میکروگرم)، توبرامایسین (۱۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، کانامایسین (۱۵ میکروگرم)



نمودار ۱- مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

تمامی ۱۰ آنتی بیوتیک مورد استفاده مقاومت نشان دادند. همچنین ۱۶ سویه نسبت به ۹ آنتی بیوتیک، ۱۳ سویه نسبت به ۸ آنتی بیوتیک و ۵ سویه نیز نسبت به ۷ آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند (جدول ۱).

در مجموع ۷ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میان ۹۷ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مشاهده گردید و سویه ها واجد مقاومت به حداقل ۶ آنتی بیوتیک بودند. الگوی شماره ۱ به عنوان الگوی غالب در این مطالعه مشخص گردید و ۶۱ درصد سویه ها نسبت به

جدول ۱. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

الگو	آنتی بیوتیک ها										فراوانی (%)
	P	CD	TN	T	K	AK	E	CIP	TS	GM	
۱	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	۵۹ (۶۱٪)
۲	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	۱۳ (۱۴٪)
۳	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	۷ (۷٪)
۴	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	۵ (۵٪)
۵	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	۵ (۵٪)
۶	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	۴ (۴٪)
۷	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	۴ (۴٪)
	۹۷	۹۳	۹۷	۹۲	۹۳	۹۳	۹۷	۹۷	۷۰	۶۸	

شیوع جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در فرآورده‌های غذایی تهیه شده از گوشت بوقلمون و مرغ ۳۷/۲ درصد گزارش شده است (۷).

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین سویه ST398 در میان ماکیان و گاوهای شیری منتشر شده است. همچنین مطالعات بیشتر نشان دهنده شیوع بالای این سویه در میان دام داران و همچنین افرادی است که با آنها در ارتباط بوده‌اند (۸، ۲۸، ۲۹). با وجود اینکه استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان مهمترین عامل ایجاد ماستیت در گاوهای شیری شناخته می‌شود، اما استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین سویه ST398 نیز باعث ابتلای دام‌ها به ماستیت در کشورهای آلمان (۱۳، ۲۱)، سوئیس (۹) و بلژیک (۱۴) شده است. در کشورهای اروپایی مانند هلند که از پایین‌ترین میزان شیوع سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در جهان برخوردار هستند نیز در حدود ۲۰ درصد از عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در جامعه ناشی از سویه‌های دامی بوده است (۳۰). در سال ۲۰۰۹ مشخص گردید که ۳۰ درصد از این سویه‌ها، ST398 بودند (۳۱). افراد آلوده به سویه ST398، از طریق تماس مستقیم با دام‌ها یا انسان‌های آلوده، تماس با مواد غذایی و همچنین تهیه غذا می‌توانند باعث انتقال و گسترش این سویه‌ها در جامعه باشند (۳۲).

مطالعات نشان داده‌اند در صورتی که دام‌ها آلوده به سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در ناحیه بینی، پوست و یا حتی در رکتوم با این ارگانیسم کلنی شده باشند در طی فرآیند ذبح باعث آلودگی گوشت و فرآورده‌های آنها می‌شوند. در آلمان در سال ۲۰۰۹ نشان داده شد که ۱۱/۹ درصد از مجموع ۲۲۰۰ نمونه گوشت حاصل از بوقلمون، گاو و مرغ آلوده به سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین بودند (۳۳). محققان اعتقاد دارند که در افراد سالم خطر پایداری برای ابتلا عفونت‌های ناشی از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از طریق گوشت آلوده وجود دارد. اما باید به این نکته توجه داشت که نقص سیستم ایمنی می‌تواند خطر ابتلا را افزایش دهد (۳۴)، زیرا نقص سیستم ایمنی یکی از عوامل مستعد کننده کلنی‌زاسیون استافیلوکوکوس اورئوس به شمار می‌رود (۳۲).

در این مطالعه ۴ پروفاز تایپ SGB، SGF، SGFa و SGFb شناسایی شدند. در ایران تاکنون مطالعات مختلفی در زمینه بررسی پروفاز تایپ‌های مختلف در موارد بالینی، ماکیان و فاضلاب به انجام رسیده است (۲، ۳، ۱۲، ۲۶، ۳۵). در تمامی این مطالعات پروفاز تایپ SGF و ساب‌تایپ‌های SGFa و SGFb به عنوان تایپ‌های غالب در کشور معرفی گردیدند. در این مطالعه تنوع پروفاز تایپ‌های کمتری در مقایسه با سویه‌های بالینی و فاضلابی مشاهده گردید که می‌تواند نشان دهنده انتشار کلونال کمتر در نمونه‌های دامی در ایران باشد.

جهت تعیین تایپ سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از روش SCCmec تایپینگ استفاده شد که تمامی سویه‌های مورد بررسی تنها متعلق به تایپ III بودند. در سایر مطالعات انجام گرفته در ایران تنوعی از نظر نوع تایپ سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین گزارش شده است (۲، ۲۴، ۲۵). تایپ III، شاخص سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با منشأ بیمارستانی است و بنابراین شیوع بالای این تایپ در میان سویه‌های با منشأ دامی نشان دهنده منشأ بالینی و بیمارستانی این سویه‌ها است. بنابراین انتشار این سویه‌های با مقاومت بالا

نتایج حاصل از آزمون تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد اگزا سیلین در این مطالعه نشان داد که ۲۸ سویه (۲۹ درصد) استافیلوکوکوس اورئوس از مقاومت بالایی ($MIC \geq 512 \mu g/ml$) نسبت به اگزا سیلین برخوردار بودند و ۴۹ سویه (۵۱ درصد) نیز نسبت به غلظت ۲۵۶ میکروگرم/میلی‌لیتر اگزا سیلین مقاومت نشان دادند. همچنین ۷ سویه (۷ درصد) نسبت به غلظت ۶۴ میکروگرم/میلی‌لیتر، ۹ سویه (۹ درصد) نسبت به غلظت ۳۲ میکروگرم/میلی‌لیتر و ۴ سویه (۴ درصد) نیز نسبت به غلظت ۱۶ میکروگرم/میلی‌لیتر مقاوم بودند.

تمامی ۹۷ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین واجد ژن *mecA* بودند. بر این اساس نتایج حاصل از آزمون SCCmec تایپینگ این سویه‌ها نشان داد که SCCmec تایپ III تنها تایپ شناسایی شده در این مطالعه بود و هیچکدام از سویه‌ها واجد تایپ‌های دیگر نبودند. بنابراین SCCmec تایپ III که شاخص اصلی سویه‌های بیمارستانی است، تایپ غالب در میان دام‌ها بود.

در میان ۹۷ سویه مورد مطالعه تنها ۴ پروفاز تایپ SGB (۱۱ درصد)، SGF (۱۰۰ درصد)، SGFa (۱۰۰ درصد) و SGFb (۱۰۰ درصد) شناسایی گردید. همچنین تمامی سویه‌ها واجد حداقل ۳ پروفاز تایپ بودند. در این مطالعه موفق به جداسازی پروفاز تایپ‌های SGA، SGD و SGL در میان جدایه‌ها نشدیم. بر این اساس جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین تنها واجد ۲ الگوی پروفازی بودند. الگوی شماره ۱ (متشکل از ۴ پروفاز تایپ) تنها در ۱۱ درصد سویه‌ها مشاهده گردید و الگوی شماره ۲ (متشکل از ۳ پروفاز تایپ) در ۸۹ درصد سویه‌ها شناسایی گردید و به عنوان الگوی غالب در این مطالعه معرفی گردید.

بحث

در این مطالعه موفق به جداسازی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از یک دام داری در حومه تهران شدیم. در مورد شیوع سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در موارد بالینی در ایران گزارشات متعددی در اختیار است (۱-۳، ۱۸، ۲۷-۲۴) که نشان دهنده شیوع بالای سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین در جامعه شهری ایران است. اما با توجه به اینکه آمار دقیقی از شیوع سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در دام‌داری‌ها در اختیار نیست، بنابراین نمی‌توان مقایسه‌ای را در این زمینه ارائه نمود. اما رحیمی و همکاران در سال ۱۳۹۲ موفق به جداسازی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از دو مرغ داری در اطراف کرج شدند (۱۲). در هلند در سال ۲۰۰۴ سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از خوک‌ها جدا شد و در سال ۲۰۰۵ مشخص گردید این سویه‌ها به انسان‌ها نیز منتقل شده‌اند. در سال ۲۰۱۳ نیز در مطالعه‌ای بر روی دام پزشکان در هلند، سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با منشأ خوک‌ها جداسازی گردیدند (۲۰). سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از گاو‌ها در سوئیس (۹)، آلمان (۱۳، ۲۱) و بلژیک (۱۴) نیز به عنوان عامل اصلی ایجاد ماستیت جدا شده‌اند که همگی متعلق به کلون ST398 بوده‌اند. در میان ماکیان نیز سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین از آلمان در سال ۲۰۱۰ جداسازی شده‌اند (۱۰). در بلژیک، شیوع جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در ماکیان ۱۱ درصد گزارش شده است (۱۱). همچنین شیوع بسیار پایینی از جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نیز در ژاپن و کره جنوبی از ماکیان گزارش گردید (۲۲، ۲۳). در سال ۲۰۱۱ در آلمان، میزان

همچنین حیواناتی که در صنایع غذایی مطرح هستند به عنوان مخازن طبیعی این گونه مقاومت‌ها درخور توجه هستند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده نقش بسیار مهم نمونه‌های دامی به عنوان مخازن *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین است. شیوع SCCmec تایپ III و مقاومت آنتی‌بیوتیکی سطح بالا در میان سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* با منشأ دامی نشان دهنده ماهیت بیمارستانی این سویه‌ها است، بنابراین باید نسبت به نظارت دقیق بر سیستم بهداشتی و غذایی توجه شایانی مبذول داشت.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه اصفهان به انجام رسیده است.

از طریق گوشت و سایر محصولات دامی می‌تواند یک تهدید جدی برای سلامت جامعه باشد.

در مطالعه‌ای در هلند ارتباط میان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و شیوع سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین در گاوها نشان داده شده است (۸). نتایج آن مطالعه نشان داد که گله‌های گاو که در معرض آنتی‌بیوتیک‌های مختلف قرار داشتند نسبت به سایر گاوها، بیشتر مستعد ابتلا به عفونت‌های ناشی از سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین بودند؛ اما به دلایلی اینکه آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با یکدیگر مورد استفاده قرار گرفته بودند نمی‌توان نقش اصلی هر آنتی‌بیوتیک را در این زمینه مشخص نمود.

کاملاً واضح است که استفاده بی‌رویه و بدون نظارت آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان و یا کنترل عفونت در انسان و یا به عنوان فاکتورهای رشد در غذای حیوانات یکی از دلایل شیوع باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است.

REFERENCES

- 1- Javidnia S, Talebi M, Saifi M, Katouli M, Rastegar Lari A, Pourshafie MR. Clonal dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients and the hospital environment. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(9):e691-5.
- 2- Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital and community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. *Journal of Medical Microbiology*. 2014;In Press.
- 3- Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. *Archives of Virology*. 2012;157(9):1807-11.
- 4- Turlej A, Hryniewicz W, Empel J. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) classification and typing methods: an overview. *Pol J Microbiol*. 2011;60(2):95-103.
- 5- Deurenberg R, Vink C, Kalenic S, Friedrich A, Bruggeman C, Stobberingh E. The molecular evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007;13(3):222-235.
- 6- Pantůček R, Doškař J, Růžičková V, Kašpárek P, Oráčová E, Kvardová V, et al. Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. *Archives of Virology*. 2004;149(9):1689-703.
- 7- Feßler AT, Kadlec K, Hassel M, Hauschild T, Eidam C, Ehrlich R, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from food and food products of poultry origin in Germany. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77(20):7151-7.

- 8- Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, Van Duijkeren E, Heederik D. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. PloS one. 2010;5(6):e10990.
- 9- Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. Euro Surveill. 2010;15(6):pii: 19542.
- 10- Nemati M, Hermans K, Lipinska U, Denis O, Deplano A, Struelens M, *et al.* Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST398. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52(10):3817-9.
- 11- Persoons D, Van Hoorebeke S, Hermans K, Butaye P, De Kruif A, Haesebrouck F, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry. Emerging Infectious Diseases. 2009;15(3):452.
- 12- Rahimi F, Karimi S .Antibiotic resistance pattern and prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from chicken husbandries in Tehran. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2013;62:17-22.
- 13- Spohr M, Rau J, Friedrich A, Klittich G, Fetsch A, Guerra B, *et al.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in three dairy herds in southwest Germany. Zoonoses and Public Health. 2011;58(4):252-61.
- 14- Vanderhaeghen W, Cerpentier T, Adriaensen C, Vicca J, Hermans K, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. Veterinary Microbiology. 2010;144(1):166-71.
- 15- Kateete DP, Kimani CN, Katabazi FA, Okeng A, Okee MS, Nanteza A, *et al.* Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2010;9(1):23.
- 16- Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2006.
- 17- Clinical and Laboratory Standard Institute C. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A7. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2006.
- 18- Rahimi F, Bouzari M, Maleki Z, Rahimi F. Antibiotic susceptibility pattern among *Staphylococcus* spp. with emphasis on detection of *mecA* gene in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. 2009;4(3):143-50.

- 19- McClure J-A, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W, *et al.* Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Pantone-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology.* 2006;44(3):1141-4.
- 20- Verkade E, van Bentem B, Kluytmans-van den Bergh M, van Cleef B, van Rijen M, Bosch T, *et al.* Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in livestock veterinarians: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;57(2):e11-e7.
- 21- Feßler A, Scott C, Kadlec K, Ehricht R, Monecke S, Schwarz S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;65(4):619-25.
- 22- Lee JH. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cattle and chicken, and analyses of their *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes. *Veterinary Microbiology.* 2006;114(1):155-9.
- 23- Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, *et al.* Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science.* 2005;67(1):107-10.
- 24- Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi MH, *et al.* Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in Tehran, Iran. *Microbial Drug Resistance.* 2008;14(3):217-20.
- 25- Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S, Ziyaeyan M, Alborzi A, Japoni S, *et al.* Characterization of SCC*mec* types and antibacterial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Iran. *Japanese Journal of Infectious Diseases.* 2011;64(1):28-33.
- 26- Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie M. Prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary care hospital in Tehran, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology.* 2013;6(1):80-5.
- 27- Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Antibiotic resistance pattern of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates in Tehran, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology.* 2013;6(2):144-9.
- 28- Mulders M, Haenen A, Geenen P, Vesseur P, Poldervaart E, Bosch T, *et al.* Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in the Netherlands. *Epidemiology and Infection.* 2010;138(05):743-55.
- 29- Van Rijen MML, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(2):261-3.

- 30- Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, De Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, *et al.* Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(12):1834.
- 31- Wulf M, Sørnum M, Van Nes A, Skov R, Melchers W, Klaassen C, *et al.* Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14(1):29-34.
- 32- Waters AE, Contente-Cuomo T, Buchhagen J, Liu CM, Watson L, Pearce K, *et al.* Multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in US meat and poultry. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(10):1227-30.
- 33- De Boer E, Zwartkruis-Nahuis J, Wit B, Huijsdens X, De Neeling A, Bosch T, *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *International Journal of Food Microbiology*. 2009;134(1):52-6.
- 34- Finch R. Current challenges in antimicrobial resistance and healthcare-associated infections: role and organization of ARHAI. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(suppl 1):i3-i10.
- 35- Rahimi F, Bouzari M. Isolation and biochemical fingerprinting of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from sewage and hospital in Tehran, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015;In Press.