Archive of SID

جداسازی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین مولد بیوفیلم از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در اصفهان

فاتح رحیمی

1- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبشناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

***نشانی برای مکاتبه:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، بخش میکروبشناسی، f.rahimi@sci.ui.ac.ir

دریافت مقاله: اردیبهشت نود و هفت پذیرش برای چاپ: تیر نود و هفت

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهمترین عوامل ایجاد طیف وسیعی از عفونتها از زخمهای ساده تا عفونتهای پیچیده ادراری در بیمارستان و جامعه محسوب می شود. در طی دهه های گذشته، مقاومت سویه های استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به کلاسهای مختلف آنتی بیوتیکی مانند متی سیلین افزایش پیدا کرده که همین امر درمان آنها را با مشکل مواجه ساخته است. این مطالعه با هدف جداسازی و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین مولد بیوفیلم از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در شهر اصفهان در طی سالهای 1394-1396 به انجام رسیده است.*

روش کار: *در طی 2 سال در مجموع تعداد 729 نمونه ادرار از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در یک بیمارستان مرجع در شهر اصفهان جمع آوری شدند. تمامی سویه ها با استفاده از آزمون PCR و پرایمر اختصاصی شناسایی شدند و توانایی تولید بیوفیلم در میان این سویه ها با استفاده از روشها کیفی کنگورد آگار و کمی میکروتیتر پلیت مورد سنجش قرار گرفت. مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های حساس و مقاوم به متی سیلین مولد بیوفیلم نسبت به 15 آنتی بیوتیک تعیین گردید.*

یافته ها: *در مجموع تعداد 294 سویه استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از آزمون PCR مورد شناسایی قرار گرفت که 50/7 درصد سویه ها مولد اسلایم بودند که از این تعداد 102 سویه به عنوان سویه های مولد بیوفیلم انتخاب شدند. در میان سویه های مولد بیوفیلم، 56/9 درصد سویه ها نسبت به سفوکسی تین مقاوم بودند و بالاترین میزان مقاومت را نسبت به آنتی بیوتیکهای پنی سیلین، اریترومایسین و سیپروفلوکساسین نشان دادند. به استثناء کلرامفنیکل، اختلاف معنی داری میان سویه های مقاوم و حساس به متی سیلین از نظر مقاومت به کلاسهای مختلف آنتی بیوتیکی مشاهده گردید. علاوه بر این، تمامی سویه ها نسبت به لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساسیت نشان دادند.*

نتیجه گیری: *حضور و دوام سویه های مولد بیوفیلم بسیار مقاوم به درمان در میان بیماران در بیمارستان مورد بررسی، نشان دهنده انتقال و انتشار گسترده این سویه ها در این بیمارستان است.*

کلمات کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، متی سیلین، بیوفیلم، عفونت ادراری، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس از جمله عوامل باکتریایی شناخته شده جهت ایجاد عفونتهای اکتسابی از بیمارستان و جامعه به شمار می رود. به دلیل طیف بالای عوامل حدت و بیماریزایی در این باکتری، این عفونتها بسیار متنوع بوده و می توانند از عفونتهای ساده پوستی تا پنومونی و عفونتهای پیچیده ادراری متغیر باشند(1). در کنار قدرت بیماری زایی شدید، این باکتری از استعداد بالایی جهت کسب عوامل ژنتیکی متحرک برخوردار است و همین امر این باکتری را به یک عامل بیماریزای مقاوم به طیف وسیعی از عوامل ضدمیکروبی مبدل نموده است که منجر به شکست راهکارهای درمانی مختلف می شود(2). متی سیلین یک آنتی بیوتیک نیمه سنتیتک است که نخستین بار در سال 1960 جهت درمان عفونتهای ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به پنی سیلین مورد استفاده قرار گرفت و نخستین سویه مقاوم به متی سیلین در سال 1961 معرفی گردید. از آن پس شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان (HA-MRSA) در سراسر جهان شدت گرفت. این سویه ها از مقاومت بالایی نسبت به عوامل

www.SID.ir

Archive of SID

دمیکروبی مختلف برخوردار بودند، اما نخستین سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه (CA-MRSA) در سال 1999 شناسایی گردید که واجد حساسیت نسبت به طیف وسیعی از عوامل ضدمیکروبی به استثناء پنی سیلین بود (3, 4). این عوامل همچنین، به عنوان عوامل اصلی ایجاد عفونت ادراری و تشکیل بیوفیلم به ویژه در بیماران واجد سوندهای ادراری شناخته می شوند(1).

باکتریها معمولا به صورت یک ماتریکس باکتریایی در طبیعت وجود دارند که به شکل غیرقابل برگشت به سطوح چسبیده اند که به آن بیوفیلم اطلاق می شود. بیوفیلمها در خاک، آب و بدن انسان یافت می شوند. بیوفیلمها بر روی ابزارهای پزشکی مانند سوندهای ادراری نیز یافت می شوند که باکتریها را نسبت به درمان با آنتی بیوتیک و همچنین در مقابل پاسخهای سیستم ایمنی میزبان مقاومتر می سازند که ریشه کن کردن آنها را با مشکل مواجه می کند (1, 5, 6).

باکتریهای موجود در بیوفیلم با میزان رشد کمتر و رفتارهای منظم چند سلولی، متفاوت از باکتریهای منفرد عمل می کنند. پلی ساکاریدهای خارج سلولی جزء مهمی از بیوفیلمها را تشکیل می دهند که می توانند باکتری ها را در مقابل ترکیبات خطرناکی مانند عوامل اکسیدکننده و آنتی بیوتیکها، محافظت کنند(6). برای تشکیل بیوفیلم، باکتری ابتدا باید به یک سطح متصل شود که این اتصال قابل برگشت است اما تولید پلیمرهای خارج سلولی منجر به یک اتصال غیرقابل برگشت می شود. هنگامی که اتصال محکم برقرار شد، باکتری ها تکثیر پیدا می کنند تا بیوفیلم کامل و بالغ را تشکیل دهند. سپس باکتریهای منفرد متحرک از بیوفیلم به سمت محل جدیدی حرکت می کنند تا بیوفیلم جدیدی را ایجاد کنند (5, 7).توانایی زنده ماندن باکتریهای بیماریزای موجود در بیوفیلم در حضور غلظتهای بالای آنتی بیوتیک، مقاومت شدید نامیده می شود و یکی از بارزترین خصیصه های بیوفیلم است که باعث شکست در درمان و عود عفونت می شود(8). مقاومت به آنتی بیوتیکها در باکتریها ممکن است به طرق مختلفی از قبیل مهار میانکنش آنتی بیوتیک و هدف، تغییر محل اتصال آنتی بیوتیک و پمپ آنتی بیوتیک به خارج از سلول صورت گیرد(9). باکتریهای قرار گرفته در بیوفیلم می توانند تا حدودی در مقابل غلظتهای بالای آنتی بیوتیکهای باکتری کُش نیز مقاومت کنند حتی اگر در حالت پلانکتونیک (منفرد) نسبت به آن آنتی بیوتیک کاملا حساس باشند(5, 10). مقاومت شدید بیوفیلم، یک پدیده چندعاملی است که بسته به کلاس آنتی بیوتیک استفاده شده، شامل سازوکارهای مختلفی از قبیل انتشار ناقص آنتی بیوتیک، بی تفاوتی دارو، بیان سازوکارهای ژنتیکی مختص بیوفیلم و حضور سلولهای مقاوم است (8). این مطالعه با هدف جداسازی و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین مولد بیوفیلم از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در شهر اصفهان در طی سالهای 1394-1396 به انجام رسیده است.

روش کار

در طی سالهای 1394 لغایت 1396، تعداد 729 نمونه ادرار از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به یک بیمارستان مرجع در شهر اصفهان جمع آوری و بررسی شد. تمامی نمونه ها پس از انتقال به آزمایشگاه بر روی محیط اختصاصی HiCrome Aureus Agar (Himedia, Mumbai, India) کشت داده شدند و کلنی های حاصل با استفاده از پرایمرهای اختصاصی nuc و آزمون PCR بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران شناسایی شدند(4).

به منظور استخراج DNA از کلنی ها بر روی محیط اختصاصی HiCrome Aureus Agar از روش جوشاندن استفاده گردید(11). بر این اساس، یک کلنی از باکتری در 200 میکرولیتر آب مقطر استریل حل و همگن شد و به مدت 20 دقیقه در دستگاه Thermoblock (Biometra, Germany) قرار گرفت. پس از آن به مدت 15 دقیقه در g × 13000 سانتریفیوژ گردید و از سوپرناتانت به عنوان الگوی DNA در تمامی آزمونهای PCR استفاده گردید.

جهت شناسایی و تأیید سویه های استافیلوکوکوس اورئوس که بر روی محیط اختصاصی رشد کرده بودند از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن nuc بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده گردید(4).جهت بررسی تولید بیوفیلم به روش کیفی از آزمون کنگو رد آگار استفاده گردید(1). بر این اساس، پس از کشت سویه های استافیلوکوکوس اورئوس بر روی محیط کنگو رد آگار و انکوباسیون به مدت 48 ساعت در دمای 37 درجه سانتیگراد، کلنی های مشکی به عنوان سویه های مولد بیوفیلم و اسلایم

www.SID.ir

Archive of SID

روش کار

در طی سالهای 1394 لغایت 1396، تعداد 729 نمونه ادرار از بیماران مبتلا به عفونت ادراری مراجعه کننده به یک بیمارستان مرجع در شهر اصفهان جمع آوری و بررسی شد. تمامی نمونه ها پس از انتقال به آزمایشگاه بر روی محیط اختصاصی HiCrome Aureus Agar (Himedia, Mumbai, India) کشت داده شدند و کلنی های حاصل با استفاده از پرایمرهای اختصاصی *nuc* و آزمون PCR بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران شناسایی شدند(4).

به منظور استخراج DNA از کلنی ها بر روی محیط اختصاصی HiCrome Aureus Agar از روش جوشاندن استفاده گردید(11). بر این اساس، یک کلنی از باکتری در 200 میکرولیتر آب مقطر استریل حل و همگن شد و به مدت 20 دقیقه در دستگاه Thermoblock (Biometra, Germany) قرار گرفت. پس از آن به مدت 15 دقیقه در g × 13000 سانتریفیوژ گردید و از سوپرناتانت به عنوان الگوی DNA در تمامی آزمونهای PCR استفاده گردید.

جهت شناسایی و تأیید سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* که بر روی محیط اختصاصی رشد کرده بودند از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن *nuc* بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده گردید(4).

جهت بررسی تولید بیوفیلم به روش کیفی از آزمون کنگو رد آگار استفاده گردید(1). بر این اساس، پس از کشت سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* بر روی محیط کنگو رد آگار و انکوباسیون به مدت 48 ساعت در دمای 37 درجه سانتیگراد، کلنی

های مشکی به عنوان سویه های مولد بیوفیلم و اسلایم مثبت در نظر گرفته شدند. همچنین، کلنی های قرمز روشن به عنوان سویه های اسلایم منفی و کلنیهای قرمز تیره به عنوان سویه های اسلایم کاذب (مشکوک) شناسایی گردیدند.

جهت تعیین تولید بیوفیلم به روش کمی در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* اسلایم مثبت و اسلایم کاذب (بررسی شده به روش کیفی) از آزمون میکروتیتر پلیت استفاده بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران گردید(1). بررسی نتایج در دستگاه ELISA Reader (Stat Fax-2100) و طول موج 570 نانومتر انجام گرفت. بر این اساس نتایج به این شکل تفسیر شدند: $OD570 \geq 1$ (بیوفیلم قوی)، $OD570 \leq ODc$ (بیوفیلم منفی)، $OD570 < 0.2$ (بیوفیلم ضعیف) و $0.2 < OD570 < 1$ (بیوفیلم متوسط).

جهت تعیین مقاومت به متی سیلین در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مولد بیوفیلم (به روش کمی) از آنتی بیوتیک سفوکسی تین (30 میکروگرم) بر اساس دستورالعملهای Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) استفاده گردید (12). پس از تعیین سویه های مقاوم و حساس به متی سیلین، مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های مولد بیوفیلم نسبت به آنتی بیوتیکهای (Rosco, Neo Sensitab, Denmark) جنتامایسین (10 میکروگرم)، کلیندامایسین (2 میکروگرم)، کینوپریستین-دالفوپریستین (15 میکروگرم)، ریفامپین (5 میکروگرم)، کاناماسین (15 میکروگرم)، اریترومایسین (15 میکروگرم)، پنی سیلین (5 میکروگرم)، کلرامفنیکل (30 میکروگرم)، تتراسایکلین (30 میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (5 میکروگرم)، لینزولاید (30 میکروگرم)، آمیکاسین (15 میکروگرم)، تری متوپریم-سولفامتوکسازول (25 میکروگرم)، توبرامایسین (10 میکروگرم) و نیتروفورانتوئین (300 میکروگرم) با استفاده از روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل CLSI مشخص شد(12).

در این مطالعه جهت انجام تجزیه و تحلیل آماری آزمون Fisher's exact و برنامه GraphPad Prism 5.0 مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه 294 سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* از نمونه های ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری در طی 2 سال جداسازی گردید. تمامی سویه ها با استفاده از پرایمرهای اختصاصی *nuc* شناسایی و تأیید شدند. از این تعداد، 173 (59 درصد) سویه از خانم ها و 121 (41 درصد) سویه نیز از آقایان جدا گردیدند(جدول 1). بر این اساس مشخص گردید که بیشترین تعداد سویه ها از بیماران مرد و زن در بازه سنی بیشتر از 60 سال جدا شده است (38/4 درصد).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 1- فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس در میان بیماران در بازه های سنی مختلف

گروه سنی	جنس		تعداد
	خانم ها	آقایان	
1>	9 (5/2 درصد)	3 (2/5 درصد)	12 (4/1 درصد)
10-1	5 (2/9 درصد)	2 (1/6 درصد)	7 (2/4 درصد)
20-11	7 (4 درصد)	4 (3/3 درصد)	11 (3/7 درصد)
30-21	10 (5/8 درصد)	7 (5/7 درصد)	17 (5/8 درصد)
40-31	19 (11 درصد)	8 (6/6 درصد)	27 (9/2 درصد)
50-41	24 (13/9 درصد)	20 (16/6 درصد)	44 (15 درصد)
60-51	31 (17/9 درصد)	32 (26/4 درصد)	63 (21/4 درصد)
60<	68 (39/3 درصد)	45 (37/2 درصد)	113 (38/4 درصد)
تعداد	173 (59 درصد	121 (41 درصد)	294

نتایج حاصل از بررسی کیفی تولید بیوفیلم در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد که در مجموع، 85 سویه (28/9 درصد) قادر به تشکیل کلنی های مشکی رنگ بودند و به عنوان سویه های اسلایم مثبت شناسایی شدند. همچنین، 64 سویه (21/8 درصد) نیز واجد کلنی های قرمز تیره بودند (اسلایم کاذب) و 145 سویه (49/3 درصد) نیز فاقد توانایی تشکیل اسلایم و واجد کلنیهای قرمز روشن بودند.

به دنبال بررسی توانایی تشکیل بیوفیلم به روش کمی میکروتیتر پلیت در میان 149 سویه استافیلوکوکوس اورئوس اسلایم مثبت و اسلایم کاذب مشخص گردید که 68 سویه (45/6 درصد) توانایی تشکیل بیوفیلم قوی داشتند ($OD570 \geq 1$) و 47 سویه (31/5 درصد) نیز بیوفیلم منفی بودند ($OD570 \leq ODc$). همچنین، 34 سویه (22/8 درصد) نیز به عنوان سویه های مولد بیوفیلم متوسط شناسایی شدند ($0.2<OD570<1$) و هیچکدام از سویه ها قادر به تشکیل بیوفیلم ضعیف نبودند.

از مجموع 102 سویه استافیلوکوکوس اورئوس مولد بیوفیلم (بیوفیلم قوی و متوسط) 58 سویه (56/9 درصد) نسبت به سفوکسی تین مقاومت نشان دادند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در این مطالعه انتخاب شدند. همچنین، 44 سویه (43/1 درصد) نیز به عنوان سویه های حساس به متی سیلین تعیین گردیدند. بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مولد بیوفیلم متعلق به پنی سیلین بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مولد بیوفیلم متعلق به پنی سیلین بود و 96 درصد سویه ها نسبت به این آنتی بیوتیک مقاوم بودند. علاوه بر این، بیش از 60 درصد سویه ها نیز نسبت به اریترومایسین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، توبرامایسین و تتراسایکلین مقاومت نشان دادند. در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای پنی سیلین، اریترومایسین و سیپروفلوکساسین مشاهده شد که بیش از 90 درصد سویه ها نسبت به آنها مقاوم بودند. همچنین، مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای نیتروفورانتوئین و کلرامفنیکل نیز کمتر از سایر آنتی بیوتیکها بود و تمامی سویه ها در این مطالعه نسبت به آنتی بیوتیکهای لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساسیت نشان دادند. در مقابل، در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین، 91 درصد سویه ها نسبت به پنی سیلین مقاوم بودند و پس از آن مقاومت نسبت به اریترومایسین، تتراسایکلین، سیپروفلوکساسین و تری متوپریم-سولفامتوکسازول (بیشتر از 30 درصد) از سایر آنتی بیوتیکها بالاتر بود. در مورد تمامی آنتی بیوتیکها به استثناء کلرامفنیکل، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین اختلاف معناداری از نظر مقاومت در میان سویه های مقاوم و حساس به متی سیلین مشاهده گردید(جدول 2).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 2- مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین نسبت به 15 آنتی بیوتیک

آنتی بیوتیک	سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس*		تعداد	*P* value
	مقاوم به متی سیلین	حساس به متی سیلین		
آمیکاسین	47 (81 درصد)	10 (23 درصد)	57 (56 درصد)	**< 0.0001**
اریترومایسین	54 (93 درصد)	16 (36 درصد)	70 (69 درصد)	**< 0.0001**
کاناماسین	48 (83 درصد)	11 (25 درصد)	59 (58 درصد)	**< 0.0001**
تتراسایکلین	47 (81 درصد)	14 (32 درصد)	61 (60 درصد)	**< 0.0001**
کلیندامایسین	49 (84 درصد)	13 (30 درصد)	62 (61 درصد)	**< 0.0001**
لینزولاید	0	0	0	-
توبرامایسین	50 (86 درصد)	12 (27 درصد)	62 (61 درصد)	**< 0.0001**
سیپروفلوکساسین	53 (91 درصد)	13 (30 درصد)	66 (65 درصد)	**< 0.0001**
پنی سیلین	58 (100 درصد)	40 (91 درصد)	98 (96 درصد)	**0.0032**
کلرامفنیکل	3 (5 درصد)	0	3 (3 درصد)	0.0594
کینوپریستین-دالفوپریستین	0	0	0	-
جنتامایسین	40 (69 درصد)	6 (14 درصد)	46 (45 درصد)	**< 0.0001**
ریفامپین	42 (72 درصد)	8 (18 درصد)	50 (49 درصد)	**< 0.0001**
تری متوپریم-سولفامتوکسازول	43 (74 درصد)	13 (30 درصد)	56 (55 درصد)	**< 0.0001**
نیتروفورانتوئین	9 (16 درصد)	0	9 (9 درصد)	**< 0.0001**

بحث

استافیلوکوکوس اورئوس از جمله باکتریهای مهم عامل ایجاد عفونتهای ادراری در جامعه محسوب می شود. این باکتری واجد طیف وسیعی از عوامل بیماریزایی و حدت است که توسط عوامل ژنتیکی متحرک مختلفی از جمله پلاسمیدها، باکتریوفاژها، جزایر بیماریزایی و اینتگرونها رمزگذاری می شوند که همین امر استافیلوکوکوس اورئوس را مبدل به یکی از خطرناکترین و مهمترین عوامل بیماریزای عفونی در جهان نموده است (4, 13). تولید بیوفیلم از مهمترین عوامل بیماریزایی در باکتریهای مختلف از جمله استافیلوکوکوس اورئوس به شمار می رود. استافیلوکوکوس اورئوس قادر به اتصال به طیف وسیعی از ماتریکسهای مختلف و آغاز کلنیزاسیون سطوح بافتهای میزبان از جمله اپیتلیوم دستگاه ادراری می باشد (1). در صورت عدم درمان صحیح، عفونتهای ادراری مبدل به عفونتهای عود کننده و مکرر شده که در بسیاری از موارد منجر به شکست راهکاری درمانی می شود.

در مطالعه حاضر که در طی 2 سال بر روی نمونه های ادراری بیماران مبتلابه عفونت ادراری در شهر اصفهان انجام گرفته است، شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس در بازه سنی بزرگتر از 50 سال در خانمها و آقایان بیشتر از سایر سنین بود (59/8 درصد) بود که این امر را می توان ناشی از ضعیفتر بودن سیستم ایمنی در افراد در این بازه سنی، ابتلا به بیماریهای زمینه ای و یا احتمال بستری شدن بیشتر (در مقایسه با سایر بازه های سنی) در بیمارستان به دلایل مختلف دانست(1). با استفاده از روشهای کمی و کیفی بررسی تولید بیوفیلم در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس در این مطالعه مشخص گردید که در مجموع، 102 سویه (68/4 درصد) واجد توانایی تشکیل بیوفیلم قوی و متوسط بودند. علاوه بر این، 56/9 درصد از سویه های مولد بیوفیلم نیز نسبت به آنتی بیوتیک سفوکسی تین مقاومت نشان دادند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مولد بیوفیلم در این مطالعه مشخص گردیدند. این یافته ها به شکل معناداری($P <0/004$) کمتر از فراوانی سویه های مقاوم به متی سیلین مولد بیوفیلم (77 درصد) در مطالعه پیشین است که در سال 2016 در شهر تهران به انجام رسیده است(1). دلیل این امر را می توان ناشی از تفاوت در شهرها و بیمارستانهای مورد بررسی و همچنین نوع نمونه ها در 2 مطالعه دانست. در مطالعه پیشین، جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس تنها از نمونه های بیماران واجد سوند ادراری جداسازی شده بودند، در حالیکه در این مطالعه نمونه های ادراری مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. در مطالعه حاضر شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در مقایسه با سایر مطالعات انجام گرفته بر روی نمونه های مختلف در کشور متفاوت بود (1, 4, 11, 25-13). این

www.SID.ir

Archive of SID

تفاوت در فراوانی سویه های مقاوم به متی سیلین می تواند به دلیل نحوه انتخاب سویه ها، نوع نمونه ها، سرپایی یا بستری بودن بیماران، تفاوت در نوع بیمارستانها و سیاستهای کنترل عفونت متفاوت در بیمارستانها مختلف باشد. در مطالعه حاضر، از میان 294 سویه استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از نمونه های ادراری، در ابتدا سویه های مولد بیوفیلم مشخص شدند و سپس به بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها پرداخته شد.

در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین مولد بیوفیلم، بالاترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین مشاهده گردید که در مجموع 96 درصد سویه های مولد بیوفیلم نسبت به آن مقاومت نشان دادند. این یافته ها منطبق بر یافته های پیشین است که در مورد سویه های مقاوم به متی سیلین در تمامی مطالعات انجام گرفته 100 درصد سویه ها نسبت به این آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند(1, 4, 13, 25-20). علاوه بر این، در مطالعه حاضر هیچکدام از سویه ها نسبت به آنتی بیوتیکهای لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین مقاومت نشان ندادند. در سایر مطالعات نیز در کشور تاکنون مقاومتی نسبت به این آنتی بیوتیکها گزارش نشده است (1, 4, 26-13). با توجه به این یافته ها و یافته های پیشین، این آنتی بیوتیکها می توانند گزینه های مناسبی جهت درمان عفونتهای ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین باشند. همچنین، همانند سایر گزارشات در کشور (1, 4, 13, 20-25) آنتی بیوتیکهای اریترومایسین، سیپروفلوکساسین نمی توانند درمانهای انتخابی برای عفونتهای ناشی از سویه های مقاوم به متی سیلین باشند. مقاومت بالا نسبت به این آنتی بیوتیکها ناشی از استفاده فراوان از آنها در سیستم درمانی کشور است بنابراین شیوع بالای مقاومت چندان تعجب برانگیز نبود. اختلاف شیوع مقاومت در میان سویه های مولد بیوفیلم حساس و مقاوم به متی سیلین معنادار بود و سویه های حساس به متی سیلین از مقاومت بالایی نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده (به استثناء پنی سیلین) برخوردار نبودند. این نتایج تا حدودی کمتر از نتایج حاصل از مطالعه دیگری در سال 2013 در شهر تهران است که در آن مجموعه ای از نمونه ها شامل ادرار، زخم، خون، خلط، آبسه و ... مورد بررسی قرار گرفتند (21). یافته های این مطالعه نشان داد که در مورد سویه های مقاوم به متی سیلین آنتی بیوتیک نیتروفورانتوئین همچنان می تواند گزینه درمانی مناسبی به شمار رود.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع نسبتا بالای سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مولد بیوفیلم در نمونه های ادراری بیماران مبتلا به عفونت ادراری می باشد. در این میان سویه های مولد بیوفیلم مقاوم به متی سیلین از مقاومت آنتی بیوتیکی بالایی نیز نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیکها در این مطالعه برخوردار بودند. حضور و دوام این سویه های مولد بیوفیلم بسیار مقاوم به درمان در بیمارستان مورد بررسی، نشان دهنده انتقال و انتشار گسترده این سویه ها در میان بیماران در این بیمارستان است. این یافته ها مؤید نقش مهم تشکیل بیوفیلم و مقاومت آنتی بیوتیکی در ایجاد عفونت در بیماران می باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی و فنآوری دانشگاه اصفهان، شماره 920411، به انجام رسیده است.

www.SID.ir

Archive of SID

REFERENCES

1. Rahimi F, Katouli M, Karimi S. Biofilm production among methicillin resistant Staphylococcus aureus strains isolated from catheterized patients with urinary tract infection. Microbial Pathogenesis. 2016;98:69-76.
2. Petrelli D, Repetto A, D'Ercole S, Rombini S, Ripa S, Prenna M, et al. Analysis of meticillin-susceptible and meticillin-resistant biofilm-forming Staphylococcus aureus from catheter infections isolated in a large Italian hospital. Journal of Medical Microbiology. 2008;57(3):364-72.
3. Evans ME, Kralovic SM, Simbartl LA, Freyberg RW, Obrosky DS, Roselle GA, et al. Nationwide reduction of health care–associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in veterans affairs long-term care facilities. American Journal of Infection Control. 2014;42(1):60-2.
4. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus in Tehran, Iran. Journal of Medical Microbiology. 2014;63(Pt 6):796-804.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999;284(5418):1318-22.
6. O'Gara JP. ica and beyond: biofilm mechanisms and regulation in Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus. FEMS Microbiology Letters. 2007;270(2):179-88.
7. Gad GFM, El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella H, El-Baky RMA. Detection of icaA, icaD genes and biofilm production by Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis isolated from urinary tract catheterized patients. The Journal of Infection in Developing Countries. 2009;3(05):342-51.
8. Marr AK, Gooderham WJ, Hancock RE. Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. Current Opinion in Pharmacology. 2006;6(5):468-72.
9. Lebeaux D ,Ghigo J-M, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2014;78(3):510-43.
10. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The lancet. 2001;358(9276):135-8.
11. 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.
12. Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 25th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2015.
13. 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.

www.SID.ir

Archive of SID

14. Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi MH, et al. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in Tehran, Iran. Microbial Drug Resistance. 2008;14(3):217-20.
15. Goudarzi M, Goudarzi H, Figueiredo AMS, Udo EE, Fazeli M, Asadzadeh M, et al. Molecular characterization of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains isolated from intensive care units in Iran: ST22-SCCmec IV/t790 emerges as the major clone. PloS One. 2016;11(5):e0155529.
16. Havaei SA, Ghanbari F, Rastegari AA, Azimian A, Khademi F, Hosseini N, et al. Molecular typing of hospital-acquired Staphylococcus aureus isolated from Isfahan, Iran. International Scholarly Research Notices. 2014;2014:1-6.
17. Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S, Ziyaeyan M, Alborzi A, Japoni S, et al. Characterization of SCCmec types and antibacterial susceptibility patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in southern Iran. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2011;64(1):28-33.
18. 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.
19. Mohammadi S, Sekawi Z, Monjezi A, Maleki M-H, Soroush S, Sadeghifard N, et al. Emergence of SCCmec type III with variable antimicrobial resistance profiles and spa types among methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from healthcare-and community-acquired infections in the west of Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2014;25:152-8.
20. 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.
21. 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.
22. Rahimi F, Karimi S. Characteristics of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains isolated from poultry in Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2015;10(4):e30885.
23. Rahimi F, Karimi S. Isolation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains producing enterotoxins A, K and Q from chicken meat in Isfahan, Iran, 2014. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2016;11(4):e35601.
24. Rahimi F, Karimi S. Characteristics of virulence factors in methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from a referral hospital in tehran, iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2016;11(1):e33220.
25. Rahimi F, Shokoohizadeh L. Characterization of methicillin resistant Staphylococcus aureus strains among inpatients and outpatients in a referral hospital in Tehran, Iran Microbial Pathogenesis. 2016;97:89-93.
26. Havaei SA, Vidovic S, Tahmineh N, Mohammad K, Mohsen K, Starnino S, et al. Epidemic methicillin-susceptible Staphylococcus aureus lineages are the major cause of infections at an Iranian university hospital. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(11): 3990-3.

www.SID.ir