پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۹، شماره ۴۲، صفحات ۳۳۳ تا ۳۳۹، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

بررسی الگوی مقاومت دارویی سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس و آنترو کوکوس فسیوم در بیمارستانهای لبافی نژاد و شهید چمران طی سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۲

دکتر محمد مهدی فیض آبادی[۱]، دکتر سرور اسدی[۲]، سپیده خطیبی[۳]، دکتر گلاویژ اعتمادی[۴]، دکتر محمود پروین[۲]، دکتر مهوش اسکوئی [۵]

خلاصه

سابقه و هدف: *عفونت‌های بیمارستانی ناشی از آنتروکک‌ها در بیمارستانهای تهران شایع هستند. آنتروکوک‌ها در بین باکتریهای گرم مثبت مهمترین عامل عفونتهای دستگاه ادراری بوده و بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده‌اند. اهداف این تحقیق تعیین فراوانی گونه‌های مختلف آنتروکوک در دو بیمارستان تهران و نیز میزان مقاومت آنها نسبت به آنتی بیوتیکهای مورد استفاده بر علیه این دسته از باکتریها بوده است.*

مواد و روش‌ها: *در این تحقیق تعداد ۳۳۹ سویه آنتروکوک که از بیماران بستری و سرپایی در دو بیمارستان تهران (شهید لبافی‌نژاد و شهید چمران) جدا شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. کلیه سویه‌ها با استفاده از آزمایشات باکتریو لوژی و PCR شناسایی شده و الگوی مقاومت دارویی آنها با استفاده از روش کربی باثر نسبت به آنتی بیوتیکهای پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، سیپروفلوکساسین، نیروفورانتوبین، ایمی‌پنم، کلرامفنیکل، ونکو مایسین، تیکو پلانین، نوپرستین/ دالفوپرستین و لینه زولید تعیین گردید. همچنین از روش رقتی جهت تعیین MIC آنتی بیوتیکهای جنتامایسین، استرپتومایسین (در سویه‌های مقاوم به غلظت‌های بالا آمینوگلیکوزیدها) و آمپی سیلین (بر روی سویهای آنتروکوکوس فسیوم) استفاده شد.*

یافته‌ها: *از ۳۳۹ سویه آنتروکوکی، ۲۷۳ سویه (۷۷/۵٪) به گونه فکالیس و ٦٦ سویه (۲۲/۵٪) به گونه فسیوم تعلق داشت. سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس و آنتروکوکوس فسیوم به ترتیب در مقاوم بودن نسبت به آنتی‌بیوتیکهای، آمپی سیلین (۱۳٪ در برابر ۷۷٪)، پنی‌سیلین (١٤٪ در برابر ۹۵٪) سیپروفلوکساسین (۵۷٪ در برابر ۸۰٪)، نیتروفورانتوبین (۱۸٪ در برابر ٥٤٪)، ایمی‌پنم (۳٪ در برابر ۸۳٪) و کلرامفنیکل (۵٪ در برابر ۲۰٪) اختلاف چشمگیر داشتند. تمام سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس (۲۷۳سویه) به ونکومایسین و لینه زولید (Linezolid) حساس بوده ولی میزان مقاومت به ونکومایسین در میان سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم طی این تحقیق از ۵٪ به ۱۰/٦٪ افزایش یافته است. درحالی که این سویه‌ها به کینوپرستین/ دالفوپرستین (Quinoprestin/dalfoprestin) حساس باقی مانده‌اند. با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) فنوتیپ تمام سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومایسین از نوع vanA تعیین شد. تمامی این سویه‌ها به تیکوپلانین (Teicoplanin) مقاوم بودند. نتایج بدست آمده در هر مورد با اطلاعات مربوط به سویه‌های استاندارد مطابقت می‌نمود. میزان مقاومت نسبت به غلظت‌های بالای جنتامایسین (HLGR) در هر دوگونه فکالیس (٤٢/٤٪) و فسیوم (٦٠٪) در طی این بررسی، افزایش نشان می‌دهد.*

نتیجه گیری و توصیه‌ها: *با افزایش فراوانی سویه‌های HLGR اثر سینرژی جنتامایسین با گلیکوپپتیدها وبتالاکتام‌ها مهار گردیده و امر درمان با مشکل مواجه گردیده است. داروی لینه زولید (Linezolid) و کینوپریستین/ دالفوپرستین توانایی مقابله با سویه‌های انتروک فسیوم مقاوم به چند دارو و ازجمله سویه‌های مقاوم به گلیکوپپتیدها را در ایران داشته در حالی که مصرف تیکو پلانین در کشور با توجه به حضور ژن‌های کلاستر van A قابل تامل می‌باشد.*

واژگان کلیدی : ***آنتروکوکوس فکالیس، آنتروکوکوس فسیوم، سویه، الگوی مقاومت دارویی***

مقدمه

عفونت‌های بیمارستانی باعث طولانی شدن زمان بستری بیمار و در نتیجه افزایش قابل توجه هزینه‌های درمانی کشور می‌گردد(۱). گونه‌های آنتروکوک این نوع عفونتها در بسیاری از کشورها نگرانی‌هایی را ایجاد کرده است (۲،۳). علت این امر ناشی از توان رشد آنها بر روی انواعی از محیط‌های گوناگون، کلونیزاسیون در پوست و غشاهای موکوسی و مقاومت این باکتری به انواعی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد(٤). آنتروککها به عنوان سومین ارگانیسم عامل عفونت‌های مجاری ادراری در بیمارستانهای تهران شناخته شده‌اند (۵). اعضای این جنس بویژه آنتروکوکوس فسیوم به طور ذاتی نسبت به بتالاکتام‌ها، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند (٦).

گزارشات اولیه مربوط به پیدایش سویه‌های آنتروکوکوس فسیوم مقاوم به ونکومایسین در اروپا و آنتروکوکوس فکالیس در امریکا، هشداری جدی در خصوص بروز سویه‌های مقاوم به تمامی آنتی‌بیوتیکها به شمار می‌رفت. امروزه درمان عفونت ناشی از چنین آنتروکوک هایی نیاز به توجه و همکاری مشترک بین پزشک، میکروبیولوژیست، داروساز و سایر تخصص‌های کادر مراقبت بهداشتی دارد (٦).

مکانیسم‌های موثری برای اکتساب و انتقال ژن‌های مقاوم در تعدادی از این گونه‌ها و سایر گونه‌های باکتریایی وجود دارد. ژنهای کدکننده مقاوم به جنتامایسین قادرند از طریق پلاسمیدهای پاسخ دهنده به فرمون با فرکانس بالایی بین سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس جا به جا شده و وقوع این پدیده در مورد سویه‌های ایران از قبل به اثبات رسیده است(۸). هدف از این تحقیق بررسی نحوه توزیع گونه‌ها و تعیین میزان مقاومت دارویی سویه‌های آنتروکوک جدا شده از دو بیمارستان تهران بوده است. بخشهای ارولوژی، پیوند، RCU،ICU,CCU بیمارستانی در این تحقیق شرکت داشتند.

مواد و روش‌ها

سویه‌های مشکوک به آنتروکوک در طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۷۹ از بیمارستانهای مورد مطالعه جمع‌آوری و در آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاه‌الزهرا مورد مطالعه قرار گرفتند. این سویه‌ها، کوکسی‌های گرم مثبت با واکنش کاتالاز منفی بوده و در محیط بایل اسکولین ازیدآگار ایجاد کلنی‌های سیاه رنگ می‌نمودند. برای آزمایشات شناسایی و تعیین حساسیت دارویی، کلنی‌های خالص انتخاب شدند. این باکتریها به ترتیب از نمونه‌های؛ ادرار(۳۲٤ نمونه)، خون(٦ نمونه)، زخم (۳ نمونه) و سایر اندامها (٦ نمونه) جدا شده بودند. سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس ATCC-25923، سودوموناس آیروژینوزا ATCC-27853، آنتروکوکوس فکالیس ATCC-29212 و اشریشیا کلی ATCC 25922 به منظور کنترل کیفیت در آزمایشات حساسیت دارویی مورد استفاده قرار گرفتند. سویه آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین با فنوتیپ vanA، سویه آنتروکوک فکالیس مقاوم به غلظت‌های بالای جنتامایسین High Level Gentamicin Resistant (HLGR) و سویه رفرانس فکالیس A256 با فنوتیپ vanA تهیه و به عنوان کنترل‌های مثبت در تمام آزمایشات به کار برده شدند.

کلیه ایزوله‌ها در سطح جنس و گونه با استفاده از متدهای باکتریولوژی استاندارد شناسایی شدند (۹،۱۰). به طورخلاصه این مراحل شامل انتخاب کوکسی‌های گرم مثبت با زنجیره کوتاه یا دوتایی و دارای واکنش منفی در آزمایش کاتالاز بود. سایر آزمایشات شناسایی آنتروکوکها شامل، توانایی رشد آنها در محیط‌های حاوی املاح صفراوی، رشد در غلظت ٦/۵٪ نمک طعام، رشد در methylen blue milk ۱٪ و سدیم ازید ۰/۰۵٪ و pH=۹/٦ بوده که همگی مورد استفاده قرار گرفتند. این جدایه‌ها (Isolates) توانایی رشد در دمای بین ۱۰تا ٤۵ درجه را داشته و نسبت به دمای ٦۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه مقاوم می‌باشند.

برای شناسایی جدایه‌ها در سطح گونه از توانایی آنها در تولید اسید از مانیتول، سوربوز، سوربیتول، سوکروز، L – ارابینوز، D- رافینوز، ریبوز وگلیسرول استفاده شد. تست‌های دیگر جهت شناسایی مثل تست حرکت، هیدرولیز آرژنین، استفاده از پیروات و تولید پیگمان نیز انجام شد. در نهایت نتایج شناسایی با PCR تایید شدند (۱۱).

تمام سویه‌های انتروکک طی دو مرحله تجدید کشت (sub-culture) شده و سپس حساسیت آنها نسبت به آمپی‌سیلین، ایمی‌پنم، ونکومایسین، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوین، تیکوپلانین، لینه زولید و کینوپرستین/ دالفوپرستین با استفاده از روش دیسک دیفیوژن بررسی شد(۱۲).

سویه‌های مقاوم به غلظتهای بالای آمینوگلیکوزیدها با استفاده از دیسک‌های حاوی جنتامایسین (۱۲۰ میکروگرم) واسترپتومایسین (۳۰۰ میکروگرم) شناسایی شدند (۱۳). حداقل غلظت ممانعت کنندگی برای جنتامایسین و استرپتومایسین (MIC) با استفاده از روش Macro broth dilution تعیین شد. همچنین میزان MIC برای

سـویه‌هـای مقـاوم بـه دوزهـای بـالای آمینوگلـیکوزیدها (HLAR) در غلظـت‌هـای ۵۰۰،۱۰۲٤،۲۰۰۰ و بـرای جنتامایسین واسترپتومایسین در رقت‌های ٦٤۰۰۰،۳۲۰۰۰،٤۰۰۰،۲۰۰۰،۱۰۰۰ انجام شد.

تمـام جداشـده‌هـای آنتروکوک فسیوم برای حساسیت به آمپی سیلین با اسـتفاده از روش macro broth dilution غربالگـری شـدند. تسـت بتالاکـتاماز بـا اسـتفاده از دیسـک‌هـای حـاوی نیتروسـفین طبق دستور سازنده (BBL) انجام شد.

واکـنش همولـیز بـر روی آگـار خـون‌دار حاوی ۵٪ اریتروسیت انسانی انجـام گرفـت (۱۵). سـویه‌هـا جهـت تولـید ژلاتیـناز برطـبق مـتد Eaton and Gasson ارزیابی شدند (۱٦).

از سـویه‌های مورد مطالعه طبق پروتکل DNA استخراج گردید (۱۷) و با استفاده از دو پرایمر با توالی 5' GGGAAAACGACAATTG 3' و 5' GTACAATGCGGCCGTTA 3' حضـور ژن van A در سـویه‌هـای مقاوم به ونکومایسین مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۸). تکثیر توسـط دسـتگاه ترموسـایکلر انجـام شـد. برنامه دمایی دستگاه به شرح ذیل تنظیم گردید:

مرحله اول: '3-94°

مرحله دوم:"30-94°، '1-54°و '1-72° که در۳۵ سیکل تکرار گردید.

مرحله سوم: 72° به مدت ۱۰دقیقه.

PCR اختصاصـی بـه منظور شناسایی جدا شده‌ها با استفاده پرایمرهای ژن دی آلانیل ـ دی آلانین لیگاز صورت گرفت (۱۱).

یافته‌ها

از تعـداد ۳۳۹ سـویه آنتروکوک، ۲۷۳ سویه (۷۷/۵٪) به گونه فکالیس و ٦٦ سـویه (۲۲/۵٪) به گونه فسیوم تعلق داشتند. سویه‌های تایید شده در ایـن مطالعـه از بخشـهای مختـلف بیمارسـتان‌ها جمع‌آوری شد که این بخـش‌هـا شـامل: پـیوند (۲۸٪)، ارولـوژی (٤/۵٪)، اطفـال (٦٪)، زنـان (۱٤٪)، مـردان (۱۱/۵٪)، بخشـهای مراقبـت ویـژه (٤/۵٪) و اورژانـس (۲/۵٪) بودنـد. بقیه ایزوله‌ها از بخشهای دیگر (۱۰٪) و یا از بیماران سر پایـی (۱۹٪) جـدا شده بودند. ۹۲٪ سویه های آنتروکوکی مطالعه حاضر از نمونه‌های ادرار جدا گردید.

ونکومایسـین موثرتریـن دارو بـر علـیه سویه‌های آنتروکوکوس فکالیس بـوده و بدنـبال آن ایمـی‌پـنم (۹۷٪)، کلرامفنـیکل (۹۵٪)، آمپـی‌سـیلین (۸۷٪)، پنـی‌سـیلین (۸٦٪)، نیتروفورانتوییـن(۸۲٪)، جنتامایسین (۵۷٪)، استرپتومایسـین (٤۷٪) وسیپروفلوکساسـین (٤۳٪) قـرار داشـتند.تنها در ۲۱٪ از سـویه‌هـای آنـتروکوک فکالـیس هـیچ مقاومتـی نسـبت بـه آمپـــی‌سیلین،جنتامایســـین، ونکومایســـین، سیپروفلوکساســـین، نیتروفورانتویین، کلرامفنیکل و ایمی‌پنم مشاهده نشد. سایر سویه‌ها (۷۹ ٪) حداقـل بـه یـک یـا دو دارو مقاومـت نشـان دادنـد. جدایـه‌هـای آنـتروکوک فسـیوم مقاومـت بیشتری نسبت به آنتروکوک فکالیس نشان دادنـد، به طوری که ۸۰٪ سویه‌های آنتروکوک فسیوم حداقل به سه دارو از بیـن آنتـی‌بیوتـیک‌هـای سیپروفلوکساسـین، ایمـی‌پـنم، آمپـی‌سـیلین، جنتامایسـین و نیتروفورانتوییـن مقاومت نشان دادند(جدول ۱). مقاومت بـه ۸ آنتـی‌بیوتـیک از جمله ونکومایسین در دو سویه فسیوم که در سال ۲۰۰۳ بدست آمده است، مشاهده شد.

جدول ۱- توزیع آنتروکوک فکالیس و فسیوم بر اساس الگوی مقاومت آنها، دانشگاه الزهرا، تهران ، ۸۲-۱۳۷۹

مـیزان مقاومـت نسـبت بـه دوز بـالای جنتامایسین (۵۰۰ میکروگرم در میلـی‌لیـتر) در بیـن سـویه‌های آنتروکوک فکالیس طی سالهای ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ بـه مـیزان ۱۹/۲٪ افـزایش داشـته اسـت. مقاومـت نسـبت بـه ونکومایسـین در سویه‌های آنتروکوک فسیوم در طی این مدت از ۵٪ در سال ۱۳۷۹ به ۱۰/٦٪ در سال ۱۳۸۳ افزایش یافته است.

در ایـن مطالعـه مشـخص شـد که کلرامفنیکل سومین آنتی‌بیوتیک موثر (بـا اثـر ۸۰٪) بعـد از گلیکوپپتـیدها بر علیه سویه‌های ایرانی آنتروکوک فسـیوم می‌باشد. تمام ایزوله‌های آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکومایسین در ایـن مطالعـه (n =۷) بـه تیکوپلانیـن نیز مقاومت نشان دادند که این نـتایج بـا حضـور ژنvanA که با استفاده از PCR تایید شد، همخوانی

دارد. تمامی سویه‌های ایرانی آنتروکوک فسیوم مورد مطالعه به لینه‌زولید و کینوپرستین/ دالفوپرستین حساس بودند. تولید بتا لاکتاماز در همه سویه‌های مورد مطالعه منفی بود. سویه‌های آتیپیک آنتروکوک (دو ایزوله) و سویه آنتروکوک دورانس به همه آنتی‌بیوتیکهای مورد استفاده در این تحقیق حساس بودند. بیش از ٤٤٪ از سویه‌های آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی (MIC بیش از ٦٤ میکروگرم در میلی‌لیتر) به آمپی سیلین نشان دادند.

نتایج حاصل از آزمایش تعیین حساسیت دیسک دیفیوژن برای HLGR توسط آزمایشات تعیین MIC با استفاده از روش رقتی (micro broth dilution) تایید شد. میزان MICs برای جنتامایسین و استرپتومایسین در تمام سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزیدهابه ترتیب بیش از ۲۰۰۰ و ٤۰۰۰ میکروگرم در میلی لیتر محاسبه گردید. MIC دو ایزوله مقاوم به استرپتومایسین بیش از ۳۲۰۰۰ میکروگرم بود. تمام ایزوله های HLGR در آنتروکوک فسیوم و ۹٤٪ سویه‌های آنتروکوک فکالیس با همین فنوتیپ نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. تولید همولیزین و ژلاتیناز به ترتیب در ۳۰/٦۱٪ و ١٤٪ سویه‌های آنتروکوک فکالیس مثبت بود. تفاوت معنی‌داری از این نظر بین ایزوله‌های جدا شده از بیماران سرپایی و بیماران بستری وجود نداشت. آزمایش تولید همولیزین و ژلاتیناز در مورد کلیه سویه‌های آنتروکوک فسیوم منفی بود.

بحث

این تحقیق اولین بررسی مقایسه‌ای در مورد میزان شیوع عفونت با آنتروکوک های فسیوم و فکالیس در سطح بیمارستانهای تهران بوده و نشان می‌دهد که فراوانی سویه‌های آنتروکوک فسیوم نسبت به آنتروکوک فکالیس در بیمارستانهای تحت بررسی در مقایسه با مطالعات انجام شده در سایر کشورها بالا می‌باشد (۱۹).

در این مطالعه بیشتر سویه‌های آنتروکوکی (۹۲٪) از نمونه‌های ادرار جدا شده بودند که این مساله اهمیت کلونیزاسیون آنتروکوک‌ها را در مجاری ادراری به دنبال بستری بیماران در بیمارستان‌ها را نشان می‌دهد. تحقیقات انجام شده قبلی در ایران نشان داده است که انتروکک‌ها اولین عامل عفونت در میان کوکسی‌های گرم مثبت عفونت زا در مجاری ادراری هستند و سومین علت عفونت باکتریایی در مجاری ادراری زنان در ایران بعد از اشرشیا کلی وکلبسیلا پنومونیه می‌باشند (۵).

در مطالعه حاضر بیش از ٤٤٪ از سویه‌های آنتروکوک فسیوم مقاومت بالایی نسبت به آمپی‌سیلین (MIC>64 μg/ml) نشان دادند. چنین سویه‌هایی احتمالا به درمان ترکیبی با آمپی‌سیلین پاسخ نخواهند داد. با توجه به اینکه ۲۷٪ این سویه‌ها دارای فنوتیپ HLGR نیز می‌باشند، لذا درمان ترکیبی با گلیکوپپتیدها دراین موارد نیز سودمند نخواهد بود. همچنین مقاومت ذاتی سویه‌های آنتروکوک فسیوم به بتالاکتام‌ها و ایمی‌پنم نیز باعث می‌شود تا رژیم دارویی متفاوتی نسبت به آنتروکوک فکالیس برای آنها در نظر گرفته شود. به همین دلیل باید رژیم‌های درمانی دیگری در ایران مورد توجه و انتخاب قرار بگیرد.

هر دو گونه فسیوم و فکالیس نسبت به کلرامفنیکل حساسیت خوبی را نشان دادند. این مساله به خصوص در بیماران مبتلا به باکتریمی با آنتروکوک مقاوم به ونکومایسین و همچنین در موارد اندوکاردیت حایز اهمیت می‌باشد (۲۰،۲۱).

نتایج این تحقیق نشان داد که تمامی سویه‌های مقاوم به گلیکوپپتیدها نسبت به کینوپریستین / دالفوپریستین حساس می‌باشند. پس از این نوع آنتی‌بیوتیک می‌توان به عنوان درمان جایگزین در صورت شیوع مقاومت به گلیکو پپتیدها استفاده شود (۲۲). در ضمن از کینوپریستین/ دالفوپرستین به عنوان یک داروی انتخابی در درمان عفونت‌های بیمارستانی با گرم مثبت‌ها ودر بیماران سرطانی نام برده می‌شود. فراوانی سویه‌های آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR در ایران (٤۳٪) با مقدار گزارش شده از یونان (٤۸/۹٪) نزدیک می‌باشد، در حالیکه فراوانی آنتروکوک فسیوم با فنوتیپ HLGR در ایران (٦۰٪) است که خیلی بیشتر از مقدار آن در کشورهای اروپایی می‌باشد(۳).

مطالعه اخیر در دانشگاه الزهرا که با استفاده از متد broth mating انجام گردیده، نشان داده است که ژن‌های کد کننده مقاومت برای HLGR اساساً توسط پلاسمیدهای بزرگ (۷۰Kbp <) با فرکانس بسیار بالا در بین سویه‌های آنتروکوک فکالیس جابجا می‌شوند. این سویه‌ها پس از حذف پلاسمید (curing) مجدداً به جنتامایسین حساس می‌شوند.

مکانیسم مقاومت بسیار بالا به استرپتومایسین در دو سویه آنتروکوک فکالیس (MIC>۳۲۰۰۰) کروموزومی بوده و ممکن است به علت موتاسیون در ژنهای ریبوزومی روی داده باشد(۲۳،۲٤).

۳۶٪ ازسـویه‌هـای آنتروکوک فکالیس با فنوتیپ HLGR قادر به تولید سـیتولیزین و همولیزیـن بودنـد. گزارشـاتی مبنـی بـر تلفات بالا با این سـویه‌ها در موارد باکتریمی وجود دارد (۲۵). در این تحقیق هیچ یک از ٦ سویه جدا شده از خون همولیتیک نبوده‌اند.

فقـدان سـویه‌های آنتروکوک فکالیس مقاوم به ونکومایسین که در ایران مشـاهده گـردید مشـابه گزارشـهایی است که از نواحی آسیا و مدیترانه شـرقی ارایـه شـده اسـت (۲٦). ولـی عـدم وجـود سـویه‌های مقاوم به ونکومایسـین در گونـه فسیوم (VRE) در گزارش مذکور می‌تواند ناشی از محـدود بـودن تعـداد سـویه‌هـای آنـتروکوک فسیوم در مطالعه انجام گرفته توسط آنان (n=۱٦) باشد.

آنالـیزVRE دو جدایـه آنتروکوک فسیوم مقاوم به ونکو مایسین مربوط بـه دو بـیمار مخـتلف از بیمارسـتان‌های متفاوت در سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۱ کـه توسـط تکنـیک‌هـای افتراقی مثل plasmid profiling، الکتروفورز مالتـی لوکـوس آنـزیم (MEE) انجام گرفت، نشان داد که این دو سویه کـاملا مشـابه هـم مـی‌باشـند (۲۷). ایـن مسـاله نخستین دلیل بر انتقال احتمالـی سـویه‌هـای مقـاوم بـه ونکومایسین در بین بیمارستاهای تهران مـی‌باشـد. سایر سویه‌های مقاوم به ونکومایسین با تکنیک‌های مولکولی ذکر شده از یکدیگر متمایز بودند.

بـا وجـود ایـنکه جدا شده‌های VRE به تیکوپلانین نیز مقاوم شده اندو PCR ژن van A در آنهـا مثبت می‌باشد و با دانستن این که ژن van A مـی‌تواندبـه جـنس‌هـای مختلف باکتریها منتقل گردد (٦،۷)، استفاده از داروی اخـیر بر علیه استافیلوککهای مقاوم به ونکومایسین ممکن است شکست درمانی را در پی داشته باشد.

نیتروفورانتوییـن یـک انـتخاب مناسب در درمان عفونت مجاری ادراری اسـت. در ایـن مطالعـه حساسـیت سـویه‌های آنتروکوک فکالیس به این آنتـی‌بیوتـیک بیشتر از سویه‌های آنتروکوک فسیوم (۸۲٪ در مقابل ٤٦٪) بـود. بنابراین تصور می‌شود که تجویز آن بایستی تنها برعلیه جدایه‌های حسـاس محـدود شود. میزان مقاومت به نیتروفورانتویین در ایران خیلی بیشـتر از مـوارد گـزارش شده درسایر کشورهاست. متاسفانه، سویه‌های VRE در ایـن تحقیق به نیتروفورانتویین مقاومت نشان داده‌اند (۲۹). لذا استفاده درمانی از آنها با محدودیت مواجه گردیده است.

از آنجایـیکه کیـنولون‌هـا مـی‌توانـند از تشـکیل بیوفـیلم در عفونـت‌هـا جلوگـیری نمایـند، بـه نظـر می‌رسد که در درمان UTI مفید واقع شوند (۲۹). ایـن آنتی‌بیوتیک برعلیه E.coli که ارگانیسم شایع UTI می‌باشد، بسـیار موثـر اسـت ولـی اسـتفاده از کینولون‌ها در درمان UTI ناشی از انـتروکک هـا بـه علـت مقاومـت بـالای آنها به داروی مذکور در ایران، مسـتلزم تحقـیق و بررسـی بیشتر می‌باشد. بنابراین استفاده از کینولون‌ها ممکـن اسـت خطر مقاومت به کلرامفنیکل را در بین سویه‌های مقاوم به ونکومایسین را افزایش دهد.

سـویه‌هـای آنـتروکوک مقـاوم به چند دارو باعث یکسری مشکلات در ایـران گـردیده کـه ایـن مشـکلات مـربوط بـه اسـتفاده نامناسـب از آنتـی‌بیوتـیک‌هـا مـی‌باشـد. از جملـه ایـن مشـکلات پـیدایش مقاومت آنـتروکوکها نسبت به آمینوگلیکوزیدها و داروهای بتا لاکتام یعنی اولین ترکیـب انتخابـی (Choice) مـی‌باشـد. چـنانچه مقاومـت نسـبت بـه ونکومایسـین پـیدا شـود، وضـعیت بحرانی‌تر خواهد شد. لذا استفاده از ترکیـبات جدیدتـر همچـون ترکیبات اگزازولیدینن و استرپتوگرامین در درمان بیماران می‌تواند تا حدی سبب تقلیل این مشکل شود.

REFERENCES

1. Askarian M, Rostami G N. National nosocomial infection surveillance system-based study in Iran: Additional hospital stay attributable to nosocomial infections. ***Am J Infect control*** 2003; 31:4665-8.

2. Huycke MM, Sahm MM, Gilmore MS. Multi-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. ***Emerg Infect Dis*** 1998; 4:239-49.

3. Schouten MA, Hoogkam P-Korstanje JAA, et al. Prevalence of vancomycin resistant enterococci in Europe. ***Eur J Clin Microbiol Infect Dis*** 2000; 19; 816-22.

4. Bodnar UR, Noskin GA, Suriano T, et al. Use of in-house studies of molecular epidemiology and full species identification for controlling spread of vancomycin resistant Enterococcus faecalis isolates. ***J Clin Microbiol*** 1996; 34:2129-32.

5. Hekmat Y. Prevalence of Urinary tract infection during outpatients follow-up after renal transplantation admitted to reference laboratories of Iran: a 2-year period (2001-2003). 6th ***Iranian congress of Microbiology,*** 2004 Feb; 16-18: Tehran, Iran.

6. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. ***Emerg Infec Dis*** 1998; 4:37-47.

7. Noble WC, Virani K, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC12201 to Staphylococcus aureus. FEMS. ***Microbiol Lett*** 1992; 93:195-8.

8. Feizabadi MM, Zohari S, Gharavi Z, et al. Plamid fingerprinting of high level gentamicin resistant strains of Enterococcus faecalis cultured from patients in Iran. 6th ***International meeting of microbial epidemiological markers Les Diablertes***, 2003 Aug 27-30; Switzerland.

9. Facklam RR, Hollis D, Collins MD. Identification of Enterococcus species isolated from human infections by conventional test scheme***. J Clin Microbiol*** 1989; 27: 731-4.

10. Manero A, Blanch AR. Identification of Enterococcus spp. with a biochemical key. ***Appl Environ Microbiol*** 1999; 65: 4425-4430

11. Feizabadi MM, Aliahmadi A, Mobasheri F, et al. Phenotypic characteristics and population genetics of *Enterococcus faecalis* cultured from patients in Tehran during 2000-2001. ***Can J Microbiol*** 2003; 49:645-9.

12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). ***Performance Standards for Antimicrobial Disk***-A5. Villanova, Pa. USA. National Committee for Clinical Laboratory Standard; 1993.

13. Barisic Z, Punda-Polic V. Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens. Int ***J Antimicrob Agents*** 2000; 16 :65-8.

14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. ***Methods for Dlilution Antimicrobial Susceptibility tests for Bacteria that Grow aerobically;***Fourth edition. Approved standard. M7-A4. Wayne, Pa. USA. National Committee for Clinical Laboratory Standard; 1997.

15. Paparaskevas J, Vatopoulos A, Tassios PT, et al. Diversity among high-level aminoglycoside-resistant enterococci. ***J Antimicrob Chemother*** 2000; 45:277-83.

16. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. ***Appl Environ Microbiol*** 2001; 67:1628-35.

17. Monstein HM, Quednau M, Samuelsson A. Division of the genus enterococcus into species groups using PCR-based molecular typing methods. ***Microbiol*** 1998; 144:1171-9.

18. Coque TM, Seetulsingh P, Singh KV, et al. Application and molecular techniques to study of nosocomial infections caused by enterococci. In: N. Woodford and A. P. Johnson editors. ***Molecular bacteriology, Protocols and Clinical Applications***. p469-493 Totowa, NJ Human Press, 1998.

19. Murdoch Dr, Mirrett S, Harrell LJ, et al. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolates over 25 years. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2002; 46:3876-78.

20. Lautenbach E, Gould CV, LaRosa LA, et al. Emergence of resistance to chloramphenicol among vancomycin-resistant enterococcal (VRE) bloodstream isolates***. Intl J Antimicrob Agent*** 2004; 23: 200-3.

21. Safdar A, Bryan CS, Stinson S, et al. Prostehtic valve endocarditis due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: Treatment with chloramphenicol plus minocyclin. ***Clin Infect Dis*** 2002; 34: 61-63.

22. Klastersky J. Role of quinopristin/dalfopristin in the treatment of gram-positive nosocomial infections in haematological or oncological patients. ***Cancer Treat Rev*** 2003; 29:431-40.

23. Sahm, DF, Boonlayangoor S, Iwen PC, et al. Factors influencing determination of high-level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis***. J Clin Microbiol*** 1991; 29:1934-39.

24. Swenson JM, Ferraro MJ, Clak NC, et al. Multilaboratory evaluation of screening methods for detection of high level aminoglycoside resistance in enterococci. ***J Clin. Microbiol*** 1995; 33:3008-18.

25. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin resistant Enterococcus faecalis. ***Antimicrob Agent Chemother*** 1991; 35:1626-34.

26. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, et al. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Sureveillance Program. ***Int J Antimicrob Agents*** 2002;20:10-17.

27. Feizabadi MM, Parastan R, Asgharzadeh A, et al. Molecular typing of Enterococcus faecium strains recovered from patients in Tehran by AP-PCR. 6th ***International meeting of microbial epidemiological markers Les Diablertes***, Switzerland. 2003 Aug 27-30.

28. Reinert RR, Conrads G, Schlaeger JJ, et al. Survey of Antibiotic resistance among enterococci in North Rhine-Westphalia, Germnay. ***J Clin Microbiol*** 1999; 37:1838-41.

29. Wagenlehner FME, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. ***Intel J Antimicrob Agent*** 2004; 23(S1):S24-S29.

۱ دانشیار، بخش میکروبشناسی، دانشگاه الزهرا، تهران
۲ استادیار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۳ کارشناس ارشد مبکروبیولوژی، دانشگاه الزهرا، تهران
٤ استادیار، بخش عفونی، بیمارستان شهید چمران، تهران
۵استادبار-عضو هیئت علمی انستیتو پاستور ایران، تهران

جدول ۱

گونه آنتروکوک نام آنتی بیوتیک	آنتروکوک فکالیس (n=۲۷۳)	آنتروکوک فسیوم(٪) (n=٦٦)
آمپی‌سیلین	۳۵(٪۱۳)	۵۰(٪۷۷)
پنی‌سیلین	۳۸(٪۱٤)	٦۳(٪۹۵)
سیپروفلوکساسین	۱۵۵(٪۵۷)	۵۳(٪۸۰)
استروپتومایسین	۱٤۲(٪۵۳)	۳۷(٪۵٦)
نیتروفورانتوین	٤۷(٪۱۸)	۳٦(٪۵٤)
ایمی‌پنم	۹(٪۳)	۵۵(٪۸۳)
کلرآمفنیکل	۱۳(٪۵)	۱۳(٪۲۰)
جنتامایسین	۱۱٦(٪٤۳)	٤۰(٪٦۰)
ونکومایسین	–	۷(٪۱۱)
تیکوپلانین	–	۷(٪۱۱)
کوینوپرستین / دالفوپرستین	–	–
لینه زولید	–	–

سرصفحه‌ها