

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
سال سی و پنجم (۱۳۸۰)، شماره ۵۱، صفحه ۲۹

مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوک جدا شده از نمونه‌های کلینیکی در شهر اهواز

دکتر محمود جمشیدیان^۱

خلاصه

زمینه و اهداف: افزایش مقاومت استافیلوکوکها در برابر متی‌سیلین از لحاظ اپیدمیولوژیک حائز اهمیت بسزایی است. محققین هر منطقه لازم است همواره میزان اشاعه این سویه‌ها را بویژه در بین کارکنان بیمارستانها مطالعه و نتایج را گزارش نمایند تا با چاره‌اندیشیهای لازم از سرعت انتشار آنها جلوگیری به عمل آید. مطالعه حاضر در جهت نیل به همین هدف انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه جمعاً تعداد ۷۰ سویه استافیلوکوک جدا شده از نمونه‌های مختلف کلینیکی از آزمایشگاههای بیمارستانهای سطح شهر اهواز جمع‌آوری گردید. سویه‌های استافیلوکوک به روشهای بیوشیمیایی تعیین هویت گردیدند که ۴۰ سویه از آنها کوآگولاز مثبت و ۳۰ سویه دیگر کوآگولاز منفی بودند. تمامی سویه‌ها به روش کربی-بوئر (Kirby-Baur) با دیسک متی‌سیلین تعیین حساسیت گردیدند.

یافته‌ها: نتایج بررسی نشان داد که ۲۳ مورد (۳۲/۸۵ درصد) از استافیلوکوکها نسبت به متی‌سیلین مقاوم هستند. این تعداد به ترتیب به ۱۵ مورد (۳۷/۵ درصد) کوآگولاز مثبت و ۸ مورد (۲۶/۶۷ درصد) کوآگولاز منفی تعلق داشت.

نتیجه گیری: این بررسی همچنین نشان داد که میزان اشاعه استافیلوکوکهای مقاوم به متی‌سیلین در منطقه اهواز در مقایسه با برخی دیگر از نقاط ایران و جهان نسبتاً بالاست.

کلید واژه‌ها: استافیلوکوک، متی‌سیلین، مقاومت دارویی

مقدمه

گروهی از پنی‌سیلینها که در رأس آنها متی‌سیلین قرار دارد، ترکیباتی هستند که نسبت به اثر تخریبی آنزیمهای بتا-لاکتاماز مقاوم می‌باشند و در درمان عفونتهای استافیلوکوکی مقاوم به پنی‌سیلین کاربرد زیادی دارند. مدتی پس از عرضه این ترکیبات سویه‌هایی از استافیلوکوک اورئوس مشاهده شدند که نسبت به آنها مقاوم بودند که آنها را Methicilin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) نامیدند. این سویه‌ها نه به واسطه مکانیزم ترشح آنزیم بتالاکتاماز، بلکه به طور ذاتی

۱-دانشیار بخش میکروب شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز

(۲۱/۴۲ درصد) و کوآگولاز منفی ۸ مورد (۱۱/۴۲ درصد) از کل سویه‌ها را تشکیل دادند. ۳۴ سویه (۴۸/۵۷ درصد) نسبت به متی سیلین کاملاً حساس و بقیه (۱۸/۵۷) نیمه حساس بودند. میزان موارد از سویه‌های کوآگولاز مثبت و کوآگولاز منفی بترتیب ۳۷/۵ درصد و ۲۶/۶۷ درصد بود.

بحث

استافیلوکوکها بویژه گونه اورئوس پاتوژنی بسیار قوی است که امروزه یکی از معمول‌ترین عوامل عفونتهای بیمارستانی را در بیماران بستری تشکیل می‌دهد. عفونت استافیلوکوکی، هر ارگان و یا سیستمی را می‌تواند درگیر کند. قابلیت استافیلوکوک اورئوس در بیماریزایی و قدرتش در عفونت‌زایی با این طیف وسیع نتیجه دارا بودن فاکتورهای متعدد ویروانس است. از این میان افزایش مقاومتش نسبت به آنتی‌بیوتیکها و انتشار روز افزون سویه‌های مقاوم به عنوان عامل عفونت بیمارستانی عمده‌ترین نقش را دارا است. از بین آنتی‌بیوتیکهای ضد استافیلوکوکی، مقاومت به متی سیلین اهمیت ویژه‌ای دارد. زیرا مقاومت به متی سیلین یعنی مقاوم بودن نسبت به تمامی پنی‌سیلینهای مقاوم به پنی‌سیلیناز یعنی مقاوم به اکساسیلین، کلوگزاسیلین، دی‌کلوگزاسیلین، نفیسیلین. در واقع به معنی مقاومت در برابر تمام دیگر آنتی‌بیوتیکهای بتالاکتام یا به عبارت دیگر مقاومت در برابر متی سیلین یعنی مقاومت در برابر تمام ترکیبات آنتی‌استافیلوکوک مفید (۲).

مقاومت در برابر متی سیلین یکی دوسال پس از کشف این پنی سیلین نیمه صناعی گزارش گردید (۳). سپس طی سی و چند سال گذشته بر گزارشهای جداسازی MRSA از نمونه‌های کلینیکی در اروپا، استرالیا، آفریقا، خاورمیانه، آسیا و آمریکا افزوده شد (۴). برابر گزارش CDC تنها طی دهه ۸۰ در مرکز تحقیقات عفونتهای بیمارستانی در آمریکا میزان وقوع MRSA از ۵ درصد به ۲۲ درصد رسید (۵). به منظور مقایسه به چند نمونه از یافته‌های محققین در ایران و چند نقطه جهان اشاره می‌گردد.

سمریاف زاده در سال ۱۳۶۶ در اهواز استافیلوکوکهای مثبت را که از پرسنل و محیط بیمارستانهای ۹ گانه اهواز جدا نموده مقاومت آنها را نسبت به متی سیلین به ترتیب ۱۰/۵ درصد و ۳۰/۷ درصد به دست آورد (۶).

سپهری در سال ۱۳۶۹ در تهران استافیلوکوکهای کوآگولاز منفی مقاوم به متی سیلین را ۴۳/۷ درصد به دست آورد (۷).

نسبت به اثر متی سیلین و سایر داروهای این گروه مقاوم هستند. اختلاف اساسی بین سویه‌های MRSA و سویه‌های حساس به متی سیلین در پروتئینهای گیرنده پنی سیلین موجود در غشا PBP (penicilin binding proteins) آنها است (۱). ژن مقاومت به متی سیلین بر روی کروموزوم اصلی باکتری قرار دارد و از طریق ترانسفورماسیون انتقال می‌یابد (۱). گونه‌های حساس به متی سیلین فاقد چنین ژنی می‌باشند. ردیابی و وقوف از میزان اشاعه این گروه از استافیلوکوکها از لحاظ اپیدمیولوژیکی حائز اهمیت است. به منظور دستیابی به این مهم مطالعه حاضر در سطح نسبتاً محدودی صورت گرفته است که این خود تا حدی می‌تواند گویای وضعیت موجود باشد. اطلاعات بیشتر و دقیقتر طبعاً بررسی وسیعتری را می‌طلبد.

مواد و روش تحقیق

در این مطالعه جمعاً تعداد ۷۰ سویه استافیلوکوک از نمونه‌های مختلف کلینیکی اعم از ادرار، ترشحات زخم، سواب گوش و یا خلط از آزمایشگاههای مختلف سطح شهر اهواز جمع‌آوری گردید. این سویه‌ها کلاً در آزمایشگاههای مبدأ به عنوان عامل بیماری گزارش گردیدند. سویه‌های جمع‌آوری شده مجدداً کشت و براساس شکل و ویژگیهای بیوشیمیایی تا حد گونه تعیین هویت گردیدند. برای انجام آزمون کوآگولاز، پلاسمای تازه انسان، به هر دو روش اسلاید و لوله مورد استفاده قرار گرفت.

میکروکوکها و سویه‌های ساپروفیت و غیر بیماریزا در این مطالعه بررسی نگردیدند. بدین معنی که از همان ابتدای جمع‌آوری نمونه با کمک محیط Mannitol Salt Agar (MSA) سویه‌های مانیتول منفی از مطالعه حذف می‌گردیدند.

تعیین حساسیت نسبت به متی سیلین

گونه‌های استافیلوکوک به روش متداول کربی-بور با استفاده از دیسکهای متی سیلین تعیین حساسیت گردیدند. دیسکهای آنتی بیوتیک از کارخانه پادتن طب تهیه شدند.

نتایج

گونه‌های به دست آمده استافیلوکوک اورئوس، ساپروفیتیکوس و اپیدرمیدیس بودند. با وجود این، در بررسی نتایج به دو اصطلاح کلی کوآگولاز مثبت و کوآگولاز منفی گروه‌بندی گردیدند. بدین ترتیب از ۷۰ سویه جمع‌آوری شده ۴۰ سویه کوآگولاز مثبت و ۳۰ سویه دیگر کوآگولاز منفی بودند.

از بین تمامی سویه‌ها، ۲۳ مورد (۳۲/۸۵ درصد) نسبت به متی سیلین مقاوم بودند که به تفکیک کوآگولاز مثبت ۱۵ مورد

انسیدانس MRSA در نروژ بسیار پایین است. Andersen و همکاران در سال ۱۹۹۸ گزارش دادند که طی ۵ سال از یکی از بیمارستانهای عمومی دانشگاه Ullaval شهر اسلو تنها ۲۲ مورد استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین جدا نمودند که ۱۷ مورد آن از بیماران و ۵ مورد از ناقلین بوده است (۱۳).

Price و همکاران در سال ۱۹۹۸ طی مطالعه ای میزان مقاومت استافیلوکوک ارئوس جدا شده از بیماران سرپایی مراجعه کننده به کلینیک در ماتولوژی واقع در هوستون آمریکا در برابر متی سیلین را بررسی نمودند. این محققین افزایش میزان ARSA را طی ۱۰ سال (۱۹۸۸ الی ۱۹۹۸) از ۱/۵ درصد به ۱۱/۹ درصد گزارش نمودند. این محققین همچنین دریافتند که تمامی سویه های مورد بررسیشان نسبت به وانکومایسین حساس بوده اند (۱۴). Inovy و همکاران در ژاپن در سال ۱۹۹۲ میزان MRSA را ۱۰ درصد گزارش دادند (۱۵).

در انتها Nishi و همکاران در سال ۱۹۹۸ در ژاپن میزان ابتلای بیماران را به سویه های مقاوم به متی سیلین بررسی کردند. در این مطالعه از ۴۰۴ بیمار پذیرفته شده در بخشهای جراحی، ارتوپدی و اطفال دریافتند که ۳/۷ درصد از بیماران هنگام پذیرش ناقل MRSA بودند درحالی که ۱۰/۶ درصد از بیماران عمدتاً پس از انجام اعمال جراحی با سویه های مذکور کلونیزه شدند (۱۶). جدول یافته های مورد اشاره در ایران و جهان را با هم مقایسه می نماید.

شعبانپور حقیقی در سال ۱۳۷۱ در تهران (MRSA) را ۲۷/۵ درصد و استافیلوکوک اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین را ۱۲ درصد گزارش داد (۸).

در بررسی حاضر همانگونه که در قسمت نتایج اعلام گردید میزان مقاومت استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت ۳۷/۵ درصد و کوآگولاز منفی ها ۲۶/۶۷ درصد به دست آمد.

Sabath و همکاران در سال ۱۹۸۰ در ایتالیا نشان دادند که ۴/۹ درصد از کل سویه های استافیلوکوک اورئوس جدا شده از مجاری بینی ناقلین نسبت به متی سیلین مقاومند (۹).

مسجدی در سال ۱۳۶۶ از روی آمار آزمایشگاه بیمارستان MGH آمریکا میزان مقاومت استافیلوکوک اورئوس را طی ۳ سال از ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۳، ۱۲ تا ۱۴ درصد و در سال ۱۹۸۵، ۹ درصد استخراج نمود. با کنترلهایی که در بیمارستان مذکور به عمل آمد این میزان به ۴ درصد در سال ۱۹۸۶ کاهش یافت. میزان مقاومت استافیلوکوک اپیدرمیدیس را در سوابق آزمایشگاه مذکور طی دو سال آخر بررسی (۱۹۸۵ و ۱۹۸۶)، ۳۸ درصد استخراج نمود (۱۰).

Aspock و همکاران در وین- اتریش در سال ۱۹۹۱ استافیلوکوکهای کوآگولاز مثبت مقاوم به متی سیلین را ۲۳/۶ درصد و کوآگولاز منفی را ۴۷/۶ درصد به دست آوردند (۱۱).

O,Kaane و همکاران در سال ۱۹۹۸ در یکی از بیمارستانهای سیدنی استرالیا از ۱۰۴ نمونه استافیلوکوک اورئوس که از خون (عامل باکتری) جدا نمودند ۳۲ مورد (۳۰/۷۶) درصد از آنها را مقاوم به متی سیلین یافتند (۱۲).

جدول، مقایسه میزان وفور استافیلوکوکهای مقاوم به متی سیلین طی سالیان مختلف در برخی نقاط ایران و جهان

نام محقق	محل بررسی	سال	درصد مقاومت	
			کوآگولاز مثبت/درصد	کوآگولاز منفی/درصد
سمریاف زاده	اهواز	۱۳۶۶	۳۰/۷	—
سپهری	تهران	۱۳۶۹	-	۴۳/۷
شعبانپور	تهران	۱۳۷۱	۲۷/۵	۶۲
بررسی حاضر	اهواز	۱۳۷۵	۳۷/۵	۲۶/۶۷
Sabath	ایتالیا	۱۹۸۰	۴/۹	-
مسجدی	آمریکا	۱۹۸۱	۱۲	-
مسجدی	آمریکا	۱۹۸۳	۱۴	-
مسجدی	آمریکا	۱۹۸۵	۹	۳۸
مسجدی	آمریکا	۱۹۸۶	۴	۳۸
Aspok	اطریش	۱۹۹۱	۲۳/۶	۴۷/۶
Inuivy	ژاپن	۱۹۹۲	۱۰۰	-

-	۳۰/۷۶	۱۹۹۸	استرالیا	O,Kane
-	۲۲ مورد طی ۵ سال (۱۹۹۳ و ۱۹۹۷)	۱۹۹۸	نروژ	Andersen
-	۱۱/۹	۱۹۹۸	آمریکا	Price
-	۳/۷-۱۰/۶	۱۹۹۸	ژاپن	Nishi

تحت درمان قرار گیرند (۱۷). میوپیروسین (Mupirocin) یا سودومونیک اسید از فراورده های تخمیری *Pseudomonas fluorescens* می باشد و اثر باکتریوسیدی بسیار قوی بر روی MRSA دارد. این ترکیب به صورت پماد ۲٪ همراه با پارافین نرم و لانولین به مدت ۵ روز در حفرات بینی افراد ناقل به کار برده می شود (۱۸). و به صورت پماد دارویی انتخابی و بسیار مؤثری برای این افراد توصیه شده است (۱۶).

مسأله مهم، اشاعه MRSA در بین پرسنل مراقبتهای بهداشتی و خود کارکنان بیمارستانها است که از همین طریق به بیماران جدیدالورود در بخشهای مختلف انتقال می یابد. عفونت با MRSA بسیار جدی است که کم توجهی به آن ممکن است به مرگ بیماران بیانجامد (۲). امروزه شواهد و دلایل کافی پزشکی و دارویی حکایت از ضرورت کنترل (MRSA) در بیمارستانها دارند (۸). محققین توصیه نموده اند که برای کنترل و کاهش میزان MRSA، لازم است همواره پرسنل بیمارستانها (ناقلین سالم) به روش باکتریولوژیک (برداشت نمونه از حفره بینی) شناسایی و

References:

- Hackbarth c, Chambers J, Henry F. Methicilin- resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance, *Antimicrob. Agents. Chemother* 1989; 33(7): 991- 994.
- Wenzel, RP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: implications for 1990s and effective control measures. *The American J. Med* 1991; 91(3B). 3B 221-27.
- Jevons MP. "Celbenin"- resistant staphylococci. *Br Med. J.* 1, 1961; 124-5.
- Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci, *Lancet* 1963. 1: 904-7.
- Jones RN, Barry Al, Gardiner RV, Packer RR. The Prevalence of staphylococcal resistance to penicillinase- resistant penicillins. A retrospective and prospective national surveillance trial of isolates from 40 medical centers. *Infect. Diagn. Microbiol. Dis*, 1989; 12: 385-94.
- سمریاف زاده ع، جمشیدیان م: بررسی اپیدمیولوژی استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستانهای اهواز و تعیین مقاومت آنها نسبت به چند آنتی بیوتیک، *مجله علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز* ۱۳۶۸، شماره ۸ و ۹، صفحه ۶۵-۵۳.
- سپهری س، متی سیلین رزیستانس در استافیلوکوکهای کوآگولاز منفی ۱۳۶۹، پایان نامه شماره ۲۶۷۱-دانشکده داروسازی دانشگاه تهران.
- شعبانپورحقیقی ع: بررسی مقاومت استافیلوکوک طلائی و اپیدرمیدیس نسبت به تعدادی از آنتی بیوتیکها و مطالعه اثر فلاسین بر روی استافیلوکوکهای مقاوم به متی- سیلین ۱۳۷۲، پایان نامه شماره ۳۰۷۵، دانشکده داروسازی دانشگاه تهران.
- Sabath. LD, Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of

- Staphylococcus aureus, Ann. Intern. Med 1982, 97: 339.
۱۰. مسجدی م: بیلان یک ساله حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک در بیمارستان MGH آمریکا، مجله دارودرمان ۱۳۶۶، شماره ۴۵، صفحه ۲۷-۲۶.
11. Aspöck C, et al: Resistant spectrum of staphylococci at the Vienna general hospital, Veien- Klin wochenenscher 1994. 106(1): 20-26.
 12. Okaane GM, Gottlieb T, Bradbury R, Staphylococcal bacterimia: the hospital or the home? A review of Staphylococcus aureus bacterimia at concord hospital. Aust. N.I.J. Med 1998. 28(1): 23-7.
 13. Anderson BM. Methicillin resistant yellow Staphylococci, Tidsskr- Nor- Aust. N.I.J. Med 1998. 28(1): 23-7..
 14. Price MF, McBride ME, Wolf JE Jr, Prevalence of methicillin- resistant Staphylococcus aureus in a dermatology out-patient population. South. Med. J. 1998. 91(4): 369-71.
 15. Inouye Y, Morifuji, Masumi N, sugiyama M, Takesue Y, Kodama T, et al. Suseptibility of Methicillin- resistant Staphylococcus aureus clinical isolates to various antimicrobial agents. Hiroshima. J. Med. Sci 1993, 42(3) 101-107.