

Minimum inhibitory concentration of vancomycin in *Staphylococcus aureus* isolates collected from clinical samples of Shahid Beheshti hospital, kashan during 2009

Saffari M¹, Jokar M^{1*}, Shajary GR¹, Piroozmand A¹, Mousavi GA²

1- Department of Microbiology and Immunology, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

2- Department of Biostatistics and Public Health, Kashan University of Medical sciences, Kashan, I. R. Iran

Received May 10, 2010; Accepted August 14, 2010

Abstract:

Background: Considering the increased antimicrobial resistance to *Staphylococcus aureus* and also the importance of vancomycin as a treatment, the aim of this work was to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin, the pattern of antibiotic susceptibility, removing the isolates producing beta-lactamase enzyme and determining the risk factors for prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from clinical samples in Shahid Beheshti Hospital of Kashan-Iran.

Materials and Methods: This descriptive study was carried out on 150 *Staphylococcus aureus* isolates. The sample strains were identified using gram staining, catalase test, tube coagulase test, growth on manitol salt agar medium and the DNAase test. The antibiotic sensitivity test was determined by disk diffusion method on nine antibiotics. MIC of vancomycin was determined using Broth Microdilution Method. The production of beta-lactamase enzyme was performed using acidometry method.

Results: Among the 150 *Staphylococcus aureus* isolates, MIC value was 0.5-4 µg/mL. The highest MIC of vancomycin was 2 µg/mL. All of isolates were sensitive to vancomycin. Mean age of patients was 31.3±25.8. Penicillin and vancomycin revealed the highest and the lowest resistant rate, respectively (93% and 0%). Resistance to methicillin was 62%. Eighty-seven percent of the isolates produced enzyme beta lactamase. Risk factors for prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* were high age and previous antibiotic therapy.

Conclusion: Considering the vancomycin as the selective antibiotic, on following the preventive guideline, preparing the antibiogram and adding MIC test are recommended.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Minimum inhibitory concentration, Vancomycin, Antibiotic resistance

* **Corresponding Author.**

Email: jokar.masoud@yahoo.com

Tel: 0098 917 718 6459

Fax: 0098 712 662 2282

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn, 2010; Vol 14, No 3, Pages 234-241

بررسی حداقل غلظت مهاری وانکومايسين در سويه های استافيلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی بیمارستان شهيد بهشتی کاشان طی سال ۱۳۸۸

محمود صفاری^۱، مسعود جوکار^{۲*}، غلامرضا شجری^۱، احمد پیروزمند^۳، سيد غلامعباس موسوی^۴

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به افزایش مقاومت دارویی استافیلوکوکوس اورئوس و اهمیت وانکومايسين به عنوان داروی انتخابی، این مطالعه با هدف تعیین حداقل غلظت مهارکننده از رشد وانکومايسين، الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی، تعیین سويه های تولیدکننده آنزیم بتالاکتاماز و همچنین فاکتورهای خطر در شیوع استافیلوکوکوس اورئوس های مقاوم به متی سیلین در نمونه های بالینی بیمارستان شهيد بهشتی کاشان در سال ۱۳۸۸ انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت توصیفی بر روی ۱۵۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی بیماران بستری در بیمارستان شهيد بهشتی کاشان در سال ۱۳۸۸ صورت گرفت. سويه ها با روش استاندارد نظیر تست کاتالاز، تست لوله ای کوگولاز، رشد بر روی محیط مانیتول سالت آگار و تست DNAase تعیین هویت شدند. آزمون حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن بر روی ۹ آنتی بیوتیک انجام شد و حداقل غلظت مهارکننده از رشد وانکومايسين با روش میکرودايلوشن برآت تعیین گردیده و تولید آنزیم بتالاکتاماز با روش اسیدومتری انجام پذیرفت.

نتایج: از ۱۵۰ نمونه حاوی سويه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری، محدوده MIC وانکومايسين بین ۴ μg/ml تا ۰/۵ بود. بیشترین درصد MIC (۶۶ درصد) وانکومايسين، ۲ μg/ml بود و کلیه ایزوله ها نسبت به وانکومايسين حساس بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۳۱/۳±۲۵/۸ بود. بیشترین میزان مقاومت مربوط به متی سیلین (۹۳/۳ درصد) و کمترین میزان مقاومت مربوط به وانکومايسين (بدون هیچ گونه مقاومت) تعیین گردید. ۶۲ درصد از ایزوله ها، مقاوم به متی سیلین بودند. ۸۷ درصد ایزوله ها دارای آنزیم بتا لاکتاماز بوده و فاکتورهای خطر در شیوع استافیلوکوکوس های مقاوم به متی سیلین، افزایش سن ($P=۰/۰۰۱$) و مصرف قبلی آنتی بیوتیک ($P<۰/۰۰۰۱$) بود.

نتیجه گیری: با توجه به این که وانکومايسين آنتی بیوتیک انتخابی جهت درمان بیماری های استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان شهيد بهشتی کاشان است جهت جلوگیری از گسترش سويه های مقاوم به وانکومايسين، اهمیت دادن به نتایج آزمایشگاه و آنتی بیوگرام و اضافه کردن تست MIC علاوه بر تست دیسک دیفیوژن در آزمایشگاه ضروری می باشد.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد، وانکومايسين، مقاومت آنتی بیوتیکی

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۹، صفحات ۲۴۱-۲۳۴

مقدمه

در سال ۱۹۶۰ اولین استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus) از انگلستان گزارش شد [۳]. پس از آن شیوع MRSA در نقاط مختلف دنیا سریعاً افزایش یافت؛ به طوری که دستورالعمل موسسه استانداردهای آزمایشگاه های بالینی Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) Standards Institute مقاومت به متی سیلین را ۳۵/۹ درصد در سال ۱۹۹۲ و ۶۴/۴ درصد در سال ۲۰۰۳ گزارش کرد. این امر سبب گردید که آنتی بیوتیک های گلیکوپپتیدی به طور گسترده ای برای درمان عفونت های MRSA مورد استفاده قرار گیرند [۵، ۴]. در دهه ۱۹۶۰ وانکومايسين به عنوان یک آنتی بیوتیک مفید جهت درمان عفونت های حاصل از MRSA معرفی گردید [۶]. بر اساس دستورالعمل های CLSI استافیلوکوکوس هایی که دارای $MIC \leq 4 \mu g/ml$ (وانکومايسين) باشند را به عنوان سويه

استافیلوکوکوس اورئوس یکی از مهم ترین پاتوژن ها و عامل مهم عفونت های بیمارستانی محسوب می گردد. این باکتری باعث عفونت های چرک زا و خطرناک در انسان شده و منجر به عفونت و مرگ و میر در بیماران بستری می شود [۲، ۱].

^۱ دانشیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۳ استادیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۴ مربی، گروه آمار و بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسوول:

استان فارس، شهرستان فرشبند، مرکز بهداشتی درمانی فرشبند

تلفن: ۰۹۱۷ ۷۱۸۶۴۵۹ | دورنویس: ۰۷۱۲ ۶۶۲۲۲۸۲

پست الکترونیکی: jokar.masoud@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۲۰ | تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۵/۲۳

کوتریموکسازول ($25 \mu\text{g}$) و سفتریاکسون ($30 \mu\text{g}$) تهیه شده از شرکت MAST از کشور انگلیس تعیین گردیده و پس از ۲۴-۱۸ ساعت انکوباسیون قطر منطقه عدم رشد مطابق جدول استاندارد CLSI تفسیر گردید. جهت بررسی حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد (MIC) آنتی‌بیوتیک وانکومايسين از روش Microdilution Broth استفاده گردید [۱۵]. جهت انجام MIC از پودر لنوفلیز و وانکومايسين متعلق به شرکت MAST انگلیس استفاده گردید که ابتدا رقت $100 \mu\text{g/ml}$ به عنوان محلول ذخیره تهیه گردید و در دمای 20°C - درجه سانتی گراد نگهداری می‌شد. رقت های مورد نیاز جهت آزمایش از این محلول ذخیره روزانه تهیه می‌گردید. تعیین MIC بر اساس روش توصیه شده CLSI صورت پذیرفت و پایین ترین غلظتی از آنتی بیوتیک که مانع رشد باکتری می‌شد به عنوان MIC یادداشت می‌گردید. طبق توصیه CLSI از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس سویه ATCC 29213 به عنوان سویه استاندارد در این مطالعه استفاده گردید. قدرت تولید آنزیم بتا لاکتاماز با استفاده از روش اسیدومتری سنجیده شد که در این روش افزایش اسیدیته ناشی از شکستن حلقه بتالاکتام موجب شناسایی آنزیم می‌شود [۱۶]. جهت بررسی فاکتورهای خطر در افزایش مقاومت به متی سیلین، گروه‌های سنی کمتر و بیشتر از ۴۰ سال و همچنین مصرف قبلی آنتی بیوتیک‌های رایج همانند سفکسیم، سفتریاکسون، سیپروفلوکساسین و پنی سیلین مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری مجذور کای و تست دقیق فیشر مورد ارزیابی و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

از ۱۵۰ سویه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بخش‌های مختلف، ۵۱ نمونه خون، ۴۰ نمونه زخم، ۲۰ نمونه ترشه، ۳۰ نمونه ادرار و ۹ نمونه خلط بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $31/3 \pm 25/8$ با میانگین $36/5$ سال بود و از حداقل ۱ تا حداکثر ۸۴ سال متغیر بود. ۶۰ نفر (۴۰ درصد) مرد و ۹۰ نفر (۶۰ درصد) زن بودند. در این بررسی کلیه ایزوله‌ها حساس به وانکومايسين بودند و هیچ گونه ایزوله‌ی دارای مقاومت متوسط یا مقاوم به وانکومايسين یافت نشد. دامنه MIC وانکومايسين (با روش Microdilution Broth) سویه های آزمایش شده بین $4 \mu\text{g/ml}$ تا $0/5$ بود (جدول شماره ۱). در این مطالعه بیشترین MIC وانکومايسين به دست آمده برابر با $4 \mu\text{g/ml}$ گزارش گردید که این نتایج نشان دهنده حساس بودن این ایزوله‌ها نسبت به

حساس به وانکومايسين، سویه‌های دارای $MIC=8-16 \mu\text{g/ml}$ را به عنوان سویه دارای مقاومت متوسط به وانکومايسين (Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus) و سویه‌هایی که دارای $MIC \geq 32 \mu\text{g/ml}$ باشند را به عنوان سویه مقاوم به وانکومايسين (Vancomycin Resistance Staphylococcus Aureus) در نظر می‌گیرند [۷]. در سال ۱۹۹۶ اولین مورد از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس همراه با کاهش حساسیت به وانکومايسين (VISA) از ژاپن گزارش گردید [۸] و کمی بعد از آمریکا، اروپا و کره نیز گزارش گردید [۹-۱۱]. در سال ۲۰۰۲ دو سویه از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومايسين (VRSA) برای اولین بار از میشیگان و پنسیلوانیای آمریکا گزارش گردید [۱۳، ۱۲]. روش دیسک دیفیوژن آگار یک تست مورد اعتماد جهت شناسایی سویه های مقاوم به وانکومايسين نمی‌باشد؛ لذا آزمایشگاه‌هایی که از روش دیسک دیفیوژن استفاده می‌کنند باید یک تست وانکومايسين آگار پلیت غربالی جهت شناسایی سویه‌های VISA و VRSA به آزمایش های خود اضافه کنند [۱۴]. همچنین با توجه به گزارش موارد کاهش حساسیت به وانکومايسين یا مقاومت به وانکومايسين و مصرف بی‌رویه آنتی بیوتیک‌ها در بیمارستان‌ها بر آن شدیم تا حساسیت به آنتی بیوتیک وانکومايسين را به روش MIC (میکروداپلوشن پراث) و دیسک دیفیوژن آگار و دیگر آنتی-بیوتیک‌ها را به روش دیسک دیفیوژن در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بررسی کنیم تا نتایج دقیق‌تری از مقاومت آنتی بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس در این منطقه به دست آوریم. اطلاعات حاصل شده می‌تواند در برنامه ریزی و کاربرد صحیح آنتی‌بیوتیک-ها در درمان بیماران، نقش مهمی را ایفاء نماید.

مواد و روش ها

این بررسی به صورت توصیفی بر روی ۱۵۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۸۸ صورت گرفت. نمونه های دریافت شده از بیماران ابتدا روی محیط بلاد آگار رشد داده شد. سپس با استفاده از تست‌های کاتالاز، کوآگولاز، رشد در محیط مانیتول سالت آگار، رنگ آمیزی گرم و تست DNAase تعیین هویت شدند. انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی ابتدا با روش استاندارد دیسک دیفیوژن (روش توصیه شده CLSI) با استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی پنی سیلین (۱۰ U)، اگزاسیلین ($1 \mu\text{g}$)، وانکومايسين ($30 \mu\text{g}$)، سیپروفلوکساسین ($5 \mu\text{g}$)، آمیکاسین ($30 \mu\text{g}$)، اریترومایسین ($15 \mu\text{g}$)، سفوکستین ($30 \mu\text{g}$).

مقاومت مربوط به وانکومایسین (بدون هیچ گونه مقاومت) تعیین گردید. همچنین ۶۲ درصد از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین بودند. در این بررسی ۸۷ درصد سویه ها دارای آنزیم بتالاکتاماز بودند. همچنین فاکتورهای خطر در افزایش مقاومت به متی سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس شامل افزایش سن ($P=0/001$) و مصرف قبلی آنتی بیوتیک ($P<0/0001$) بودند (جداول شماره ۴ و ۵). مقاومت چند دارویی ایزوله های مورد مطالعه نسبت به ۹ آنتی بیوتیک مورد بررسی طبق نمودار شماره ۱ به دست آمد و درصد مقاومت چند دارویی (Multi Drug Resistant) در مطالعه حاضر ۷۵/۳ درصد بود.

وانکومایسین می باشد. در تست حساسیت با روش دیسک دیفیوژن، مقاومت ایزوله ها نسبت به ۹ آنتی بیوتیک مختلف به ترتیب زیر بود: پنی سیلین ۹۳/۳ درصد، کوتریموکسازول ۶۴ درصد، اگزاسیلین ۶۲ درصد، سفوکسیتین ۶۲ درصد، اریترومایسین ۶۰ درصد، سفتریاکسون ۵۶/۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۴۰ درصد، آمیکاسین ۱۰ درصد و وانکومایسین، کاملاً حساس (جدول شماره ۲). مقادیر منطقه عدم رشد وانکومایسین به روش دیسک دیفیوژن طبق جدول شماره ۳ به دست آمد که ۷/۹ درصد ایزوله ها قطر منطقه عدم رشد بین ۱۵-۱۴ میلی متر را داشتند. در این تحقیق بیشترین مقاومت مربوط به پنی سیلین (۹۳/۳ درصد) و کمترین

جدول شماره ۱- حداقل غلظت مهارى وانکومایسین (MIC) در ۱۵۰ سویه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان به روش میکرودیالوژن برات

MIC (µg/ml)	درصد	تعداد نمونه ها
۰/۲۵	۰	۰
۰/۵	۶/۶	۱۰
۱	۲۶	۳۹
۲	۶۶	۹۹
۴	۱/۳	۲
۸-۵۱۲	۰	۰

جدول شماره ۲- توزیع درصد فراوانی الگوی حساسیت استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های کلینیکی بر حسب نوع آنتی بیوتیک (به روش دیسک دیفیوژن)

الگوی حساسیت			
نوع آنتی بیوتیک	مقاوم تعداد (درصد)	حدواسط تعداد (درصد)	حساس تعداد (درصد)
پنی سیلین (۱۰U)	۱۴۰ (۹۳/۳)	۰ (۰)	۱۰ (۶/۷)
کوتریموکسازول (۲۵µg)	۹۶ (۶۴)	۱۰ (۶/۷)	۴۴ (۲۹/۳)
اگزاسیلین (۱µg)	۹۳ (۶۲)	۰ (۰)	۵۷ (۳۸)
سفوکسیتین (۳۰µg)	۹۳ (۶۲)	۰ (۰)	۵۷ (۳۸)
اریترومایسین (۱۵µg)	۹۰ (۶۰)	۱۶ (۱۰/۷)	۴۴ (۲۹/۳)
سفتریاکسون (۳۰µg)	۸۵ (۵۶/۷)	۴۰ (۲۶/۷)	۲۵ (۱۶/۷)
سیپروفلوکساسین (۵µg)	۶۰ (۴۰)	۸ (۵/۳)	۸۲ (۵۴/۷)
آمیکاسین (۳۰µg)	۱۵ (۱۰)	۰ (۰)	۱۳۵ (۹۰)
وانکومایسین (۳۰µg)	۰ (۰)	۴ (۲/۷)	۱۴۶ (۹۷/۳)

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی هاله عدم رشد وانکومایسین در ۱۵۰ سویه استافیلوکوکوس اورئوس به روش دیسک دیفیوژن

قطر منطقه عدم از رسد وانکومایسین با روش دیسک دیفیوژن	تعداد	درصد
۱۴ میلی متر	۴	۲/۶
۱۵	۸	۵/۳
۱۶	۳۴	۲۲/۶
۱۷	۲۳	۱۵/۳
۱۸ به بالا	۸۱	۵۴

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جدا شده از نمونه های کلینیکی بیمارستان شهید بهشتی کاشان بر

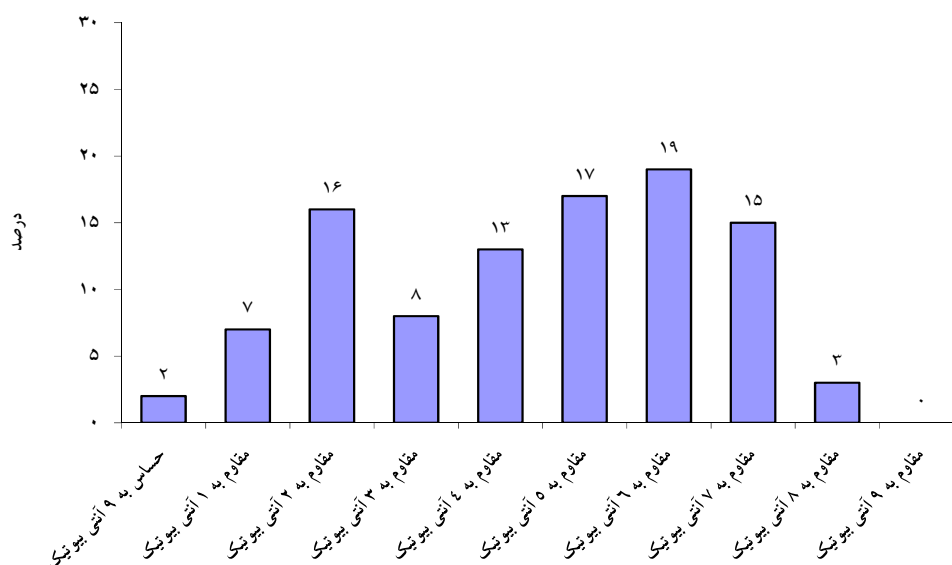
حسب مصرف قبلی آنتی بیوتیک

مقاومت به متی سیلین			
مصرف قبلی بیوتیک	دارد تعداد (درصد)	ندارد تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
دارد	۶۱ (۷۹/۲)	۱۶ (۲۰/۸)	۷۷ (۱۰۰)
ندارد	۳۳ (۴۲/۲)	۴۰ (۵۴/۸)	۷۳ (۱۰۰)
نتیجه آزمون آماری			$P < ۰/۰۰۰۱$

جدول شماره ۵ - توزیع فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جدا شده از نمونه های کلینیکی بیمارستان شهید بهشتی کاشان بر

حسب سن

مقاومت به متی سیلین			
سن (سال)	دارد تعداد (درصد)	ندارد تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
≤ ۴۰	۴۲ (۴۴/۷)	۴۱ (۷۳/۲)	۸۳ (۵۵/۳)
> ۴۰	۵۲ (۵۵/۳)	۱۵ (۲۶/۸)	۶۷ (۴۴/۷)
جمع	۹۴ (۱۰۰)	۵۶ (۱۰۰)	۱۵۰ (۱۰۰)
نتیجه آزمون آماری			$P = ۰/۰۰۱$



مقاومت بر حسب تعداد آنتی بیوتیک

نمودار شماره ۱- توزیع درصد فراوانی مقاومت سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی بر حسب تعداد آنتی بیوتیک

حساسیت متوسط به وانکومایسین یافت نشد و MIC وانکومایسین بین محدوده ۲-۰/۲۵ μg/ml گزارش گردید [۱۸،۱۷]. در مطالعه Leonard و همکارانش در آمریکا در سال ۲۰۰۷ هیچ مورد سویه VISA، VRSA یافت نشد و MIC وانکومایسین حدود ۰/۲۵-۲ μg/ml گزارش گردید [۱۹]. در مطالعه Sancak در

بحث

در این پژوهش کلیه ایزوله های جدا شده نسبت به وانکومایسین حساس بودند و نمونه های حدواسط به وانکومایسین (VISA) و مقاوم به وانکومایسین (VRSA) یافت نشد. در مطالعات در مطالعات مشابه نیز، هیچ مورد مقاوم و یا دارای

چین میزان مقاومت به پنی سیلین در استافیلوکوک اورئوس را ۸۹/۵ درصد نشان داد [۳۲]. در مطالعه ما ۸۷ درصد از ایزوله‌ها دارای آنزیم بتالاکتاماز بودند. در مطالعه‌ای که در نیجریه انجام گرفت ۸۴ درصد از سویه دارای آنزیم بتالاکتاماز بودند [۳۳] که این دسته از استافیلوکوکوس‌ها مقاومت بیشتری نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها از خود نشان می‌دهند. در مطالعه توکلی و همکارانش، ۷۸/۹ درصد از سویه‌ها دارای آنزیم بتالاکتاماز بودند [۱۶]. میزان مقاومت چند دارویی در مطالعه ما ۷۵/۳ درصد تعیین گردید که نشان دهنده میزان مقاومت بالای مقاومت چند دارویی (MDR) در میان این سویه‌ها به ویژه در سویه های مقاوم به متی سیلین بود. در مطالعه قربانعلی زاده و همکاران میزان MDR ۳۹/۶ درصد گزارش گردید [۳۴]. همانند مطالعه حاضر، بررسی عوامل خطر ساز در سایر مطالعات نیز نشان می‌دهد که افزایش سن و مصرف قبلی حاضر، آنتی بیوتیک در افزایش مقاومت به متی سیلین موثر است [۳۶،۳۵].

نتیجه گیری

در این مطالعه سویه های دارای مقاومت کامل و مقاومت متوسط نسبت به وانکومایسین (VISA، VRSA) مورد شناسایی قرار نگرفتند و این یک یافته امیدوار کننده در درمان عفونت های ناشی از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس است و نتیجه اینکه وانکومایسین هنوز آنتی بیوتیک انتخابی در درمان بیماری های استافیلوکوکوس اورئوس می باشد. لذا با توجه به گزارش های موجود از سایر کشورها و کشورهای آسیایی، انجام مطالعات بیشتر به خصوص از نظر تطابق نتایج با مطالعات بالینی توصیه می گردد. همچنین به منظور جهت تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی باید از روش MIC (حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد) استفاده گردد که نسبت به روش دیسک دیفیوژن نتایج ارزشمندتری دارد. با توجه به احتمال افزایش مقاومت نسبت به وانکومایسین توصیه می گردد تا در بخش‌ها از مصرف این آنتی بیوتیک بدون توجه به نتایج برگه آنتی بیوگرام ممانعت به عمل آید و تا حد ممکن از سایر آنتی بیوتیک‌ها نیز استفاده گردد تا از بروز مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک در این باکتری که یک پاتوژن بالقوه در تمام سنین و در انواع عفونت هاست ممانعت به عمل آید.

تشکر و قدردانی

از کارکنان محترم بخش آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی کاشان به ویژه آقای محمدی و نیز گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی کاشان آقایان محمد پوربابایی، مهدی روحانی و

ترکیه در سال ۲۰۰۵ مقادیر MIC وانکومایسین $4-12/0 \mu\text{g/ml}$ بود و همه سویه‌ها نسبت به وانکومایسین حساس بودند [۲۰]. در مطالعه‌ای که در تبریز در سال ۱۳۸۵ انجام گردید نیز هیچ مورد مقاوم و یا دارای حساسیت متوسط نسبت به وانکومایسین یافت نشد و MIC وانکومایسین حدود $3-1/5 \mu\text{g/ml}$ گزارش گردید [۲۱] که نتایج فوق با نتایج ما همخوانی دارد. در مطالعه‌ای که توسط Tiwari و همکارانش در سال ۲۰۰۶ انجام گردید، از ۷۸۳ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس، ۶ مورد سویه VISA و ۲ مورد سویه VRSA گزارش گردید [۲۲]. در مطالعه نادری نسب و همکاران از مشهد اولین بار سویه VISA را با MIC حدود $12/5 \mu\text{g/ml}$ در ایران گزارش گردید [۲۳] که نتایج فوق با مطالعه ما متفاوت می باشد. در ۴ نمونه جدا شده از خون بیماران بستری، منطقه ممانعت از رشد وانکومایسین به روش دیسک دیفیوژن ۱۴ میلی متر بود که در محدوده مقاوم قرار می گرفت، ولی حداقل غلظت ممانعت کنندگی وانکومایسین به روش Microdilution Broth، محدوده $4-2 \mu\text{g/ml}$ را نشان داد که حساس گزارش می گردد. این مطلب نشان دهنده این است که تعیین MIC برای ارزیابی حساسیت آنتی بیوتیکی وانکومایسین مفیدتر از روش دیسک دیفیوژن می باشد [۲۴]. مهمترین علت ایجاد سویه های VRSA و VISA معمولا وجود سویه‌هایی از MRSA است که به طور مداوم در محیط بیمارستان با وانکومایسین مواجه شده اند و مهمترین علت ایجاد آن مصرف بی رویه وانکومایسین می باشد و اهمیت ارگانسیم های VRSA، VISA از آنجا است که در صورت ایجاد عفونت ناشی از آنها درمان با وانکومایسین موفقیت آمیز نخواهد بود [۲۵]. در مطالعه ما ۶۲ درصد از ایزوله‌ها MRSA بودند که البته در مناطق مختلف جهان گزارشات متفاوتی از شیوع MRSA داریم. Oguri و همکاران در سال ۲۰۰۰ در ژاپن میزان شیوع MRSA را ۶۱/۹ درصد گزارش نمودند [۲۶]. در مطالعه Li و همکاران در چین شیوع سویه های MRSA، ۸۲/۵ درصد گزارش گردید [۲۷] و در آرژانتین شیوع سویه MRSA ۵۲ درصد گزارش شده است [۲۸]. در مطالعه ما میزان مقاومت به اگزاسیلین ۶۲ درصد بود که در توافق با نتایج این مطالعه، در مطالعه Nicoliti و همکاران نیز مقاومت به اگزاسیلین ۶۸ درصد گزارش گردید [۲۹]. در این مطالعه میزان مقاومت به اگزاسیلین با مقاومت به سفوکسیتین برابر بود (۶۲ درصد) که بر اساس توصیه CLSI تست حساسیت به سفوکسیتین برای تایید MRSA را می توان استفاده نمود [۳۰]. در این مطالعه مقاومت به پنی سیلین ۹۳/۳ درصد گزارش گردید و مطالعه Tiwari و همکاران نیز مقاومت به پنی سیلین را ۸۱/۵ درصد گزارش نمود [۳۱]. مطالعه Dong در

References:

- [1] Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J med* 1998; 339(8): 520-32.
- [2] Merlino J, Watson J, Rose B, Beard-pepler M, Gottlieb T, Bradbury R, et al. Detection and expression of methicillin /oxacillin resistance in multidrug-resistant and non-multidrug -resistant Staphylococcus aureus in central Sydney, australia. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(5): 793-801.
- [3] Barber M. Methicillin-resistant Staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.
- [4] Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R . Changes in the epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in intensive care units in hospital. 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 389-91.
- [5] National Nosocomial infection surveillance system. National Nosocomial infection surveillance system report, data summary from january 1992 through june 2004. *AM J Infect Control* 2004; 32: 470 -85.
- [6] Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Goffil L, Viticchi C, Mocchegiani F, et al. Mupirocin prophylaxi against methicillin-susceptible, methicillin resistant, or vancomycin-intermediate Staphylococcus epidermidis vascular-graft infection. *Antimicrob Agents Chemoter* 2000; 44(10): 2842 -44.
- [7] Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in Staphylococci: *Clin Microbial Rev* 2002; 15(3): 430-8.
- [8] Hirmatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(7): 135-6.
- [9] Centers for Disease control and prevention Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. United states. *Morb Mortal WKLY Rep* 1997; 46: 765-6.
- [10] Poly CM, Grelaud C, Martin C, Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital. *Lancet* 1998; 351(9110): 1212.
- [11] Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hirmastu K. Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus in corea. *J Clin Microbial* 2000; 38(10): 3879- 81.
- [12] Center for Disease control and prevention. Staphylococcus aureus Resistance to vancomycin united state. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565-7.
- [13] Centers for Disease control and prevention. Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus, Pennsylvania. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 902.
- [14] Schmitz FJ, Kery A, Geisel R, Verhoef J, Heinz HP, Fluit AC. Susceptibility of 302 methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from 20 European university hospitals to vancomycin and alternative anti Staphylococcal compounds . sentery participants group. *Eur J Clin Microbial Infect* 1999; 18(7): 528-30.
- [15] Clinical and laboratory standard Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard Document M7-A7. Clinical and laboratory standard Institute, Wayne. PA 2006.
- [16] Tavaoli A, Yazdani R, Bokaeian M. Relative frequency study of coagulase positive staphylococci resistance to betalactamase antibiotic using iodometric and acidometric assays. *Journal of Zahedan University of Medical Sciences* 2001; 3(1): 1-7. [in Persian]
- [17] Wang G, Hindler GF, Ward KW, Brunckner DA. Increased vancomycin MIC for Staphylococcus aureus clinical Isolated from a university hospital during a 5 year period. *J Clin Microbial* 2006; 44(1): 3883-86.
- [18] Kim HB, Park WB, Lee KD, Choi GJ, Park SW, MD, et al. National surveillance for Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in korea. *J Clin Microbial* 2003; 41(6): 2279-81.
- [19] Leonard SN, Cheung CM, Rabak MJ. Activities of ceftobiprole, linzolid, vancomycin and daptomycin against community-Associated and Hospital-associated methicillin-Resistant Staphylococcus areus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(8): 2974-76.
- [20] Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Hascelik G. Methicillin resistant Staphylococcus areus hetrogenously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(3): 519- 23.
- [21] Ahmadishoar SH, Nahaei MR, Amirmozafari N. Sensitivity of strains isolated from clinical specimens against vancomycin using E-test in tabriz. *Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2008; 30(2): 17-23. [in Persian]
- [22] Tiwari HK, San MR. Emergence of vancomycin resistance Staphylococcus aureus from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 156.
- [23] Naderi nasab M, Fateh Manesh P, Shahnevazi B. Staphylococcus aureus resistant against vancomycin. *Rahavard Danesh, Journal of Arak University of sciences* 2004; 6(25): 51-5. [in Persian]
- [24] Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance Staphylococcus aureus. Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus working Group. *N Engl J Med* 1999; 340(7): 493-501.

- [25] Francis A. Waldrogl. (Staphylococcus aureus) In: Mandell. Principles and practice of infectious Disease. Gerald I. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. 5th ed. Churchill living stone: 2000. P. 2072-73.
- [26] Oguri T, Igari J, Hirmatsu K, Watanabe A, Inoue M, Abe M, et al. beta-lactamase-producing activity and antimicrobial susceptibility of major pathogenic bacteria isolated from clinical samples. Japan beta-lactamase Reserch Group. *Jpn J Antibiot* 2002; 55 Suppl A: 1-28.
- [27] Li M, Zhang GA, Liu Y. Analysis of predominant bacteria of burn infection and their resistance to antibiotics in recent years. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2007; 23(2): 91-3.
- [28] Sola C, Gribaudo G, Vindel A, Patrito L, Bacco JL. Identification of a novel methicillin-resistant Staphylococcus aureus epidemic clone in Cordoba, Argentina, involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1427-35.
- [29] Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D, Marchese A, et al. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a Nation wide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006; 18(6): 589-602.
- [30] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A4. NCCLS, Wayne, PA, USA; 2004.
- [31] Tiwari Hk, Das AK, Sapkota D, Sivrajan K, Pahwa VK. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: prevalence and antibiogram in a tertiary care hospital in western Nepal. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(9): 681-4.
- [32] Dong L, Zhou XC, Chen XF, Yang JH, Lin J, Zhang HL, et al. Detection of etiologic agents and antibiotic resistance in children with acute lower respiratory tract infection in Wenzhou City. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Ze Zhi* 2006; 8(5): 369 - 72.
- [33] Umolu PI, Okli EN, Izomeh Im. Antibiogram and beta-lactamase production of Staphylococcus aureus isolated from different human clinical specimens in Ado state, Nigeria. *West Afri J Med* 2002; 21(2): 124-7.
- [34] Qurbanalizadgan M, Ranjbar R, Esmaili D. Prevalence of multidrug resistant Staphylococcus aureus in patients admitted to baqiyatallah hospital (2005). *Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 2007; 11(4): 92 - 3. [in Persian]
- [35] Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact methicillin resistant in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(2): 166-74.
- [36] Marshal C, Wolfe R, Kossman T, Wesselingh S, Harrington G, Spelman D. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by trauma patients in the intensive care unite. *J Hosp Infect* 2004; 57(3): 245-52.