

فراوانی و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی استافیلوکوک کواگولاز منفی مقاوم به متی سیلین در نمونه های کلینیکی بیماران بستری در بیمارستان

محمد شفيعي^۱، حسن وطن خواه حسن آباد^۱، دلاور شهباززاده^۲، محمدرضا پورشفيغ^۳، مليحه طالبي^۴، مهناز سيفي^{*۴}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد باکتری شناسی، انستیتو پاستور ایران

۲. PhD بیوشیمی، استادیار انستیتو پاستور ایران

۳. PhD باکتری شناسی، دانشیار انستیتو پاستور ایران

۴. PhD باکتری شناسی، استادیار انستیتو پاستور ایران

* نشانی برای مکاتبه: خیابان ۱۲ فروردین جنوبی، انستیتو پاستور ایران، بخش سل و تحقیقات ریوی، mahsaifi@yahoo.com

دریافت مقاله: مرداد هشتاد و نه پذیرش برای چاپ: شهریور هشتاد و نه

چکیده

سابقه و هدف: استافیلوکوک های کواگولاز منفی (*CONS*) که اکثراً فلور نرمال سطح پوست و غشاهای مخاطی انسان و سایر پستانداران می باشند، امروزه از مهمترین عوامل عفونت های بیمارستانی محسوب می شوند. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی استافیلوکوک های کواگولاز منفی مقاوم به متی سیلین (*MRCoNS*) در بین بیماران بستری در بیمارستان و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها، انجام شد.

روش کار: ۱۳۵ سویه استافیلوکوک کواگولاز منفی از بیماران بستری در بیمارستان، جمع آوری و با استفاده از آزمون های بیوشیمیایی تا حد گونه شناسایی شدند. سویه های مقاوم به متی سیلین با استفاده از دیسک اگزاسیلین و سفوکسی تین مشخص شده و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها با استفاده از روش دیسک دیفیوژن تعیین گردید. حداقل غلظت مهارکنندگی (*MIC*) اگزاسیلین برای سویه های *MRCoNS* با روش *broth microdilution* تعیین و وجود ژن *mecA* در این سویه ها با استفاده از روش *PCR* بررسی شد.

یافته ها: از مجموع استافیلوکوک های کواگولاز منفی جمع آوری شده، شایع ترین گونه ها، استافیلوکوک اپیدرمیدیس (۵۲٪) و استافیلوکوک همولیتیکوس (۳۷٪) بوده و بقیه گونه ها شامل استافیلوکوک ساپروفیتیکوس (۳٪)، استافیلوکوک وارنری (۳٪)، استافیلوکوک سیمولانس (۲٪)، استافیلوکوک کاپیتیس (۱/۵٪) و استافیلوکوک شلیفری (۱/۵٪) بود. فراوانی سویه های مقاوم به متی سیلین (*MRCoNS*) در این مطالعه ۵۸٪ بود. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها نشان داد، بیشترین مقاومت نسبت به پنی سیلین (۱۰۰٪)، اریترومايسين (۸۸٪)، کانامایسین (۷۳٪)، سیپروفلوکساسین (۷۲٪)، تورامایسین (۶۷٪)، کوتریموکسازول (۶۴٪)، جنتامایسین (۶۱٪) و کلیندامایسین (۵۸٪) بوده است و کمترین مقاومت نسبت به کلرامفنیکل (۱۰٪) و ریفاپمپین (۹٪) مشاهده شد. مقاومت به ونکومايسين، تیکوپلانین، سینرسید و لینه زولید در هیچ کدام از سویه ها مشاهده نشد. مقاومت به چند آنتی بیوتیک در بین سویه ها بسیار شایع بود، به طوری که ۵۹٪ از سویه ها حداقل به هفت آنتی بیوتیک مقاومت نشان دادند. نتایج حاصل از *MIC* اگزاسیلین نشان داد که ۶۳٪ از سویه های *MRCoNS* دارای سطح بالای مقاومت به اگزاسیلین بودند ($\geq 512 \mu\text{g/ml}$)، همچنین تمام سویه ها (۱۰۰٪) ناقل ژن *mecA* بودند.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که میزان شیوع سویه های چند مقاومتی *MRCoNS* و دارای مقاومت افزایش یافته به متی سیلین در بین بیماران بستری در بیمارستان بسیار بالا است که بیانگر نیاز به انجام اقدامات کنترلی به منظور جلوگیری و کاهش عفونت های ناشی از *MRCoNS* می باشد.

واژگان کلیدی: حساسیت آنتی بیوتیکی، استافیلوکوک های کواگولاز منفی، متی سیلین

مقدمه

دکربوکسیلاسیون اورنیتین، تولید اسید از قندهای مالتوز، ترهالوز، سوکروز، مانیتول و رشد در محیط تیوگلیکولات در شرایط بی هوازی، تا حد گونه شناسایی شدند(۱۰).

شناسایی سویه های مقاوم به متی سیلین با کشت بر روی محیط مولر هینتون آگار حاوی ۴٪ نمک و استفاده از دیسک اگزاسیلین (۱ μg) و سفوکسی تین (۳۰ μg) با روش دیسک دیفیوژن انجام گردید و سپس الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MRCoNS بر اساس جدول CLSI نسبت به ۱۹ آنتی بیوتیک شامل آمیکاسین، کانامایسین ، پنی سیلین ، کلیندامایسین، نیتروفورانتوئین، ریفاپمپین ، سینرسید، کلرامفنیکل، جنتامایسین، تیکوپلانین، کوتریموکسازول، سیپروفلوکسازین، توپرامایسین، تتراسیکلین ،اریترومایسین ،فوزیدیک اسید، مینوسیکلین، ونکومایسین و لینه زولید، تهیه شده از شرکت Mast. تعیین گردید .

برای سویه های MRCoNS آزمون حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) اگزاسیلین با روش Broth Microdilution تا غلظت آنتی بیوتیکی ۱۲۲ μg/ml انجام شد.

جهت بررسی وجود ژن *mecA* ابتدا DNA سویه های مقاوم استخراج گردید. به این منظور، یک کلونی از کشت تازه باکتری داخل ۱۰ ml از محیط BHI Broth تلقیح شده و به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد، پس از سانتریفیوژ، روی رسوب باکتری ۳۰۰ μl بافر لیز (Tris-HCL 10mM, EDTA 1mM, Sucrose 50%, lysozyme 20mg/ml, lysostaphin 30 μg/ml) ریخته و این سوسپانسیون را داخل لوله اپندورف منتقل کرده و ۲ ساعت در بن ماری ۳۷ درجه سانتیگراد قرار گرفت. پس از سانتریفیوژ با دور بالا، به محلول رویی دو مرحله فنل: کلروفرم: ایزوآمیل الکل (۴۵:۲۴:۱) و یک مرحله کلروفرم اضافه شده و در نهایت، هم حجم محلول رویی حاصل از سانتریفیوژ مرحله آخر، به آن اتانل سرد اضافه شد و پس از قرار دادن در دمای ۲۰°C- به مدت ۲۴ ساعت و سانتریفیوژ مجدد، به رسوب حاصل ۵۰ μl محلول TE حاوی RNAase اضافه گردید(۱۱). آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی با توالی زیر انجام شد:

5'-GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A-3'
mecA1:

5'-CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A-3'
mecA2:

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ μl انجام گرفت که شامل: PCR Primers (16 pmol of ، MgCl₂ (0.8 mM) ، buffer (2.5 μl) dNTPs (0.16 ، Taq DNA polymerase (1u/μL) ، each mM) و همچنین ۲ μl از نمونه DNA تهیه شده باکتریایی بود. سیکل حرارتی مورد استفاده در دستگاه ترموسایکلر ابتدا یک دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۴°C و سپس ۳۰ سیکل بصورت ۱۵ ثانیه در ۹۴°C، ۱۵ ثانیه در ۶۲°C و ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲°C و سپس Final Extention در دمای ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت.

جهت مشاهده محصول PCR از ژل آگاروز ۱ درصد والکتروفورز در ولتاژ ۷۰ به مدت ۴۰ دقیقه استفاده شد و در نهایت رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید برای رویت باندهای DNA انجام گردید .

استافیلوکوک های کوآگولاز منفی (Coagulase Negative Staphylococci) از جمله فراوان ترین میکروارگانیسم های جدا شده از نمونه های کلینیکی در آزمایشگاه های پزشکی هستند(۱). به دلیل حضور این ارگانیسم ها به عنوان فلور نرمال پوست و غشاهای مخاطی انسان، قبلاً جداسازی آنها از نمونه های بیماران به عنوان آلودگی کشت در نظر گرفته می شد، در حالی که در دو دهه ی اخیر این باکتری ها به عنوان پاتوژن های واقعی، خصوصاً در محیط بیمارستان ها اهمیت زیادی پیدا کرده اند (۲و۳). امروزه استافیلوکوک های کوآگولاز منفی (CONS)، از مهمترین عوامل عفونت های بیمارستانی بشمار می روند، به طوری که مطالعات مختلف نشان می دهد، بیش از ۳۰٪ موارد باکتریایی بیمارستانی توسط این باکتری ها ایجاد می شود(۴). این باکتری ها معمولاً باعث ایجاد عفونت در نوزادان و افراد دارای نقص سیستم ایمنی می شوند و عفونت های ایجاد شده توسط این ارگانیسم ها عمدتاً در ارتباط با وسایل خارجی درون بدن بیماران مانند کاتترهای داخل وریدی، شانت های مغزی- نخاعی، دریچه های مصنوعی قلب و مفاصل مصنوعی می باشند(۲و۵). مهمترین گونه های CoNS که از نمونه های کلینیکی جدا می شوند عبارتند از: استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس همولیتیکوس ، استافیلوکوکوس هومینیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس(۶). علاوه بر افزایش عفونت های ناشی از استافیلوکوک های کوآگولاز منفی، افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری ها نیز از عوامل نگران کننده می باشد(۷). در این میان سویه های مقاوم به متی سیلین یا اگزاسیلین اهمیت ویژه ای دارند، زیرا اغلب آنها چند مقاومتی بوده و نسبت به دیگر آنتی بیوتیکها نیز مقاوم می باشند(۸). مقاومت به متی سیلین به دلیل وجود ژن *mecA* روی کروموزوم باکتری است. این ژن کد کننده یک پروتئین متصل شونده به پنی سیلین به نام PBP2a می باشد که تمایل کمی برای اتصال به پنی سیلین ها دارد و همین امر موجب مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک های بتا لاکتام می شود(۹).

استافیلوکوک های کوآگولاز منفی از جهت این که، منبعی برای ژن های مقاومت دارویی قابل انتقال به استافیلوکوک اورئوس محسوب می شوند، اهمیت زیادی دارند(۴). بنابراین بررسی سویه های مقاوم، در میان جمعیت CoNS خصوصاً سویه های مقاوم به متی سیلین در بیمارستان ها امری مهم می باشد.

این مطالعه به منظور تعیین فراوانی استافیلوکوک های کوآگولاز منفی مقاوم به متی سیلین (MRCoNS) در بین بیماران بستری در بیمارستان و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این سویه ها، انجام شد.

روش کار

در این مطالعه از مجموع ۲۵۰ ایزوله استافیلوکوک جدا شده از نمونه های کلینیکی بیماران بستری در یکی از بیمارستان های شهر تهران، با استفاده از آزمون های معمول شامل: رنگ آمیزی گرم، کاتالاز، کوآگولاز، DNase، مقاومت به دیسک باسیتراسین و تخمیر مانیتول، ۱۳۵ ایزوله استافیلوکوک کوآگولاز منفی شناسایی شدند.

تمام استافیلوکوک های کوآگولاز منفی بر اساس روش های استاندارد با استفاده از دیسک نوویوسین، تست PYR، هیدرولیز اوره،

گونه	تعداد (%)	تعداد سویه های مقاوم به متی سیلین (%)
<i>S. epidermidis</i>	۷۰ (۵۲)	۴۶ (۵۹)
<i>S. haemolyticus</i>	۵۰ (۳۷)	۳۰ (۳۸/۴)
<i>S. saprophyticus</i>	۴ (۳)	۰ (۰)
<i>S. warneri</i>	۴ (۳)	۱ (۱/۳)
<i>S. simulans</i>	۳ (۲)	۱ (۱/۳)
<i>S. schleferi</i>	۲ (۱/۵)	۰ (۰)
<i>S. capitis</i>	۲ (۱/۵)	۰ (۰)
جمع	۱۳۵ (۱۰۰)	۷۸ (۱۰۰)

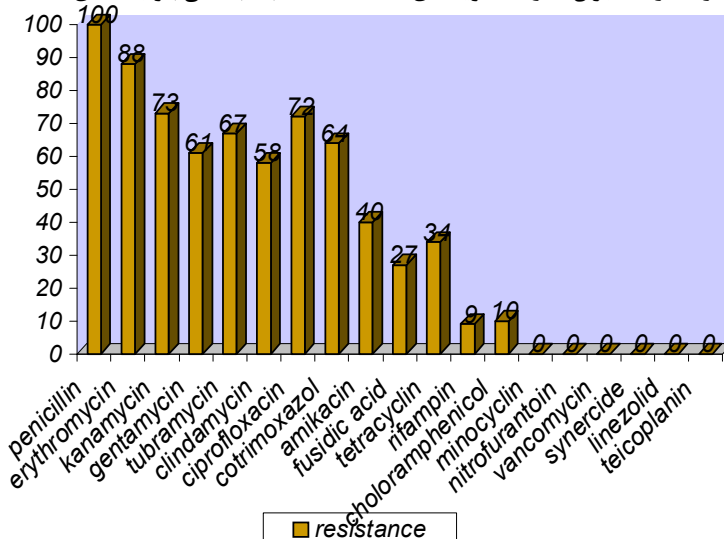
یافته ها

در این مطالعه از مجموع ۲۵۰ ایزوله استافیلوکوک جمع آوری شده از نمونه های کلینیکی بیماران بستری در بیمارستان، ۱۳۵ (۵۴٪) ایزوله استافیلوکوک کوآگولاز منفی (CoNS) شناسایی شده و مورد بررسی قرار گرفتند. از بین ۱۳۵ سویه مورد بررسی تعداد ۷۸ سویه (۵۸٪) نسبت به دیسک اگزاسیلین و سفوکسی تین مقاومت نشان دادند و به عنوان MRCoNS در نظر گرفته شدند بر اساس نتایج آزمون های بیوشیمیایی انجام شده جهت تعیین گونه، از مجموع ۱۳۵ سویه جمع آوری شده، در مجموع ۷ گونه مختلف استافیلوکوک کوآگولاز منفی شناسایی شدند. توزیع فراوانی گونه های مختلف به همراه فراوانی تعداد سویه های مقاوم به متی سیلین در هر گونه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی گونه های مختلف استافیلوکوک های کوآگولاز منفی جدا شده از نمونه های کلینیکی و میزان مقاومت به متی سیلین در هر گونه

نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های مقاوم که در نمودار ۱ نشان داده شده است، بیانگر این مطلب می باشد که تمام سویه ها نسبت به پنی سیلین مقاوم بوده ولی هیچ کدام از سویه ها نسبت به ونکومايسين، تیکوپلانین، سینرسید و لینه زولید مقاومتی نداشتند. همچنین در این مطالعه گونه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس و استافیلوکوک همولیتیکوس غالب ترین گونه های موجود در بین جمعیت MRCoNS را تشکیل دادند.

نمودار شماره ۱. میزان مقاومت سویه های MRCoNS نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف

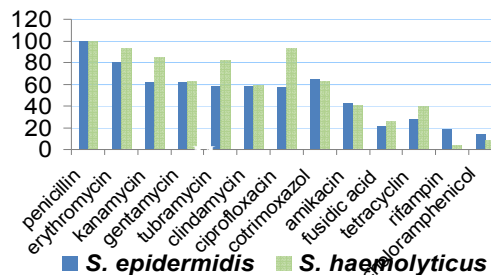
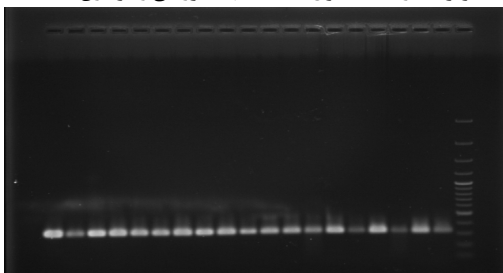


نتایج آزمون MIC نشان داد که سویه های MRCoNS مقاومت سطح بالایی نسبت به اگزاسیلین دارند، به طوری که حداقل غلظت مهارکنندگی اگزاسیلین برای ۶۳٪ سویه ها بزرگتر یا مساوی ۵۱۲ µg/ml برای ۱۳٪ از سویه ها برابر یا بیش از ۲۵۶ میکروگرم در میلی لیتر بود. بررسی وجود ژن *mecA* در سویه ها بوسیله آزمون PCR نشان داد که تمام سویه های MRCoNS ناقل این ژن بودند (تصویر ۱).

تفکیک الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MRCoNS بر اساس گونه نشان داد که میزان مقاومت در سویه های استافیلوکوک همولیتیکوس بالاتر از سویه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس بود (نمودار ۲).

نمودار شماره ۲: مقایسه میزان مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس و استافیلوکوک همولیتیکوس

تصویر شماره ۱: محصول PCR جهت بررسی وجود ژن *mecA*



بحث

استافیلوکوک های کوآگولاز منفی (CoNS) شامل گونه های متعددی هستند که در دهه های اخیر به عنوان پاتوژن های مهم، خصوصاً در محیط های بیمارستانی ظهور کرده اند (۱۲). اخیراً گزارش های مختلف نشان می دهد که طیف وسیعی از این گونه ها به عنوان عوامل اتیولوژیک عفونت های انسانی مطرح می باشند (۱۳). بنابراین امروزه به منظور تعیین اهمیت کلیتیکی هر گونه و نیز بررسی و نظارت اپیدمیولوژیکی مناسب، شناسایی این باکتری ها تا حد گونه اهمیت زیادی پیدا کرده است (۱۴). در این مطالعه شایع ترین گونه های CoNS جدا شده از نمونه های کلینیکی، استافیلوکوک اپیدرمیدیس (۵۲٪) و استافیلوکوک همولیتیکوس (۳۷٪) بودند که با اکثر مطالعات انجام شده همخوانی دارد (۴). گونه های دیگر که شامل استافیلوکوک ساپروفیتیکوس (۳٪)، استافیلوکوک وارنری (۳٪)، استافیلوکوک سیمولانس (۲٪)، استافیلوکوک کاپیتیس (۱۵٪) و استافیلوکوک شلیفری (۱۵٪) بودند به نسبت بسیار کمتری از نمونه های کلینیکی جداسازی شدند.

در این مطالعه درصد فراوانی سویه های مقاوم به متی سیلین یا اگزاسیلین در بین استافیلوکوک های کوآگولاز منفی (MRCoNS) مورد بررسی ۵۸٪ بود که نشان دهنده شیوع بالای این سویه ها در بین بیماران بستری می باشد. مطالعه ی Stefani نشان می دهد که شیوع MRCoNS در برخی مناطق اروپا ۷۰٪-۶۰٪ می باشد (۱۲). همچنین در آمریکای لاتین فراوانی MRCoNS جدا شده از نمونه های خون بیماران ۸۰٪ گزارش شده است (۱۵). در مطالعه Koksai در ترکیه ۶۷/۵٪ از استافیلوکوک های کوآگولاز منفی جدا شده از کشت های خون مقاوم به متی سیلین بودند (۱۶)، در حالی که در مطالعه Akpaka در غرب هند شیوع آنها ۴۵٪ گزارش شده است (۱۷). در ایران مطالعه Mamishi نشان می دهد که فراوانی MRCoNS جدا شده از کشت خون کودکان بستری در بیمارستان ۶۱٪ بوده است (۱۸). در مطالعه شیخ الاسلامی و همکاران در رفسنجان، ۴۷/۵٪ از سویه های CoNS جدا شده از ادرار بیماران نسبت به اگزاسیلین مقاوم بودند (۱۹).

در این مطالعه الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های MRCoNS مورد بررسی، بیانگر این مطلب است که تمام سویه ها نسبت به پنی سیلین مقاوم می باشند و پس از آن بالاترین میزان مقاومت، به ترتیب، نسبت به اریترومايسين (۸۸٪)، کانامایسین (۷۳٪)، سیپروفلوکساسین (۷۲٪)، توبرامایسین (۶۷٪) و کوتریموکسازول (۶۴٪) مشاهده می شود. این نتایج با نتایج حاصل از بررسی های انجام شده در انگلستان و ایرلند (۲۰) شباهت دارد. همچنین در این بررسی ۶۱٪ سویه ها نسبت به جنتامایسین مقاوم نشان دادند، در حالی که در ایالات متحده (۲۱) مقاومت MRCoNS نسبت به جنتامایسین ۳۲٪ و در ترکیه (۱۶) ۹۰٪ گزارش شده است.

میزان مقاومت به کلیندامایسین که از داروهای پر مصرف در درمان عفونت های استافیلوکوکی محسوب می شود، اهمیت زیادی دارد. در این تحقیق مقاومت به این آنتی بیوتیک در ۵۸٪ از سویه های مشاهده گردید، که در مقایسه با میزان گزارش شده (۳۲٪) از استرالیا و کشورهای جنوب شرقی آسیا (۲۲) بسیار بالا می باشد.

با توجه به نمودار یک، در میان سویه های مورد بررسی، کمترین مقاومت نسبت به کلرامفنیکل (۱۰٪) و ریفاپمپین (۹٪) مشاهده می شود که با نتایج (کلرامفنیکل ۱۴٪، ریفاپمپین ۱۵٪) مطالعه انجام شده در اروپا (۲۳) همخوانی دارد. نکته قابل توجه در این مطالعه، فراوانی سویه های چند

مقاومتی می باشد. بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه ها نشان داد که ۵۹٪ از سویه های مورد مطالعه حداقل به هفت آنتی بیوتیک مقاوم بوده اند که این مسئله می تواند به دلیل مصرف انواع مختلف داروها و بالا بودن فشار انتخابی در محیط بیمارستان باشد. نتایج مطالعات مختلف نیز نشان می دهند که سویه های مقاوم به متی سیلین معمولاً نسبت به دیگر آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام، ماکرولیدها، آمینوگلیکوزیدها، کوئینولون ها، کلرامفنیکل و تتراسیکلین مقاوم می باشند (۶).

مهمترین داروهایی که برای درمان سویه های مقاوم، از جمله MRCoNS استفاده می شوند، ونکومايسين، تیکوپلانتین، سینرسید و لینه زولید هستند که در این مطالعه مقاومتی نسبت به آنها مشاهده نشد. در مطالعاتی نیز که در دیگر کشورها صورت گرفته است میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک ها بسیار پایین، گزارش شده است (۲۴).

مقایسه الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در دو گونه استافیلوکوک اپیدرمیدیس و استافیلوکوک همولیتیکوس نشان داد که میزان مقاومت سویه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس نسبت به تتراسیکلین ۲۸٪، سیپروفلوکساسین ۵۷٪، توبرامایسین ۵۹٪، کانامایسین ۶۲٪ و اریترومايسين ۸۱٪ بود، در حالی که میزان مقاومت سویه های استافیلوکوک همولیتیکوس نسبت به این آنتی بیوتیک ها به ترتیب ۴۰٪، ۹۳٪، ۸۲٪، ۸۵٪ و ۹۳٪ بوده است. نتایج مطالعات Gatermann و Chaudhury نیز نشان داد که در بین استافیلوکوک های کوآگولاز منفی، بیشترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی، در گونه استافیلوکوک همولیتیکوس مشاهده می شود (۲۵، ۲۶) که نتایج مطالعه ما نیز مؤید این مطلب می باشد.

حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) اگزاسیلین برای شناسایی سویه های MRCoNS که توسط NCCLS تعیین شده است، برابر یا بیش از ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر است (۲۷). در بررسی های ما ۶۳٪ از سویه ها MIC برابر یا بیش از ۵۱۲ و ۱۳٪ سویه ها برابر یا بیش از ۲۵۶ میکروگرم در میلی لیتر داشتند. در مطالعه ای هم که در برزیل صورت گرفته است MIC تمام سویه ها برابر یا بیش از ۲۵۶ میکروگرم در میلی لیتر بود (۱۴). مقاومت سطح بالا نسبت به اگزاسیلین به دلیل وجود یک جمعیت هموزن در کشت می باشد که میزان بیان ژن meca در آنها بسیار زیاد است به همین دلیل، این سویه ها قادر هستند در حضور مقادیر بالای اگزاسیلین رشد کرده و کلونی تشکیل دهند (۶).

در این تحقیق ژن meca که عامل مقاومت به متی سیلین محسوب می شود در تمام سویه های MRCoNS مورد مطالعه وجود داشت، که نتایج حاصل از PCR، مؤید نتایج به دست آمده از شناسایی سویه های مقاوم با روش دیسک دیفیوژن بود.

نتیجه گیری

استافیلوکوک های کوآگولاز منفی بیمارستانی خصوصاً سویه های MRCoNS دارای طیف وسیعی از مقاومت های آنتی بیوتیکی می باشند. گسترش سویه های چند مقاومتی MRCoNS باعث محدود شدن انتخاب های درمانی و افزایش احتمال شکست در روند درمان بیماران می شود (۲۸) بنابراین بررسی های اپیدمیولوژیکی سویه های MRCoNS در پیشگیری از عفونت های بیمارستانی ناشی از این باکتری ها اهمیت دارد (۲۹)، همچنین کنترل در استفاده از آنتی بیوتیک ها و محدود کردن فشار انتخابی، می تواند در کنترل سویه های چند مقاومتی مؤثر باشد.

REFERENCES

1. Pfaller MA, Herwaldt LA. Laboratory, Clinical, and Epidemiological Aspects of Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1988;26:281-299.
2. Cercenado E, Garcia L. Emergence of Teicoplanin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *J Clin Microbiology* 1996;56:1765-1768.
3. Liakopoulos V, Petinaki E, et al. Clonal relatedness of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the haemodialysis unit of a single university centre in Greece. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2599-2603
4. Piette A, Verschraegen G. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease., *Veterinary Microbiology* 2009;134:45-54.
5. Secchi C, Lúcia A, Antunes S, Rodrigues PL, Cantarelli V, d'Azevedo P. Identification and detection of methicillin resistance in non-Epidermidis coagulase-negative staphylococci. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008;12:316-320.
6. Cunha M, Martins A. Methicillin resistance in staphylococcus aureus and coagulase negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbial Immunol* 2007;51:787-795.
7. Longauerova A, Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. *Bartisl Lek Listy*. 2006;107:448-452.
8. Gordon LA, Michael C. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative Staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;124:2231-2237.
9. Berglund C, Molling P, Sjoberg L, Soderquist..Predominance of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type IV among methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a Swedish county and presence of unknown SCCmec types with Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:165-180.
10. Kloos W, Bannerman TL. Update and clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:117-40.
11. Menon PK, Nagendra A. Comparison of rapid method of DNA extraction using microwave irradiation with conventional phenol chloroform technique for use in multiplex pcr for mecA and femB genes to identify genotypes of MRSA from cultures. *Pune India Med J Armed Forces India* 2001;57(3):194-96.
12. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1179-1186.
13. Schnitzler N, Meilicke R, Conrads G, Frank D & Haase, G. Staphylococcus lugdunensis: report of a case of peritonitis and easy-to-perform screening strategy. *J Clin Microbiol* 1997;36:812-813.
14. d'Azevedo PA, Secchi C, Antunes AL, Sales T, Silva FM, Tranchesini R, Pignatari, ACC. Oxacilin resistant coagulase negative staphylococci (CONS) bacteremia in a general hospital at Sao paulo city, B rasil. *Brazilian Journal of Microbiology* 2008;39:631-635
15. Sader HS, Jones RN, Gales AC, et al. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004;8:25-79.

16. Koksai F, et al. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative staphylococcus strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res* 2007;10:10-16.
17. Akpaka PE, Christian N, Bodoaik NC, Smikle MF. Epidemiology of coagulase-negative Staphylococci isolated from clinical blood specimens at the university hospital of the west Indies. *West Indian Med J* 2006;55:170-177.
18. Mamishi S, Pourakbari B, Ashtiani MH, Hashemi FB. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from bloodstream infections at Children's Medical Center, Tehran, Iran, 1996–2000., *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:373-379.
19. Zia Sheikholeslami N, Hassanshahi G. The frequency of coagulase negative staphylococci urinary infections with antimicrobial resistance pattern in Rafsanjan. *Pak J Med Sci* 2010;26:76-83.
20. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC bacteraemia resistance surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018-1032.
21. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:406-19.
22. Biedenbach DJ, Bell JM., Sader HS, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003–2004). *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:143-149.
23. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis* 2007;29:101-123.
24. John JF, Harvin AM. History and evolution of antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci: Susceptibility profiles of new anti-staphylococcal agents. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(6):1143-1152.
25. Gatermann SG, Koschinski T, Friedrich S. Distribution and expression of macrolide resistance genes in coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 777-781.
26. Chaudhury A, Kumar AG. In vitro activity of antimicrobial agents against oxacillin resistant staphylococci with special reference to *Staphylococcus haemolyticus*. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:50-52.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: ninth information supplement 1999;19:17-24.
28. Monsen T, Karlsson C, Wiström J. Spread of clons of multidrug resistant coagulase negative staphylococci within a university hospital. *Infectin Control and Hospital Epidemiology* 2005;26:169-185.
29. Kitao T. Survey of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from the fingers of nursing students. *J Infect Chemother* 2003;9:30-34.