الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین جدا شده از نمونه های بالینی در تهران

فاتح رحیمی[1*]، محمد رضا عربستانی[2]، شرمین کریمی[3]

۱. دکترای تخصصی باکتری شناسی، استادیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
۲. دکترای تخصصی باکتری شناسی، استادیار گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
۳. دانشجوی دکترای تخصصی مکانیزاسیون کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

* نشانی برای مکاتبه: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش میکروبیولوژیپ، f.rahimi@sci.ui.ac.ir
دریافت مقاله: اردیبهشت نود و دو پذیرش برای چاپ: تیر نود و دو

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به عنوان شایع ترین گونه استافیلوکوک های کواگولاز منفی نقش مهمی در ایجاد عفونت مرتبط با ابزارهای پزشکی در انسان ایفا می کند و به یک معضل اساسی در درمان آنتی بیوتیکی مبدل گردیده است. این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس جدا شده از نمونه های بالینی دو بیمارستان در شهر تهران در طی سال ۱۳۹۱ انجام رسیده است.*

روش کار: *در این مطالعه در مجموع ۱۹۳ جدایه بالینی استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس جدا شده از دو بیمارستان در شهر تهران بررسی شد. تمامی سویه ها با استفاده از آزمون های استاندارد بیوشیمیایی تا حد گونه شناسایی شدند. حساسیت سویه ها نسبت به ۱۸ آنتی بیوتیک به روش دیسک دیفیوژن و همچنین MIC اگزاسیلین و ونکومایسین به روش Etest و با استفاده از توصیه های CLSI تعیین گردید. جهت تعیین وجود ژن mecA از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی استفاده گردید.*

یافته ها: *در این مطالعه ۳۷/۳ درصد از سویه ها نسبت به متی سیلین مقاوم بودند. در میان جدایه های حساس و مقاوم به متی سیلین بیش ترین میزان مقاومت به ترتیب نسبت به پنی سیلین، اریترومایسین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، کانامایسین، توبرامایسین، تتراسایکلین و آمیکاسین مشاهده گردید. هیچ کدام از سویه ها مقاومتی نسبت به ونکومایسین، لینزولاید و سینرسید نشان ندادند. ۴۲ درصد از سویه ها از مقاومت بالایی نسبت به اگزاسیلین برخوردار بودند (MIC≥128 µg/ml). تمامی سویه ها واجد ژن mecA بودند.*

نتیجه گیری: *شیوع سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین در این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات پایین تر است. آنتی بیوتیک های ونکومایسین، لینزولید و سینرسید می توانند بهترین انتخاب جهت درمان عفونت های ناشی از این سویه ها باشند. مقاومت بالای سویه های مقاوم به متی سیلین نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک های خط اول و دوم درمان یک هشدار جدی جهت بهداشت و سلامت عمومی است.*

واژگان کلیدی: *استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس، متی سیلین، Etest، ونکومایسین، mecA، تهران*

مقدمه

استافیلوکوک ها در هوا، غذا و آب یافت شده و روی پوست و غشاءهای مخاطی انسان ها و سایر پستانداران زندگی می کنند. این ارگانیسم را می توان از مجاری بینی، زیر بغل، کشاله ران و به طور کلی نواحی مرطوب بدن جدا کرد(۱). استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به عنوان مهم ترین گونه استافیلوکوکوس کواگولاز منفی محسوب می شود و فنوتایپ های مختلفی از ان از افراد سالم جدا شده است(۲و۳). نوزادان نیز در طی هفته نخست پس از تولد توسط سویه های مختلفی از استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس کلونیزه می شوند(۴و۵).استافیلوکوکهای کواگولاز منفی و به ویژه گونه استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس در دهه های اخیر به عنوان باکتری های بیماری زا نقش بسیار مهمی را در ایجاد عفونت بیمارستانی ایفا نموده اند(۴و۵). مهم ترین مسئله نگران کننده افزایش تعداد جدایه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس با مقاومت سطح پایین نسبت به آنتی بیوتیک های گلیکوپپتیدی(۶و۷) و هم چنین نگرانی های بیش تر ناشی از ظهور جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس واجد مقاومت کاهش یافته نسبت به ونکومایسین است(۸و۹).

این مشاهدات بلافاصله منجر به انتشار دستورالعمل هایی جهت کنترل عفونت های ناشی از جدایه های استافیلوکوکوس واجد مقاومت کاهش یافته نسبت به پنی سیلین گردید(۱۰). استافیلوکوک های کواگولاز منفی از جهت این که، منبعی برای ژن های مقاومت داروئی قابل انتقال به S. aureus محسوب می شوند، اهمیت زیادی دارند(۱۱). افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس کواگولاز منفی در کنار افزایش عفونت های ناشی از آن ها به یکی از عوامل نگران کننده بهداشتی مبدل شده است(۱۲). مقاومت نسبت به متی سیلین، ناشی از حضور ژن mecA است که رمز کننده یک پروتئین متصل شونده به پنی سیلین ۷۸ کیلو دالتونی (PBP2a یا 'PBP2) می باشد. در مقایسه با سایر انواع PBP، PBP2a از میل ترکیبی پایینی نسبت به تمامی آنتی بیوتیک های بتا-لاکتام برخوردار می باشد(۱۱).

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به عنوان یکی از مهم ترین عوامل ایجاد عفونت های بیمارستانی در جهان شناخته می شود و عوامل مستعد کننده ای نظیر سوند گذاری، استفاده از پروتز و پیوند دریچه مصنوعی قلب خطر ابتلا به عفونت های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس را افزایش می دهد(۱۳).

این مطالعه با هدف تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و وجود ژن mecA در میان جدایه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان های تهران در طی سال ۱۳۹۱به انجام رسیده است.

روش کار

در طی سال ۱۳۹۱ در مجموع ۱۹۳ جدایه استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس از دو آزمایشگاه بیمارستان در شهر تهران(۱۰۸ جدایه از بیمارستان A و ۸۵ جدایه از بیمارستان B) به دست امد و بررسی شد. برای تایید استافیلوکوکوس کواگولاز منفی بودن تمامی جدایه ها از آزمون های کاتالاز، رنگ آمیزی گرم، کواگولاز، مقاومت به دیسک باسیتراسین و DNase استفاده شد. سپس با استفاده از آزمون های PYR، دیسک نووبیوسین، آزمون دکربوکسیلاسیون اورنیتین، تولید اسید از قندهای مالتوز، ترهالوز، سوکروز، مانیتول تا حد گونه استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس شناسائی شد(۱۴). مقاومت این سویه ها نسبت به ۱۸ آنتی بیوتیک(MAST Group, Merseyside, United Kingdom)، به روش دیسک دیفیوژن و با استفاده از استانداردهای Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) تعیین گردید(۱۵). آنتی بیوتیک های مورد استفاده شامل: آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، اگزاسیلین (۱ میکروگرم)، اریترومایسین (۱۵ میکروگرم)، اسید فوزیدیک (۱۰ میکروگرم)، پنی سیلین (۵ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، توبرامایسین (۱۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۲۰ میکروگرم)، ریفامپیسین (۲ میکروگرم)، سولفامتوکسازول-تری متوپریم (۱/۲۵ و ۲۳/۷۵ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، سینرسید (۱۵ میکروگرم)، کانامایسین (۳۰ میکروگرم)، کلرامفنیکل (۳۰ میکروگرم)، کلیندامایسین (۲ میکروگرم)، لینزولاید (۱۰ میکروگرم)، مینوسایکلین (۳۰ میکروگرم) و نیتروفورانتوئین (۵۰ میکروگرم) بودند. بعد از انتخاب سویه های مقاوم به اگزاسیلین و تعیین حداقل غلظت مهار کنندگی آنتی بیوتیک اگزاسیلین و ونکومایسین سویه های مقاوم به روش Etest با استفاده از استانداردهای CLSI و دستورالعمل های شرکت سازنده (AB, Biomerieux, Marcy l'Etoile, France) مشخص گردید(۱۶).

جهت استخراج DNA برای انجام آزمون های مولکولی، کیت High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Mannheim, Germany) با استفاده از دستورالعمل های شرکت سازنده و با اندکی تغییرات مورد استفاده قرار گرفت. پس از شناسایی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و تعیین مقاومت آنها به روش دیسک دیفیوژن و Etest، سویه های مقاوم به متی سیلین انتخاب شدند و جهت تعیین وجود ژن مقاومت mecA آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی با توالی زیر mecA1: GTAGAAATGACTGAACGTCCGATAA و mecA2: CCAATTCCACATTGTTTCGGTCTAA بکار گرفته شد(۱۷). برنامه حرارتی برای این واکنش شامل: 94°C (5 min), 30 cycles [94°C (15 s), 61°C (15 s), 72°C (30 s)], 72°C for 5 min. واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر انجام گرفت و هر میکروتیوب متشکل از ترکیبی حاوی 10X PCR buffer, taq DNA polymerase (0.5 U) (HT Biotechnology, Cambridge, United Kingdom), each primer (1.6 µM), MgCl2 (1.2 µM) and each dNTP (0.64 µM) بود. محصولات در یک ژل آگارز ۱٪ و هم چنین ۰/۵ X Tris-borate-EDTA (TBE) buffer الکتروفورز شد و پس از رنگ آمیزی در اتیدیوم برماید با استفاده از دستگاه Gel Ducumentation بررسی گردید.

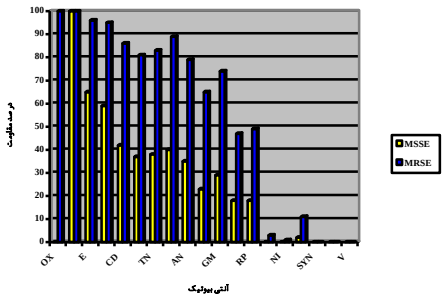
یافته ها

بر اساس آزمون های فنوتیپی تمامی ۱۹۳ جدایه به عنوان استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس تأیید شدند. با انجام آزمون دیسک دیفیوژن ۷۲ سویه (۳۷/۳ درصد) به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین جهت انجام بررسی های بیشتر انتخاب گردیدند. تمامی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین مقاوم بودند. هم چنین بالاترین میزان مقاومت به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیک های اریترومایسین، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، کانامایسین، توبرامایسین، تتراسایکلین و آمیکاسین مشاهده شد. سه آنتی بیوتیک کلرامفنیکل، نیتروفورانتوئین و فوزیدیک اسید از تأثیر بالایی بر روی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس برخوردار بودند و حدود ۹۵ درصد از سویه ها نسبت به آنها حساسیت نشان دادند. هیچ یک از سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک های سینرسید، لینزولاید ونکومایسین مقاوم نبودند. در مجموع ۲۱ سویه (۱۱ درصد) نسبت به تمامی آنتی بیوتیک ها، به استثناء پنی سیلین، حساس بودند و تنها یک سویه نسبت به تمامی آنتی بیوتیک ها به استثناء سه آنتی بیوتیک، ونکومایسین، لینزولید و سینرسید مقاوم بود(جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس.

آنتی بیوتیک	فراوانی	درصد
P	۱۹۳	۱۰۰
E	۱۴۸	۷۶/۶
CIP	۱۳۹	۷۲
CD	۱۱۳	۵۸/۵
K	۱۱۲	۵۸
TN	۱۰۶	۵۴/۹
T	۱۰۳	۵۳/۳
AN	۹۹	۵۱/۳
GM	۸۸	۴۵/۶
SXT	۷۵	۳۸/۸
OX	۷۲	۳۷/۳
RP	۵۷	۲۹/۵
FC	۵۶	۲۹
C	۱۰	۵/۱
MN	۲	۱
NI	۱	۰/۵
SYN	۰	۰
LZD	۰	۰
V	۰	۰

اختلاف زیادی میان مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم و حساس به متی سیلین وجود داشت و مشخص گردید که به استثناء آنتی بیوتیک های اریترومایسین و سیپروفلوکساسین میزان مقاومت نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها در سویه های مقاوم به متی سیلین بیش از ۲ برابر افزایش پیدا کرده است. هیچ کدام از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس حساس به متی سیلین مقاومتی نسبت به آنتی بیوتیک های مینوسایکلین، نیتروفورانتوئین، لینزولاید، سینرسید و ونکومایسین نشان ندادند. در حالی که در سویه های مقاوم به متی سیلین تنها حساسیت ۱۰۰ درصدی نسبت به ۳ آنتی بیوتیک لینزولاید، سینرسید و ونکومایسین مشاهده گردید.

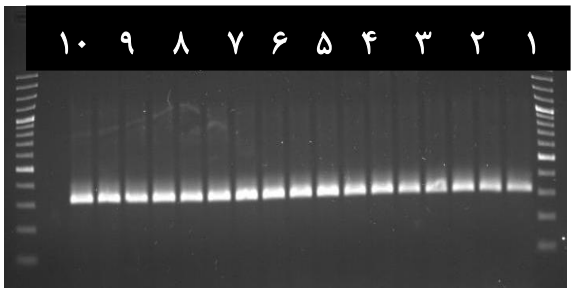


نمودار۱. درصد مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس حساس و مقاوم به متی سیلین نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف

پس از تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف، ۷۲ سویه ای که نسبت به آنتی بیوتیک متی سیلین مقاوم بودند انتخاب و MIC آنها به روش Etest تعیین گردید(جدول ۲). سویه هایی که MIC آنها برابر یا بیش از ۴ میکروگرم بر میلی لیتر بود، جهت بررسی های بیشتر انتخاب گردیدند. از مجموع ۷۲ سویه مقاوم؛ ۳۰ سویه (۴۲ درصد) دارای مقاومت بالایی نسبت به متی سیلین بودند (MIC≥156 µg/ml) و ۳۹ سویه (۵۴ درصد) نیز از مقاومت معمول نسبت به متی سیلین برخوردار بودند (MIC=24-96 µg/ml). هم چنین ۴ درصد سویه ها نیز حداقل مقاومت نسبت به متی سیلین (MIC=4 µg/ml) را نشان دادند. نتایج حاصل از آزمون Etest در مورد آنتی بیوتیک ونکومایسین نشان داد که ۱۰۰ درصد سویه های MRSA نسبت به ونکومایسین حساس بودند و هیچ کدام از سویه ها از مقاومت حد واسط نیز برخوردار نبودند. تمامی سویه ها دارای ژن mecA با وزن مولکولی ۳۱۰ جفت باز بودند(تصویر ۲).

جدول ۲. حداقل غلظت مهار کننده آنتی بیوتیک اگزاسیلین در سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین

غلظت اگزاسیلین (µg/ml)	۴	۲۴	۳۲	۶۴	۹۶	۱۲۸	۲۵۶
فراوانی	۳	۱۱	۸	۱۳	۷	۱۸	۱۲
درصد	۴	۱۵	۱۱	۱۸	۱۰	۲۵	۱۷



تصویر ۱. محصول PCR ژن mecA (۳۱۰ bp) در سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس مقاوم به متی سیلین. شماره۲۰-۱: مارکر وزن مولکولی. شماره ۲: سویه S. aureus ATCC 29213 (کنترل مثبت). شماره ۱۸-۳: سویه های مورد بررسی در این مطالعه. شماره ۱۹: S. aureus ATCC 25923 (کنترل منفی).

بحث

میزان فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین در دو بیمارستان منتخب شهر تهران ۳۷/۳ درصد بود. در مورد فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس مقاوم به متی سیلین در ایران آمار متفاوتی تا کنون گزارش شده است(۱۸و۱۹). شاید بتوان یکی از دلایل پایین بودن فراوانی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین در این مطالعه را ناشی از استفاده از دیسک های آنتی بیوتیکی استاندارد خارجی و هم چنین تعیین MIC سویه ها با استفاده از Etest دانست. دلیل دیگر این امر می تواند ناشی از موقعیت جغرافیایی و سطح بهداشتی بیمارستان های مورد مطالعه باشد. هم چنین شیوع متفاوتی از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین در سایر نقاط جهان نیز گزارش شده استپ(۲۲-۲۰).

تمامی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین مقاومت نشان دادند. هم چنین بیش ترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های اریترومایسین (۷۶/۶٪)، سیپروفلوکساسین (۷۲٪)، کلیندامایسین (۵۸/۵٪)، کانامایسین (۵۸٪)، توبرامایسین (۵۴/۹٪)، تتراسایکلین (۵۳/۳٪) و آمیکاسین (۵۱/۳٪) مشاهده گردید. نتایج حاصل از این مطالعه متفاوت از سایر مطالعات انجام گرفته در ایران و جهان استپ(۲۵-۲۳ و ۱۹). میزان مقاومت نسبت به جنتامایسین در این مطالعه ۴۶/۵ درصد بود که متفاوت از سایر مطالعات است(۱۹و۲۶).

میـزان مقاومـت نسـبت بـه آنتـی بیوتیـک هـای سیپروفلوکساسـین، توبرامایسـین، کانامایسـین، اریترومایسـین، کلیندامایسـین، آمیکاسـین و تتراسایکلین بیش از سایر آنتی بیوتیک های مورد استفاده در ایـن مطالعـه است و بنابراین می توان گفت کـه در اسـتفاده هـای درمـانی نمـی تواننـد اثرات قابـل ملاحظـه ای داشـته باشـند. در ایـران از آنتـی بیوتیـک هـای اریترومایسـین، سیپروفلوکساسـین، کلیندامایسـین و تتراسـایکلین بطـور گسترده ای استفاده می شود و همین امر می تواند دلیلـی جهـت افـزایش مقاومت نسبت به ایـن آنتـی بیوتیـک هـا باشـد. همچنـین امکـان انتقـال پلاسمیدهای مقاومت به تتراسایکلین در میان بسیاری از گونه ها و جـنس های مختلف باکتریای وجود دارد(۲۷). این مقاومـت حتـی از سـویه هـای حیوانی نیز به سویه های انسانی قابل انتقال می باشد. ایـن آنتـی بیوتیـک امروزه جهت مصارف دامی به عنوان یک افزودنـی بـه غـذای دام هـا مـورد استفاده قرار می گیرد. علاوه بر ونکومایسین کـه پـیش تـر اشـاره گردیـد، جنتامایسین نیز از جمله آنتی بیوتیک های مؤثر بر علیـه اسـتافیلوکوکوس ها می باشد. میزان مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک تا حدودی منطبـق بر سایر مطالعات می باشد.

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که آنتی بیوتیک های ونکومایسین، لینزولید، سینرسید و کلرامفنیکل می توانند موثرترین آنتی بیوتیک ها جهت درمان عفونت های ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین در ایران باشند. اما شاید بتوان گفت که این امر می تواند ناشی از پایین بودن میزان استفاده از آنتی بیوتیک کلرامفنیکل باشد و تقریبا استفاده از این آنتی بیوتیک بدست فراموشی سپرده شده است. اما با این وجود این آنتی بیوتیک هم چنان به عنوان یکی از انتخاب های اصلی جهت درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوکوس مورد توجه می باشد(۲۷). اما در مورد سه آنتی بیوتیک ونکومایسین، لینزولید و سینرسید بایستی عنوان داشت که اینها آنتی بیوتیک های بسیار جدید هستند و به واسطه هزینه بالا استفاده از آنها در ایران چندان رایج نمی باشد، بنابراین مقاومتی نیز تا کنون نسبت به آنها گزارش نشده است. در مطالعه شفیعی و هم کاران نیز هیچ کدام از سویه های استافیلوکوکوس کواکولاز منفی نسبت به این آنتی بیوتیک مقاوم نبودند(۱۹).

اختلاف زیادی میان الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم و حساس به متی سیلین دیده شد که نشان دهنده عدم کارایی بسیاری از آنتی بیوتیک های رایج جهت درمان عفونت های ناشی از سویه های مقاوم است. بنابراین مقاومت بالای این سویه های نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف و از طرفی دیگر بحث مقاومت چند دارویی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین، باعث کاهش مشخص انتخاب های درمانی و افزایش احتمال شکست در روند درمان بیماران می شود(۲۸).

حداقل غلظت مهار کنندگی سویه های اسـتافیلوکوکوس اپیدرمیـدیس در این مطالعه بسـیار متنـوع بـود. امـا در مجمـوع ۴۲ درصـد از سـویه هـا از مقاومـت بسـیار بـالایی نسـبت بـه اگزاسـیلین (MIC≥128 µg/ml) برخـوردار بودنـد. در مـورد میـزان MIC اگزاسـیلین سـویه هـای استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس مقاوم به متی سیلین گزارشـات مختلفـی در دست می باشد. در مطالعه شفیعی و هم کـاران نیـز MIC اگزاسـیلین در ۷۶ درصد سویه ها بیشتر از 256 µg/ml بود(۱۹).

تمامی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین واجد ژن mecA بودند، بنابراین مقاومت نسبت به متی سیلین در تمامی سـویه ها ناشی از بیان ژن mecA است و فنوتایپ و ژنوتایپ از هم خوانی کامـل با هم برخوردار بودند. در مطالعه شفیعی و هم کاران نیز تمامی سویه هـای استافیلوکوکوس کواگولاز منفی مقاوم بـه متـی سـیلین واجـد ژن mecA بودند. در پاره ای از مطالعات عـدم شناسـایی ژن mecA در جدایـه هـای مقاوم به متی سیلین ناشی از جهـش در ژن مقاومـت و هـم چنـین وجـود تفاوت های فیزیولوژیکی در میان سویه ها است(۲۷).

نتیجه گیری

با توجه به اینکه شیوع عفونت های بیمارستانی ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین نشان دهنده میزان کارایی اقدامات کنترل عفونت در بیمارستان ها است و از طرفی لزوم درمان عفونت های ناشی از این باکتری ها با ونکومایسین، موجب ظهور استافیلوکوکوس های مقاوم به ونکومایسین و هم چنین صرف هزینه های بالایی شده است، بنابراین ضروری به نظر می‌رسد که تحقیقات جامعی در نقاط مختلف کشور در این زمینه انجام پذیرد.

REFERENCES

1- Ziebuhr W, Hennig S, Eckart M, Kränzler H, Batzilla C, Kozitskaya S. Nosocomial infections by Staphylococcus epidermidis: how a commensal bacterium turns into a pathogen. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:S14-20.

2- Brown E, Wenzel RP, Hendley JO. Exploration of the microbial anatomy of normal human skin by using plasmid profiles of coagulase-negative staphylococci: search for the reservoir of resident skin flora. J Infect Dis. 1989 Oct;160(4):644-50.

3- Elsner P. Antimicrobials and the skin physiological and pathological flora. Curr Probl Dermatol. 2006;33:35-41.

4- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):367-89.

5- Bhat Y R, Lewis LE, K E V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. Ital J Pediatr. 2011;11:37:32.

6- Fajardo Olivares M, Hidalgo Orozco R, Rodríguez Garrido S, Rodríguez-Vidigal FF, Vera Tomé A, Robles Marcos M. Activity of vancomycin, ciprofloxacin, daptomycin, and linezolid against coagulase-negative staphylococcibacteremia. Rev Esp Quimioter. 2011;24(2):74-8.

7- Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibility to teicoplanin and vancomycin among coagulase negative methicillin resistant clinical isolates of staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(1):100-7.

8- Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, Tenover FC. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by Staphylococcus aureus withreduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis. 2003;36(4):429-39.

9- Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006. Clin Infect Dis. 2008;46(5):668-74.

10- Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: infection control considerations. Clin Infect Dis. 1998;27:245–251.

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. Iran J Clin Infect Dis. 2009;4(3):143-150.

12- Longauerova A, Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. Bartisl Lek Listy. 2006;107:448-452.

13- Mack D, Nedelmann M, Krokotsch A, Schwarzkopf A, Heesemann J, Laufs R. Characterization of transposon mutants of biofilm-producing Staphylococcus epidermidis impaired in the accumulative phase of biofilm production: genetic identification of a hexosamine-containing polysaccharide intercellular adhesin. Infect Immun. 1994;62(8):3244-53.

14- MacFadin JF. 2000. Biochemical tests for identification of medical bacteria. Lippincott Willialms and Wilkins.

15- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 11th informational supplement, vol. 21. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2001.

16- National committee for clinical Laboratory standard. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. M7-A5. MIC testing. NCCLS.Villanova, Pa. 2000.

17- McClure JA, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W, Zhang K. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from resistant staphylococci. J Clin Microbiol. 2006;44:1141-1144.

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- Shafiei M, Vatankhah H, Shahbazzadeh D, Pourshafie MR, Talebi M, Saifi M. Frequency and antibiotic resistance pattern of methicillin resistant coagulase negative staphylococci strains in clinical samples from hospitalized patients in Tehran. Iran J Infect Dis Trop Med. 2009;51:21-26.

20- Sader HS, Jones RN, Gales AC, et al. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 trough 2001. Braz J Infect Dis 2004;8:25-79.

21- Biedenbach DJ, Jones RN. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(2):202-12.

22- Watters AA, Jones RN, Leeds JA, Denys G, Sader HS, Fritsche TR. Antimicrobial activity of a novel peptide deformylase inhibitor, LBM415, tested against respiratory tract and cutaneous infection pathogens: a global surveillance report (2003-2004). J Antimicrob Chemother. 2006;57(5):914-23.

23- 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

24- Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolatesof Gram-positive bacteria in Taiwan. Clin Microbiol Infect. 2008;14(2):124-9.

25- 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 vitroevaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin and teicoplanin: a SENTY program report (2003-2004). Int J Antimicrob Agents. 2007;30(2):143-9.

26- Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in amritsar, India. J Clin Diagn Res. 2013;7(1):66-9.

27- Rahimi F, Pourshafie M, Bouzari M, Katouli M. Antibiotic resistance pattern and detection of mecA gene among Methicilin Resistant Staphylococcus aureus isolated from Tehran hospitals in 2008-2011. Iran J Infect Dis Trop Med. 2009;57:39-45.

28- Monsen T, Karlsson C, Wiström J. Spread of clons of multidrug resistant coagulase negative staphylococci within a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005;26(1):76-80.