مقاومت به جنتامایسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از دو بیمارستان در تهران

فاتح رحیمی[۱]*، محمد رضا پورشفیع[۲]

۱- دکترای تخصصی باکتری شناسی، استادیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم دانشگاه اصفهان
۲- دکترای تخصصی باکتری شناسی، استاد گروه میکروبشناسی، انستیتو پاستور ایران

***نشانی برای مکاتبه:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، بخش میکروبیولوژی، f.rahimi@sci.ui.ac.ir

دریافت مقاله: بهمن نود و سه پذیرش برای چاپ: فروردین نود و چهار

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) به عنوان یک عامل بیماری زای بیمارستانی شناخته می‌شود که واجد توانایی ایجاد طیف وسیعی از عفونت‌ها است. آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی از دسته ترکیبات ضد میکروبی هستند که جهت درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌ها استفاده می شوند. این مطالعه با هدف تعیین فنوتایپی و ژنوتایپی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در میان سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین جدا شده از ۲ بیمارستان در شهر تهران در طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ به انجام رسیده است.*

روش‌کار: *در طی ۱ سال، ۵۷۵ سویه استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شدند. مقاومت این سویه‌ها نسبت به اگزاسیلین و سفوکسیتین با استفاده از استانداردهای CLSI بررسی شد. سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) انتخاب شدند و مقاومت این سویه‌ها نسبت به ۱۵ آنتی‌بیوتیک مختلف تعیین گردید. حداقل غلظت مهار کننده از رشد آنتی‌بیوتیک‌های اگزاسیلین، ونکومایسین و جنتامایسین به روش broth microdilution و حضور ژن‌های mecA و pvl به روش PCR تعیین گردید. جهت انجام SCCmec و ccr تایپینگ از آزمون‌های multiplex-PCR استفاده شد و حضور ژن‌های مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها نشان داده شد.*

یافته ها: *در این مطالعه ۱۲۷ سویه (۲۲/۱٪) استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به متی‌سیلین و سفوکسیتین مقاومت نشان دادند و واجد ژن mecA بودند. بالاترین میزان مقاومت نسبت به پنی‌سیلین (۱۰۰٪)، اریترومایسین (۹۱٪)، سیپروفلوکساسین (۹۰٪)، کانامایسین (۸۶٪)، توبرامایسین (۸۴٪) و کلیندامایسین (۸۱٪) مشاهده شد و ۶۰٪ سویه‌ها نیز نسبت به جنتامایسین مقاوم بودند. همچنین تمای سویه‌ها نسبت به ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساس بودند. سی و شش و ۳۲ درصد سویه‌ها از مقاومت بالایی(MIC بیش از ۵۱۲ میکرگرم در میلی لیتر) نسبت به اگزاسیلین و جنتامایسین برخوردار بودند. SCCmec تایپ III و ccr تایپ 3 غالبترین تایپ‌ها در میان سویه‌ها بودند. فراوانی ژن‌های aac(6')-Ie+aph(2') ،ant(6)-Ia ،ant(4')-Ia و aph(3')-IIIa به ترتیب ۷۷٪، ۵۵٪، ۵۰٪ و ۲۶٪ بود. حضور ژن pvl تنها محدود به سویه‌های MRSA اکتسابی از جامعه (CA-MRSA) بود.*

نتیجه گیری: *نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع سویه‌های MRSA مقاوم به آمینوگلیکوزیدها در بیمارستان‌های شهر تهران است. این سویه‌ها که از مقاومت بالایی نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز برخوردار هستند واجد sccmec تایپ III می‌باشند که نشان دهنده ماهیت بیمارستانی این سویه‌ها است. همچنین ظهور سویه‌های sccmec تایپ IV واجد حساسیت بالا نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌ها به استثنای پنی‌سیلین که مستعد کسب مقاومت نسبت به عوامل ضد میکروبی هستند یک هشدار برای سیستم بهداشتی کشور است.*

واژگان کلیدی: ***MRSA، آمینوگلیکوزید، sccmec تایپینگ، ccr تایپینگ، pvl***

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یک عامل بیماری زای بیمارستانی شناخته می‌شود که واجد توانایی ایجاد طیف وسیعی از عفونت‌ها از یک عفونت پوستی ساده تا پنومونی نکروزه کننده کشنده، استئومیلیت، مسمویت‌های غذایی، عفونت‌های ادراری، سندرم فلسی شدن پوست و سندرم شوک سمی می‌باشد(۱). این باکتری از قابلیت بالایی جهت کسب مقاومت نسبت به عوامل ضد میکروبی مختلف برخوردار است و به همین

دلیل امروه به یک چالش و معضل درمانی در بیمارستان‌های سراسر جهان مبدل شده است(۲).

متی‌سیلین یک آنتی‌بیوتیک نیمه صناعی است که نخستین بار در سال ۱۹۶۰ جهت درمان عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به پنی‌سیلین استفاده شد و تنها یک سال بعد، در سال ۱۹۶۱، نخستین سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) گزارش گردید که به سرعت در سراسر جهان منتشر شد(۳). در طی دو دهه اخیر بیشتر توجهات به گسترش سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه (CA-MRSA) معطوف شده است و این سویه‌ها که کاملا از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان(HA-MRSA) متمایز هستند، از انتشار وسیعی در جامعه و بیمارستان برخوردار می‌باشند(۳). مقاومت نسب به متی‌سیلین ناشی از حضور ژن *mecA* است که بخشی از یک عنصر ژنتیکی متحرک و بزرگ به نام staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) است که شامل مجموعه‌ای از ژن‌های تنظیمی (*mecI*, *mecR*, *mecC*) و کمپلکس cassette chromosome recombinase (*ccr*) است که تا کنون ۱۱ تایپ مختلف از SCC*mec* شناسایی شده است(۴, ۵).

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی از دسته ترکیبات ضد میکروبی هستند که جهت درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌ها استفاده می شوند(۶). به واسطه استفاده فراوان از این آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت نسبت به آنها گسترش یافته است و مطالعات مختلفی در جهان بر روی این سویه‌ها به انجام رسیده است. مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها ناشی از حضور آنزیم‌های تغییر دهنده آمینوگلیکوزیدها است که توسط عناصر ژنتیکی متحرک مانند ترانسپوزون‌ها رمزگذار می‌شوند. ژن‌های *aac(6')-Ie+aph(2')*، *ant(4')-Ia*، *aph(3')-IIIa* و *ant(6)-Ia* از مهمترین ژنهای مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها محسوب می‌شوند و وظیفه رمزگذاری aminoglycoside-6'-N-acetyltransferase/2''-O-phosphoryltransferase، aminoglycoside-4'-O-nucleotidyltransferase I، aminoglycoside-3'-O-phosphoryltransferase III و streptomycin modifying enzyme را بر عهده دارند. مقاومت نسبت به جنتامایسین، کانامایسین و توبرامایسین ناشی از فعالیت آنزیم AAC(6') and APH(2'') و مقاومت نسبت به نئومایسین، توبرامایسین، آمیکاسین ناشی از حضور ژن رمزکننده ANT(4')-IA است. همچنین آنزیم APH(3')-III باعث ایجاد مقاومت نسبت به کانامایسین و توبرامایسین می‌شود(۷, ۸).

این مطالعه با هدف تعیین فنوتایپی و ژنوتایپی مقاومت نسبت به آنتی-بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در میان سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین جداسازی شده از ۲ بیمارستان در شهر تهران در طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ به انجام رسیده است.

روش کار

در سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ در مجموع ۵۷۵ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* از دو بیمارستان در شهر تهران جدا گردید. بدین ترتیب که ۳۴۱ سویه (۵۹٪) متعلق به بیمارستان A و ۲۳۴ سویه (۴۱٪) نیز متعلق به بیمارستان B بود. این سویه‌های از آبسه (۴٪)، خون (۱۱٪)، ادرار (۴۱٪)، زخم (۳۳٪)، خلط (۷٪)، گوش (۱٪) و مایع مغزی نخاعی (۳٪) بدست آمدند. تمامی سویه‌ها در آزمایشگاه مجددا با استفاده از آزمون‌های معمول بیوشیمیایی مانند رشد بر روی محیط مانیتول سالت آگار (MSA)، رنگ آمیزی گرم، حضور آنزیم‌های کاتالاز، DNase و کواگولاز و عدم حضور آنزیم اکسیداز شناسایی و تأیید شدند(۹).

حساسیت سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اگزاسیلین (۱ میکروگرم) و سفوکسیتین (۳۰ میکروگرم) به روش دیسک دیفیوژن و بر اساس دستورالعمل ارائه شده از جانب Clinical and Laboratory and Standard Institute (CLSI) بر روی محیط Muller-Hinton agar (Merck, Germany) تعیین گردید(۱۰). سویه‌های مقاوم انتخاب شدند و مقاومت این سویه‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، اریترومایسین (۱۵ میکروگرم)، پنی‌سیلین (۱۰ واحد)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، توبرامایسین (۱۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، ریفامپیسین (۵ میکروگرم)، سولفامتوکسازول/تری‌متوپریم (۲۵ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، کانامایسین (۳۰ میکروگرم)، کلیندامایسین (۲ میکروگرم)، کینوپریستین/دالفوپریستین (۱۵ میکروگرم)، لینزولاید (۳۰ میکروگرم)، مینوسایکلین (۳۰ میکروگرم) و نئومایسین (۳۰ میکروگرم) تعیین گردید. همچنین حداقل غلظت مهارکننده از رشد (MIC) آنتی‌بیوتیک‌های اگزاسیلین، جنتامایسین و ونکومایسین نیز به روش broth microdilution بر اساس استانداردهای CLSI ارزیابی شد(۱۱).

جهت استخراج DNA سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به اگزاسیلین، از روش جوشاندن بر اساس دستورالعمل معرفی شده توسط رحیمی و همکاران استفاده گردید(۱۲). وجود ژن‌های *nucA*، *mecA* و *pvl* در تمامی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به اگزاسیلین به روش PCR بر اساس پرایمرها و پروتکلی که پیشتر به ترتیب توسط Zouharova *et al.* و McClure *et al.*، ارائه شدند، بررسی شد(۱۳, ۱۴).

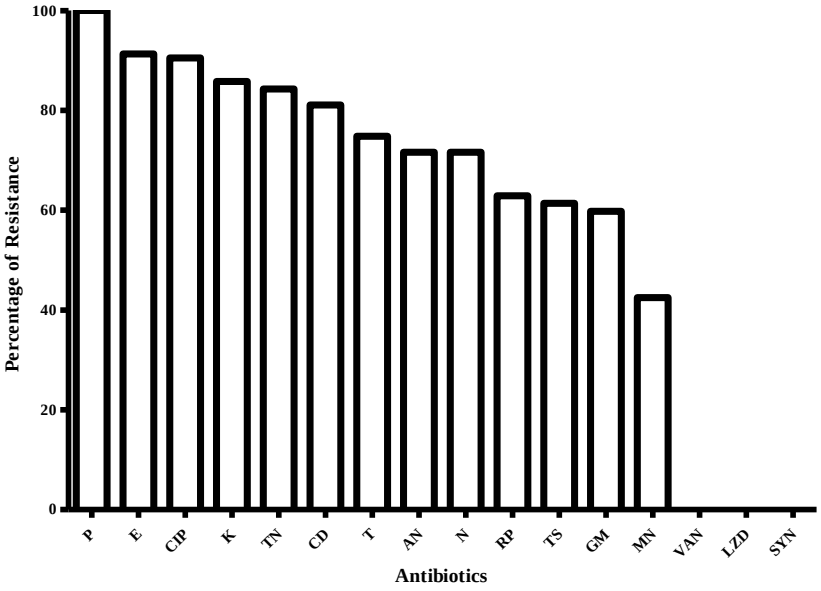
جهت بررسی وجود SCC*mec* تایپ‌های مختلف در میان سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، از آزمون Multiplex-PCR واجد پرایمرهای اختصاصی تایپ I-V بر اساس پروتکل Zhang *et al.* استفاده گردید(۱۵). همچنین برای مشخص کردن *ccr* تایپ‌های 1-3 از آزمون Multiplex-PCR دیگری حاوی پرایمرهای اختصاصی به روشی که پیشتر گزارش گردید، استفاده شد(۱۵).

پس از بررسی مقاومت سویه‌های MRSA نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سویه‌هایی که حداقل نسبت به یک آنتی‌بیوتیک از مجموعه آمینوگلیکوزیدهای مورد بررسی مقاومت نشان دادند، انتخاب شدند و حضور ژن‌های *aac(6')-Ie+aph(2')*، *ant(4')-Ia*، *aph(3')-IIIa* و *ant(6)-Ia* بر اساس دستورالعمل Aktas *et al.* ارزیابی شد(۱۶).

یافته ها

با استفاده از روش‌های استاندارد بیوشیمیایی تمامی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* جمع آوری شده بررسی و تأیید شد. از مجموع ۵۷۵ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* جمع آوری شده از ۲ بیمارستان در شهر تهران در طی ۱ سال، ۱۲۷ سویه (۲۲/۱٪) نسبت به اگزاسیلین و سفوکسیتین مقاومت نشان دادند. نتایج حاصل از حساسیت نسبت به اگزاسیلین و سفوکسیتین نیز کاملا منطبق بر یکدیگر بودند. تمامی سویه-های *استافیلوکوکوس اورئوس* که به روش دیسک دیفیوژن به عنوان مقاوم به اگزاسیلین شناسایی شدند، با آزمون PCR با استفاده از پرایمر

اختصاصی *nucA* به عنوان سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مجددا تأیید شد. تمامی سویه‌های مقاوم به اگزاسیلین، واجد ژن *mecA* بودند.
بیشترین مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین (۹۱٪) و سیپروفلوکساسین (۹۰٪) مشاهده گردید. مقاومت نسبت به سایر آنتی-بیوتیک‌ها نیز به ترتیب شامل: کانامایسین (۸۶٪)، توبرامایسین (۸۴٪)، کلینداماسین (۸۱٪)، تتراسایکلین (۷۵٪)، آمیکاسین (۷۲٪) و نئومایسین (۷۲٪). ۷۶ سویه (۶۰٪) نیز نسبت به جنتامایسین مقاوم بودند. در مقابل، تمامی ۱۲۷ سویه مورد بررسی نسبت به ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساسیت نشان دادند. ۱۱ سویه (۹٪) نیز تنها نسبت به ۱ آنتی‌بیوتیک (پنی‌سیلین) مقاوم بودند و به هیچ آنتی-بیوتیک دیگری مقاومت نشان ندادند. ۶۸ سویه (۵۳٪) نسبت به تمامی ۵ آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی مورد بررسی مقاومت نشان دادند. ۱۷٪ نیز نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به استثنای جنتامایسین مقاوم بودند(نمودار ۱).



نمودار ۱. مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین. اختصارات عبارتند از:

P, penicillin; CIP, ciprofloxacin; TN, tobramycin; K, kanamycin; E, erythromycin; T, tetracycline; CD, clindamycin; N, neomycin; AN, amikacin; RP, rifampicin; TS, sulphamethoxazole-trimethoprime; MN, minocycline; GM, gentamicin; VA, vancomycin; SYN, quinupristin – dalfopristin; LZD, linezolid.

مقاومت نسبت به اگزاسیلین در محدوده ۴-۱۰۲۴ µg/ml قرار داشت. بدین ترتیب که ۱۱ سویه (۹٪) از پایینترین میزان مقاومت برخوردار بودند (۴ µg/ml) و بیشترین سویه‌ها (۲۹٪) نسبت به غلظت ۵۱۲ µg/ml اگزاسیلین مقاومت نشان دادند؛ و مقاومت در ۷٪ سویه‌ها بسیار بالا بود (۱۰۲۴ µg/ml). ۵۱ سویه (۴۰٪) نسبت به جنتامایسین حساس بودند. همچنین، ۲۵٪ سویه‌ها نسبت به غلظت ۲۵۶ µg/ml مقاومت نشان دادند و مقاومت نسبت به جنتامایسین در ۱۱٪ سویه‌ها بسیار بالا بود (µg/ml ۱۰۲۴≤MIC). همچنین ۴ سویه (۳٪) نیز نسبت غلظت ۱۶ µg/ml مقاوم بودند.
از میان ۱۲۷ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین مورد بررسی، تمامی سویه‌ها واجد ژن *mecA* بودند. نتایج حاصل از SCC*mec* تایپینگ سویه‌ها نشان داد که، ۸۱٪ سویه‌ها (۱۱۶ سویه) واجد SCC*mec* تایپ III و همچنین *ccr* تایپ 3 بودند. همچنن ۱۱ سویه (۹٪) نیز دارای SCC*mec* تایپ IVa و همچنین *ccr* تایپ 2 بودند. تمامی ۱۱ سویه واجد SCC*mec* تایپ IVa از نظر وجود ژن *pvl* مثبت بودند(۹٪).

ژن‌های *aac(6')-Ie+aph(2')* بیشترین فراوانی را داشتند(۷۷٪) و میزان شیوع ژن‌های *ant(6)-Ia*، *ant(4')-Ia* و *aph(3')-IIIa* به ترتیب ۵۵٪، ۵۰٪ و ۲۶٪ بود(جدول ۱). هیچکدام از ۴ ژن مورد بررسی در این مطالعه در میان ۱۸ سویه (۱۴٪) که نسبت به تمامی آمِنوگلیکوزیدها حساسیت نشان دادند، مشاهده نشدند. در مقابل، در ۶۸ سویه مورد بررسی (۵۳٪) تمامی ژن‌ها شناسایی شدند. همچنین در ۵ سویه (۴٪) نیز تنها یک ژن *aph(3')-IIIa* وجود داشت.

MICعصاره اتانولی برای *Aspergillus niger* و *Candida albicans*به ترتیب ۳۲و ۸ میلی گرم بر میلی لیتر بدست آمد، در حالی که مقادیر MIC عصاره آبی برای *Candida albicans* ۳۲ میلی گرم بر میلی لیتر بود. عصاره آبی در هیچ غلظتی قادر به مهار رشد *Aspergillus niger* نبود(جدول ۲).

میزان حداقل غلظت کشندگی (MFC) عصاره اتانولی برای آسپرژیلوس نیجر ۱۲۸ میلی گرم بر میلی لیتر، میزان حداقل غلظت کشندگی عصاره آبی و اتانولی برای کاندیدا آلبیکنس نیز ۱۲۸ و ۶۴ میلی گرم بر میلی لیتر بدست آمد(جدول ۳).

جدول ۱. فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین

الگو	ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها				(درصد) تعداد
	aph(3')-IIIa	*ant(4')-Ia*	*ant(6)-Ia*	*aac(6')-Ie+aph(2')*	
۱	+	+	+	+	۲۵ (۲۰)
۲	-	+	+	+	۳۲ (۲۵)
۳	-	-	+	+	۶ (۵)
۴	-	-	-	+	۳۴ (۲۷)
۵	+	+	+	-	۳ (۲)
۶	-	+	+	-	۴ (۳)
۷	+	-	-	-	۵ (۴)
۸	-	-	-	-	۱۸ (۱۴)

بحث

در این مطالعه شیوع سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی-سیلین ۲۲/۱٪ بود. گزارش‌های متعددی شیوع سویه‌های MRSA را در ایران بسیار متغیر و در محدوده ۹۰-۱۹/۲ درصد نشان داده‌اند(۳, ۱۲, ۱۷-۲۳). بنابراین شیوع سویه‌های MRSA در این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات تقریبا پایین‌تر است و این اختلاف می‌تواند ناشی از اختلاف در کیفیت و بهداشت بیمارستان در شهرهای مورد مطالعه اعم از دولتی یا خصوصی، نوع بیماران (سرپایی و بستری) و همچنین استفاده از روش‌های استاندارد جهت بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باشد.

بیشترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های MRSA نسبت به پنی-سیلین، اریترومایسین و سیپروفلوکساسین مشاهده گردید که کاملا منطبق بر مطالعات پیشین است (۳, ۱۲, ۲۱-۲۳). همچنین سویه‌های مورد بررسی از مقاومت بالایی نسبت به کانامایسین، توبرامایسین، کلیندامایسین، تتراسایکلین، آمیکاسین و نئومایسین برخوردار بودند. گزارش‌هایی از شیوع مقاومت بالا نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور در اختیار است(۳, ۱۲, ۱۷-۲۳). مقاومت بالا نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها ناشی از مصرف بالای این آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور برای درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به متی‌سیلین است.

در این مطالعه، تمامی سویه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساسیت نشان دادند و به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر علیه عفونت‌های ناشی از سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین در این مطالعه مطرح شدند. در سایر مطالعات نیز تا کنون مقاومتی از سویه‌های MRSA نسبت به این آنتی‌بیوتیک‌ها گزارش نشده است(۳, ۱۲, ۱۷-۲۳). به رغم استفاده از ونکومایسین جهت درمان عفونت‌های ناشی از MRSA در بیمارستان‌ها در کشور، به نظر می‌رسد عوامل محیطی و ژنتیکی نیز جهت ظهور سویه-های vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) و vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) ضروری می-باشند.

شیوع ژن *aac(6')-Ie+aph(2')* در میان سویه‌های MRSA در این مطالعه بالاتر از سایر ژن‌های مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها بود که در سایر مطالعات نیز این ژن از شیوع بالاتری برخوردار بوده است و سویه‌هایی که واجد این ژن بودند از مقاومت بالایی نیز نسبت به جنتامایسین برخوردار بودند(۲۰, ۲۴-۲۷).

در این مطالعه سویه‌های MRSA شناسایی شدند که واجد ژن *aac(6')-Ie+aph(2')* بودند و نسبت به جنتامایسین حساس و نسبت به سایر آمینوگلیکوزیدها مقاوم بودند؛ که منطبق بر مطالعه .Hauschild است(۶). علاوه بر این، فراوانی ژن *ant(4')-Ia* نیز نسبت به سایر مطالعات بالاتر بود(۶, ۲۰, ۲۶, ۲۷)، که ناشی از مقاومت بالای سویه‌ها نسبت به کانامایسین است. تفاوت گزارشات در کشورهای مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در سویه‌ها و همچنین نواحی جغرافیایی محل نمونه گیری باشد. با توجه به

این یافته‌ها می‌توان اظهار داشت که هیچکدام از آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی مورد بررسی انتخاب‌های مناسبی برای درمان عفونت‌های ناشی از MRSA نیستند و احتمالا نتیل‌مایسین می‌تواند تنها گزینه مناسب در این مورد باشد.

در این مطالعه، دو SCC*mec* تایپ و *ccr* تایپ مختلف شناسایی شدند. SCC*mec* تایپ III و *ccr* تایپ 3 به عنوان تایپ غالب در این مطالعه شناسایی شدند و ۹۱٪ از سویه‌ها واجد این تایپ بودند. در سایر مطالعات نیز این تایپ به عنوان تایپ غالب در ایران معرفی شده است(۳, ۱۷, ۱۸, ۲۰). در ۹٪ از سویه‌ها نیز SCC*mec* تایپ IVa و *ccr* تایپ 2 شناسایی شد که این سویه‌ها همانگونه که پیشتر نیز نشان داده بودیم(۳)، از حساسیت بسیار پایینی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف برخوردار بودند و تنها نسبت به پنی‌سیلین مقاومت نشان دادند. MIC اگزاسیلین برای این سویه‌ها ۴ µg/ml بود. شیوع ژن *pvl* در میان سویه‌های MRSA تنها محدود به سویه‌های واجد SCC*mec* تایپ III بود و در ۹٪ از سویه‌ها مشاهده گردید. این سویه‌ها به عنوان سویه‌های CA-MRSA مشخص شدند.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع سویه‌های MRSA مقاوم به آمینوگلیکوزیدها در بیمارستان‌های شهر تهران است. این سویه‌ها که از مقاومت بالایی نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز برخوردار هستند، واجد SCC*mec* تایپ III می‌باشند که نشان دهنده ماهیت بیمارستانی این سویه‌ها است. همچنین ظهور سویه‌های SCC*mec* تایپ IV واجد حساسیت بالا نسبت به تمامی آنتی‌بیوتیک‌ها به استثنای پنی‌سیلین که مستعد کسب مقاومت نسبت به عوامل ضد میکروبی هستند، یک هشدار برای سیستم بهداشتی کشور است.

REFERENCES

1. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infection, Genetics and Evolution. 2008;8(6):747-63.

2. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. Nature Reviews Microbiology. 2009;7(9):629-41.

3. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. Journal of Medical Microbiology. 2014;63(Pt 6):796-804.

4. Gould I. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. International Journal of Antimicrobial Agents. 2006;28(5):379-84.

5. Novick RP, Christie GE, Penadés JR. The phage-related chromosomal islands of Gram-positive bacteria. Nature Reviews Microbiology. 2010;8(8):541-51.

6. Hauschild T, Sacha P, Wieczorek P, Zalewska M, Kaczyńska K, Tryniszewska E. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from a university hospital in Bialystok, Poland. Folia Histochemica et Cytobiologica. 2008;46(2):225-8.

7. Schmitz F-J, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999;43(2):253-9.

8. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. Clinical Microbiology Reviews. 2003;16(3):430-50.

9. Kateete DP, Kimani CN, Katabazi FA, Okeng A, Okee MS, Nanteza A, et al. Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2010;9(1):23.

10. Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2006.

11. Clinical and Laboratory Standard Institute C. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A7. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2006.

12. 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. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. 2009;4(3):143-50.

13. McClure J-A, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from-resistant staphylococci. Journal of Clinical Microbiology. 2006;44(3):1141-4.

14. Zouharova M, Rysanek D. Multiplex PCR and RPLA Identification of *Staphylococcus aureus* enterotoxigenic strains from bulk tank milk. Zoonoses and Public Health. 2008;55(6):313-9.

15. Zhang K, McClure J-A, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(10):5026-33.

16. Aktas Z, Aridogan A, Kayacan CB, Aydin D. Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. Journal of Microbiology. 2007;45(4):286.

17. Fatholahzadeh B, Emaneini M, Gilbert G, Udo E, Aligholi M, Modarressi MH, et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in Tehran, Iran. Microbial Drug Resistance. 2008;14(3):217-20.

18. Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S, Ziyaeyan M, Alborzi A, Japoni S, et al. Characterization of SCC*mec* types and antibacterial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Iran. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2011;64(1):28-33.

19. Javidnia S, Talebi M, Saifi M, Katouli M, Rastegar Lari A, Pourshafie MR. Clonal dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients and the hospital environment. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(9):e691-5.

20. Mohammadi S, Sekawi Z, Monjezi A, Maleki M-H, Soroush S, Sadeghifard N, et al. Emergence of SCC*mec* type III with variable antimicrobial resistance profiles and *spa* types among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from healthcare-and community-acquired infections in the west of Iran. International Journal of Infectious Diseases. 2014.

21. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie M. Prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary care hospital in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2013;6(1):80-5.

22. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. Archives of Virology. 2012;157(9):1807-11.

23. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Antibiotic resistance pattern of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2013;6(2):144-9.

24. Emaneini M, Taherikalani M, Eslampour M-A, Sedaghat H, Aligholi M, Jabalameli F, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of aminoglycoside resistance in clinical isolates of staphylococci in Tehran, Iran. Microbial Drug Resistance. 2009;15(2):129-32.

25. Fatholahzadeh B, Emaneini M, Feizabadi MM, Sedaghat H, Aligholi M, Taherikalani M, et al. Characterisation of genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes among meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from two hospitals in Tehran, Iran. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;33(3):264-5.

26. Yadegar A, Sattari M, Mozafari NA, Goudarzi GR. Prevalence of the genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes and methicillin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. Microbial Drug Resistance. 2009;15(2):109-13.

27. Turutoglu H, Hasoksuz M, Ozturk D, Yildirim M, Sagnak S. Methicillin and aminoglycoside resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis and sequence analysis of their *mecA* genes. Veterinary Research Communications. 2009;33(8):945-56.