پروفاژ تایپینگ و SCC*mec* تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران در اصفهان ۹۴-۱۳۹۳

فاتح رحیمی[1*]، مریم دانش[2]، جلال مهماندوست[3]، داریوش شکری[4]

۱- دکترای تخصصی باکتری شناسی، استادیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
۳- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

***نشانی برای مکاتبه:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکدعلوم، بخش میکروبشناسی. rahimi@sci.ui.acc.ir.
دریافت مقاله: مهر نود و چهار پذیرش برای چاپ: دی نود و چهار

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اورئوس یکی از عوامل مهم عفونتهای بیمارستانی محسوب می شود که از استعداد بالایی برای کسب مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف برخوردار است. هدف از این مطالعه، تایپینگ و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از بیماران در یکی از بیمارستان های شهر اصفهان است.*

روش کار: *در این مطالعه در مجموع ۱۱۷ جدایه استافیلوکوکوس اورئوس در طی ۶ ماه در سالهای ۱۳۹۴-۱۳۹۳ از بیماران سرپایی و بستری در یک بیمارستان در شهر اصفهان جمع آوری و بررسی شد. تمامی جدایه ها با استفاده از آزمونهای استاندارد بیوشیمیایی و پرایمرهای اختصاصی شناسایی شدند. حساسیت سویه ها نسبت به ۱۱ آنتی بیوتیک با استفاده از استانداردهای CSLI تعیین گردید، همچنین وجود ژن mecA در میان سویه های مقاوم به متی سیلین شناسایی شد. تعیین تایپ کاست ژنی mecA و همچنین پروفاژ تایپینگ سویه ها با استفاده از روش multiplex-PCR با پرایمرهای اختصاصی انجام گرفت.*

یافته ها: *تمامی جدایه ها به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس تأیید شدند. بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای اریترومایسین و تتراسایکلین و کمترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین مشاهده گردید. چهل و یک درصد سویه ها نسبت به اگزاسیلین و سفوکسیتین مقاومت نشان دادند و همچنین واجد ژن mecA بودند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مورد تأیید قرار گرفتند. در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، بالاترین میزان مقاومت به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیکهای اریترومایسین، سیپروفلوکساسین، تتراسایکلین، کلیندامایسین، جنتامایسین و تری متوپریم-سولفامتوکسازول مشاهده گردید. تمامی سویه های مقاوم به متی سیلین تنها واجد SCCmec تایپ III بودند و به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس اکتسابی از بیمارستان شناسایی شدند. چهار پروفاژ تایپ SGB، SGF، SGFa و SGFb و ۱ الگوی پروفازی در میان تمامی سویه ها مشاهده گردید.*

نتیجه گیری: *شیوع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در این مطالعه بالاتر از سایر مطالعات بود و تمامی سویه ها به عنوان سویه های اکتسابی از بیمارستان شناسایی شد. آنتی بیوتیکهای ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین مؤثرترین آنتی بیوتیکها جهت درمان عفونتهای ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در این مطالعه بودند. شیوع سویه های کلونال استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان که واجد توانایی تولید طیف وسیعی از عوامل حدت است، یک هشدار برای بهداشت و سلامت جامعه به شمار می رود.*

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت آنتی بیوتیکی، متی سیلین، پروفاژ تایپینگ، SCCmec تایپینگ

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس از عوامل پیشرو در ایجاد عفونتهای باکتریایی در کشورهای در حال توسعه بوده که به عنوان یکی از برجسته ترین و مهمترین عوامل ایجاد عفونتهای باکتریایی اکتسابی از بیمارستان و جامعه، از قبیل عفونتهای خونی، ریوی، پوست و بافتهای نرم، در سطح جهان شناخته می شود(۱). طیف گسترده عفونتهای ایجاد شده توسط جدایه - های *استافیلوکوکوس اورئوس* ناشی از عوامل حدت مختلفی

هستند که به باکتری اجازه اتصال به سطوح، فرار و ممانعت از سیستم ایمنی و ایجاد اثرات سمی و کشنده بر سلولهای میزبان را می دهند. بیماری زایی *استافیلوکوکوس اورئوس* یک فرآیند پیچیده است که مشتمل بر طیف گسترده ای از اجزاء مختلف خارج و داخل سلولی است که به طور هماهنگ در طی مراحل مختلفی از عفونت (مانند کلونیزاسیون، ممانعت از دفاع میزبان، رشد و تقسیم سلولی و انتشار باکتریایی) بیان می شوند. عوامل حدت مختلف، ژنهای مسئول انطباق و سازگاری با میزبان و همچنین سموم بر روی عناصر ژنتیکی متحرک مانند باکتریوفاژها، توالیهای الحاقی، ترانسپوزونها، پلاسمیدها، جزایر بیماریزائی و مجموعه های کروموزومی استافیلوکوکی قرار گرفته اند(۲, ۳).

جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* از توانایی و استعداد بالای جهت کسب مقاومت نسبت به عوامل ضدمیکروبی برخوردار هستند و به همین دلیل به عنوان یکی از معضلات بهداشتی در بیمارستانها در جهان مبدل شده اند. به عنوان مثال، جهت درمان عفونتهای ناشی از جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به پنی سیلین، یک پنی سیلین نیمه صناعی با طیف محدود (متی سیلین) معرفی گردید. اما تنها ۱ سال بعد و در سال ۱۹۶۱، نخستین جدایه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین شناسایی شد(۴). این باکتریها به سرعت به عنوان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان در سراسر جهان منتشر شدند و در دهه ۱۹۹۰ ظهور سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه به عنوان یک چالش مهم مطرح گردید که ابتدا تنها در جوامع و بعدها در بیمارستانها و مراکز درمانی، گسترش یافتند و حتی جایگزین جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان شدند(۱, ۵). امروزه شیوع سریع *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه یکی از مهمترین پدیده های علمی در میکروب‌شناسی است، زیرا در اجتماع *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین غالب است. ظهور جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی-سیلین در اجتماع می‌تواند تبعات زیادی داشته باشد، از آن جمله می‌توان به افزایش عفونت بافت‌های صاف و پوست که در برخی از موارد تا ۹۰ درصد گزارش‌شده است، اشاره کرد. مقاومت *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به متی سیلین، ناشی از حضور ژن *mecA* است که رمز کننده یک پروتئین متصل شونده به پنی سیلین ۷۸ کیلو دالتونی می باشد. ژن *mecA* بخشی از یک عنصر ژنتیکی بزرگ و متحرک به نام staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) است که تاکنون ۱۱ تایپ از آن شناسایی شده است(۴, ۶).

هدف از این مطالعه تایپینگ و تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* جداسازی شده از بیماران در یکی از بیمارستان های دانشگاهی اصفهان است.

روش کار

جهت انجام این مطالعه، در طی شش ماه از دی ماه ۱۳۹۳ لغایت مرداد ماه ۱۳۹۴ تعداد ۱۱۷ جدایه *استافیلوکوکوس اورئوس* از بیماران سرپایی و بستری در یک بیمارستان دانشگاهی در اصفهان جمع آوری و بررسی شد. جهت شناسایی جدایه ها از آزمونهای استاندارد و معمول بیوشیمیایی مانند رنگ آمیزی گرم، کاتالاز، اکسیداز، کواگولاز، DNase و تخمیر مانیتول استفاده گردید(۷). تمامی سویه هایی که به روش بیوشیمیایی مورد شناسایی قرار گرفته بودند، با آزمون PCR و استفاده از پرایمرهای اختصاصی *nuc* تأیید شدند(۸).

جهت تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به آنتی بیوتیکهای اگزاسیلین (۱ میکروگرم)، سفوکسیتین (۳۰ میکروگرم)، اریترومایسین (۱۵ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰ میکروگرم)، سولفومتوکسازول-تری متوپریم (۱/۲۵-۲۳/۷۵)، کلیندامایسین (۲ میکروگرم)، سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، لینزولاید (۳۰ میکرو گرم) و کینوپریستین-دالفوپریستین (۱۵ میکروگرم) (Mast Diagnostics, Merseyside, United Kingdom) از آزمون دیسک دیفیوژن بر اساس استانداردهای Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) استفاده گردید(۹). جهت تعیین مقاومت نسبت به ونکومایسین از آزمون broth microdilution assay بر اساس دستورالعمل CLSI استفاده شد(۱۰).

جهت استخراج DNA از روش جوشاندن بر اساس پروتکل معرفی شده توسط رحیمی و همکاران(۱۱) استفاده شد. برای این منظور از کشت خالص باکتری بر روی محیط Brain Heart Infusion Agar (Merck, Germany)، یک لوپ پر باکتری در ویال حاوی ۳۰۰ میکرولیتر آب مقطر استریل حل و همگن شده و سپس به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد جوشانده شد و پس از ۱۵ دقیقه

سانتریفیوژ در g × ۱۳۰۰۰ از مایع فوقانی به عنوان الگوی DNA استفاده شد.

جهت تأیید سویه های شناسایی شده به روش بیوشیمیایی، از پرایمرهای اختصاصی *nuc* با توالی forward: 5′-AGTTCAGCAAATGCATCACA و reverse: 5′-TAGCCAAGCCTTGACGAACT و برنامه حرارتی که پیشتر توسط Zouharova و همکاران معرفی شد، استفاده گردید(۸).

برای تعیین ژن *mecA* در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* که به روش‌های دیسک دیفیوژن نسبت به اگزاسیلین و سفوکسیتین مقاومت نشان دادند، از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی *mecA* با توالی forward: 5′-GTAGAAATGACTGAACGTCCGATAA و reverse: 5′-CCAATTCCACATTGTTTCGGTCTAA و برنامه حرارتی ارائه شده توسط McClure و همکاران استفاده گردید(۱۲).

جهت انجام SCC*mec* تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، آزمون Multiplex-PCR با استفاده از ۸ جفت پرایمر اختصاصی و برنامه حرارتی که توسط Zhang و همکاران ارائه شده بود، استفاده شد(۱۳).

جهت تعیین وجود پروفاژ تایپهای مختلف SGA، SGB، SGF، SGFa، SGFb، SGL و SGD در میان جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* از آزمون Multiplex-PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی و برنامه حرارتی که پیشتر توسط رحیمی و همکاران معرفی شدند، استفاده گردید(۶, ۱۴).

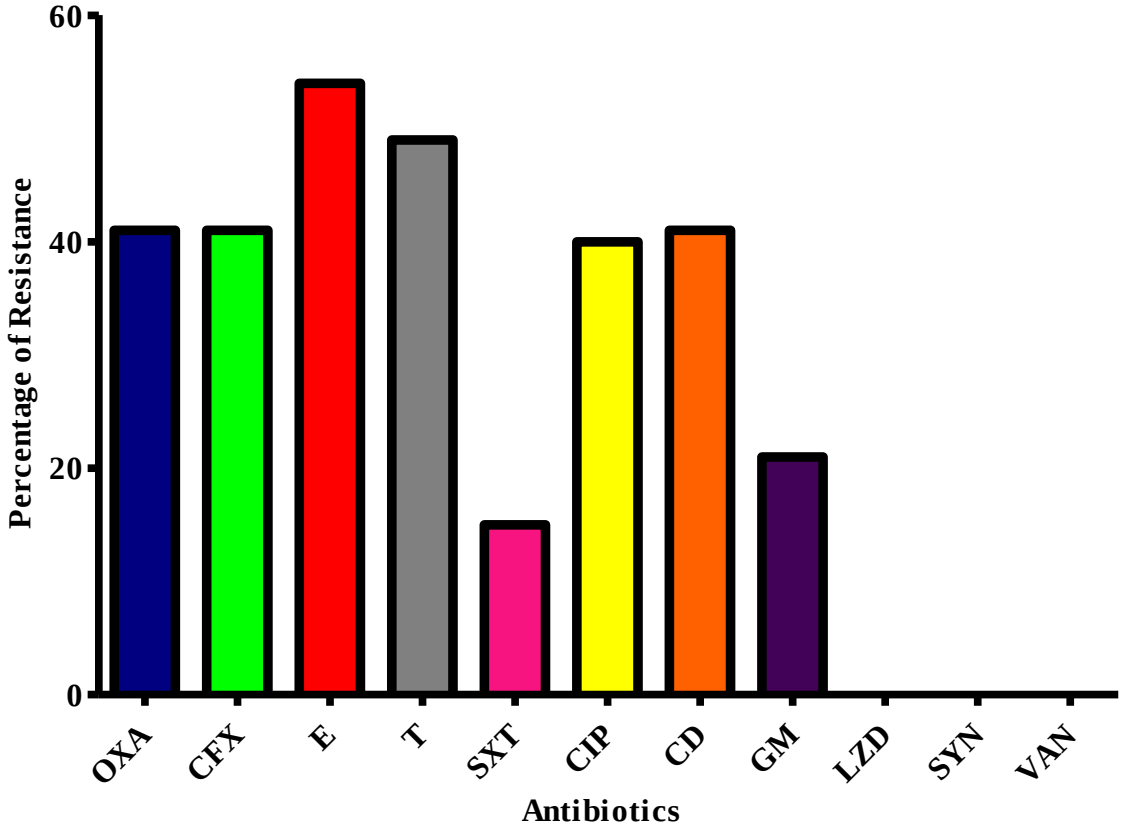
یافته ها

تمامی ۱۱۷ سویه جمع آوری شده از بیمارستان مورد نظر در اصفهان، به عنوان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* شناسایی و تأیید شدند و نتایج حاصل از آزمونهای فنوتایپی و ژنوتایپی منطبق بر یکدیگر بودند. در میان ۱۱۷ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* ۸۶ سویه (۷۴٪) از آقایان و ۳۱ سویه (۲۶٪) نیز از خانم ها جدا گردید. بیشترین فراوانی سویه ها در آقایان در سنین بالاتر از ۵۰ سال و در خانم ها در سنین پایینتر از ۵۰ سال بود. علاوه بر این، در مجموع ۲۲ درصد سویه ها (بیشترین تعداد سویه ها) در خانم ها و آقایان در سنین ۶۰-۵۱ سال جدا گردید.

۲۹ سویه (۲۵٪) *استافیلوکوکوس اورئوس* از بیماران سرپایی و ۸۸ سویه (۷۵٪) نیز از بیماران بستری در بخشهای مختلف بیمارستان مورد نظر جدا گردید. بر این اساس، ۳۳ درصد سویه ها (۳۹ سویه) از اورژانس، ۱۵ درصد سویه ها (۱۷ سویه) از بخش مراقبتهای ویژه، ۱۰ درصد سویه ها (۱۲ سویه) از بخش جراحی و سایر سویه ها (۱۷ درصد) نیز از سایر بخشهای بیمارستان جدا شد. همچنین، از ۱۱۷ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده، ۲۷ سویه (۲۳٪) از زخم، ۲۵ سویه (۲۱٪) از ادرار، ۱۴ سویه (۱۲٪) از چرک ، ۱۳ سویه (۱۱٪) از کشت خون و سایر سویه ها (۳۳٪) نیز از نمونه های تراشه، صفاغ، خلط و مایع مغزی نخاعی جدا شده بود.

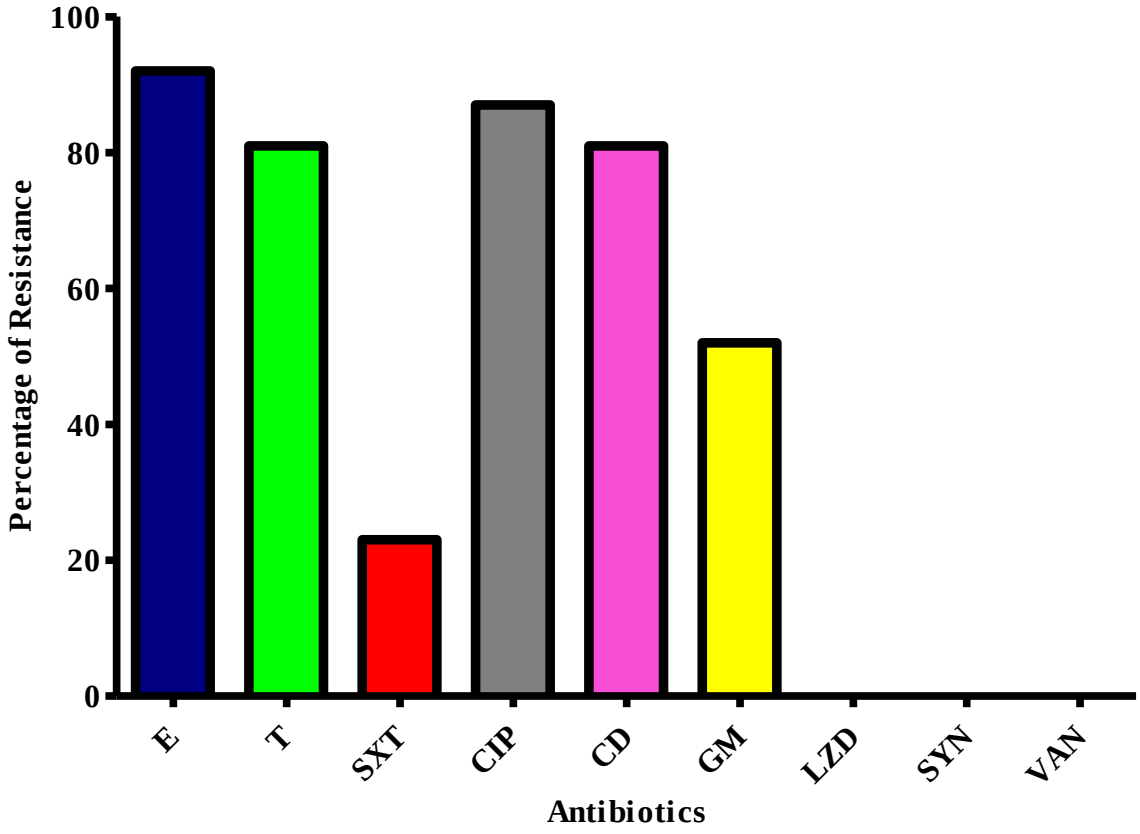
در میان ۲۵ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از عفونت ادراری، ۱۳ سویه (۵۲٪) از آقایان و ۱۲ سویه (۴۸٪) نیز از خانم ها جدا شده بود. در میان سویه های جدا شده از آقایان، ۶۹ درصد سویه ها از بیماران در سنین ۹۰-۵۰ سال و ۲ سویه (۱۵٪) نیز از کودکان کمتر از ۱ سال جدا گردید. در میان خانم ها، ۵۸ درصد سویه ها از بیماران در سنین کمتر از ۵۰ سال و ۲ سویه (۱۷٪) نیز از کودکان کمتر از ۱ سال جدا گردید.

۵۴ درصد سویه ها نسبت به آنتی بیوتیک اریترومایسین مقاومت نشان دادند که بیشترین میزان مقاومت در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* در این مطالعه بود. همچنین، ۴۹ درصد سویه ها نیز نسبت به آنتی بیوتیک تتراسایکلین مقاوم بودند و پایین ترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین مشاهده گردید که تمامی سویه ها نسبت به آنتی بیوتیکهای مذکور حساسیت نشان دادند. چهل و هشت سویه (۴۱٪) *استافیلوکوکوس اورئوس* نسبت به آنتی بیوتیکهای اگزاسیلین و سفوکسیتین مقاومت نشان دادند و به عنوان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین طبقه بندی شدند(نمودار ۱). این ۴۸ سویه همچنین واجد ژن *mecA* نیز بودند. در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین بالاترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک اریترومایسین (۹۲٪) و کمترین میزان مقاومت نیز نسبت به آنتی بیوتیک تری متوپریم-سولفامتوکسازول (۲۳٪) مشاهده گردید (نمودار ۲). هشتاد و یک درصد سویه ها نیز نسبت به آنتی بیوتیکهای کلیندامایسین و تتراسایکلین مقاومت نشان دادند. میزان مقاومت نسبت به جنتامایسین ۲۱٪ (۲۵ سویه) بود و تمامی این سویه ها نیز مقاوم به متی سیلین بودند.



نمودار ۱- مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس

اختصارات عبارتند از: OXA: اگزاسیلین، CFX: سفوکسیتین، E: اریترومایسین، T: تتراسایکلین، SXT: تری متوپریم-سولفامتوکسازول، CIP: سیپروفلوکساسین، CD: کلیندامایسین، GM: جنتامایسین، LZD: لینزولاید، SYN: کینوپریستین-دالفوپریستین، VAN: ونکومایسین.



نمودار۲- مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

اختصارات عبارتند از: E: اریترومایسین، T: تتراسایکلین، SXT: تری متوپریم-سولفامتوکسازول، CIP: سیپروفلوکساسین، CD: کلیندامایسین، GM: جنتامایسین، LZD: لینزولاید، SYN: کینوپریستین-دالفوپریستین، VAN: ونکومایسین.

در مجموع ۳۱ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی مشاهده گردید که ۱۷ الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین و ۱۴ الگو نیز در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین به دست آمد. سی و شش سویه (۵۲٪) *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین نسبت به تمامی آنتی بیوتیکهای مورد استفاده حساسیت نشان دادند و یک سویه (۲٪) *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین نیز نسبت به تمامی آنتی بیوتیکها حساس بود. در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، ۵ سویه (۱۰٪) نسبت به تمامی آنتی بیوتیکها مقاومت نشان دادند.

پس از انجام آزمون SCC*mec* تایپینگ با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تایپهای مختلف، تنها SCC*mec* تایپ III در میان سویه ها شناسایی گردید و تمامی سویه ها به عنوان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان دسته بندی شدند. نتایج حاصل از پروفاژ تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان داد که در مجموع ۲ پروفاژ تایپ SGA و SGB ساب تایپهای SGFa و SGFb در میان تمامی سویه های مقاوم

به متی سیلین شناسایی گردیدند. بنابراین، هیچکدام از سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین واجد پروفاژ تایپهای SGA و SGL نبودند و تمامی سویه ها به عنوان *استافیلوکوکوس اورئوس* اکتسابی از بیمارستان طبقه بندی شدند.

بحث

استافیلوکوکوس اورئوس یکی از عوامل مهم ایجاد عفونتهای بیمارستانی و اکتسابی از جامعه محسوب می شود که قابلیت ایجاد طیف گسترده ای از بیماریها در انسان و حیوانات را دارد(۱۵). تقریبا ۳۰ درصد از افراد بدون علائم حامل این باکتری هستند و به عنوان فلور طبیعی آنها به شمار می روند. این دسته از افراد بیشتر در معرض عفونت قرار دارند و به نظر می رسد که مهمترین منبع گسترش باکتری در میان جامعه محسوب می شوند(۱۶). بنابراین دسته بندی سویه ها جهت مشخص نمودن و تمایز سویه های اکتسابی از جامعه و اکتسابی از بیمارستان و همچنین تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی آنها نقش مهمی در سیاست گذاریهای کنترل عفونت ایفا می کند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع ۴۱٪ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در بیمارستان مورد نظر در اصفهان است. این آمار بالاتر از سایر آمار ارائه شده در تهران و سایر شهرها در کشور است(۶, ۱۴, ۱۷-۲۱). همچنین، شیوع بالاتری نیز در برخی از گزارشات در اختیار است(۱۱, ۲۲-۲۸). به نظر می رسد این تفاوت در میزان شیوع سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در نقاط مختلف کشور ناشی از عوامل مختلفی مانند حجم نمونه برداری در مطالعات مختلف، نوع نمونه ها اعم از بیماران بستری و سرپایی، عدم استفاده از روشهای استاندارد و سطح بهداشتی نقاط مختلف کشور باشد. در اصفهان، از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۴ در طی ۳ مطالعه شیوع سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم از ۲۰ درصد در سال ۱۳۹۰ به ۳۵/۵ درصد در سال ۱۳۹۳ و به ۴۱ درصد در مطالعه حاضر رسیده است، که مؤید شیوع روز افزون مقاومت در بیمارستانهای شهر اصفهان است.

بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای اریترومایسین و سیپروفلوکساسین مشاهده شد و پس از آن مقاومت به تتراسایکلین و کلیندامایسین در مرتبه بعدی قرار داشتند. تمامی آنتی بیوتیکهای مذکور از جمله آنتی بیوتیکهای مهم درمانی در کشور محسوب می شوند و طبیعتا استفاده فراوان و بی رویه از این آنتی بیوتیکها می تواند منجر به گسترش مقاومت در میان سویه ها شوند. بنابراین با توجه به مقاومت بالای ۸۰ درصد در میان این سویه ها، این ۴ آنتی بیوتیک انتخابهای مناسبی جهت درمان عفونتهای ناشی از سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین محسوب نمی شوند. در سایر مطالعات انجام گرفته در کشور نیز، مقاومت بالایی نسبت به این آنتی بیوتیکها گزارش شده است(۶, ۱۱, ۱۴, ۱۸, ۱۹, ۲۱, ۲۳, ۲۸-۳۳). در مقابل، تمامی سویه ها نسبت به ونکومایسین، لینزولاید و کینوپریستین-دالفوپریستین حساسیت نشان دادند و به عنوان آنتی بیوتیکهای مؤثر بر علیه سویه های مقاوم به متی سیلین در این مطالعه معرفی شدند. در مطالعات دیگر نیز نتایج مشابهی در کشور حاصل شده اند(۶, ۱۴, ۱۸, ۱۹, ۲۱, ۲۳, ۲۸-۳۳).

با توجه به نتایج حاصل از SCC*mec* تایپینگ سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران مشخص گردید که تمامی سویه ها تنها واجد SCC*mec* تایپ III بودند. با توجه به اینکه SCC*mec* تایپ III شاخص سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان است، به نظر می رسد که تمامی این سویه ها منشاء بیمارستانی داشته و بیمارستان به عنوان منشاء انتشار این سویه ها در جامعه مطرح است. تاکنون گزارشات مختلفی در کشور در مورد شناسایی SCC*mec* تایپهای مختلف از منابع بالینی، دام و فاضلاب در شهرهای تهران، کرج، اصفهان و شیراز در اختیار بوده است و در تمامی این مطالعات، SCC*mec* تایپ III به عنوان تایپ غالب در کشور گزارش شده است(۶, ۲۱, ۲۹, ۳۰, ۳۲, ۳۴-۳۶).

در این مطالعه، در مجموع ۲ پروفاژ تایپ SGB و SGF و ۲ ساب تایپ SGFa و SGFb در میان سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین شناسایی شد و تمامی سویه ها بر این اساس در یک تایپ قرار گرفت. تفاوت در شیوع پروفاژ تایپهای مختلف را می توان ناشی از نوع نمونه ها اعم از بستری و سرپایی و همچنین تفاوت در شرایط جغرافیایی (تهران و اصفهان) و بالطبع تفاوت در سویه های مورد مطالعه دانست. در سایر مطالعات در کشور، گزارشات مختلفی در این زمینه در اختیار است(۱۴, ۱۸, ۲۱, ۲۹, ۳۲). چنانچه پیشتر نشان داده شده است، وجود پروفاژ تایپ SGA مرتبط با سویه های اکتسابی از جامعه و همچنین حضور ژن

pvl بوده است. بنابراین نبود این پروفاژ تایپ که خود رمز کننده لوکوسیدین پنتون ولنتاین است و همچنین حضور SCC*mec* تایپ III مؤید این نکته است که تمامی سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* در مطالعه حاضر اکتسابی از بیمارستان هستند و سویه ها از بیمارستان در جامعه نیز پراکنده شده اند. با توجه به اینکه این پروفاژ تایپها رمزکننده عوامل حدتی مانند اکسفولیاتیو توکسین A، TSST1، لیپاز، استافیلوکیناز، بتا-لایزین، لوکوسیدین و انتروتوکسینهای A، G، K و P هستند(۳۷) بنابراین می توان اظهار داشت که این سویه ها واجد توانایی تولید طیف وسیعی از عوامل حدت هستند که می توانند منجر به بروز بیماریهای خطرناکی در بیماران شوند.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع و تداوم سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین اکتسابی از بیمارستان در بیمارستان مورد نظر در شهر اصفهان است که واجد پتانسیل تولید طیف وسیعی از عوامل حدت می باشند و در مقایسه با مطالعه پیشین در همین بیمارستان از شیوع بالاتری برخوردار هستند. به نظر می رسد که اقدامات بهداشتی و کنترل عفونت جهت کاهش سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین در بیمارستانها که به عنوان منبع اصلی انتشار این سویه ها در نظر گرفته می شوند، باید مورد بازنگری قرار گیرند؛ در غیر اینصورت با توجه به روند رو به رشد افزایش مقاومت به متی سیلین در طی دو سال، در سالهای آینده انتظار شیوع بالاتری از این سویه ها را خواهیم داشت.

REFERENCES

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

2- Baba T, Bae T, Schneewind O, Takeuchi F, Hiramatsu K. Genome sequence of *Staphylococcus aureus* strain Newman and comparative analysis of staphylococcal genomes: polymorphism and evolution of two major pathogenicity islands. Journal of Bacteriology. 2008;190(1):300-10.

3- Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The Lancet. 2006;367(9512):731-9.

4- Turlej A, Hryniewicz W, Empel J. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (Scc*mec*) classification and typing methods: an overview. Polish Journal of Microbiology. 2011;60(2):95-103.

5- Deurenberg R, Vink C, Kalenic S, Friedrich A, Bruggeman C, Stobberingh E. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology and Infection. 2007;13(3):222-35.

6- 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.

7- 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 Cinical Microbiology and Antimicrobials. 2010;9(1):23.

8- 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.

9- Clinical and Laboratory Standard Institute C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 22th informational supplement. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2012.

10- Clinical and Laboratory Standard Institute C. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M07-A ۹.Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pa. 2012.

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

12- 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.

13- 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.

14- 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.

15- Pantůček R, Doškař J, Růžičková V, Kašpárek P, Oráčová E, Kvardová V, et al. Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. Archives of Virology. 2004;149(9):1689-703.

16- Lin Y-C, Lauderdale T-L, Lin H-M, Chen P, Cheng M, Hsieh K, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in patients of a pediatric intensive care unit and high carriage rate among health care workers. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2007;40(4):325-34.

17- Havaei SA, Vidovic S, Tahmineh N, Mohammad K, Mohsen K, Starnino S, et al. Epidemic methicillin-susceptible Staphylococcus aureus lineages are the main cause of infections at an Iranian university hospital. Journal of clinical microbiology. 2011;49(11):3990-3.

18- 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.

19- 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.

20- Rahimi F, Bouzari M, pourshafie MR. Prevalence of enterotoxin A producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Tehran hospitals. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2014;19(65):59-68.

21- Rahimi F, Karimi S, Pourshafie MR. Typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains Isolated from patients in Isfahan. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2014;19(64):21-30.

22- Mohraz M, Jonaidi N, Rasoulinejad M, Broum M A, Aligholi M, Shahsavan Sh. Determination of prevalence of methicillin resistant staphylococcus infections through measurement of MICs of *S. aureus* isolates Imam hospital (November 2001 To January 2003). Tehran University Medical Journal. 2003;61(3):182-92.

23- Shokri R, Salouti M, Rahimi SZ, Heidari Z. Frequency of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples in Mousavi hospital, Zanjan, and recognition *mecA* gene using PCR. Journal of Microbial World. 2014;7(7):58-65.

24- Vaez H, Ghazi Saeidi K, Moradi A, Tabaraei A, Khodabakhshi B, Bazouri M, et al. Antibiotic resistance pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Health-educational centers of Gorgan, Iran, 2008-2009. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2010;3(4):31-6.

25- Vahdani P, Saifi M, Aslani MM, Ali AA, Sharafi K. Antibiotic resistance patterns in MRSA isolated from patients admitted in ICU infectious ward. Tanaffos. 2004;3(11):37-44.

26- Zamani A, Sadeghian S, Najafi Mosleh M, Goodarzi MT, Yousefi Mahouf R, HGhaderkhani J. Detection of methicillin-resistance gene (*mec*-A) in *Staphylococcus aureus* strains by PCR and determination of antibiotic sensitivity. Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences. 2007;14(3):54-8.

27- Ekrami A, Samarbafzadeh A, Alavi M, Kalantar E, Hamzeloi F. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus* species isolated from burn patients in a burn center, Ahvaz, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2010;3(2):84-91.

28- Rahimi F, Pourshafie MR, Bouzari M, Katouli M. Antibiotic resistance and *mecA* gene among methicilin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Tehran hospitals-2008-2011. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2012;17(57):39-45.

29- Rahimi F. Typing of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from an animal husbandry in Tehran. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2015;20(69):23-10.

30- Rahimi F, Bouzari M. Isolation and biochemical fingerprinting of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from sewage and hospital in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2015;8(7):e19760.

31- Rahimi F, Karimi S. Antibiotic resistance pattern and prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from chicken husbandries in Tehran. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine. 2013;18(62):17-22.

32- Rahimi F, Karimi S. Characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from poultry in Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2015;10(4): e30885.

33- Rahimi F, Pourshafie MR, Bouzari M, Katouli M. Antibiotic resistance pattern and detection of *mecA* gene among methicilin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Tehran hospitals in 2008-2011. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2012;17(57):39-45.

34- 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.

35- 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.

36- Rahimi F, Emami H, Arabestani MR, Parshad B. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in Surface Water in Karaj. Iranian Journal of Infectious Disease and Tropical Medicine. 2015;19(67):53-60.

37- Workman M, Nigro OD, Steward GF. Identification of prophages in Hawaiian coastal water isolates of *Staphylococcus aureus*. Journal of Young Investigators. 2006;15(5):1-8.