

بررسی فراوانی عفونت استافیلوکوک طلائی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) و استافیلوکوک طلائی مقاوم به وانکومایسین (VRSA) با تعیین MIC با روش E-Test

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اورئوس به‌طور فراگیر در سطح جامعه و بیمارستان‌ها رخ می‌دهند. هدف مطالعه بررسی شیوع مقاومت به متی‌سیلین و وانکومایسین در استافیلوکوکوس طلائی در بیماران بیمارستان سینا و هم‌چنین مقایسه دو روش آنتی‌بیوگرام بوده است. **روش بررسی:** مطالعه حاضر طی سال ۸۹-۱۳۸۸ بر روی بیماران بستری در بیمارستان سینا، تهران انجام گرفت. ۸۵ نمونه مثبت استافیلوکوک طلائی با دو روش دیسک دیفیوژن و E-test برای آگراسیلین و وانکومایسین بررسی شدند. **یافته‌ها:** ۴۶ مورد از ۸۵ بیمار، مذکر بودند. میانگین سنی افراد ۵۱/۴۶±۱۹/۲۱۳ سال بود. ۶۷ نفر (۷۸/۸٪) از بیماران مبتلا به عفونت بیمارستانی با استافیلوکوک بودند. فراوانی استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) حدود ۵۰٪ بود. ۹۳٪ از ۴۳ بیمار مقاوم به متی‌سیلین عفونت بیمارستانی داشتند. مدت زمان بستری، استفاده از روش‌های تهاجمی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و نوع آن، از عوامل مقاومت به متی‌سیلین بود. خوشبختانه موردی از مقاومت به وانکومایسین دیده نشد و فقط یک مورد مقاومت بینابینی به وانکومایسین (VISA) دیده شد. بین نتایج حاصل از دیسک و E-test هم‌خوانی وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع مقاومت به متی‌سیلین در عفونت‌های بیمارستانی به نظر می‌رسد استفاده از کلوازاسیلین نمی‌تواند جایگاهی برای شروع درمان ضد استاف به صورت Empiric داشته باشد و بر عکس در عفونت‌های کسب شده از جامعه به دلیل مقاومت کمتر استفاده از کلوازاسیلین در درمان اولیه توصیه می‌شود. از طرف دیگر به نظر می‌رسد با توجه به گرانی روش آنتی‌بیوگرام با E-test بتوان به نتایج دیسک‌های معتبر در آنتی‌بیوگرام اعتماد نمود.

کلمات کلیدی: استافیلوکوک اورئوس، مقاومت به وانکومایسین، مقاومت به متی‌سیلین، عفونت بیمارستانی، عفونت کسب شده از جامعه.

آذر حدادی^{۱*}، هدیه مرادی تبریز^۲،

بهارک مهدی‌پور آقاباقر^۳،

بدری مصلحی^۴، پروین اسماعیل‌زاده^۵

۱- گروه عفونی، مرکز توسعه پژوهش

۲- گروه پاتولوژی

۳- پزشکی عمومی، مرکز توسعه پژوهش

۴- گروه میکروبیولوژی، آزمایشگاه بیمارستان

سینا

۵- پرستار کنترل عفونت

بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام‌خمینی، نرسیده به میدان حسن‌آباد، بیمارستان سینا.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۳۴۸۵۵۵

email: hadadiaz@tums.ac.ir

مقدمه

وارد بازار شد که اولین سویه استافیلوکوک مقاوم به آن یک سال بعد جدا گردید.^۱ از عوامل ایجاد مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس به متی‌سیلین، مصرف زیاد و بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌های گسترده اثر (Broad-spectrum) از قبیل سفالوسپورین‌های نسل سوم، ماکرولیدها و فلوروکینولون‌ها است.^۲ بهترین جایگزین درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین وانکومایسین می‌باشد. مصرف زیاد وانکومایسین موجب افزایش مقاومت به آن در سال‌های اخیر شده است. در سال ۱۹۹۷ در کشور ژاپن برای اولین بار استافیلوکوک با کاهش حساسیت به وانکومایسین گزارش شد.^۳ اولین سویه استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین نیز در

استافیلوکوک اورئوس (*Staphylococcus aureus*)، کوکسی گرم مثبت بدون اسپور و غیر متحرک است که قطر آن بین ۱/۵-۰/۵ میکرون بوده و به صورت منفرد، جفت، خوشه‌های نامنظم سه بعدی شبیه به انگور و زنجیره‌های کوتاه فرار می‌گیرند. استافیلوکوک‌ها دومین پاتوژن شایع عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده‌اند که مهم‌ترین نوع آن استافیلوکوک اورئوس می‌باشد.^۱ متأسفانه به علت پیدایش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک استافیلوکوک اورئوس، تعداد آنتی‌بیوتیک‌های موثر در درمان آن رو به کاهش است. در سال ۱۹۶۰، اولین پنی‌سیلین صناعی مقاوم به بتالاکتاماز تحت عنوان متی‌سیلین

پلیت‌ها در انکوباتور ۳۷ درجه، قطر هاله مهاری مطابق با توصیه‌های Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) خوانده شد. برای تعیین مقاومت به اگزاسیلین علاوه بر دیسک اگزاسیلین سفوکستین نیز استفاده شد. دیسک‌های مصرفی متعلق به شرکت High-media هندوستان و نوارهای E-test مربوط به شرکت AB BIODISK سوئد بود. هم‌چنین از سوش استاندارد/استافیلوکوک/اورئوس ATCC 25923 در هر سری کاری جهت کنترل کیفی استفاده شد. در مورد اگزاسیلین، قطر هاله عدم رشد ≤ 13 میلی‌متر حساس (S)، ۱۲-۱۱ میلی‌متر حد واسط (I) و ≥ 10 میلی‌متر مقاوم (R) در نظر گرفته شد. در مورد وانکومايسين قطر هاله عدم رشد ≤ 12 میلی‌متر حساس (S)، ۱۱-۱۰ میلی‌متر حد واسط (I) و ≥ 9 میلی‌متر مقاوم (R) در نظر گرفته شد. در مورد سفوکستین قطر هاله عدم رشد ≤ 18 میلی‌متر حساس (S)، ۱۷-۱۵ میلی‌متر حد واسط (I) و ≥ 14 میلی‌متر مقاوم (R) در نظر گرفته شد. از آنجایی که روش Disc diffusion فقط کیفی است و اطلاعات کمی با کاربرد بالینی راجع به حساسیت یا مقاومت به دست نمی‌آید، از روش E-test جهت تعیین MIC اگزاسیلین و وانکومايسين نیز استفاده گردید. به ویژه در مورد استاف اورئوس دانستن سطح مقاومت به این دو آنتی‌بیوتیک از لحاظ بالینی بسیار حایز اهمیت است. در این روش از نوارهای E-test استفاده شد که در یک سمت آن عامل آنتی‌بیوتیکی با گرادیان غلظتی وجود داشت و در سمت دیگر آن نمودار عددی مربوط به غلظت دارو نوشته شده بود. با قرار دادن نوار به روی پلیت میکروبی و بعد از یک شب انکوباسیون، پلیت مورد بررسی قرار گرفت و عدد مربوط به محل تلاقی خط عدم رشد با نوار خوانده می‌شد. آن عدد نمایان‌گر MIC مربوط به آنتی‌بیوتیک بود. جواب آنتی‌بیوگرام به صورت حساس، حد واسط یا مقاوم گزارش شد. در مورد اگزاسیلین عدد دو یا کمتر حساس، عدد سه بینابینی و چهار یا بیشتر مقاوم محسوب می‌شد. در مورد وانکومايسين نیز دو یا کمتر حساس، ۸-۴ بینابینی و ۱۶ یا بیشتر مقاوم محسوب می‌شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل مشخصات دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای، مدت زمان بستری، اعتیاد تزریقی، استفاده از روش‌های تشخیصی یا درمانی تهاجمی، سابقه و نوع درمان آنتی‌بیوتیکی قبلی و نوع بیماری عفونی، محل کسب عفونت (جامعه یا بیمارستان) بوده است. سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و نوع آن نیز مورد توجه قرار گرفت. اطلاعات توصیفی با تعیین Frequency،

سال ۲۰۰۲ از آمریکا گزارش شد.^۴ در تمام آزمایشگاه‌های کشور مقاومت (نسبی/کامل) به وانکومايسين و متی‌سیلین در سوش‌های استافیلوکوک/اورئوس با روش دیسک دیفوزیون گزارش می‌شود که روش کیفی برای بیان مقاومت میکروبی است و ممکن است از دقت کافی برخوردار نباشد. در این مطالعه از روش دقیقی برای انجام آنتی‌بیوگرام استفاده شد که روش Minimal Inhibitory Concentration (MIC) با استفاده از نوارهای E-test می‌باشد. در این مطالعه بر آن شدیم تا با شناسایی شیوع مقاومت استافیلوکوک به متی‌سیلین و وانکومايسين و مقایسه دو روش دیسک دیفوزن و E-test راهکارهای مناسبی برای استفاده صحیح از کلواگزاسیلین و وانکومايسين در بیماران مبتلا اتخاذ نماییم.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی تحلیلی طی یک‌سال از ۱۳۸۸ لغایت ۱۳۸۹ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران بستری اعم از تازه بستری شده و بیماران مبتلا به عفونت بیمارستانی بود. عفونت‌های بیمارستانی به معنی ایجاد عفونت ۴۸ ساعت پس از بستری در نظر گرفته شد.^۵ در این مطالعه تمامی نمونه‌های بیماران اعم از نمونه‌های خون، ادرار، CSF، ترشحات زخم و مایعات بدن که به آزمایشگاه میکروپشناسی بیمارستان سینا ارسال می‌شد، ابتدا در محیط شکلات و سپس جهت تشخیص افتراقی در محیط مانیتول سالت آگار (MSA) کشت داده شده و در صورت مثبت بودن از نظر استافیلوکوک طلائی وارد مطالعه شدند. تمامی ۸۵ نمونه‌ای که وارد مطالعه شدند با دو روش دیسک دیفوزن و E-test برای اگزاسیلین و وانکومايسين بررسی شدند. جهت تعیین استافیلوکوک/اورئوس، در صورت رشد کوکسی گرم مثبت از تست‌های کواگولاز، کاتالاز، DNase و تخمیر مانیتول بر روی محیط مانیتول سالت آگار (MSA) استفاده شد. در صورت مثبت بودن چند نمونه از یک بیمار، فقط یک نمونه مثبت وارد مطالعه شد. بعد از تعیین سوش/استاف اورئوس، آنتی‌بیوگرام بر روی محیط مولر هینتون آگار به روش استاندارد Disc diffusion (تهیه سوسپانسیون میکروب در سالین ۰/۹٪ و مقایسه آن با غلظت استاندارد نیم مک فارلند) جهت تعیین حساسیت یا مقاومت به اگزاسیلین ۱μg (شناسایی موارد مقاوم به متی‌سیلین) و وانکومايسين ۳۰μg و سفوکستین ۳۰μg انجام می‌شد. ۲۴ ساعت پس از قرار دادن

مصرف کرده بودند که به ترتیب شامل سفالوسپورین‌ها (۳۱/۱٪)، وانکومايسين (۲۳/۶٪)، آمینوگلیکوزیدها (۱۱/۳٪)، کاربامپنم‌ها (۹/۴٪) و ماکرولیدها (۰/۹٪) بود. البته لازم به ذکر است که سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در چهار نفر (۴/۷٪) نامعلوم بود. از نظر پیامد بیماری ۱۷ بیمار (۲۰٪) در طول مطالعه فوت کردند. ۶۷ بیمار (۷۸/۸٪) عفونت بیمارستانی به دلیل استافیلوکوک داشتند که ۴۰ نفر از آن‌ها (۵۹/۷٪) مبتلا به عفونت با استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) بودند. از ۱۸ بیماری که عفونت کسب شده از جامعه داشتند سه بیمار (۱۶/۶٪) دچار MRSA بودند. به طور کلی شیوع MRSA در مطالعه ما ۵۰/۵٪ (۴۳ نفر) بود. از این میان ۱۳ نفر (۳۰/۲٪) فوت کردند. ۲۵ نفر (۵۸/۱٪) از کسانی که MRSA داشتند مرد بودند. بیشترین نوع آنتی‌بیوتیک مصرف شده در سه ماه گذشته (۴۲/۵٪) در این گروه مربوط به سفالوسپورین‌ها بود (نمودار ۲). در همه بیمارانی که MRSA داشتند اقدامات تهاجمی صورت گرفته بود که در ۳۵ نفر (۸۱/۴٪) کاتتر اداری، در ۲۸ نفر (۶۵/۱٪) CV-line، ۲۳ نفر (۵۳/۵٪) انتوباسیون، ۹ نفر شالدون (۲۱٪) و چهار نفر (۹/۳٪) آنژیوگرافی انجام شده بود. ۱۵ نفر (۳۴/۹٪) از افرادی مبتلا به MRSA، دچار سپتی‌سمی بودند (جدول ۳). در آنتی‌بیوگرام نتایج زیر به دست آمد:

تعیین میانگین‌ها و آنالیز کیفی با استفاده از آزمون χ^2 نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۳ انجام شد. $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. از ضریب کاپا (Kappa) برای بررسی هم‌خوانی بین دو روش استفاده شد.

یافته‌ها

در طی یک‌سال مطالعه ۸۵ مورد کشت مثبت استافیلوکوک به دست آمد که ۴۶ مورد (۵۴/۱٪) از بیماران مذکر بودند. محدوده سنی افراد بین ۱۳ تا ۸۶ سال و میانگین سنی آن‌ها $51/46 \pm 19/213$ سال بود. شایع‌ترین عفونت‌ها سپتی‌سمی اولیه و زخم جراحی بودند (جدول ۱). در بررسی بیماری زمینه‌ای همان‌گونه که در نمودار ۱ نشان داده شده است، دیابت شایع‌ترین بوده است. طول مدت بستری در بیمارستان قبل از کشت مثبت از ۱ تا ۹۷ روز متغیر بود که میان آن سه روز بود. ۴۴ نفر از بیماران (۵۱/۸٪) بیش از سه روز بستری بودند. در ۸۰ نفر (۹۴/۱٪) از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی منفی گزارش شد. برای ۸۱ نفر (۹۵/۳٪) حداقل یکی از روش‌های تهاجمی استفاده شده بود (جدول ۲). سابقه بستری در یک سال اخیر در ۶۱ بیمار (۷۱/۸٪) وجود داشت. ۵۷ نفر (۶۷/۱٪) سابقه جراحی در یک سال گذشته را داشتند که جراحی‌های ارتوپدی بیشترین مورد را شامل می‌شدند. ۵۹ نفر (۷۲/۸٪) در سه ماه گذشته آنتی‌بیوتیک

جدول-۱: فراوانی نوع عفونت در بیماران مورد مطالعه

| بیماری عفونی | سپتی‌سمی اولیه | عفونت زخم جراحی | پنومونی | عفونت اداری | سایر موارد* | مجموع |
|--------------|----------------|-----------------|---------|-------------|-------------|-------|
| تعداد | ۳۶ | ۲۴ | ۹ | ۴ | ۱۲ | ۸۵ |
| درصد | ۴۲/۴ | ۲۸/۲ | ۱۰/۶ | ۴/۷ | ۱۴/۱ | ۱۰۰ |

* سایر موارد شامل مننژیت، عفونت کورتکس، کاتر و EVD می‌باشد.

جدول-۲: فراوانی استفاده از روش‌های تهاجمی در بیماران

| استفاده از روش‌های تهاجمی | کاتتر اداری | CV-line | انتوباسیون | کاتتر شالدون | آنژیوگرافی |
|---------------------------|-------------|---------|------------|--------------|------------|
| تعداد | ۵۴ | ۴۲ | ۲۶ | ۲۲ | ۴ |
| درصد | ۶۳/۵ | ۴۹/۴ | ۳۰/۶ | ۲۵/۹ | ۴/۷ |

جدول-۳: شیوع انواع عفونت در بیماران مبتلا به عفونت استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

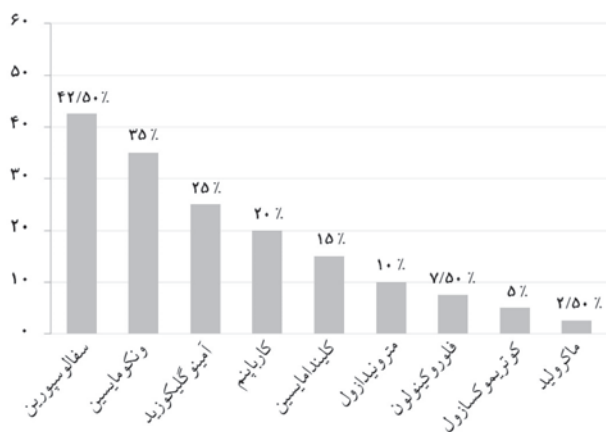
| شیوع عفونت | سپتی‌سمی | زخم جراحی | پنومونی | عفونت اداری | سایر موارد |
|------------|----------|-----------|---------|-------------|------------|
| تعداد | ۱۵ | ۱۱ | ۹ | ۲ | ۶ |
| درصد | ۳۴/۹ | ۲۵/۶ | ۲۰/۹ | ۴/۷ | ۱۴ |

MRSA= Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus

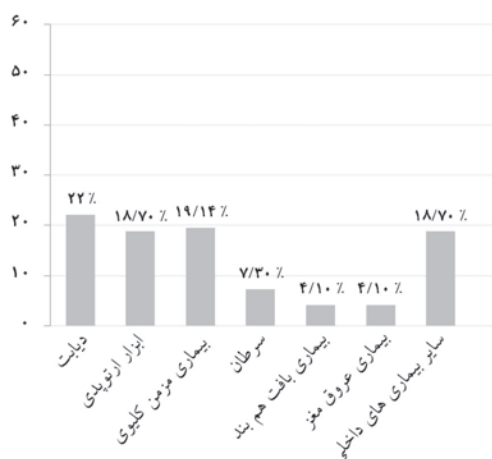
جدول- ۴: فاکتورهای موثر بر Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)

| Confidence Interval (CI)/۹۵ | Odds Ratio (OR) | P* | |
|-----------------------------|-----------------|-------|--|
| ۰/۱-۰/۹ | ۰/۴ | ۰/۰۳ | بیماری مزمن کلیوی |
| ۱-۱/۹ | ۱/۴ | ۰/۰۴ | سابقه جراحی |
| ۱/۱-۱/۸ | ۱/۴ | <۰/۰۰ | عفونت بیمارستانی |
| ۱/۲-۲/۶ | ۱/۸ | <۰/۰۰ | کاتتر ادراری |
| ۱/۲-۳/۱ | ۲ | <۰/۰۰ | CV-line |
| ۲/۴-۲۳/۱ | ۷/۵ | <۰/۰۰ | انتوباسیون |
| ۱/۲-۲/۱ | ۱/۶ | <۰/۰۰ | سابقه مصرف آنتی بیوتیک در سه ماه گذشته |
| ۱/۲-۲۱/۹ | ۵/۱ | ۰/۰۱ | مصرف آمینوگلیکوزیدها در سه ماه گذشته |
| ۲/۱-۱۸/۱ | ۴/۱ | ۰/۰۴ | مصرف کاربامپنمها در سه ماه گذشته |

*آزمون آماری: χ^2 ، مقادیر $P < ۰/۰۵$ معنی دار می باشد.



نمودار- ۲: فراوانی نسبی آنتی بیوتیک های مصرفی سه ماه در بیماران MRSA



نمودار- ۱: شیوع بیماری های زمینه ای جمعیت مورد مطالعه

بود. به عبارت دیگر MRSA در ۴۳ نفر (۵۰/۵٪) وجود داشت (۶۱/۶-۳۹/۵=۹۵/۹۵ CI). در حالی که هیچ کدام از موارد نسبت به وانکومایسین مقاوم Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus (VRSA) نبودند. نتیجه حاصل از دیسک و E-test تقریباً در تمامی نمونه ها هم خوانی داشت (۹۸٪). تنها دو مورد بینابینی در E-test آگراسیلین و وانکومایسین دیده شد. بین سن (۰/۵۰ P) و جنسیت بیماران (۰/۴۵ P)، سابقه بستری (۰/۹۵ P) و اعتیاد تزریقی (۰/۱۵ P) با MRSA ارتباط معنی داری وجود نداشت. بین نوع بیماری عفونی (۰/۰۱ P)، مدت بستری (۰/۰۰ P)، محل کسب عفونت (بیمارستان یا جامعه) (۰/۰۰ P) و سابقه جراحی (۰/۰۴ P) با MRSA ارتباط معنی داری وجود داشت. در کسانی که دچار عفونت بیمارستانی بودند

متوسط قطر هاله عدم رشد در دیسک های سفوکستین $12/72 \pm 12/94$ میلی متر بود (بین ۰-۳۵ میلی متر) دیسک سفوکستین در ۴۳ بیمار (۵۰٪) مقاوم گزارش شد. متوسط قطر هاله عدم رشد در دیسک های آگراسیلین $18/37 \pm 1/97$ میلی متر بود (بین ۱۵-۲۷ میلی متر). دیسک آگراسیلین نیز در ۴۳ نفر (۵۰/۶٪) مقاوم گزارش شد. میانگین E-test آگراسیلین $126/67 \pm 128/57$ بود. نتیجه E-test آگراسیلین در ۴۲ نفر (۴۹/۴٪) حساس، ۴۲ نفر (۴۹/۴٪) مقاوم و یک نفر (۱/۲٪) بینابینی Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus (VISA) گزارش شد. تمامی موارد دیسک وانکومایسین حساس گزارش شد. میانگین E-test وانکومایسین $1/43 \pm 0/50$ گزارش شد که در ۸۳ نفر (۹۸/۸٪) حساس و در یک نفر (۱/۲٪) بینابینی (VISA)

شانس MRSA ۱/۴ برابر بیشتر از بیماران دیگر بود (جدول ۴).

بحث

استافیلوکوک اورئوس یکی از مهم‌ترین عوامل عفونت در جامعه بوده و یکی از مشکلات اساسی سلامت جامعه در دنیا مقاومت دارویی است.^{۸-۶} این ارگانیزم از علل اصلی ایجاد عفونت‌های بیمارستانی است و ایجاد مقاومت در استافیلوکوک یکی از مشکلات تهدید کننده جان بیماران می‌باشد. مصرف آنتی‌بیوتیک در طول سه ماه گذشته، سابقه بستری در بیمارستان در یک سال اخیر، ابتلا به بیماری‌های مزمن و بدخیمی‌ها، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و اعتیاد تزریقی از ریسک فاکتورهای ابتلا به MRSA می‌باشند.^{۹-۱۲} استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین روند درمان عفونت‌های ناشی از آن را دچار مشکل می‌کند. تشخیص به موقع و درمان MRSA در پیشگیری و کاهش خطر مرگ و میر ناشی از آن موثر است. از آنجایی که وانکومايسين بهترین گزینه در درمان عفونت‌های استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین است، افزایش مقاومت به آن در سال‌های اخیر نگران‌کننده شده است.^{۱۱،۱۳} در این مطالعه، MRSA در ۴۳ بیمار (۵۰/۶٪) گزارش شد و خوشبختانه موردی از مقاومت به وانکومايسين (VISA) دیده نشد و فقط یک مورد (VISA) دیده شد. شیوع MRSA در مطالعات متعدد مختلف گزارش شده است. شیوع MRSA در آمریکای شمالی بیش از ۵۰٪، در اروپا ۲۰٪، در چین، کره و تایوان ۷۰٪ و در ایران حدود ۵۰٪ گزارش شده است.^{۱۵-۲۰}

در مطالعه ما رابطه معنی‌داری بین سن و جنس بیماران و MRSA دیده نشد. سایر مطالعات نیز نتیجه مشابهی را اعلام کردند.^{۲۱-۲۵} در این پژوهش همانند مطالعه دیگر ارتباط معنی‌داری بین MRSA و سپتیسمی وجود داشت.^{۲۱} شاید دور از ذهن نباشد که ارگانیزم‌های مقاوم پتانسیل بیشتری برای تهاجم خونی و سپتیسمی داشته باشند. گرچه در مطالعه‌ای ۱۹۹۶ در ویرجینیا انجام شد ارتباط معنی‌داری بین MRSA و سپسیس دیده نشد.^۲ ۷۷/۶٪ از بیماران مطالعه ما مبتلا به عفونت بیمارستانی با استافیلوکوک بودند. این موضوع اهمیت توجه به این میکروارگانیزم را در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی نشان می‌دهد. افزایش طول مدت بستری بیماران شانس ابتلا به عفونت با ارگانیزم‌های مقاوم را می‌تواند بیشتر نماید. در این مطالعه MRSA در بیمارانی که مدت زمان بیشتری در بیمارستان بستری بودند بیشتر دیده

شد. سایر مطالعات نیز در این مورد موید مطالعه ما بودند.^{۲۷،۲۴،۲۱} بررسی‌ها نشان دادند که ۴۰ بیمار (۵۹/۷٪) از ۶۷ بیماری که عفونت بیمارستانی به دلیل استافیلوکوک داشتند و سه بیمار (۱۶/۶٪) از ۱۸ بیماری که عفونت کسب شده از جامعه داشتند مبتلا به MRSA بودند. همانند سایر مطالعات ارتباط معنی‌داری بین عفونت بیمارستانی و MRSA وجود داشت.^{۲۳،۲۱} در حالی که مطالعه Topeli مغایر با نتایج ذکر شده بود.^{۲۲} طبق نتایج به‌دست آمده در این مطالعه و سایر مطالعات استفاده از روش‌های ته‌اجمی (CV-line)، اتوباسیون و آنژیوگرافی) به طور معنی‌داری موجب افزایش شیوع MRSA در بیماران شده‌اند.^{۲۵،۲۱} در چندین مطالعه همانند مطالعه ما سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و نوع آن در سه ماه اخیر به طور معنی‌داری باعث افزایش شیوع MRSA می‌شد.^{۲۷،۲۴،۲۱} در حالی که مطالعه‌ای که در سن پترزبورگ انجام شده بود رابطه معنی‌داری را بین سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و افزایش شیوع MRSA گزارش نکرد.^{۲۸} مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌های گسترده اثر (Broad-spectrum) مثل سفالوسپورین‌های نسل سوم، ماکرولیدها و فلوروکینولون‌ها از علل ایجاد مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس به متی‌سیلین می‌باشد.^۴ در مطالعه ما از بین آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها با MRSA ارتباط معنی‌داری داشتند.^{۲۹} با توجه به این که در بیمارستان احتمال کلونیزه شدن ارگانیزم‌های مقاوم بیشتر است و هم‌چنین احتمال تجویز آنتی‌بیوتیک به خصوص آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و انجام اقدامات ته‌اجمی طی بستری در بیمارستان وجود دارد، می‌توان نتیجه گرفت که سابقه بستری قبلی می‌تواند باعث افزایش شیوع MRSA گردد.^{۳۰،۲۹} در حالی که در مطالعه ما بین شیوع MRSA و سابقه بستری قبلی در بیمارستان طی یک‌سال اخیر رابطه معنی‌داری وجود نداشت. شاید این عدم ارتباط به علت کم بودن تعداد نمونه‌های مورد مطالعه بود. در مطالعه ما از میان بیماری‌های زمینه‌ای فقط بیماری مزمن کلیوی (CRF) با MRSA رابطه معنی‌داری داشت. مطالعه دکتر محرز نیز نتایج مشابهی را اعلام کرده است.^{۳۰} اما مطالعه Rezende موید این نتیجه نبود.^{۳۱} علی‌رغم این که تصور ما بر این است که شیوع MRSA در بیماران معنادار تزریقی بیشتر باشد، اما ما در این بررسی به نتیجه مشابه نرسیدیم.^{۳۲} شاید دلیل آن تعداد کم بیماران معنادار تزریقی در این مطالعه باشد. در بررسی‌های این مطالعه رابطه معنی‌داری بین استفاده از ابزار ارتوپدی

توجه به شیوع عفونت با استافیلوکوک‌های حساس به متی‌سیلین در عفونت‌های کسب شده از جامعه بنابراین هنوز هم به نظر می‌رسد استفاده از کلوزاسیلین می‌تواند جایگاهی برای شروع درمان ضد استاف به صورت تجربی Empiric تا آماده شدن جواب آنتی‌بیوگرام در این بیماران داشته باشد اما در عفونت‌های بیمارستانی بهتر است درمان تجربی با وانکومایسین باشد و با توجه به هم‌خوانی دیسک با E-test در تشخیص سوش‌های حساس و مقاوم و هزینه بالای E-test هم‌چنان می‌توان از دیسک برای آنتی‌بیوگرام استفاده نموده و به آن اعتماد کرد. با توجه به شیوع ۵۰٪ MRSA باید با رعایت اصول احتیاط استاندارد شستن دست‌ها از گسترش آن در جامعه جلوگیری کرد که به نوعی از مصرف زیاد وانکومایسین و ایجاد VRSA خودداری خواهد شد.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت تامین هزینه‌های طرح و هم‌چنین از همکاری مرکز توسعه پژوهش بیمارستان، آقای دکتر حامد حسینی برای مشاوره آمار و هم‌چنین واحد میکروبیولوژی آزمایشگاه بیمارستان سینا تشکر و قدردانی می‌نمایند.

(Orthopedic device) و MRSA دیده نشد (P:۰/۰۸) که با توجه به این که فقط ۱۵ نفر از ۴۳ بیمار مبتلا به MRSA دارای Device بودند، این عدم ارتباط را می‌توان به علت کم بودن تعداد نمونه‌های Device دانست. در مطالعه ما ۹۸/۸٪ از نمونه‌ها E-test حساس به وانکومایسین داشتند. نتایج مطالعه دیگری که در ایران انجام شده نیز مشابه نتایج ما می‌باشد.^{۳۳}

در بررسی مقایسه‌ای بین نتایج دیسک دیفیوژن و E-test مشابه دیگر مطالعات نتیجه یکسان و هم‌خوان به دست آمد.^{۳۴،۳۵} عوامل خطر ابتلا به MRSA در مطالعه ما شامل عفونت بیمارستانی، نوع بیماری عفونی، ابتلا به بیماری مزمن کلیوی، طول مدت بستری بیمار در بیمارستان، سابقه جراحی، استفاده از روش‌های تهاجمی به خصوص کاتتر ادراری، CV-line و انتوباسیون، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در سه ماه اخیر و نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی (آمینوگلیکوزیدها و کارباپنم‌ها) بوده است. از طرف دیگر خوشبختانه هیچ مورد از مقاومت به وانکومایسین در مطالعه ما دیده نشد. چرا که با توجه به قیمت بالای داروهای ضد استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین منطقیاً هزینه درمان بیماران و چه بسا مرگ و میر نیز افزایش می‌یافت. با

References

- Parsonnet J, Deresiewicz R. Staphylococcal infections. In: Braunwald E, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001; p. 889-901.
- Cook P, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2006;64(4):348-51.
- Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(4):813-49.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(40):902.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290(22):2976-84.
- Bell JM, Turnidge JD; SENTRY APAC. High prevalence of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):879-81.
- Aribas ET, Ozcan M, Altindis M. The antibiotics resistance rates of *Staphylococci* isolated from various clinical specimens. *Infek Derg* 2001;15:73-7.
- Unlu G, Unlu M. Aminoglycosides susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from wound specimens. *Infek Derg* 2001;15:239-42.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998;279(8):593-8.
- Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36(2):131-9.
- Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):797-800.
- Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, Yang BQ, Yuan Y, Wei Q, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from foot ulcers in diabetic patients in a Chinese care hospital: risk factors for infection and prevalence. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 10):1219-24.
- Kasper DL. Infectious Diseases. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2005. p. 814-822.
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in First Nations communities in Canada. *Paediatr Child Health* 2005;10(9):557-64.
- Wang JT, Chen YC, Yang TL, Chang SC. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42(3):199-203.

16. Aires de Sousa M, Crisóstomo MI, Sanches IS, Wu JS, Fuzhong J, Tomasz A, et al. Frequent recovery of a single clonal type of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in two hospitals in Taiwan and China. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):159-63.
17. Kim HB, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, et al. Nationwide surveillance for *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Korea. *J Clin Microbiol* 2003;41(6):2279-81.
18. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004;10(9):1627-34.
19. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
20. Rahbar M, Yaghoobi M, Fattahi A. Comparison of Different laboratory Methods for Detection of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pakistan J Med Sci* 2006;22(4):442-5.
21. Mohraz M, Jonaidi N, Rasoulinejad M, Broum MA, Aligholi M, Shahsavan Sh. Prevalence of Methicillin-resistant staphylococcus infections using MIC determination method in Imam Khomeini Hospital (2001-2002). *Tehran Uni Med J* 2003;61(3):182-92.
22. Topeli A, Unal S, Akalin HE. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish University Hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(1):57-63.
23. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(1):32-7.
24. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):587-93.
25. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(6):999-1005.
26. Wisplinghoff H, Seifert H, Coimbra M, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):733-6
27. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. *J Infect Dis* 1979;139(3):273-9.
28. Goetz A, Posey K, Fleming J, Jacobs S, Boody L, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(10):689-91.
29. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003;36(8):971-8.
30. Tabbarai A, Ghaemi E, Fazeli MR, Bakhshandeh Nosrat S, Behnampour N, Basori M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal carrier in healthy school students in Gorgan. *J Gorgan Uni Med Sci* 2001;8(3):11-6.
31. Rezende NA, Blumberg HM, Metzger BS, Larsen NM, Ray SM, McGowan JE Jr. Risk factors for methicillin-resistance among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at the time of hospital admission. *Am J Med Sci* 2002;323(3):117-23.
32. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97(3):325-9.
33. Ahmadi Shoar Sh, Nahaei MR, Amir Mozafari N. Evaluating isolated staphylococcus aureus strains susceptibility in clinical samples versus Vancomycin using E-test in Tabriz. *Med J Tabriz Uni Med Sci* 2008;30(2):17-23.
34. Maleki Z, Anjarani S. Comparison of two antimicrobial susceptibility tests, disk diffusion and E-test for determining oxacillin and vancomycin susceptibility. *Islamic Azad Uni J Med Sci* 2006;16(4):211-15. [Persian]
35. Di Bonaventura G, D'Antonio D, Catamo G, Ballone E, Piccolomini R. Comparison of Etest, agar dilution, broth microdilution and disk diffusion methods for testing in vitro activity of levofloxacin against *Staphylococcus* spp. isolated from neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(2):147-54.

Determining the prevalence of methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* by MIC and E-Test

Received: January 10, 2011 Accepted: June 06, 2011

Abstract

Azar Hadadi M.D.^{1*}
Hedieh Moradi-Tabriz M.D.²
Baharak Mehdipour
Aghabagher M.D.³
Badri Moslehi MS.c.⁴
Parvin Esmailzadeh BS.c.⁵

1- Department of Infectious Diseases, Research Developed Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pathology, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- General Physician, Research Developed Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Microbiology, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Infection Control Nurse, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Sina Hospital, Hassan Abad Sq., Imam Khomeini St., Tel: +98- 21- 66348555 email: hadadiaz@tums.ac.ir

Background: *Staphylococcus aureus* infection pervasively occurs in communities and hospitals and observing related guidelines is essential in preventing development of antibiotic resistance in Hospitals. In this study we tried to determine the prevalence of Methicillin and vancomycin resistant staphylococcus aureus (MRSA & VRSA) and find the most suitable diagnostic tool and treatment in affected patients.

Methods: This study was performed on hospitalized patients in Sina Hospital in Tehran, Iran during 2009-2010. Eighty-five *staphylococcus aureus* samples were evaluated for resistance to oxacillin and vancomycin by both disc diffusion and E-test methods.

Results: The study population included 46 male and 39 female patients. The mean age of the participants was 51.46±19.21 years. The MRSA frequency was 50%. 67 (78.8%) patients had hospital-acquired staphylococcus infection. The rate of hospital-acquired MRSA was 93%. Length of hospital stay, undergoing invasive methods, history of antibiotic use three months prior to hospitalization and its kind were recognized as MRSA risk factors. There were no reports of VRSA except one case of vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA). The results of disk diffusion and E-test methods were consistent.

Conclusion: Considering the prevalence of methicillin resistance in hospital-acquired infections, it seems that oxacillin should not be used as the first-line option for empiric therapy against *S. aureus* till antibiogram results are available. Disc diffusion can also be reliably used instead of the more expensive E-test.

Keywords: Community-acquired infections, hospital, infection control, MRSA, *Staphylococcus aureus*, VRSA.