Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Evaluation of antibiotic resistance patterns in *Staphylococcus aureus* isolates collected from urinary tract infections in women referred to Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city, year 2016

Zahra Yari[1], Saman Mahdavi[2*], Shiva Khayati[3], Roghayeh Ghorbani[4], Alireza Isazadeh[5]

[1]Member of Midwifery Scientific Community, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran
[2]Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran
[3]Department of Midwifery, Faculty of Midwifery and Nursing, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran
[4]Member of Microbiology Scientific Community, Maragheh Branch, Islamic Azad University, Maragheh, Iran
[5]Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
*Corresponding author; E-mail: s.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

Received: 11 March 2018 Accepted: 30 May 2018 First Published online: 19 Dec 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):106-112

Abstract

Background: *Staphylococcus aureus* is one of the important bacteria causing nosocomial infections. Nowdays, because of overuse of antibiotics, resistance is increasing and this problem has caused anxiety all over the world. The aim of this study was to evaluation of antibiotic resistance pattern in *S.aureus* isolates from urinary tract infections in Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city.

Methods: In this cross sectional study, 100 *S. aureus* isolates were collected from patients suffering from urinary tract infections. After doing the biochemical tests for diagnosis of *S. aureus*, these isolates were identified as *S.aureus* with proliferation of thermonuclease species-specific gene (*nuc*) by polymerase chain reaction (PCR) method. Kirby-Bauer method was used for investigation of antibiotic resistance patterns in *S. aureus* isolates.

Results: No significant difference in genotype frequencies was observed between the T2DM patients and normoglycemic controls. The rs7903146 (C/T) polymorphism odds ratios for CC and TC genotypes were 1.75 (95% CI, 0.63 to - 4.88; p=0.28) and 0.94 (95% CI, 0.49 to - 1.79; p = 0.84) compared with the TT genotype, respectively. The rs46522 (C/T) polymorphism odds ratios for TT and TC genotypes were 1.41 (95% CI, 0.58 to - 3.42; p = 1.41) and 1.22 (95% CI, 0.64 to - 2.35; p = 1.22) compared with the CC genotype, respectively.

Conclusion: Results of current study showed high antibiotic resistance in nosocomial *S. aureus* isolates. Therefore, antibiotics consumption should be avoided without proper prescription and unnecessary usage of routine antibiotics for showed be prevented.

Keyword: *Staphylococcus aureus*, Urinary tract infections, Antibiotic resistance, Maragheh

How to cite this article: Yari Z, Mahdavi S, Khayati Sh, Ghorbani R, Isazadeh A. [Evaluation of antibiotic resistance patterns in Staphylococcus aureus isolates collected from urinary tract infections in women referred to Shahid Beheshti educational and therapeutic center in Maragheh city, year 2016]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 February- March; 41(6):106-112. Persian.

© 2020 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از عفونت‌های ادراری زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵

زهرا یاری[۱]، سامان مهدوی[۲*]، شیوا خیاطی[۳]، رقیه قربانی[۴]، علی‌رضا عیسی‌زاده[۵]

[۱]عضو انجمن علمی مامایی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
[۲]گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
[۳]گروه مامایی، دانشکده مامایی و پرستاری، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
[۴]عضو انجمن علمی میکروبیولوژی، واحد مراغه، دانشگاه آزاد اسلامی، مراغه، ایران
[۵]گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
[*] نویسنده مسوول؛ ایمیل: s.mahdavi@iau-maragheh.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۹/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. بهمن و اسفند ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶):۱۰۶-۱۱۲

چکیده

زمینه: باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* یکی از عوامل مهم در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌رود. امروزه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل مصرف بیش از حد، در حال افزایش می‌باشد و این مساله موجب نگرانی در سرتاسر جهان شده است. هدف از انجام این تحقیق ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری در زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه بود.

روش‌کار: در این مطالعه مقطعی-توصیفی، ۱۰۰ جدایه *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از بیماران سرپایی مبتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه مورد بررسی قرار گرفت. پس از انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی جهت شناسایی باکتری، با تکثیر ژن ترمونوکلئاز اختصاصی گونه (*nuc*) به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) به عنوان *استافیلوکوکوس ارئوس* شناسایی شدند. جهت تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* از روش کربی‌بوئر استفاده شد.

یافته‌ها: بیشترین مقاومت جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش به‌ترتیب در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متی‌سیلین (۹۶٪)، پنی‌سیلین (۹۶٪) و سفکسیم (۹۲٪) مشاهده شد. بیشترین حساسیت جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* در برابر آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول (۸۴٪) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی را در جدایه‌های بیمارستانی *استافیلوکوکوس ارئوس* نشان می‌دهد. بنابراین به منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج باید از تجویز بدون نسخه و استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس اجتناب نمود.

کلید واژه‌ها: *استافیلوکوکوس ارئوس*، عفونت‌های ادراری، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مراغه

نحوه استناد به این مقاله: یاری ز، مهدوی س، خیاطی ش، قربانی ر، عیسی‌زاده ع ر. ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس جدا شده از عفونت‌های ادراری زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۶):۱۰۶-۱۱۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

امروزه باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* به عنوان یک عامل مهم بیماری‌زا در بیمارستان‌ها شناخته می‌شود (۱). در ۵۰ سال گذشته این باکتری تغییرات ژنتیکی زیادی را متحمل شده است. از آن‌جایی که این باکتری دارای ژنوم انعطاف‌پذیری می‌باشد، سویه‌های بیماری‌زا و مقاوم به داروی آن گسترش یافته است. در سال‌های اخیر نقش مهم *استافیلوکوکوس ارئوس* در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و نیز جامعه منجر به افزایش تحقیقات بر روی این باکتری شده است (۲). *استافیلوکوکوس ارئوس* موجب ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند اندوکاردیت، استئومیلیت، مسمومیت غذایی، سپتی‌سمی، عفونت‌های پوستی، کورک، کفگیرک، عفونت‌های بافت نرم و سندرم پوسته پوسته شدن پوست در انسان می‌گردد (۳). در کشورهای صنعتی، شیوع سالانه موارد باکتریمی ناشی از *استافیلوکوکوس ارئوس* بین ۱۰ تا ۳۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۴). همچنین عفونت‌های دستگاه ادراری سالانه حدود ۱۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر می‌کند که *استافیلوکوکوس ارئوس* کواگولاز منفی ۱۰ تا ۲۰ درصد از عوامل پاتوژن مسبب آن را به خود اختصاص داده است (۵). مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری به واسطه کروموزوم و پلاسمید کنترل می‌شود (۶). مصرف بیش از حد و بدون نسخه آنتی‌بیوتیک‌ها با گذشت زمان افزایش مقاومت و کاهش میزان حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را به دنبال داشته است (۷). قبل از دهه ۱۹۵۰ پنی‌سیلین به عنوان داروی خط اول در درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مطرح بود، اما به دلیل مصرف بی‌رویه آن، سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین به سرعت افزایش یافتند (۸). ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، ژن *blaZ* می‌باشد که آنزیمی خارج سلولی به نام بتالاکتاماز را به منظور هیدرولیز حلقه بتالاکتام کد می‌نماید (۹). در سال ۱۹۵۹ متی‌سیلین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک مطرح شد. دو سال بعد اولین مورد استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در بریتانیا گزارش گردید (۱۰). ژن *mecA* بر روی یک قطعه ژنتیکی سیار قرار دارد که به آن مجموعه کروموزومی mec استافیلوکوکی (SCCmec) می‌گویند (۱۱). مقاومت دارویی ایجاد شده در سویه‌های MRSA ناشی از این عناصر متحرک ژنتیکی می‌باشد. ژن*mecA* دارای کدهایی برای تغییر در پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین (PBP2a) بوده که باعث ایجاد میل ترکیبی کمتر در اتصال به حلقه بتالاکتام می‌شود (۶). اولین مورد مقاومت به متی‌سیلین در بیمارستان مشاهده شد و در جامعه نیز در حال افزایش می‌باشد. بنابراین خطر جدی برای سلامت عمومی در سرتاسر جهان محسوب می‌گردد (۱۲). بیمارانی که با سویه‌های MRSA عفونی شده‌اند بالاترین خطر برای گسترش عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* در جامعه را دارا می‌باشند، زیرا این سویه‌ها دارای ماهیتی چند مقاومتی بوده و باعث ایجاد مقاومت هم‌زمان به آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها می‌شوند (۱۳). استقرار میکروارگانیسم‌ها نقش مهمی در افزایش بیماری‌زایی آن‌ها دارد. بیماران کلونیزه شده باMRSA به عنوان یک مخزن برای انتقال بیماری در بیمارستان عمل می‌نمایند. محل اصلی استقرار این باکتری ناحیه قدامی بینی می‌باشد. این باکتری شایع‌ترین عامل عفونت‌های پس از عمل جراحی نیز محسوب می‌گردد (۱۴). برای سال‌ها آنتی‌بیوتیک وانکومایسین داروی انتخاب شده برای درمان عفونت‌های ناشی از MRSA بود، اما در سال ۲۰۰۲ مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) در ایالات متحده آمریکا اولین گزارش مقاومت نسبت به وانکومایسن را در سویه‌هایMRSA منتشر نمود (۱۵). کاهش حساسیت به وانکومایسین به دلیل ضخیم شدن دیواره سلولی در اثر وجود ژن *vanA* است که برای تغییر مکان هدف و عدم اتصال به وانکومایسین کد می‌شود (۱۶). آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی به عنوان یک عامل مهار کننده رشد باکتریایی، با داشتن طیف اثر وسیع برای درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* استفاده می‌شوند. با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری، سویه‌های مقاوم به آمینوگلیکوزید ارتباط نزدیکی با سویه‌های MRSA دارند (۱۷). فلوروکینولون‌ها در سال ۱۹۸۰ ابتدا برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و سپس برای درمان عفونت های پنوموکوکی و استافیلوکوکوسی مورد استفاده قرار گرفتند، اما مقاومت به آن‌ها در سویه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* به ویژه سویه‌های MRSA برای اولین بار ایجاد شد (۱۰). با توجه به جستجوهای انجام شده در این زمینه، گزارش دقیقی از میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* در شهرستان مراغه یافت نشد؛ لذا این مطالعه با هدف ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری در زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی-توصیفی، بر روی ۱۰۰ جدایه *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از بیماران سرپایی مراجعه کننده به مرکز آموزشی و درمانی شهید بهشتی شهرستان مراغه در سال ۱۳۹۵ انجام شد. تمام نمونه‌ها از عفونت‌های ادراری زنان جداسازی گردیدند. معیار ورود و خروج نمونه‌ها در این مطالعه وجود عفونت ادراری بوده است. این مطالعه در آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مراغه انجام شد. شناسایی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* با استفاده از

رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های بیوشیمیایی کاتالاز، اکسیداز، کواگولاز، تخمیر قند مانیتول، حساسیت به نوبیوسین، DNase و VP انجام گردید (۱۸). استخراج DNA از ۱۰۰ نمونه کشت داده شده باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* در محیط آبگوشت قلب–مغز (شرکت Merck، آلمان) انجام شد. یک میلی‌لیتر از کشت‌های باکتریایی با شدت ۵۰۰۰g× به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ (مدل EBA21 شرکت Hettich، آلمان) شده و مایع رویی دور ریخته شد. بعد از افزودن ۱ میلی‌لیتر بافر لیز کننده شامل تریس ۱ مولار (pH= ۷/۵)، کلریدسدیم ۵ مولار، EDTA ۰/۵ مولار، C-TAB ۲ درصد بر روی رسوب مخلوط، در دمای ۸۵C° به مدت ۳۰ دقیقه در بن‌ماری (مدل WNE14 شرکت Memmert، آلمان) قرار داده شد و سپس ویال‌های حاوی سلول‌های لیز شده به مدت ۵ دقیقه با شدت ۱۲۰۰۰×g سانتریفوژ و مایع رویی به ویال‌های دیگر منتقل و هم حجم آن کلروفرم–ایزوآمیل‌الکل با نسبت ۱:۲۴ به آن اضافه و به آرامی تکان داده شد. پس از تشکیل دو فاز مایع در ویال و برداشت لایه رویی و انتقال آن به تیوپ ۱/۵ میلی‌لیتری دیگر، ۰/۵ میکرولیتر RNAase به آن اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷C° در بن ماری قرار گرفت. بعد از ۳۰ دقیقه، ویال‌ها را برداشته و هم‌حجم آن‌ها ایزوپروپانول اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۲۰C°– قرار داده شده و با سانتریفوژ با شدت ۱۲۰۰۰g×، DNA رسوب داده شد و با قرار دادن ویال‌ها در دمای اتاق، DNA خشک گردید. در پایان، DNA خشک شده در ۵۰ میکرولیتر آب دیونیزه حل گردید (۱۹). واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) در حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل کیت مستر PCR به مقدار ۱۲/۵ میکرولیتر، پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) به مقدار ۰/۴ میکرومولار و DNA استخراج شده به مقدار ۱ میکرولیتر (۵۰ نانوگرم) انجام گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی با چرخه‌های واسرشت‌سازی اولیه در ۹۴C° به مدت ۴ دقیقه، ۳۲ چرخه برای مرحله واسرشت‌سازی در ۹۴C° به مدت ۱ دقیقه، مرحله اتصال آغازگر در دمای ۵۵C° به مدت ۱ دقیقه، بسط در ۷۲C° به مدت ۱ دقیقه و یک چرخه بسط نهایی در ۷۲C° به مدت ۱۰ دقیقه توسط دستگاه ترمال سایکلر (مدل PC818 شرکت ASTEC، ژاپن) انجام شد (۲۰). محصول PCR در آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شده و با استفاده از ژل داک (مدل InGenius3، شرکت Syngene) عکس‌برداری شد. از DNA استخراج شده *استافیلوکوکوس ارئوس* PTCC1112 به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. برای کنترل منفی از آب دو بار تقطیر استفاده شد. جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* پس از تشخیص قطعی وجود ژن ترمونوکلئاز به طول تقریبی ۲۷۵ جفت باز به عنوان *استافیلوکوکوس ارئوس* در نظر گرفته شدند.

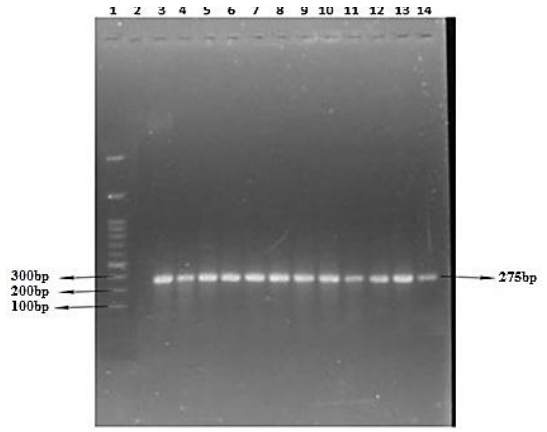
از باکتری‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* جدا شده از نمونه‌های عفونت ادراری، آزمایش آنتی‌بیوگرام به روش کربی‌بوئر در محیط مولر هینتون آگار (شرکت Merck، آلمان) انجام شد. از دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی جنتامایسین، وانکومایسین، متی‌سیلین، آزلوسیلین، سفکسیم، سیپروفلوکساسین، نیتروفورانتوئین، آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول، سفتریاکسون، تتراسایکلین، پنی‌سیلین، نئومایسین، کلیندامایسین و نالیدیکسیک‌اسید (شرکت پادتن طب، ایران) جهت بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* استفاده شد. از سوش استاندارد باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* PTCC1112 به‌عنوان شاهد استفاده شد.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای اختصاصی مربوط به ژن ترمونوکلئاز و اندازه محصول PCR حاصل از تکثیر آن (۲۰).

نام ژن	توالی	اندازه محصول (جفت باز)
nuc	GCGATTGATGGTGATACGGTT-3′–۵′ AGCCAAGCCTTGACGAACTAAAGC–۵′ 3′	۲۷۵

یافته‌ها

همه جدایه‌های باکتریایی (۱۰۰ جدایه) که پس از آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد به‌عنوان *استافیلوکوکوس ارئوس* شناسایی شده بودند، در آزمون PCR از نظر ژن ترمونوکلئاز (*nuc*) اختصاصی گونه *استافیلوکوکوس ارئوس* مثبت بودند (شکل ۱).



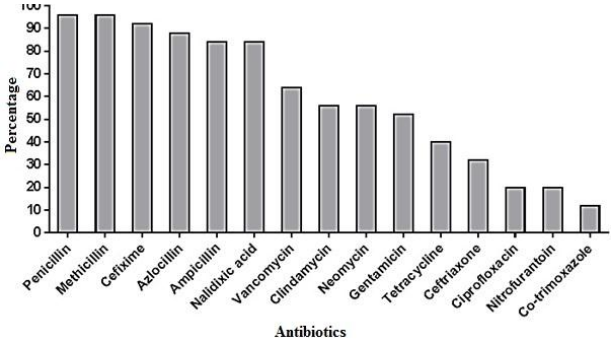
شکل شماره ۱: الکتروفورز محصول PCR در آگارز ۱/۵ درصد. به ترتیب از سمت چپ به راست شامل: شماره ۱: (۱۰۰bp) Ladder، شماره ۲: کنترل منفی (آب دوبار تقطیر)، شماره ۳: کنترل مثبت (*استافیلوکوکوس ارئوس* PTCC1112)، شماره ۱۴–۴: جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش (محل‌های تشکیل باند: ۲۷۵bp).

بیشترین مقاومت جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش به‌ترتیب در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متی‌سیلین (۹۶٪)، پنی‌سیلین (۹۶٪) و سفکسیم (۹۲٪) مشاهده شد. بیشترین حساسیت جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* نیز در برابر آنتی‌بیوتیک کوتریموکسازول (۸۴٪) مشاهده شد (جدول ۲). در بین باکتری‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش، چهار جدایه (۴٪) به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند (فقط به نیتروفورانتوئین

حساس بودند) و چهار جدایه (۴٪) نیز به تمام آنتی‌بیوتیک‌ها (فقط در برابر نیتروفورانتوئین و وانکومایسین نیمه‌حساس بودند) مقاومت نشان دادند. همچنین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش در نمودار (۱) به صورت ذیل آمده است.

جدول شماره ۲: نتایج آنتی‌بیوگرام به دست آمده از جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش.

نام آنتی‌بیوتیک	علامت اختصاری	غلظت دارو بر حسب میکروگرم	جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس*		
			حساس (درصد)	مقاوم (درصد)	نیمه حساس (درصد)
آزلوسیلین	AZ	۷۵	۰ (۰)	۸۸ (۸۸)	۱۲ (۱۲)
آمپی‌سیلین	AM	۱۰	۱۲ (۱۲)	۸۴ (۸۴)	۴ (۴)
پنی‌سیلین	P	۱۰	۴ (۴)	۹۶ (۹۶)	۰ (۰)
تتراسایکلین	TE	۳۰	۲۴ (۲۴)	۴۰ (۴۰)	۳۶ (۳۶)
جنتامایسین	GM	۱۰	۴۰ (۴۰)	۵۲ (۵۲)	۸ (۸)
سیپروفلوکساسین	CP	۵	۳۲ (۳۲)	۲۰ (۲۰)	۴۸ (۴۸)
سفتریاکسون	CRO	۳۰	۸ (۸)	۳۲ (۳۲)	۶۰ (۶۰)
سفکسیم	CFM	۵	۴ (۴)	۹۲ (۹۲)	۴ (۴)
کلیندامایسین	CC	۲	۴ (۴)	۵۶ (۵۶)	۴۰ (۴۰)
کوتریموکسازول	CO	۳۰	۸۴ (۸۴)	۱۲ (۱۲)	۴ (۴)
متی‌سیلین	ME	۵	۴ (۴)	۹۶ (۹۶)	۰ (۰)
نالیدیکسیک‌اسید	NA	۳۰	۱۲ (۱۲)	۸۴ (۸۴)	۴ (۴)
نئومایسین	N	۳۰	۸ (۸)	۵۶ (۵۶)	۳۶ (۳۶)
نیتروفورانتوئین	FM	۳۰۰	۲۸ (۲۸)	۲۰ (۲۰)	۵۲ (۵۲)
وانکومایسین	V	۳۰	۰ (۰)	۶۴ (۶۴)	۳۶ (۳۶)



نمودار (۱): میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* مورد آزمایش.

بحث

یکی از مهم‌ترین جنبه‌های پزشکی باکتری *استافیلوکوکوس ارئوس* مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌باشد، لذا تعیین الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در به‌کارگیری راهکارهای درمانی منطبق بر حساسیت باکتری مفید می‌باشد. نتایج حاصل از این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های بیمارستانی شهرستان مراغه را نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر مقاومت نسبت به جنتامایسین و نئومایسین به‌ترتیب ۵۲٪ و ۵۶٪ گزارش شد که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) در سال ۱۳۹۲ که مقاومت به هر کدام از آنتی‌بیوتیک‌های جنتامایسین و نئومایسین را ۲۰٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی ندارد. همچنین با نتایج تحقیق Hauschild و همکاران (۲۲) در سال ۲۰۰۸ که میزان مقاومت در برابر جنتامایسین را ۲۴٪ گزارش کرده بود نیز هم‌خوانی ندارد. میزان مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در *استافیلوکوکوس ارئوس* از کشوری به کشور دیگر و از سالی به سال دیگر در حال تغییر است. کشورهای ایتالیا، فرانسه، پرتغال، یونان و اسپانیا سطح بالایی از مقاومت سویه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* نسبت به آمینوگلیکوزیدها را گزارش داده‌اند (۲۳). در این مطالعه میزان مقاومت به وانکومایسین ۶۴٪ مشاهده شد که نسبت به نتایج تحقیقات قبلی، بسیار بالاتر بود. Ahmadi و همکاران (۲۱) میزان مقاومت به وانکومایسین را ۱۴٪ گزارش کردند. همچنین Gorji و همکاران (۲۴) در سال ۱۳۹۶ کمترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نسبت به وانکومایسین و به میزان ۳/۱۴٪ گزارش کردند. در این تحقیق میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و متی‌سیلین ۹۶٪ بود که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) که میزان مقاومت نسبت به پنی‌سیلین و متی‌سیلین را به‌ترتیب ۹۰٪ و ۶۴٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. در مطالعه حاضر بیشترین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی مربوط به پنی‌سیلین و متی‌سیلین (۹۶٪) بود که با نتایج Mousae و همکاران (۲۵) در سال ۱۳۹۶ که بیشترین مقاومت را نسبت به پنی‌سیلین (۸۶٪) گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. در مطالعه حاضر میزان مقاومت به تتراسایکلین ۴۰٪ مشاهده شد که با نتایج تحقیق Ahmadi و همکاران (۲۱) که میزان مقاومت ۷۶٪ را گزارش کردند، هم‌خوانی ندارد. در حالی‌که با نتایج تحقیق Saderi و همکاران (۲۶) در سال ۲۰۰۵ که میزان مقاومت را ۴۲٪ گزارش کردند، مطابقت دارد. میزان مقاومت به کلیندامایسین و کوتریموکسازول در این تحقیق به ترتیب ۵۶٪ و ۱۲٪ بدست آمد که با نتایج Akbarzadeh Khiavi و همکاران (۲۷) در سال ۱۳۸۶ که میزان مقاومت به کلیندامایسین و کوتریموکسازول را به‌ترتیب ۲۶٪ و ۴۴٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی ندارد. در حالی‌که با مطالعه Nourbakhsh و Momtaz (۲۸) در سال ۱۳۹۴ که مقاومت آنتی‌بیوتیکی به کلیندامایسین را ۵۹٪ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. همچنین با مطالعه Izanloo و همکاران (۲۹) در سال ۱۳۹۵ که میزان مقاومت به کوتریموکسازول را ۹٪ گزارش کرده بودند، مطابقت ندارد. نتایج مطالعات بدست آمده در این تحقیق در مقایسه با سایر مطالعات، نشان دهنده اختلاف در پراکندگی ژن‌های مؤثر در مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین سویه‌های مختلف *استافیلوکوکوس ارئوس* می‌باشد که این امر احتمالاً از تفاوت‌های جغرافیایی و نیز اختلاف در منشاء اکولوژیکی سویه‌های جدا شده (مواد غذایی با منشاء دامی، انسان و دام‌های مختلف) ناشی می‌شود. مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل آمینوگلیکوزیدها و یا کوتریموکسازول می‌تواند کروموزومی و یا پلاسمیدی باشد. در سویه‌های چندمقاومتی ممکن است ژن مقاومت به این

آنتی‌بیوتیک‌ها هم‌زمان بر روی پلاسمید و هم بر روی کروموزوم باشد (۳۰). تشابه زیاد در الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های به‌دست آمده در این تحقیق، می‌تواند نشان دهنده احتمالی یکی بودن این جدایه‌ها باشد و ممکن است منبع انتشار آن‌ها نیز یکی باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان دهنده مقاومت بالای جدایه‌های *استافیلوکوکوس ارئوس* به آنتی‌بیوتیک‌های وانکومایسین، نالیدیکسیک‌اسید، آزلوسیلین، سفکسیم، کلیندامایسین و نئومایسین است. بنابراین به‌منظور جلوگیری از افزایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های یاد شده و نیز سایر آنتی‌بیوتیک‌های رایج، باید از تجویز بدون نسخه و استفاده غیرضروری از آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس خودداری نمود. همچنین به منظور جلوگیری از مقاومت دارویی پیشنهاد می‌گردد که قبل از استفاده از آن‌ها از تست آنتی‌بیوگرام استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل نمی‌شود.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله وجود ندارد.

مشارکت مؤلفان

ز.ی و همکاران طراحی، اجراء و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

References

1. Hamdan Partida A, Sainz Espunes T, Bustos Martinez J. Characterization and persistence of Staphylococcus aureus strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. *J Clin Microbial* 2010; **48**(5): 1701-1705. doi: 10.1128 /JCM.01929-09.
2. Holden M T, Feil E J, Lindsay J A, Peacock S J, Day N P, Enright M C, et al. Complete genomes of two clinical staphylococcus aureus strain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**(26): 9786-9791. doi: 10.1073/pnas. 0402521101.
3. Shittu A O, Okon K, Adesida S, Oyedara O, Witte W, Strommenger B, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of staphylococcus aureus in Nigera. *BMC Microbial* 2011; **11**(1): 92-99. doi: 10.1186/1471-2180-11-92.
4. Laupland K B, Lyytikainen O, Sogaard M, Kennedy K J, Knudsen J D, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbial Infect* 2013; **19**(5): 465-471. doi: 10.1111/j.1469 -0691.2012.03903.x.
5. Fihn S D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; **349**(3): 259-266. doi: 10.1056/NEJMcp030027.
6. De Carvalho M J, Pimenta F C, Hayashida M, Gir E, da Silva A M, Barbosa C P, et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin susceptible S. aureus in the saliva of health professionals. *Clínicas* 2009; **64**(4): 295-302. doi: 10.1590/S1807-59322009 000400005.
7. Espinal M A, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim S J, Reniero A, et al. Global trends in resistance to anti-tuberculosis drugs. *New Engl J Med* 2001; **344**(17): 1294-1303. doi: 10.1056/NEJM200104263 441706
8. Livermore D M. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; **1**: 3-10. doi: 10.1016/S0 924-8579(00)00299-5.
9. Mc Dougal L K, Thornberry C. The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillin's and cephalosporins. *J Clin Microbial* 1986; **23**(5): 832-839.
10. Lowy F D. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. *J Clin Invest* 2003; **111**(9): 1265-1273. doi: 10.1172/JCI18535.
11. Robinson D A, Enright M C. Evolutionary models of the emergence of methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2003; **47**(12): 3926-3934. doi: 10.1128/AAC.47.12.3926-3934.2003.
12. Goetghebeur M, Landry P A, Han D, Vicente C. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbial* 2007; **18**(1): 27-34. doi: 10.1155 /2007/253947.
13. Robinson D A, Enright M C. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2004; **10**(2): 92-97. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00768.x.
14. Coello R, Jimenez J, Garcia M, Arroyo P, Minguez D, Fernandez C, et al. Prospective study of infection colonization and carriage of methicillin resistant Staphylococcus aureus in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**(1): 74-81. doi: 10.1007/BF02026130.

15. Assadullah S, Kakru D K, Thoker M A, Bhat F A, Hussai N, Shah A. Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA. *Indian J Med Microbiol* 2003; **21**(3): 196-198.
16. Cui L, Ma X, Sato K, Okuma K, Tenover F C, Mamizuka E M, et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol* 2003; **41**(1): 5-14. doi: 10.1128/JCM.41.1.5-14.2003.
17. Perez-Vazquez M, Vindel A, Marcos C, Oteo J, Cuevas O, Trincado P, et al. Spread of invasive Spanish Staphylococcus aureus spa-type t067 associated with a high prevalence of the aminoglycoside-modifying enzyme gene ant (4')-Ia and the efflux pump genes msrA/msrB. *J Antimicrobial Chemother* 2009; **63**(1): 21-31. doi: 10.1093/jac/dkn430.
18. Kateete D P, Kimani C N, Katabazi F A, Okeng A, Okee M S, Nanteza A, et al. Identification of Staphylococcus aureus: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Ann Clin Microbial Antimicrobial* 2010; **9**(1): 23-30. doi: 10.1186/1476-0711-9-23.
19. Atashpaz S, Khani S, Barzegari A, Barar J, Vahed SZ, Azarbaijani R, et al. A robust universal method for extraction of genomic DNA from bacterial species. *Microbiologic* 2010; **79**(4): 562-566. doi: 10.1134/ S0026261710040168.
20. Brakstad O G, Aasbakk K, Maeland J A. Detection of Staphylococcus aureus by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. *J Clin Microbiol* 1992; **30**(7): 1654-1660.
21. Ahmadi Z, Tajbakhsh E, Momtaz H. Detection of the antibiotic resistance pattern in Staphylococcus aureus isolated from clinical samples obtained from patients hospitalized in Imam Reza hospital, Kermanshah. *J Microbial World* 2014; **6**(4): 299-311.
22. Hauschild T, Sacha P, Wieczorek P, Zalewska M, Kaczyñska K, Tryniszewska E. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus from a University Hospital in Bialystok, Poland. *Folia Histochem Cytobiologica* 2008; **46**(2): 225-228. doi: 10.2478/v10042-008-0034-3.
23. Liakopoulos A, Foka A, Vourli S, Zerva L, Tsiapara F, Protonotariou E, et al. Aminoglycoside-resistant staphylococci in Greece: prevalence and resistance mechanisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**(5): 701-705. doi: 10.1007/s10096-010-1132-7.
24. Gorji S, Bamzadeh Z, Momtaz H. Antibiotic resistance pattern and prevalence of tst gene in Staphylococcus aureus isolated from respiratory system infections in Isfahan. *Med j Mashhad Uni Med Sci* 2017; **60**(4): 586-596. doi: 10.22038/MJMS.2017.10185.
25. Mousae S, Fateh R, Eshaghi E, Khalifeh-Gholi M. Investigation of Antibiotic Susceptibility Pattern of Staphylococcus aureus Strains Isolated from Patients Referring to Some Treatment Centers of Qom City, Iran. *Qom Univ Med Sci J* 2017; **11**(5): 98-106.
26. Saderi H, Owlia P, Shahrbanooie R. Vancomycin resistance among clinical isolates of Staphylococcus aureus. *Arch Iranian Med* 2005; **8**(2): 100-103.
27. Akbarzadeh Khiavi T, Nahaei M, Rahmati A, Asgharzadeh M, Sadegi J. Plasmid profiles and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus isolated from nasal carriers in hemodialysis patients in Imam Khomeini hospital of Tabriz. *J Ardabil Uni Med Sci* 2007; **7**(1): 7-14.
28. Nourbakhsh F, Momtaz H. Detection of antibiotic resistance patterns in Staphylococcus aureus strains isolated from patients admitted to Isfahan hospitals during 2014-2015. *J Kashan Uni Med Sci* 2015; **19**(4): 356-363.
29. Izanloo A, Bahreini M, Sharifmoghadam M, safamanesh S, Azimian A. Evaluation of vancomycin resistance by Phenotypic and genotypic methods among S. aureus strains isolated from patients. *J North Khorasan Uni Med Sci (jnkums)* 2016; **8**(2): 215-224. doi: 10.18869/acadpub.jnkums.8.2.215.
30. Lacey R W. Antibiotic resistance plamids of Staphylococcus aureus and their clinical importance. *Bacterial Rev* 1975; **39**(1): 1-32.