آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین در بیماران بستری

دکتر کامران سلطانی عربشاهی[I]
هما فروهش تهرانی[II]
سید مهدی محمود عربی[III]

چکیده

آنتروکوک‌ها میکروارگانیسم‌های گرم مثبتی هستند که در حال حاضر به عنوان یکی از مهمترین علل مرگ ومیر در بیماران بستری به شمار می‌آیند. آنتروکوک‌ها چهارمین عامل ایجاد عفونتهای بیمارستانی بوده، مسئول ۱۰٪کل این عفونتها هستند. توانائی آنتروکوک‌ها در ایجاد مقاومت به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز قدرت انتقال این مقاومت به سایر میکروارگانیسم‌ها و نقش آنها به عنوان مخزن منتشرکنندهٔ مقاومت، اهمیت این باکتری‌ها را دو چندان کرده است. در این مطالعه استقرار (Colonization) گوارشی آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین در بیمارانی که بیش از ۷ روز در چند بیمارستان آموزشی(فیروزگر، حضرت رسول اکرم، علی‌اصغر، شریعتی، هاشمی‌نژاد و رازی) در شهر تهران بستری بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. از ۳۰۰ بیمار بستری و ۱۰۰ مراجعه‌کنندهٔ سرپایی به آزمایشگاه (افراد شاهد)، نمونهٔ مدفوع به صورت کامل یا به وسیلهٔ سوآب راست‌روده‌ای (Rectal) جمع‌آوری شد. از ۳۰۰کشت مدفوع بیماران بستری، در ۲۹۰ مورد آنتروکوک جدا شد. در گروه شاهد از کلیهٔ ۱۰۰ نمونهٔ جمع‌آوری شده، آنتروکوک جدا گردید. این آنتروکوک‌های جدا شده، از نظر مقاومت به وانکومایسین و پنی‌سیلین، با آزمون (Test) حساسیت دارویی به روش انتشار از دیسک (Disk diffusion) بررسی شدند. همهٔ گروه شاهد به وانکومایسین حساس بودند در حالی که در بیماران بستری، ۲ مورد جدا شده به وانکومایسین مقاوم بودند و ۲۲ مورد مشکوک بودند. برای تأیید مقاومت از آزمون حساسیت به روش رقیق‌کردن متوالی (Serial dilution) برای تعیین حداقل غلظت مهاری (MIC) استفاده شد که این غلظت (MIC) در ۴ مورد از موارد مشکوک به همراه ۲ مورد مقاوم، که قبلاً تأیید شده بودند، بیشتر از ۶۴ میلی‌گرم در لیتر بود. بنابراین این ۶ مورد مقاوم در نظر گرفته شدند. نتایج حاصل، مقاومت حدود ۲/۰۷٪ را در بیماران بستری مورد مطالعه نشان می‌دهد که قابل مقایسه با نتایج مطالعات اروپائی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ۱- آنتروکوک مقاوم به وانکومایسین ۲- استقرار (Colonization) ۳- مقاومت آنتی‌بیوتیکی

مقدمه

آنتروکوک‌ها عامل مهمی در ایجاد عفونتهای اکتسابی بیمارستانی هستند به طوری که دومین عامل شایع عفونتهای بیمارستانی و سومین عامل باکترمی بیمارستانی در آمریکا محسوب می‌شوند [۹،۴]. گونه‌های آنتروکوک در عفونتهای دستگاه ادراری، لگن و داخل شکم، عفونت زخمها و بافت نرم، باکترمی، آندوکاردیت، سپسیس (Sepsis) نوزادان و به ندرت

I) دانشیار بیماریهای داخلی، بیمارستان فیروزگر دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، میدان ولیعصر، تهران (مؤلف مسئول)
II) کارشناس ارشد و مربی گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران
III) کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه دکتر حبیبی، تهران

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

منتزیت نقش دارند [۹].

ضعف دستگاه ایمنی، دیابت، بدخیمیها، عفونتهای عمقی و زخم بستر، دستکاری و استفاده از وسائل تشخیصی، درمانی و کاتترگذاری (Catheterization) در دستگاه گوارش، ادراری و تنفسی [۹، ۱۳] همه از عوامل مستعد کننده برای باکترمی آنتروکوکی هستند.

علاوه بر آن استفاده از سفالوسپورین‌ها، به مدت طولانی، نیز از عوامل دیگر زمینه‌ساز عفونتهای آنتروکوکی می‌باشد[۹].

در سالهای اخیر مقاومت آنتروکوک‌ها به طیف وسیعی از داروهای ضد میکروبی مانند پنی‌سیلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها و گلیکوپپتیدها مشکلاتی را ایجاد نموده است [۱۰]. این مقاومت دوگونه است: ذاتی و اکتسابی. مقاومت ذاتی، خاصیت ژنتیکی یک گونه یا جنس از باکتری است. مقاومت آنتروکوک به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، سولفونامید و آمینوگلیکوزید، از نوع مقاوت ذاتی است [۱۰]. مقاومت اکتسابی به واسطهٔ پلاسمید ایجاد می‌شود و شیوع آن زیاد است به طوری که وجود مقاومت در حدود ۲۰٪ از باکتری‌های آنتروکوک فکالیس نسبت به جنتامایسین در کشورهای مختلف گزارش شده است [۱۰].

وانکومایسین از گلیکوپپتیدهائی است که در سال ۱۹۵۴ کشف شد و به دلیل تأثیر مطلوب آن علیه باکتری‌های گرم مثبت، بخصوص استافیلوکوک‌های مولد پنی‌سیلیناز، و موارد متعدد مصرف آن به دلیل طیف وسیع و بالاخره اثر بر عفونتهائی که مقاومت به چند دارو دارند، موجب شد که در طی دههٔ ۸۰ مصرف آن در آمریکا به ۲۰ برابر برسد [۱۱].

این دارو دارای دفع کلیوی بوده، در نارسائی کلیه نیمه‌عمر آن به ۶ تا ۱۰ روز می‌رسد و با همودیالیز از بدن دفع نمی‌شود[۲،۵،۸].

با طرح مقاومت آنتروکوک‌ها به وانکومایسین در سال ۱۹۸۶، این مسئله به عنوان یک فوریت حاد مورد توجه و پیگیری قرار گرفت زیرا می‌توانست پیامدهائی را به دنبال داشته باشد که به طور خلاصه عبارتند از [۱۱]: (۱) دشوارتر شدن مهار عفونتهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، زیرا ساختکارهای (Mechanisms) چند گانه‌ای که به وسیلهٔ آن مقاومت ایجاد می‌گردد، در عفونتهای بیمارستانی و در عفونتهای حاصل از سطح جامعه (Nosocomial and community acquired infections) به طور کامل شناخته شده نیست (۲) قوت‌گیری امکان جداسازی بیماریزاهای (Pathogens) مقاوم به وانکومایسین مانند استافیلوکوک طلائی مقاوم به متی‌سیلین (Methicilin) (۳) امکان ایجاد مشکلات بالینی و مرگ و میر قابل ملاحظه با توجه به مقاومت نسبی آنتروکوک‌ها به سایر عوامل ضدمیکروبی.

در آن زمان دو فنوتیپ VAN-A و VAN-B برای مقاومت اکتسابی به وانکومایسین شرح داده شد که فنوتیپ VAN-A با حد زیاد مقاومت به وانکومایسین (حداقل غلظت مهاری [Minimal inhibitory concentration (MIC)] > ۶۴ میلی‌گرم در لیتر) تعریف شد[۱۱] و چون به واسطهٔ پلاسمید ایجاد می‌شد، قابلیت انتقال به سایر میکروب‌های بیماریزا (Pathogen) را داشت. در حالی که فنوتیپ VAN-B حدود مختلفی از مقاومت به وانکومایسین را به وجود می‌آورد (حداقل غلظت مهاری [MIC]: ۴-۱۰۰۰ میلی‌گرم در لیتر). اکنون توانایی آنتروکوک‌ها در ایجاد مقاومت داروئی جدید حتی در مورد عواملی مثل سیپروفلوگزاسین (Ciprofloxacin) نیز مشاهده شده است[۱۰].

با پیدایش مقاومت به وانکومایسین در سال ۱۹۸۶، افزایش جداسازی آنتروکوک‌ها در عفونتها دیده شد[۴]. در سال ۱۹۸۹ تحقیقات گسترده‌ای در آمریکا بر روی آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین صورت گرفت. تحقیق بر روی ۱۱۰۰۰ مورد آنتروکوک، شیوع مقاومت را ۰/۳٪ گزارش کرد که بعد از ۴ سال پیگیری به ۲۰ برابر (۷/۹٪) افزایش یافت[۴]. در سال ۱۹۹۱، تورنیه‌پورت (Tornieporth) و همکاران با مطالعه بر روی ۱۴۵ بیماری که آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین در آنها استقرار (Colonization) یافته بود و همان میزان بیمار شاهد بر عواملی چون بستری بودن بیش از ۷ روز در بیمارستان، مصرف طولانی وانکومایسین و سفالوسپورین نسل سوم به عنوان عوامل مؤثر بر استقرار (Colonization) و عفونت تأکید کردند[۱۹]. نوسکین (Noskin) و وید (Wade) در

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

سال ۱۹۹۱ برتری مواد گندزدائی مثل کلرهگزیدین ۴٪ یا الکل ایزوپروپیل ۴۰٪ را بر صابون در از بین‌بردن آنتروکوک مقاوم به وانکومایسین نشان دادند[۱۵]. در سال ۱۹۹۳ دانشگاه پنسیلوانیا بر روی افرادی که از کلرامفنیکل برای درمان عفونتهای شدید ناشی از آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین استفاده می‌کردند مطالعه‌ای انجام داد[۱۴]. در این سال نشان داده شد که سیتوتوکسین کلستریدیوم دیفیسیل زمینه‌ساز استقرار (Colonization) آنتروکوک می‌باشد[۱۷]. در سال ۱۹۹۴، پاپانیکولو (Papanicolau) و همکاران عوامل مؤثر بر استقرار (Colonization) و عفونت با آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین و مرگ و میر در بیماران با پیوند کبد را مطالعه کردند و نتیجه گرفتند که همودیالیز و اقامت قبل از جراحی در بخش مراقبت ویژه بر مرگ و میر مؤثرند[۱۶].

مانتکالوو (Montecalvo) و همکاران در سال ۱۹۹۴ بر روی بیماران بستری در بخش تومورشناسی (Oncology) مطالعاتی را انجام دادند. نتایج نشان داد که میزان استقرار (Colonization) این ارگانیسم‌ها در این بیماران ۱۰ برابر بیشتر از میزان عفونت با این ارگانیسم‌ها است[۱۲]. هیل‌مایر (Hill-Meyer) و همکاران در سال ۱۹۹۶ بر روی همه‌گیرشناسی (Epidemiology) عفونتهای مقاوم به وانکومایسین در بخش پیوند کبد کار کردند[۱۶] و ارتباط VAN-A با عفونتهای پیوند کبد را نشان دادند. هارود (Horaud) و همکاران در مورد آنتروکوک فکالیس تحقیقاتی انجام دادند[۶]. آندرسون (Anderson) و همکاران نیز در مورد تأثیر مواد ضدعفونی‌کننده مطالعه کردند[۱]. هارود (Horaud) و بنتورچا (Bentorcha) در فرانسه بر روی سویه‌های آنتروکوک فسیوم (E. faecium) و شاخصهای ژنتیک مقاومت تحقیق کردند[۶]. بویس (Boyce) و گرین (Grean) در مورد استقرار (Colonization) در بخش پیوند کبد مطالعاتی انجام داند[۳].

مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی استقرار (Colonization) (وجود) آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین در بیمارانی که در بخشهای مختلف بیمارستانهای آموزشی بستری می‌شوند صورت گرفته است.

روش بررسی

در این مطالعه ۳۰۰ بیمار که بیش از ۷ روز در بیمارستانهای فیروزگر، حضرت رسول اکرم، علی‌اصغر، شریعتی، هاشمی‌نژاد و رازی در شهر تهران بستری بودند از شهریورماه تا بهمن‌ماه ۱۳۷۷ مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در بخشهای پیوند کلیه، آی‌سی‌یو، سی‌سی‌یو، داخلی اعصاب، روماتولوژی، غدد، گوارش، پوست، خون، اورولوژی، ریه، عفونی کودکان، زنان و پیوند مغز استخوان بستری بودند.

از بیماران نمونهٔ مدفوع گرفته شد. در مورد بیمارانی که به دلیل ناتوانیهای جسمانی قادر به دادن نمونهٔ مدفوع نبودند نمونه با استفاده از سوآب راست‌روده‌ای (Rectal) تهیه شد. در مورد گروه شاهد از ۱۰۰ بیماری که به طور سرپائی به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند، نمونهٔ مدفوع گرفته شد.

نمونه‌های مدفوع سپس وارد کِشتاب (Broth) تأئیدی آنتروکوک (Enterococcus confirmatory broth) شدند. این محیط به دلیل دارا بودن ۶/۵٪ نمک و سدیم آزید (Sodium azide) یک محیط اختصاصی برای جداسازی آنتروکوک‌ها محسوب می‌گردد. بعد از وارد کردن نمونه‌ها به داخل این محیط، نمونه‌ها به مدت ۲۴ ساعت در حرارت ۳۵ درجهٔ سانتیگراد قرار داده شدند. سپس، یک کشت مجدد از این محیط در محیط آگار آنتروکوک (Enterococcus agar) انجام شد. این محیط نیز به دلیل دارا بودن سدیم آزید (Sodium azide) و ۵،۳،۲ تری‌فنیل‌تترازولیوم یک محیط اختصاصی برای رشد آنتروکوک‌ها می‌باشد. بعد از ۲۴ ساعت کلنی‌های بسیار ریز و بیرنگ آنتروکوک‌ها روی این محیط ظاهر می‌شد. در صورت مشاهدهٔ کلنی مشکوک، از آن گستره (Smear) تهیه شده، رنگ‌آمیزی گرم روی آن انجام می‌شد. آزمایش کاتالاز نیز توسط آب اکسیژنهٔ ۳٪ روی این کلنی‌ها انجام گردید.

کلنی‌های به دست آمده روی محیط آگار آنتروکوک در محیط بایل‌اسکولین کشت داده شد. این محیطها به مدت ۲۴ ساعت در درجهٔ حرارت ۳۵ درجهٔ سانتیگراد قرار گرفتند. تغییر رنگ محیط از زرد به قهوه‌ای تیره تا سیاه نشان‌دهنده این امر است که اسکولین هیدرولیز شده، تبدیل به ۶ و ۷ دی‌هیدروکسی

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

کومارین گردیده است. این ماده در حضور آهن رنگ محیط را به رنگ قهوه‌ای در می‌آورد. آنتروکوک‌ها و غیر آنتروکوک‌ها هر دو قادرند که اسکولین را تجزیه کنند ولی چون محیطهای آنتروکوک، کِشتاب (Broth) و آگار حاوی سدیم آزید، ۶/۵٪ نمک و تترازولیوم بودند بنابراین تجزیه اسکولین همراه با رشد در حضور ۶/۵٪ نمک، تأئیدکنندهٔ وجود آنتروکوک‌هاست. برای انجام دادن آزمون (Test) حساسیت داروئی و تخمیر قند آرابنیوز، کلنی‌های تأئیدشده به محیط آگار خون (Blood agar) منتقل شدند. بعد از ۲۴ ساعت، کلنی‌های موجود بر روی آگار خون به محیط کِشتابِ فنلِ‌سرخ حاوی آرابینوز (Phenol red arabinose broth) منتقل شده، کشت داده شدند و بعد از ۲۴ ساعت نتایج قرائت شد. تغییر رنگ از قرمز به زرد نشانهٔ مثبت بودن واکنش و عدم تغییر رنگ نشانهٔ منفی بودن واکنش است. به عنوان شاهد منفی از پروتئوس و به عنوان شاهد مثبت از ای‌کولی (E. coli) استفاده شد. سپس برای انجام دادن آزمون حساسیت به روش انتشار از دیسک (Disk diffusion) از کلنی‌های ۲۴ ساعته بر روی آگار خون (Blood agar) برداشت شد و بعد از حل کردن در سالین فیزیولوژی استریل، سوسپانسیون باکتری که از نظر کدورت با استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند مطابقت داشت، تهیه شد. سپس توسط یک سوآب استریل از این سوسپانسیون بر روی محیط مولرهینتون کشت داده شد و دیسک‌های وانکومایسین ۳۰ میکروگرم و پنی‌سیلین ۱۰ میکروگرم بر روی محیط مولرهینتون با فاصلهٔ مناسب قرار داده شده، ۲۴ ساعت در حرارت ۳۵ درجهٔ سانتیگراد نگهداری شدند. بعد از این مدت قطر منطقهٔ عدم رشد اندازه‌گیری گردید. در صورتی که قطر منطقهٔ عدم رشد در اطراف دیسک وانکومایسین از ۹ میلی‌متر کمتر بود، به عنوان مقاوم در نظر گرفته می‌شد. در صورتی که این قطر ۱۰-۱۱ میلی‌متر و بیش از ۱۲ میلی‌متر بود، به ترتیب بینابین (Intermediate) و حساس (Sensitive) محسوب می‌شدند. در مورد پنی‌سیلین اگر قطر منطقهٔ عدم رشد بیش از ۱۵ میلی‌متر بود، حساس و در غیر این صورت مقاوم محسوب می‌شدند.

در مورد باکتری‌هائی که نسبت به وانکومایسین با این روش مقاوم یا مشکوک بودند، برای تأئید از آزمون (Test) حساسیت داروئی به روش رقیق‌کردن متوالی (Serial dilution) برای تعیین حداقل غلظت مهاری (MIC) استفاده شد. در این روش از گرد (Powder) وانکومایسین که به روش کروماتوگرافی خالص شده بود، غلظتهای مختلف تهیه شد و سپس به هر غلظت، سوسپانسیونی از باکتری که حاوی ۱×۱۰^{۶} باکتری بود افزوده شد و بعد از ۲۴ ساعت نتایج قرائت گردید.

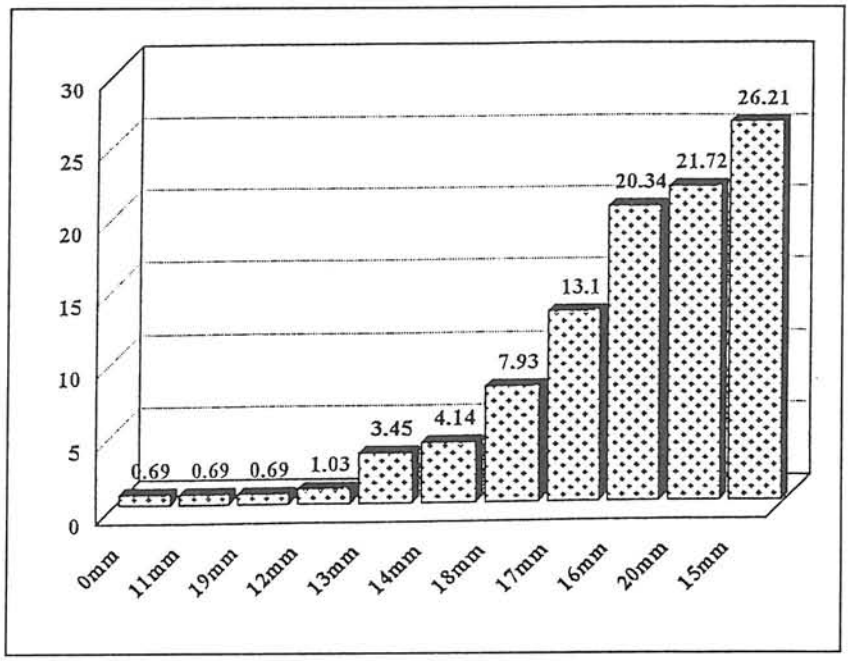
یافته‌ها

همان طور که قبلاً اشاره گردید، در این مطالعه تعداد ۳۰۰ نمونهٔ مدفوع و سوآب راست‌روده‌ای (Rectal) که از بیماران بستری جمع‌آوری شده بودند به همراه ۱۰۰ نمونهٔ مدفوع جمع‌آوری شده از افراد مراجعه‌کننده به آزمایشگاه، به عنوان گروه شاهد، از نظر وجود آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین، مورد بررسی قرار گرفتند. از ۳۰۰ نمونهٔ مدفوع جمع‌آوری شده از بیماران بستری، نمونهٔ مدفوع ۱۰ بیمار از نظر وجود آنتروکوک منفی بود که این بیماران تحت آنتی‌بیوتیک‌درمانی وسیع قرار داشتند. از کلیهٔ ۱۰۰ نمونهٔ مدفوع گروه شاهد آنتروکوک جدا گردید.

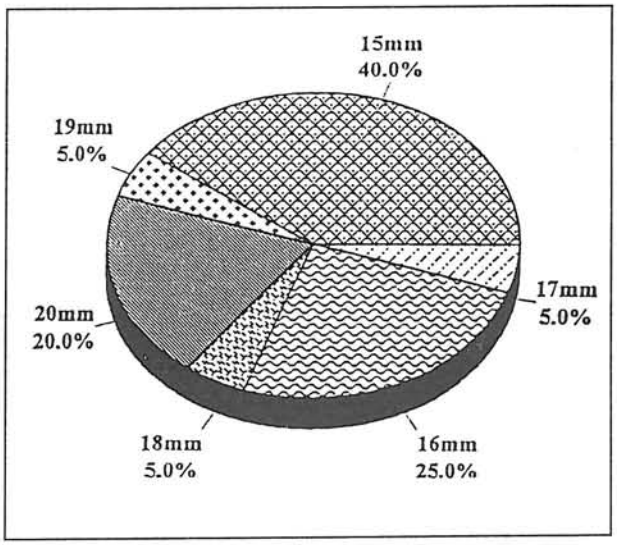
تمام آنتروکوک‌های جدا شده، چه در گروه بیماران بستری و چه در گروه شاهد، در آزمون (Test) هیدرولیز اسکولین و رشد در محیط بایل‌اسکولین مثبت بودند. در آزمون (Test) تعیین حساسیت داروئی به روش انتشار از دیسک (Disk diffusion) اکثر آنتروکوک‌های جداشده از بیماران بستری به پنی‌سیلین مقاوم بودند و همچنین تمام آنتروکوک‌های جداشده از گروه شاهد نیز به پنی‌سیلین مقاوم بودند. در مورد مقاومت به وانکومایسین در این مطالعه ۲ مورد آنتروکوک جداشده از بیماران، فاقد منطقهٔ عدم رشد در اطراف دیسک وانکومایسین بودند (مقاوم) و در ۲۲ مورد مشکوک به نظر می‌رسیدند به این صورت که در منطقهٔ عدم رشد، در اطراف دیسک وانکومایسین، کلنی‌های ریز آنتروکوک به وفور دیده می‌شد. برای تأئید بر روی ۲۴ نمونهٔ اخیر آزمون حساسیت به روش رقیق‌کردن متوالی (Serial dilution) به منظور تعیین حداقل غلظت مهاری (MIC)

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

انجام گرفت. در ۶ نمونه، حداقل غلظت مهاری (MIC) بیشتر از ۶۴ میلی‌گرم در لیتر بود که به عنوان مقاوم در نظر گرفته شدند. به طورکلی ۲/۱٪ از بیماران بستری به وانکومایسین مقاوم بودند و ۹۷/۹٪ از آنان به این دارو حساس بودند. در گروه شاهد تمام آنتروکوک‌های جداشده دارای منطقهٔ عدم رشد در اطراف دیسک وانکومایسین بودند. شکلهای ۱و۲ به ترتیب تعداد آنتروکوک‌های جداشده در گروه بیماران بستری و شاهد و قطر هالهٔ عدم رشد مربوط به هریک را در اطراف دیسک وانکومایسین نشان می‌دهند.



شکل ۱- درصد آنتروکوک‌های جداشده در گروه بیماران بستری و قطر هالهٔ عدم رشد در اطراف دیسک وانکومایسین



شکل ۲- درصد آنتروکوک‌های جداشده در گروه شاهد و قطر هالهٔ عدم رشد در اطراف دیسک وانکومایسین

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

در این مطالعه با توجه به امکانات موجود، برای تشخیص گونه‌های مختلف آنتروکوک‌ها از تخمیر قند آرابینوز استفاده گردید. در ۱۳/۴٪ از آنتروکوک‌های جداشده از بیماران بستری، تخمیر آرابینوز منفی و در ۸۶/۶٪ مثبت بود حال آنکه تخمیر آرابینوز در ۳۰٪ آنتروکوک‌های جداشده از گروه شاهد منفی و در ۷۰٪ آنها مثبت بود. برطبق منابع مورد استفاده، آنتروکوک‌های جداشده از انسان، که قادر به تخمیر آرابینوز می‌باشند، بیشتر در گونهٔ آنتروکوک فسیوم جای می‌گیرند و آنتروکوک‌هایی که قادر به تخمیر آرابینوز نمی‌باشند، در گونهٔ آنتروکوک فکالیس قرار داده می‌شوند.

بحث

قبلاً اشاره شد که آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین از دو نظر حائز اهمیت هستند:

۱) استقرار (Colonization) در دستگاه گوارش که می‌تواند به عنوان یک مخزن پایدار برای انتقال به سایر بیماران و کارکنان بهداشتی تلقی شود و علاوه بر آن ژن مقاومت را به سایر میکروارگانیسم‌های بیماریزا *(Pathogen)* نیز منتقل نماید[۱۲]. برای مثال وجود استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین گزارش شده است[۷]. در این مطالعه کلیهٔ افراد گروه شاهد (آنهائی که در بیمارستان بستری نبوده‌اند و به طور سرپائی تحت درمان قرار گرفته‌اند) به وانکومایسین حساس بودند. یعنی احتمالاً، بستری بودن زمینه‌ساز استقرار *(Colonization)* و مقاومت می‌شود.

همان گونه که در مقدمه ذکر شد، فنوتیپ‌های مختلف آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین، توسط حد مقاومتشان به وانکومایسین (حداقل غلظت مهاری *[MIC]* > ۶۴ میلی‌گرم در لیتر) و تایکوپلانین *(Teicoplanin)* (حداقل غلظت مهاری *[MIC]* > ۱۶ میلی‌گرم در لیتر) تعریف شده‌اند. در صورتی که در فنوتیپ *VAN-B* حداقل غلظت مهاری *(MIC)* برای وانکومایسین ۴-۱۰۰۰ میلی‌گرم در لیتر در نظر گرفته می‌شود. *VAN-B* و انواع *VAN-C* و *VAN-D* به تایکوپلانین کاملاً حساس بوده یا مقاومت کمی دارند[۱۰،۱۱]. با توجه با اینکه در این مطالعه تایکوپلانین در دسترس نبود، فقط ۶ موردی که حداقل غلظت مهاری *(MIC)* آنها بیشتر از ۶۴ میلی‌گرم در لیتر بود، به عنوان گونهٔ مقاوم شناخته شدند. به نظر می‌رسد که اگر تایکوپلانین در دسترس می‌بود، میزان مقاومت بیشتر محاسبه می‌گردید. این ۶ مورد که ۲/۰۷٪ از کل نمونهٔ بیماران بستری را تشکیل می‌دادند، از بخشهای پیوند کلیه، داخلی اعصاب و اورولوژی جدا گردیده بودند. این افراد دارای سابقهٔ اقامت طولانی در بیمارستان، استفادهٔ مکرر از انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، اعمال جراحی و همودیالیز بودند که به عنوان عوامل مستعدکنندهٔ استقرار *(Colonization)* شرح داده شده‌اند[۱۹]. در این مطالعه از قند آرابینوز به عنوان راهنما برای تعیین گونه استفاده شد که نشان داد سویهٔ اکثر آنتروکوک‌های مقاوم و نیز آنتروکوک‌های جداشده از گروه شاهد آرابینوز مثبت (آنتروکوک فسیوم *[E. faecium]*) است. گونهٔ *(Species)* فسیوم در مطالعات سال ۱۹۹۲ آمریکا نیز به عنوان گونهٔ مقاوم به وانکومایسین گزارش شده است که در مطالعهٔ حاضر نیز این مطلب تأئید شده است.

۲) عفونت ناشی از آنتروکوک‌های مقاوم به درمان که مرگ و میر زیادی دارند[۴]. وانکومایسین برای بسیاری از عفونتهای مقاوم به درمان کاربرد دارد. در صورت بروز مقاومت، نسبت به آن عملاً درمان مؤثر دیگری وجود نخواهد داشت لذا تلاش برای محدودیت انتشار این میکروارگانیسم‌ها در حال حاضر ضروری است. پیشگیری بیشتر بر پایهٔ شناخت مخازن و راههای انتشار امکان‌پذیر است[۶].

دو الگوی فرضی برای مقاومت وجود دارد: (الف) زنجیرهٔ غذایی: مصرف آوپارسین *(Avoparcin)* در خوراک دام و طیور عامل بروز مقاومت به وانکومایسین در کشورهای اروپائی شناخته شده است[۶]. (ب) مصرف بی‌رویهٔ وانکومایسین: در آمریکا بیشتر این الگو عامل مقاومت شناخته می‌شود.

شواهد موجود حاکی از آن است که هر دو الگو در کشور ما مصداق دارد. زیرا در کشور ما از داروی مکمل فوق در خوراک دام و طیور استفاده می‌شود و در بیماران مورد مطالعه نیز سابقهٔ مصرف بی‌رویهٔ وانکومایسین وجود داشته است[۱۱].

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

با توجه به نتایج مطالعهٔ حاضر و جهت کنترل و ریشه‌کنی این کوکسی‌های مقاوم به دارو، تدابیر زیر پیشنهاد می‌شود:

۱) شناسائی بیمارانی که این کوکسی‌ها در آنها استقرار *(Colonization)* یافته‌اند: این کار می‌تواند از طریق نمونه‌برداری از مدفوع بیمارانی که بیش از ۷ روز در بیمارستان بستری هستند انجام شود.

۲) پیشگیری و رعایت نکات بهداشتی توسط کارکنان درمانی: این کار می‌تواند به وسیلهٔ پوشیدن دستکش در هنگام لمس سطوح مرطوب بدن بیمار و استفاده از گان[۳] انجام شود. شستن دستها حتی به مدت ۳۰ ثانیه، آنتروکوک فسیوم را کاملاً پاکسازی می‌کند[۱۵]. استفاده از مواد ضدعفونی‌کننده مثل کلرهگزیدین الکلی، کلرهگزیدین ۴٪ و الکل ایزوپروپیل ۶۰٪ که بهتر از صابون هستند[۱۱] و نیز نگهداری تجهیزات پزشکی بیماران آلوده در مکانی جدا[۱۸] همراه با استفاده از هیپوکلریت سدیم، فنل و ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم برای ضدعفونی کردن محیط آلودهٔ پیرامون بیمار مفید است[۱۸].

۳) رعایت معیارهای مصرف وانکومایسین: به منظور جلوگیری از بروز مقاومت باید موارد زیر مورد دقت قرار گیرند: (الف) وانکومایسین فقط در درمان عفونت‌های شدید ناشی از ارگانیسم‌های گرم مثبت مقاوم به بتالاکتام[۱۱،۲۰] استفاده شود. (ب) وانکومایسین در درمان بیمارانی که به داروهای مؤثر ضدبتالاکتام آلرژی دارند، استفاده شود. (ج) در مواردی از کولیت غشای کاذب‌دار *(Pseudomembranous)* که به مترونیدازول پاسخ نمی‌دهند، از وانکومایسین استفاده شود. (د) در مورد درمانهای ذکر شده در بند الف، ب و ج استفادهٔ بیش از ۷ روز توصیه نمی‌شود. (ه) در پیشگیری *(Prophylaxis)* جراحی، در مواردی که به داروهای ضد بتالاکتام آلرژی دارند از وانکومایسین استفاده شود. (و) در پیشگیری اعمال جراحی، استفادهٔ بیش از ۲ روز توصیه نمی‌شود. (ز) استفادهٔ بیش از ۳ روز از وانکومایسین در موارد درمانهای تجربی توصیه نمی‌شود.

بدیهی است که دستور نحوهٔ مصرف صحیح وانکومایسین می‌بایست در کلیهٔ مراکز آموزشی-درمانی نصب و نسبت به رعایت آن تأکید شود. ابلاغ به پزشکان نیز می‌تواند از راههای دیگر رعایت مصرف صحیح دارو باشد. در بسیاری از کشورها، پرستاران در بخشهای مختلف، در صورتی که زمان مصرف دارو از موارد مندرج در بندهای (د)، (و) و (ز) تجاوز نماید، بلافاصله به پزشک مربوط هشدار می‌دهند.

منابع

1) *Anderson RL, Carr JH, Bond WW, et al: Susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to environmental disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 18(3):195-9, 1997.*

2) *Balows A: Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology. 15th ed. Washington DC, 1991. pp 1076-7.*

3) *Boyce JM: Vancomycin-resistant enterococci: pervasive and persistent pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 16(12):676-9, 1995.*

4) *Edmond MB, Ober SF, Weinbaum DL, et al: Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: risk factros for infection. Clin Infect Dis 20:1126-33, 1995.*

5) *Goth A: Medical Pharmacology. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1984. pp 82, 605, 615, 638.*

6) *Bentorcha F, Dellbos F, Horaud T: Streptococci and the Host. New York: Plenum Press, 1997. pp 293, 419, 487, 1033, 1037.*

7) *Horis S, Hosoda Y, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 350(9092):670-3, 1997.*

8) *Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology. 2nd ed. Los Altos: Lange Medical Publication, 1984. pp 516, 569.*

9) *Koneman EW: Textbook of Diagnostic*

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

Microbiology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997. pp 597-600.

10) Leclercq R: Enterococci acquire new kinds of resistance. Clin Infect Dis 24(suppl 1):580-4, 1997.

11) Leclercq R, Courvalin P: Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis 24:545-56, 1997.

12) Montecalvo MA, Len Castre H, Carraher M, et al: Natural history of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Control Hosp Epidemiol 6(12):680-5, 1995.

13) Morrison D, Woodford N, Cookson B: Enterococci as emerging pathogens of humans. J Appl Microbiol Symp Suppl 83:895, 1997.

14) Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, et al: Chloramphenicol for treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis 20:1137-44, 1995.

15) Noskin GA, Stosor V, Cooper I, et al: Recovery of vancomycin-resistant enterococci on finger tips and environmental surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol 16(10):577-81, 1995.

16) Papanicolau GA, Meyers BR, Meyer J, et al: Nosocomial infections with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in liver transplant recipients: risk factros for acquisition and mortality. Clin Infect Dis 23:760-6, 1996.

17) Refferty ME, Bopp LH, George M, et al: Vancomycin-resistant enterococci in stool specimens submitted for clostridium difficile cytotoxin assay. Infect Control Hosp Epidemiol 18(5):342-4, 1997.

18) Saurina G, Landman D, Quale JM, et al: Activity of disinfectants against vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Control Hosp 18(5):345-8, 1997.

19) Tornieporth NG, Roberts RB, Hafner A, et al: Risk factors associated with vancomycin-resistance: 145 matched case patients and control patients. Clin Infect Dis 23:762-72, 1996.

20) Willett HP: Zinsser Microbiology. Norwalk: Appleton & Lange, 1992. p 164.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN HOSPITALIZED PATIENTS

K. Soltani Arabshahi, MD[I] H. Forouhesh Tehrani , MS[II] SM. Mahmoud Arabi, MS[III]

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:16 IRST on Sunday November 4th 2012

ABSTRACT

The enterococci are gram positive microorganisms. Currently they are considered as one of the most important causes of mortality in hospitalized patients. Enterococci are the 4th cause of nosocomial infections.

The importance of enterococci is due to the ability of these bacteria in developing resistance to a wide range of antibiotics. The other contributory factor is the potency of transmitting resistance to other microorganisms and their role as a reservoir for spreading resistance.

In this study, gastrointestinal colonization with vancomycin - resistant enterococci in hospitalized patients has been investigated. Stools or rectal swabs have been collected from 300 hospitalized patients and 100 controls. Enterococci were isolated in 290 of hospitalized patients and all of controls. The isolated enterococci were tested by "disk diffusion" for resistance to vancomycin and penicillin. All controls were sensitive to vancomycin, whereas in hospitalized patients 2 cases were considered as resistant and 22 cases seemed suspicious. By using serial dilution, sensitivity test was performed to determine minimal inhibitory concentration (MIC) for confirming resistance. 4 of 22 suspicious cases and 2 confirmed resistant cases had an MIC higher than 64 mg/L, and thus were considered resistant. In this study, the results reveal a resistance rate of 2.07% in hospitalized patients which is compatible with European studies.

Key Words: 1) Vancomycin-resistant enterococci
2) Colonization
3) Antibiotic resistance

I) Associate Professor of Internal Medicine, Firuzgar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Vali-ye Asr Sq., Tehran, Iran (Corresponding author)

II) Instructor of Department of Microbiology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

III) MS in Medical Laboratory Sciences, Laboratory of Dr Habibi, Tehran, Iran

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]