دانشور
پزشکی

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال شانزدهم - شماره ۷۸
دی ۱۳۸۷

# شناسایی مقاومت به موپیروسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران ٤ بیمارستان دانشگاهی تهران با روش PCR

**نویسندگان: دکتر حوریه صادری[*1]، دکتر پرویز اولیاء[2] و مهری حبیبی[3]**

۱. دانشیار گروه میکرب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
۲. استاد گروه میکرب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
۳. دانشجوی دوره کارشناسی ارشد میکرب‌شناسی دانشگاه شاهد

**نویسنده مسئول:** E-mail: saderih@yahoo.com

وصول: ۸۶/۱۱/۲۳
ارسال اصلاحات: ۸۷/۲/۳
دریافت اصلاحات: ۸۷/۲/۷
پذیرش: ۸۷/۲/۷

## چکیده

**مقدمه و هدف:** موپیروسین که یک آنتی‌بیوتیک ممانعت‌کننده از عمل آنزیم ایزولوسیل- tRNA سنتتاز باکتریایی است، برای درمان عفونت‌های پوستی استافیلوکوکی و نیز حذف ناقلی بینی با استافیلوکوکوس اورئوس مصرف می‌شود. سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین در بسیاری از نقاط جهان دیده شده‌اند، ولی گزارشی از ایران در این مورد وجود ندارد. در این بررسی با استفاده از روش‌های فنوتیپی (دیسک دیفیوژن و E-test) به همراه واکنش زنجیره پلی‌مرازی (PCR) وجود سویه‌های مقاوم به موپیروسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران در شهر تهران مورد بررسی قرار گرفت.

**روش کار:** برای تأیید هویت سویه‌های جدا شده در آزمایشگاه‌های ۴ بیمارستان دانشگاهی در شهر تهران به‌عنوان استافیلوکوکوس اورئوس از روش‌های متداول (رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های کاتالاز، کوآگولاز روی لام و داخل لوله، DNase و تخمیر مانیتول) به همراه روش PCR برای ژن *femB* که اختصاصی استافیلوکوکوس اورئوس است استفاده گردید. حضور ژن *mupA* که سبب مقاومت به موپیروسین می‌شود با استفاده از روش PCR تعیین شد. همچنین از دیسک دیفیوژن و E-test برای نشان دادن مقاومت به موپیروسین استفاده گردید. برای تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌ها از روش دیسک دیفیوژن با دستورالعمل CLSI استفاده شد. همچنین برای تعیین حضور ژن *mecA* که سبب مقاومت به متی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم پنی‌سیلیناز می‌شود از روش PCR استفاده شد.

**نتایج:** با آزمایش‌های فنوتیپی و PCR ژن *femB*، هویت ۹۴ سویه به‌عنوان استافیلوکوکوس اورئوس تأیید گردید. با روش‌های دیسک دیفیوژن و E-test ۶ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین بودند که ۵ سویه دارای مقاومت پایین و یک سویه دارای مقاومت بالا به موپیروسین بود. از این ۶ سویه، در ۵ سویه، ژن *mupA* با روش PCR شناسایی گردید (دارای باند DNA با وزن مولکولی ۴۵۶bp)، در حالی که در یکی از سویه‌ها این باند دیده نشد. با روش‌های دیسک دیفیوژن و PCR ژن *mecA* مشخص شد که همه سویه‌های مقاوم به موپیروسین به متی‌سیلین نیز مقاوم هستند. روش دیسک دیفیوژن نشان داد همه سویه‌های مقاوم به موپیروسین به پنی‌سیلین G، آمپی‌سیلین، اگزاسیلین، سیپروفلوکساسین، تتراسایکلین، تری متوپریم- سولفامتوکسازول، سفوکسیتین، کلیندامایسین و اریترومایسین نیز مقاوم بودند و مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش نیز در برخی سویه‌ها دیده می‌شد؛ ولی همه این سویه‌ها به ونکومایسین حساسیت نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه اولین گزارش درباره مقاومت به موپیروسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران در تهران است و لزوم انجام مطالعه‌های بیش‌تر برای تعیین انسیدانس این مقاومت را نشان می‌دهد. همچنین ترکیب روش‌های فنوتیپی و PCR برای تشخیص دقیق مقاومت به موپیروسین توصیه می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** استافیلوکوکوس اورئوس، موپیروسین، مقاومت، واکنش زنجیره پلی‌مرازی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد میکرب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد است.

## مقدمه

اولین بار ایجاد مواد ضد میکربی توسط سودوموناس فلوئورسانس توسط فولر (Fuller) و همکارانش گزارش گردید که با مطالعات بعدی آنتی‌بیوتیک جدا شده به نام «موپیروسین» خوانده شد[۱]. اثر موپیروسین بر اغلب کوکوس‌های گرم مثبت (استافیلوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها) و نیز برخی از باکتری‌های گرم منفی (هموفیلوس انفلوانزا، نایسریا گونوره‌آ و موراکسلا کاتارالیس) در آزمایشگاه نشان داده شده، ولی از آن‌جا که غلظت سرمی این آنتی‌بیوتیک بسیار کوتاه است و سریعاً به متابولیت‌های غیرفعال از نظر خاصیت ضد میکروبی به نام اسید مونیک تجزیه می‌شود، کاربرد آن به صورت موضعی (پماد یا کرم ۲ درصد) است [۱و۲]. شکل پماد (پایه پلی‌اتیلن گلیکول) برای استفاده در پوست است، در حالی که برای استفاده در داخل بینی باید از شکل کرم (پایه پارافین نرم) استفاده کرد[۳]. امروزه از این آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری یا درمان عفونت‌های سطحی پوست نظیر زرد زخم و عفونت‌های زخم‌ها و سوختگی‌ها و حذف ناقلی بینی با استافیلوکوکوس اورئوس در پرسنل بیمارستان و بیماران در بیش‌تر از ۹۰ کشور دنیا استفاده می‌شود[۳].

بررسی‌ها نشان داده که به‌کارگیری موپیروسین می‌تواند به‌طور قابل توجه رویداد عفونت‌های بیمارستانی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس را کاهش دهد؛ هر چند پیدایش سویه‌های مقاوم به موپیروسین استافیلوکوکوس اورئوس در نقاط مختلف دنیا می‌تواند در آینده مصرف این آنتی‌بیوتیک را بی‌فایده سازد[۳و٤].

موپیروسین، مشابه اسید آمینه ایزولوسین است و با به کار بردن آن از فعال شدن این اسید آمینه توسط آنزیم ایزولوسیل- tRNA سنتتاز کد شده به وسیله ژن ileS کروموزومی ممانعت می‌شود و در نتیجه، پروتئین‌سازی سلول باکتری مهار می‌گردد[۵]. در بسیاری از مطالعات در سویه‌های مقاوم به موپیروسین آنزیم ایزولوسیل- tRNA سنتتاز مقاوم به عمل موپیروسین دیده شده‌است که این آنزیم توسط ژن *mupA* کد می‌شود. به نظر می‌رسد این ژن در روی پلاسمید حمل می‌گردد[۵-۸]. تاکنون دو نوع مقاومت به موپیروسین در استافیلوکوکوس اورئوس دیده شده‌است: مقاومت پایین با MIC موپیروسین ۸-۲۵٦mg/l و مقاومت بالا با MIC موپیروسین ۵۱۲mg/l یا بالاتر[۵].

حضور استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین در کشورهای مختلف نشان داده شده [۱٦-٦]، ولی متأسفانه مطالعه‌ای در این زمینه در ایران صورت نگرفته‌است. در این بررسی، حضور ژن *mupA* در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران در شهر تهران با روش PCR مورد مطالعه قرار گرفت تا وجود سویه‌های مقاوم به موپیروسین مشخص گردد. همچنین از E-test و دیسک دیفیوژن برای نشان دادن فنوتیپ مقاومت به موپیروسین در سویه‌های واجد ژن *mupA* استفاده گردید. مقاومت آنتی‌بیوتیکی این سویه‌ها به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز با روش دیسک دیفیوژن تعیین شد. علاوه بر این از روش PCR برای جستجوی ژن *femB* و *mecA* که به ترتیب نشان‌دهنده استافیلوکوکوس اورئوس و مقاومت به متی‌سیلین هستند [۱۷] استفاده شد.

## مواد و روش‌ها

**سویه‌های باکتری:** سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در آزمایشگاه‌های ٤ بیمارستان دانشگاهی در تهران از عفونت‌های مختلف بیماران برای این بررسی انتخاب شدند. ابتدا کشت خالص از سویه‌ها در محیط نوترینت آگار تهیه شد و سپس رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های کاتالاز، کوآگولاز روی لام و داخل لوله، DNase و رشد در محیط مانیتول سالت آگار و تخمیر مانیتول برای تأیید هویت سویه‌ها به‌عنوان استافیلوکوکوس اورئوس صورت گرفت. همچنین به

این منظور از روش PCR برای شناسایی ژن *femB* که فقط در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس وجود دارد و در سایر باکتری‌ها دیده نمی‌شود[۱۷] استفاده گردید.

**روش‌های PCR:** قبل از انجام PCR، استخراج DNA باکتری لازم است که به این منظور از روش استخراج سریع که به وسیله پرز-روت (Perez-Roth) و همکارانش برای استافیلوکوکوس اورئوس به کار رفته بود [۱۷]، با کمی تغییر، استفاده گردید. ابتدا به وسیله ۵-۱ کلنی از کشت تازه باکتری در محیط آگاردار در ۲۰۰µl آب مقطر استریل سوسپانسیون تهیه و در ۱۰۰ درجه به مدت ۱۵ دقیقه حرارت داده شد. سپس سانتریفوژ در دور ۱۲۰۰۰g صورت گرفت و محلول رویی جدا شد و ۵µl از آن به‌عنوان الگو در PCR به کار رفت. برای PCR به منظور شناسایی ژن *femB* از پرایمرهای FemB1 و FemB2، برای شناسایی ژن *mecA* از پرایمرهای MecA1 و MecA2 و برای شناسایی ژن *mupA* از پرایمرهای MupA و MupB که توالی آن‌ها و طول قطعه تکثیر یافته بعد از PCR در جدول ۱ نشان داده شده، استفاده گردید. به این منظور، برای هر جفت پرایمر یک ویال ۰/۲ml اختصاص داده شد و در آن ۲µl از DNA الگو به ۱۸ میلی‌لیتر از مخلوط PCR دارای بافر PCR (۱×)، ۰/۲mM از هر یک از ٤ داکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات، ۳mM از کلرید منیزیم، ۲۰pmol از هر یک از جفت پرایمرها و ۱/۵U DNA پلی‌مراز Taq اضافه گردید. همه مواد به کار رفته بجز پرایمرها که از شرکت IsoGene هلند تهیه شده بود از شرکت ایرانی «سینا ژن» خریداری شد. ویال‌ها در دستگاه ترموسایکلر (Touch gene gradient, techno, UK) قرار گرفت و با برنامه زیر واکنش انجام گرفت: یک مرحله اولیه باز شدن دو رشته در ۹٤°C به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ چرخه حرارتی شامل باز شدن دو رشته در ۹٤°C به مدت ۳۰ ثانیه، چسبیدن پرایمرها در ۵۲°C به مدت ۳۰ ثانیه و ساخت رشته مکمل هدف در ۷۲°C به مدت ۳۰ ثانیه و یک مرحله طویل شدن نهایی در ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه. بعد از اتمام واکنش، ۵µl از مخلوط PCR روی ژل آگارز ۲ درصد با استفاده از بافر تریس استات (۱×) مورد الکتروفورز قرار گرفت و بعد از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برماید، ایجاد باند به وسیله دستگاه ژل داکومنتیشن مورد مطالعه قرار گرفت. از نشانگر وزن 100bp ladder برای تخمین اندازه قطعه‌ها استفاده شد.

**روش دیسک دیفیوژن:** حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های دارای ژن *mupA* به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با روش دیسک دیفیوژن و دیسک‌های خریداری شده از شرکت MAST (MAST Diagnostics, UK) تعیین شد. دیسک‌های به کار رفته و مقدار آنتی‌بیوتیک موجود در آن‌ها به صورت زیر بود: موپیروسین (µg ۵)، پنی‌سیلین G (۱۰U)، آمپی‌سیلین (µg ۱۰)، آمپی‌سیلین- سولباکتام (µg ۲۰)، اگزاسیلین (µg ۱)، جنتامایسین (µg ۱۰)، سیپروفلوکساسین (µg ۵)، کلرامفنیکل (µg ۳۰)، اریترومایسین (µg۱۵)، تتراسایکلین (µg ۳۰)، تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول (µg ۲۵)، ونکومایسین (µg ۳۰)، سفوکسیتین (µg ۳۰)، کلیندامایسین (µg ۲)، ریفامپیسین (µg ۵)، لینزولید (µg ۳۰) و کینوپریستین- دالفوپریستین (µg ۱۵). به این منظور از محیط کشت مولر هینتون آگار (Merck, Germany) استفاده شد. ابتدا سوسپانسیون معادل ۰/۵ مک فارلند از کشت تازه باکتری در سرم فیزیولوژی استریل تهیه گردید و به وسیله سواب از این سوسپانسیون در سطح پلیت‌های مولر هینتون آگار کشت یکنواخت تهیه و بلافاصله دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی روی آن قرار گرفت. بعد از ۲٤ ساعت گرمخانه‌گذاری در ۳۵°C، قطر هاله عدم رشد دور هر دیسک را بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری و با توجه به معیارهای CLSI (نام جدید NCCLS) حساسیت باکتری به صورت حساس (S)، نسبتاً مقاوم (I) و مقاوم (R) ثبت گردید[۱۸].

برای دیسک موپیروسین، معیارها به صورت زیر بود: ۱٤mm یا بیش‌تر حساس و ۱۳mmیا کم‌تر مقاوم[۱۹]. از

**جدول ۱- مشخصات پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه و طول قطعه حاصل بعد از واکنش PCR**

| ژن | پرایمر | توالی پرایمر (´3-´5) | اندازه قطعه (bp) |
|---|---|---|---|
| *femB* | FemB1<br>FemB2 | TTA CAG AGT TAA CTG TTA CC<br>ATA CAA ATC CAG CAC GCT CT | ۶۵۱ |
| *mecA* | MecA1<br>MecA2 | GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A<br>CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A | ۳۱۰ |
| *mupA* | MupA<br>MupB | TAT ATT ATG CGA TGG AAG GTT GG<br>AAT AAA ATC AGC TGG AAA GTG TTG | ۴۵۶ |

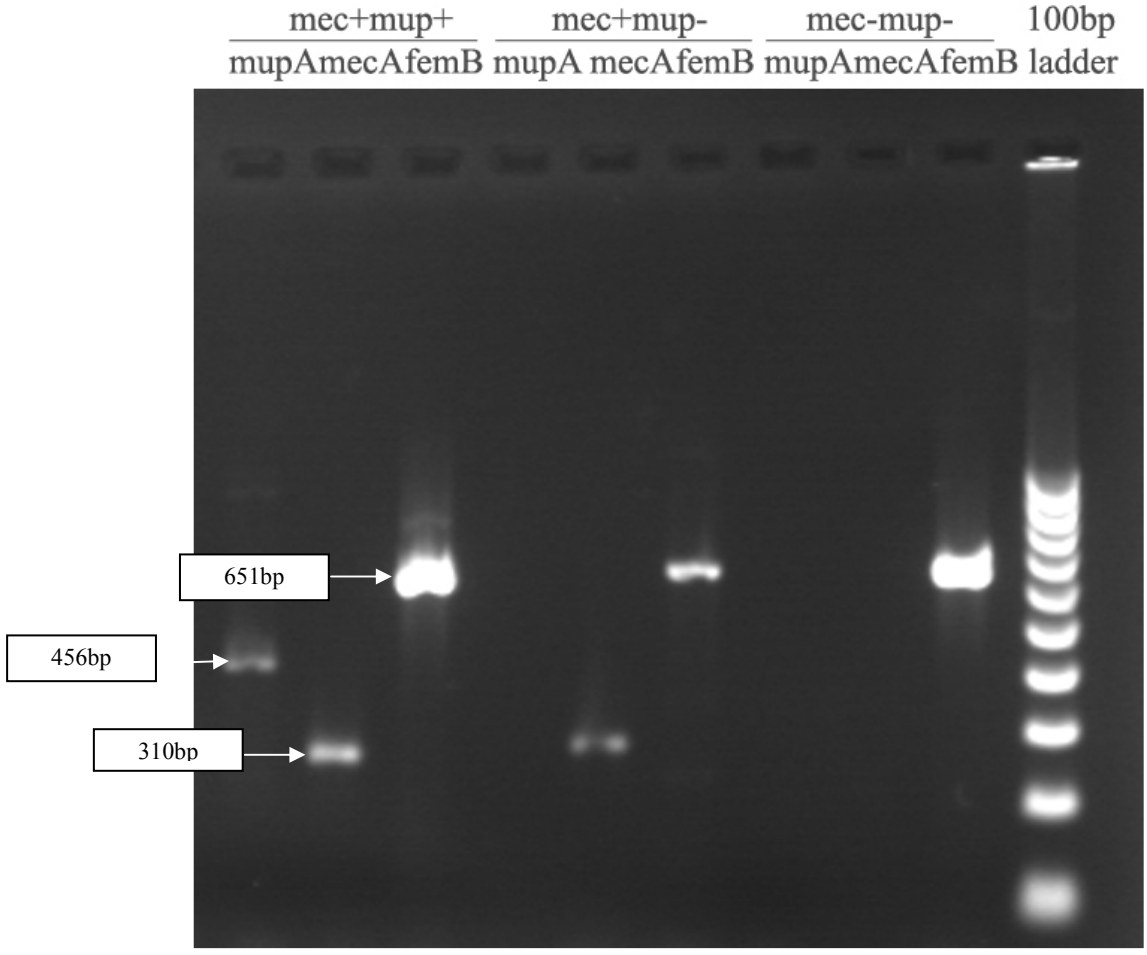
استافیلوکوکوس اورئوس ATCC25923 به‌عنوان سویه استاندارد استفاده شد که این سویه حساس به موپیروسین است[۲۰].

**روش E-test:** برای تعیین حداقل غلظت ممانعت‌کننده از رشد (MIC) موپیروسین، نوارهای E-test موپیروسین از شرکت AB Biodisk ( AB Biodisk, Sweden) تهیه شد. همانند روش دیسک دیفیوژن، ابتدا پلیت مولر هینتون آگار با باکتری تلقیح شد و سپس نوار در روی پلیت قرار گرفت. بعد از ۲٤ ساعت گرمخانه‌گذاری در MIC موپیروسین هر سویه ثبت گردید. سویه‌های دارای MIC برابر ٤mg/l یا کم‌تر حساس، ٢٥٦mg/l–٨ با مقاومت پایین و٥١٢mg/l و بالاتر با مقاومت بالا به موپیروسین شناخته شدند [٥]. به‌عنوان کنترل از سویه استافیلوکوکوس اورئوس ATCC29213 استفاده شد که MIC موپیروسین آن ۰/۱۲ است [۲۰].

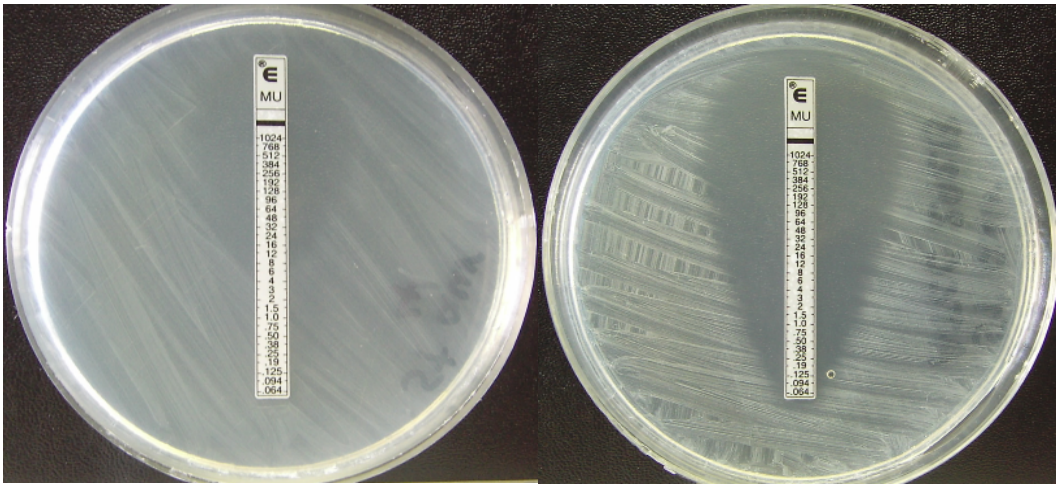
## نتایج

با آزمایش‌های تأییدی فنوتیپی (رنگ‌آمیزی گرم، آزمایش‌های کاتالاز، کوآگولاز روی لام و داخل لوله، DNase و رشد در محیط مانیتول سالت آگار و تخمیر مانیتول) و PCR ژن *femB*، هویت ۹٤ سویه به‌عنوان استافیلوکوکوس اورئوس تأیید گردید. با روش‌های دیسک دیفیوژن و E-test ٦ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین شناخته شدند. از این سویه‌ها، در ۵ مورد هاله عدم رشد دور دیسک وجود نداشت و در یک مورد، قطر هاله عدم رشد دور دیسک موپیروسین ۱۳mm بود. MIC این سویه‌ها در ۳ مورد ٨g/l، ۱ مورد ١٢mg/l، ۱ مورد ١٦mg/l و در ۱ مورد ١٠٢٤ mg/l بود. بنابراین ۵ سویه دارای مقاومت پایین و یک سویه دارای مقاومت بالا به موپیروسین بود. از ٦ سویه مقاوم به موپیروسین با روش‌های فنوتیپی (دیسک دیفیوژن و E-test) در ۵ سویه، ژن *mupA* با روش PCR شناسایی گردید (دارای باند DNA با وزن مولکولی ٤٥٦bp)؛ در حالی که در یکی از سویه‌ها که در روش دیسک دیفیوژن فاقد هاله عدم رشد دور دیسک و با E-test نیز MIC آن ١٠٢٤ mg/l بود، این باند دیده نشد. شکل ۱ ژل آگارز محصولات آزمایش PCR سه ژن *mecA, mupA, femB* را برای سه سویه مورد آزمایش نشان می‌دهد که استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم متی‌سیلین و موپیروسین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم متی‌سیلین و حساس به موپیروسین و استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین و موپیروسین هستند. شکل ۲ نتیجه روش E-test را برای دو سویه مورد آزمایش نشان می‌دهد که یکی با MIC موپیروسین ٨mg/l دارای مقاومت پایین و دیگری با MIC موپیروسین ٠/٠٦٤mg/l حساس به موپیروسین در نظر گرفته شدند.

با روش‌های دیسک دیفیوژن و PCR ژن *mecA* مشخص شد که همه سویه‌های مقاوم به موپیروسین، مقاوم به متی‌سیلین نیز هستند. روش دیسک دیفیوژن نشان داد همه سویه‌های مقاوم به موپیروسین به پنی‌سیلین G، آمپی‌سیلین، اگزاسیلین، سیپروفلوکساسین، تتراسایکلین، تری متوپریم- سولفامتوکسازول، سفوکسیتین، کلیندامایسین و اریترومایسین نیز مقاوم بودند و مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش نیز در برخی سویه‌ها دیده می‌شد؛ ولی همه این سویه‌ها به ونکومایسین حساسیت نشان دادند.




**شکل ۱.** ژل آگارز محصولات PCR سه سویه استافیلوکوکوس اورئوس مورد آزمایش. از چپ به راست در حفره‌های ۱ تا۳ استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم متی‌سیلین و موپیروسین، حفره‌های ٤ تا ٦ استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم متی‌سیلین و حساس به موپیروسین و حفره‌های ۷ تا ۹ استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین و موپیروسین مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و در آخرین حفره سمت راست نشانگر وزن 100bp ladder قرار گرفته است.




**شکل ۲.** نتایج آزمایش E-test دو سویه استافیلوکوکوس اورئوس مورد آزمایش. سویه دست چپ با MIC موپیروسین ۸mg/l (مقاومت پایین) و سویه دست راست با MIC موپیروسین ۰/۰٦٤mg/l (حساس)

## بحث

مقاومت استافیلوکوکوس اورئوس به موپیروسین در بسیاری از کشورها مورد مطالعه قرار گرفته‌است [٦-١٦]. روش‌های مختلفی برای شناسایی سویه‌های مقاوم پیشنهاد شده، از جمله آزمایش دیسک دیفیوژن، تعیین MIC و روش PCR [۵،۹،۱۷و۲۱]. بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند که روش دیسک دیفیوژن با استفاده از دیسک ۵μg موپیروسین می‌تواند مقاومت به این آنتی‌بیوتیک را در اغلب (نه همه) سویه‌ها به‌آسانی نشان دهد، ولی با این روش نمی‌توان نوع مقاومت (پایین یا بالا) را مشخص کرد. به‌علاوه این روش ممکن است نتایج مثبت و منفی کاذب داشته باشد[۵،۱۹و۲۱]. تعیین MIC با روش‌های رقت در آگار یا براث نیز وقت‌گیر و پرزحمت است و در آزمایشگاه‌های روتین کم‌تر استفاده می‌شود؛ ولی با روش E-test به‌راحتی قابل انجام است. نشان داده شده که روش E-test حساسیت و ویژگی بالایی برای شناسایی مقاومت به موپیروسین و نوع آن دارد، ولی از معایب آن گران بودن نوارهای به کار رفته و نیاز به حداقل ٢٤ ساعت گرمخانه‌گذاری است؛ در حالی که با روش PCR می‌توان شناسایی را در مدت بسیار کوتاه‌تری انجام داد [۹،۱۷و۲۱]. سرعت تشخیص سویه‌های مقاوم در انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب برای درمان بیماران اهمیت زیادی دارد. بنابراین، امروزه از روش PCR به منظور شناسایی ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده زیادی می‌شود. به همین علت در این بررسی برای شناسایی سویه‌های مقاوم از این روش استفاده شد. برای استخراج DNA نیز روش‌های زیادی وجود دارند، ولی روش استخراج به کار رفته در این بررسی بسیار ساده و در مدت کوتاهی قابل انجام است. حساسیت و ویژگی بالای پرایمرهای به کار رفته در این بررسی نیز در بررسی‌های مختلف نشان داده شده‌است [۱۷،۲۰و۲۲]. در این بررسی نشان داده شد که در سویه‌های مقاوم به موپیروسین با روش‌های دیسک دیفیوژن و E-test، ژن *mupA* قابل شناسایی است؛ هر چند در یک سویه این ژن دیده نشد. بنابراین با روش PCR می‌توان به‌سادگی و در مدت کوتاهی سویه‌های مقاوم به این آنتی‌بیوتیک را شناسایی کرد. در سایر مطالعه‌ها نیز ارتباط قابل قبولی بین نتایج این آزمایش‌ها برای موپیروسین گزارش شده‌است[۲،۹،۱۹و۲۱].

ایجاد سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین به استفاده طولانی‌مدت از این آنتی‌بیوتیک نسبت داده شده‌است[١٦و٢٣]. باید در نظر داشت که اگر

چه پماد موپیروسین در ایران در دسترس است، ولی کاربرد محدودی دارد و در بیماران مورد مطالعه، شواهدی از مصرف آن دیده نشد. بنابراین به نظر نمی‌رسد که ایجاد سویه‌های مقاوم در اثر قرارگیری در معرض آنتی‌بیوتیک باشد. در مطالعات دیگر نیز جداسازی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین از بیمارانی که این آنتی‌بیوتیک را دریافت نکرده بودند گزارش گردیده‌است [۱۰و۱۱].

در این مطالعه، همه سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین، به پنی‌سیلین‌های مقاوم پنی‌سیلیناز، مثل اگزاسیلین نیز مقاوم بودند که با گزارش‌های دیگر در مورد انسیدانس بالاتر مقاومت به اگزاسیلین در سویه‌های مقاوم به موپیروسین همخوانی دارد[۷،۹،۱۱و۱۵]. این یافته دارای اهمیت است؛ زیرا کاربرد موپیروسین را برای حذف ناقلی بینی با سویه‌های مقاوم متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس محدود می‌سازد. به‌علاوه این مطالعه نیز همانند مطالعه‌های دیگر نشان داد سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین به اغلب آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومند که لزوم ایجاد آنتی‌بیوتیک‌های مناسب را علیه این سویه‌ها نشان می‌دهد.

به طور خلاصه، این مطالعه یک بررسی اولیه در مورد شناسایی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به موپیروسین در ایران بود که لزوم مطالعات بیش‌تر در مورد شیوع این سویه‌ها را نشان می‌دهد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد است و هزینه آن توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شاهد تأمین شده است. همچنین نویسندگان لازم می‌دانند از زحمات کلیه پرسنل آزمایشگاه‌های بیمارستان‌هایی که سویه‌ها را در اختیار قرار دادند تشکر و قدردانی کنند.

## منابع


1. Sutherland R, Boon RJ, Griffin Caren E, Masters PJ, Slocombe B, White AR. Antibacterial activity of mupirocin (Pseudomonic Acid), a new antibiotic for topic use. Antimicrobiol Agents Chemother 1985, 27(4): 495-8.
2. Fuchs PC, Jones RN, Barry AL. Interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of mupirocin, a topical antibiotic. J Clin Microbiol 1990, 28(3): 608-9.
3. Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J Antimicrob Chemother 1998, 41: 11-8.
4. Perl MT, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: Treating *Staphylococcus aureus* nasal carriage. Annals Pharmacother 1998, 32(1): S7-16.
5. Hodgson JE, Curnock SP, Dyke KG, Morris R, Sylvester DR, Gross MS. Molecular characterization of the gene encoding high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus J2870*. Antimicrob Agents Chemother 1994, 38(5): 1205-8.
6. Udo EE, Jacob LE, Mathew B. The spread of a mupirocin resistance MRSA clone in Kuwait hospital. Acta Trop 2001, 80 (2): 155-61.
7. Leski TA, Gniadkowski M, Skocczynska A, Stefaniuk E, Trzcinski K, Hryniewicz W. Outbreak of mupirocin-resistant staphylococci in a hospital in Warsaw, Poland, due to plasmid transmission and clonal spread of several strains. J Clin Microb 1999, 37: 2781-8.
8. Han LL, McDougal LK, Gorwitz RJ, Mayer KH, Patel JB, Sennott JM, Fontana JL. High frequencies of clindamycin and tetracycline resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulsed-field type USA300 isolates collected at a Boston ambulatory health center. J Clin Microbiol 2007, 45(4): 1350-2.
9. Deshpande LM, Fix AM, Pfaller MA. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, E-test and reference dilution methods. Diagn Microbiol Infect Dis 2000, 42: 283-90.
10. Petinaki E, Spiliopoulou I, Kontos F, Maniati M, Bersos Z, Stakias N, et al. Clonal dissemination of mupirocin-resistant staphylococci in Greek hospitals. J Antimicrob Chemother 2004, 53: 105-8.
11. Gadeppalli R, Dhawan B, Mohanty S, Kapil A, Das BK, Chaudhry R, et al. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* in an Indian hospital. Diag Microb Infect Dis 2007, 58: 125-7.
12. Maniatis N, Agel A, Legakis NJ, Tzouvelekis LS. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* from Greek hospitals. International J Antimicrob Agents 2001, 18: 407-8.
13. Yun HJ, Lee SW, Yoon GM, Kim SY, Choi S, Lee YS, et al. Prevalence and mechanisms of low- and high-level

mupirocin resistance in staphylococci isolated from a Korean hospital. J Antimicrobial Chemother 2003, 51: 619-23.

14. Fujimura S, Watanabe A. Survey of high- and low-level mupirocin- resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 15 Japanese hospitals. Chemotherapy 2003, 49: 36-8.

15. Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hofmann B, Fluit AdC, Verhoef J, Heinz HP, et al. The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1998, 42: 489-95.

16. Norazah A, Koh YT, Kamel A, Alias R, Lim VK. Mupirocin resistance among Malaysian isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 411-4.

17. Perez-Roth E, Claverie-Martin F, Villar J, Mendez-Alvarez S. Multiplex PCR for simultaneous identification of *Staphylococcus aureus* and detection of methicillin and mupirocin resistance. J Clin Microbiol 2001, 39(11): 4037-41.

18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved standard M2-A7; 2005. 11th ed. (Wayne, PA).

19. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. Antimicrob Agent Chemother 1997; 41: 1137-9.

20. Zhang K, Sparling J, Chow BL, Elsayed S, Hussain Z, Church DL, Gregson DB, Louie T, Conly JM. New quadriplex PCR assay for detection of methicillin and mupirocin resistance and simultaneous discrimination of *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2004, 42(11):4947-55.

21. Palepou MFI, Johnson AP, Cookson BD, Beattie H, Charlett A, Woodford N. Evaluation of disc diffusion and Etest for determining the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to mupirocin. J Antimicrobial Chemother 1998; 42: 577-83.

22. Anthony RM, Connor AM, Power EG, French GL. Use of the polymerase chain reaction for rapid detection of high-level mupirocin resistance in staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18(1): 30-4.

23. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996, 17: 811-3.