ORIGINAL ARTICLE

Enterococcus Resistance to Linezolid without History of Use

Iman Ghaffarpasand[1],
Rezvan Moniri[2]

[1] General Practitioner, Microbiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[2] Porofessor, Department of Microbiology, Microbiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

(Received Aguast 5, 2013 ; Accepted September 15, 2013)

Abstract

Background and purpose: Resistance to choice antibiotics is serious and focus of concern. Therefore, the current study was done to identify the enterococcus resistance pattern to Linezolid- choice antibiotic, which has not yet been used in the country.

Material and methods: This descriptive study was a laboratory research done on 100 stool samples gathered from hospitalized patients of Shahid Beheshti Hospital, Kashan, 2012. The samples were transferred to the university microbiology laboratory in transport media and the entrococcus identity was established through biochemical tests. Then Linezolid and Vancomycin antibiogram was recorded by means of Disk Diffusion method. On the other hand, Minimum Inhibition Concentration (MIC) for Vancomycine was measured by E-test method. Finally, the results were analyzed by means of SPSS software- Chi square test, and paired T-test.

Results: The mean age was 52.26±18.29 years old. Forty eight subjects were females (48%) and the rest were males. Thirty four subjects were colonized with Vancomycine Resistant entrococci and 33 others with Linezolid Resistant entrococci. Using the E-test method, 73 strains were sensitive to vancomycine (MIC≤4μg/ml), 27 resistant (MIC>33μg/ml), and none was intermediate. Using antibiotic was one of the most important risk factors for vancomycine resistance in enterococci ($P<0.05$). The duration of antibiotic use with Linezoid in the past was the only effective factor in resistance ($P<0.05$).

Conclusion: The resistance rate of enterococci was 33%, without any history of linezolid use in the past, this can conclude that sort of cross resistance to both vancomycine and linezolid, synchronically; that suggests the necessity of future studies about genome basics of the issue.

Keywords: Enterococcus, Antibiotic Resistance, Vancomycine, Linezolid.

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(109): 84-91 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم شماره ۱۰۹ بهمن سال ۱۳۹۲ (۹۱-۸۴)

مقاومت آنتی بیوتیکی انتروکوک به لاینزولید بدون سابقه مصرف

ایمان غفارپسند[1]
رضوان منیری[2]

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت به آنتی‌بیوتیک های انتخابی، بحثی جدی و نگران کننده است. هدف این مطالعه، بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک به لاینزولید بوده که هنوز در کشور ایران استفاده نشده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی روی ۱۰۰ نمونه مدفوعی از بیماران بستری در بخش‌های بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۹۱ انجام شد. نمونه ها در محیط ترانسپورت به آزمایشگاه میکروبیولوژی منتقل شد و پس از انجام تست‌های تشخیصی بیوشیمیایی، انتروکوک بودن آن‌ها اثبات شد. سپس تست آنتی‌بیوگرام با Disk Diffusion انجام شد. با کمک E-test، حداقل غلظت مهاری وانکومایسین سنجیده شد. نتایج در نرم افزار SPSS با کای اسکوئر و نیز t زوجی تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران۱۸/۲۹ ±۵۲/۲۶ سال بود. ۴۸ نفر زن (۴۸ درصد) و بقیه مرد بودند. ۳۴ نفر (۳۴ درصد) با انتروکوک مقاوم با وانکومایسین و ۳۳ نفر (۳۳ درصد) با انتروکوک مقاوم با لاینزولید کلونیزه بودند. با E-test، ۷۳ سویه به وانکومایسین حساس (MIC≤۴ µg/ml) و ۲۷ سویه مقاوم (MIC>۳۲ µg/ml) بودند و هیچ موردی از حد واسط مشاهده نشد. مصرف آنتی‌بیوتیک، مهم‌ترین فاکتور خطر کلونیزاسیون انتروکوک مقاوم به وانکومایسین بود (p<۰/۰۵). برای لاینزولید نیز مدت مصرف آنتی‌بیوتیک، در گذشته، تنها عامل مؤثر در مقاومت بود (p<۰/۰۵).

استنتاج: وجود ۳۳ درصد مقاومت در بیمارانی که تا به حال سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک لاینزولید را نداشته‌اند، می‌تواند نشان‌دهنده مقاومت متقاطع انتروکوک به دو آنتی‌بیوتیک لاینزولید و وانکومایسین باشد، که حتماً در مطالعات آینده باید بررسی‌های ژنومی گسترده‌تری روی آن‌ها انجام شود.

واژه های کلیدی: انتروکوک، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، وانکومایسین، لاینزولید

مقدمه

انتروکوک، باکتری کوکسی(کروی) گرم مثبتی است که در عفونت‌های بیمارستانی نقش زیادی دارد و در چند دهه اخیر آمار زیاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان داده است. در سال‌های اخیر گونه‌های انتروکوک، به عنوان مهم‌ترین پاتوژن‌های بیمارستانی مطرح می‌باشند(۱). بر اساس اطلاعات سیستم‌های مراقبتی عفونت‌های بیمارستانی در امریکا، انتروکوک چهارمین عامل عفونت‌های بیمارستانی (سومین عامل عفونت‌های باکتریمی و دومین عامل عفونت‌های ادراری) می‌باشد(۴-۲). مقاومت انتروکوک به عوامل ضدمیکروبی

مولف مسئول: ایمان غفارپسند – کاشان: دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات میکروب شناسی دانشگاه E-mail: ghaffarpasand@yahoo.com
۱. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲. استاد، گروه میکروب شناسی بالینی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۵/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۲/۶/۱۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۲/۶/۲۴

به صورت داخلی (مقاومت در سطح پایین به پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها و آمینوگلیکوزیدها) و یا مقاومت اکتسابی (گلیکوپپتیدها، غلظت‌های بالای آمینوگلیکوزیدها) مورد توجه و قابل اهمیت می‌باشد. انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین VRE (Vancomycin resistant entroccus) ابتدا در سال ۱۹۸۶ در اروپا و در سال ۱۹۸۷ در امریکا واز آن به بعد در سرتاسر دنیا مشاهده و شناسایی آن رو به افزایش است(۸-۵). از نظر ژنتیکی، مقاومت اغلب با پلازمید یا ژن erm که به‌وسیله ترانسپوزون حمل می‌شود، ایجاد می‌شود. ژن erm یک متیلاز ریبوزومی را کد می‌کند که از اتصال ماکرولید ها به واسطه متیله کردن 23s rRNA جلوگیری کرده است(۹).

از طرفی با پیداشدن گونه‌های انتروکوک مقاوم به وانکومایسین، دانشمندان علم میکروب شناسی، آنتی‌بیوتیک جدید لاینزولید را درمان انتخابی این باکتری‌ها در نظر گرفتند(۱۰).

حال در چنین وضعیتی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید، می‌تواند چالشی بزرگ در پیش روی علم میکروب شناسی باشد چرا که در کشوری مانند ایران که هنوز آنتی‌بیوتیک لاینزولید برای درمان انتروکوک‌ها استفاده نشده است و امید است با ورود آن به سیستم درمانی، بیماران دچار این باکتری‌ها (مقاوم به وانکومایسین) از درمان مناسبی برخوردار گردند، مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند تهدیدی جدی به حساب آید. از طرفی دلیل این مقاومت نیز قابل بحث و بررسی خواهد بود چرا که در بیش‌تر موارد، مصرف قبلی و نابجای آن به عنوان دلیل اصلی ذکر شده(۱۱) و در این صورت با برنامه‌ریزی درست برای مصرف آن، چه بسا بتوان مقاومت را کاهش داد. بنابراین مطالعه حاضر به منظور تعیین الگوی مقاومت انتروکوک‌ها به لاینزولید و عوامل مؤثر بر و در ادامه تعیین فاکتورهای خطر مرتبط با این کلونیزاسیون در بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۹۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی بوده که بر روی ۱۹۸ بیمار بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۹۱ انجام پذیرفت. در این مطالعه نمونه‌گیری و حجم نمونه به صورت مبتنی بر هدف بوده است، به این صورت که آن قدر نمونه‌گیری شده تا در نهایت، ۱۰۰ نمونه مثبت از نظر انتروکوک مدفوعی به دست بیاید. به این معنی که در پایان نمونه‌گیری صدمین نمونه انتروکوک از صد و نود و هشتمین بیمار گرفته شد.

اطلاعات ثبت شده در پرسشنامه برای بیمارانی که نمونه مدفوع از آن‌ها گرفته شد شامل سن، جنس، مدت زمان بستری، مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک و مدت زمان مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک بود. در این پژوهش ابتدا نمونه‌های مدفوع بیماران بستری، بیش‌تر از ۳ روز در محیط کشت ترانسپورت به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی منتقل شد. سپس سوآپ‌های نمونه برداری شده، بر روی محیط کشت اختصاصی کانامایسین اسکولین آزاید آگار کشت داده شد. باکتری‌های انتروکوک، محیط کشت را به خاطر وجود اسکولین به رنگ سیاه در آوردند، بنابراین محیط‌های کشت سیاه شده، جدا و بقیه دور ریخته شدند. در ادامه نمونه‌های مثبت با رنگ‌آمیزی گرم، تست حساسیت به باسیتراسین، تست کاتالاز، حساسیت به SXT (Sulfamethoxazole Trimethoprim)، رشد بر روی محیط نمک ۶/۵ درصد، تست هیدرولیز- L- پیرولیدونیل- بتانفتیل آمید (PYR) و رشد در دمای ۴۲°C تعیین هویت شدند. تعیین مقاومت به وانکومایسین به دو روش E-test (Sweden، Solna، AB Biodisk) و دیسک دیفیوژن (دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی از شرکت BioMerieux فرانسه) انجام شد ولی مقاومت به لاینزولید تنها به روش دیسک دیفیوژن صورت گرفت. برای انجام دیسک دیفیوژن از محیط مولر هینتون آگار استفاده شد. ابتدا از کلنی‌های ۱۸ تا ۲۴ ساعته، سوسپانسیون نیم مک فارلند تهیه شد و

سوآپ استریل در داخل سوسپانسیون فرو برده و آن را به دیواره لوله فشار داده تا مایع اضافی آن گرفته شود و سپس به صورت کشت کامل، کشت داده شد. بعد از گذشت ۱۵ دقیقه، دیسک‌ها روی محیط با فاصله مناسب قرار داده شد به این شرط که دیسک‌ها یک ساعت قبل از استفاده در دمای محیط قرار داده شدند. برای کنترل کیفی از Enterococcus faecalis ATCC 29212، به عنوان سویه استاندارد استفاده شد.

در روش E-test، ابتدا محیط مولر هینتون آگار تهیه شد. سوسپانسیون با غلظت نیم مک فارلند تهیه و باکتری کشت داده شد. بعد از کشت باکتری، چند دقیقه صبر کرده تا محیط مقداری خشک شود و بعد نوار روی محیط قرار داده شد و با پنس آرام روی نوار، فشار داده شد تا نوار به محیط بچسبد و بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون، میزان MIC (Minimum inhibitory concentration) مورد نظر خوانده شد. برای این کار آخرین نقطه از منطقه ممانعتی هلالی شکل که نوار را قطع می‌کند، به عنوان MIC در نظرگرفته می‌شود. بر اساس دستورالعمل استانداردهای NCCLS، حداقل غلظت مهاری وانکومایسین بیش‌تر از ۳۲ میکروگرم در میلی‌لیتر مقاوم، ۶ تا ۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر حدواسط و کم‌تراز ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر حساس تفسیر گردید(۱۲). در روش دیسک دیفیوژن، هاله عدم رشد باکتری در اطراف دیسک لاینزولید به اندازه بزرگ‌تر یا مساوی ۲۱ میلی‌متر حساس، کوچک‌تر یا مساوی ۱۷ میلی‌متر مقاوم و بین این دو مقدار حد واسط در نظر گرفته شد، هم‌چنین هاله عدم رشد برای دیسک وانکومایسین بزرگ‌تر یا مساوی ۱۷ میلی‌متر حساس، کوچک‌تر یا مساوی ۱۴ میلی‌متر مقاوم و بین این دو مقدار حد واسط در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار شماره SPSS آورده شود و با کمک آزمون آماری مجذور کای دو و آزمون دقیق فیشر برای هر کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل خطر مرتبط با هر کدام و نیز آزمون t زوجی برای مقایسه همبستگی نتایج مقاومت آنتی‌بیوتیکی به وانکومایسین و لاینزولید صورت گرفت. میزان قابل اهمیت استاندارد $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در پایان مطالعه، ۱۰۰ نمونه مدفوعی مثبت انتروکوک از ۱۹۸ بیمار بستری بیش‌تر از ۳ روز، جدا شد (شیوع تقریباً ۵۰ درصدی برای انتروکوک‌ها). میانگین سنی بیماران دارای کلونیزاسیون انتروکوک ۱۸/۲۹ ±۵۲/۲۶ سال (حداقل۱۳ و حداکثر ۸۶ سال) بود. در بین بیماران، ۴۸ نفر از بیماران زن (۴۸ درصد) و ۵۲ نفر مرد (۵۲ درصد) بودند. در روش دیسک دیفیوژن، ۳۴ نفر از بیماران (۳۴ درصد) با انتروکوک مقاوم به وانکومایسین و ۳۳ نفر از بیماران (۳۳ درصد) با انتروکوک مقاوم به لاینزولید کولونیزه بودند. هم‌چنین با کمک روش جدید E-test ۷۳ سویه به وانکومایسین حساس (MIC≤4 μg/ml) و ۲۷ سویه مقاوم (MIC >32 μg/ml) بودند و هیچ موردی از حد واسط مشاهده نشد.

در بررسی تحلیلی انجام شده در ادامه مطالعه، مشاهده شد که در بین متغیرهای مورد ارزیابی در بیماران، تنها طول مدت مصرف آنتی‌بیوتیک رابطه آماری معنی‌داری با مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک‌ها به وانکومایسین و لاینزولید داشته است ($p < ۰/۰۵$) و هیچ کدام از متغیرهای دیگر مورد بررسی، با مقاومت آنتی‌بیوتیکی این دو آنتی‌بیوتیک مرتبط نبوده‌اند ($p > ۰/۰۵$). در اولین مرحله از آنالیز متقاطع نتایج مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک‌ها، رابطه معنی‌داری بین مقاومت آنتی‌بیوتیکی وانکومایسین به هر دو روش E-test و دیسک دیفیوژن با مقاومت آنتی‌بیوتیکی لاینزولید به روش دیسک دیفیوژن مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۱ و ۲).

جدول شماره ۱: وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی انتروکوک های مدفوعی به لاینزولید بر اساس MIC وانکومایسین

مقاومت به لاینزولید / MIC وانکومایسین	مقاوم	حدواسط	حساس	جمع
کم تر یا مساوی ۴ نانوگرم بر دسی لیتر	۲۲	۱۱	۴۰	۷۳
۸ تا ۱۶ نانوگرم بر دسی لیتر	۱۱	۴	۱۲	۲۷
جمع	۳۳	۱۵	۵۲	۱۰۰
مقایسه آماری	۰/۵۴۸			

جدول شماره ۲: وضعیت مقاومت آنتی بیوتیکی انتروکوک های مدفوعی به لاینزولید بر اساس مقاومت به وانکومایسین

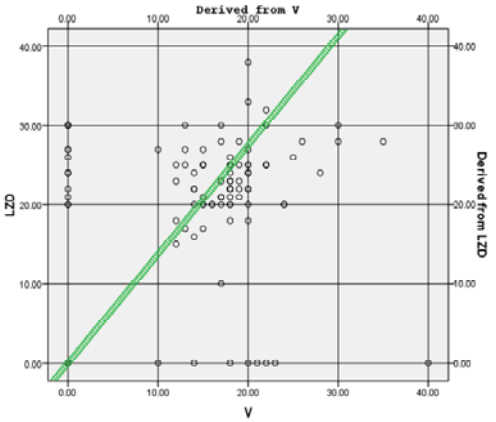
مقاومت به لاینزولید / مقاومت به وانکومایسین	مقاوم	حدواسط	حساس	جمع
مقاوم	۱۳	۴	۱۷	۳۴
حدواسط	۵	۱	۴	۱۰
حساس	۱۵	۱۰	۳۱	۵۶
جمع	۳۳	۱۵	۵۲	۱۰۰
مقایسه آماری		۰/۳۵		

در آنالیز تکمیلی داده‌ها به کمک آزمون آماری t زوجی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک ها به وانکومایسین و لاینزولید در روش دیسک دیفیوژن، تطابق و همبستگی معنی‌داری را نشان دادند ($p<۰/۰۰۱$) (جدول شماره ۳ و نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۳: وضعیت تطابق و همبستگی مقاومت انتروکوک‌ها به لاینزولید و وانکومایسین

	میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵٪ پایین	فاصله اطمینان ۹۵٪ بالا	t	df	مقایسه آماری
مقاومت به لایزولید و وانکومایسین	۵/۷۲	۱۱/۸۵	۱/۱۸	۳/۴۶۷	۸/۰۷۲	۴/۸۲۵	۹۹	<۰/۰۰۱

ضریب همبستگی ۰/۰۵۶ و ضریب تعیین ۰/۵۸۲



نمودار شماره ۱: همبستگی و تطابق بین نتایج مقاومت آنتی بیوتیکی انتروکوک ها به وانکومایسین و لاینزولید

بحث

در مطالعه حاضر یک سوم انتروکوک‌های جدا شده از مدفوع بیماران بستری، به آنتی‌بیوتیک انتخابی لاینزولید مقاومت نشان دادند. این موضوع در حالی مطرح شده که آنتی‌بیوتیک لاینزولید تا به حال در کشورمان استفاده نشده و در نتیجه به طور حتم هیچ کدام از بیماران، سابقه مصرف این آنتی‌بیوتیک را ندارند. بنابراین با توجه به مطالعات انجام شده در دیگر کشورها(۱۰،۱۳،۱۴)، احتمالاً در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید، برخلاف دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل دیگری به جز مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک مطرح خواهد بود.

در دهه اخیر، لاینزولید به عنوان آنتی‌بیوتیک انتخابی خط اول در عفونت‌های ناشی از انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین معرفی و مورد استفاده قرار گرفت و تا جای ممکن از هزینه‌های تحمیل شده کاست(۵،۱۱،۱۵). اما اخیراً مسأله مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک‌ها به لاینزولید بحث روز محافل علمی و میکروب‌شناسی است چرا که این مقاومت، به موازات مصرف روزافزون لاینزولید در درمان بیماران، رو به فزونی است(۱۶،۱۴،۱۸). حال این مسأله را می‌توان با اتخاذ سیاست‌هایی در جهت کاهش میزان مصرف آنتی‌بیوتیک لاینزولید تا حدی تعدیل کرد اما مسأله این‌جاست که اگر مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک‌ها به لاینزولید به میزان مصرف قبلی آن در بیماران ربطی نداشته باشد، تکلیف چیست؟

در آنالیز تکمیلی انجام شده نیز مشاهده شد که همبستگی و تطابق بین نتایج مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید و وانکومایسین وجود دارد، پس این‌طور به نظر می‌رسد که راز مقاومت آنتی‌بیوتیکی انتروکوک‌های مدفوعی به لاینزولید در بیمارانی که هیچ‌گاه لاینزولید استفاده نکرده‌اند، همین «واکنش متقاطع بین دو آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و لاینزولید» می‌باشد.

Wang و همکاران در تایوان، میزان بالای مقاومت انتروکوک‌ها را به انواع آنتی‌بیوتیک‌ها بیان کرده‌اند و در عین حال میزان مقاومت به لاینزولید را در بیماران

مورد ارزیابی کم‌تر از ۵ درصد دانسته‌اند. اما این دانشمندان دلیل این مقاومت را تنها مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک بیان داشته اند(۲). این میزان مقاومت به لاینزولید در مقایسه با مطالعه حاضر بسیار اندک بوده و این مسأله لزوم توجه هر چه بیش‌تر را به مسأله مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید در سیستم بهداشتی کشور می‌رساند.

در حالی که Nihonyanagi و همکاران در ژاپن، ۳ نمونه از انتروکوک‌های مقاوم به لاینزولید را از دو بیمار بستری در بخش اطفال بیمارستان جدا کرده‌اند که از این دو بیمار، یک نفر اصلاً سابقه درمان با لاینزولید را نداشته است. در ادامه مطالعه با انجام PCR در یافته‌اند که سوش جداشده از بیمار بدون سابقه مصرف در حقیقت، نمونه جهش یافته از دو سوش دیگر بوده و احتمالاً در طول بستری در بخش به او منتقل شده است(۱۳). اما باز هم همان‌طور که مشاهده شد در بیماران مطالعه حاضر، هیچ منبعی از انتروکوک‌های مقاوم به لاینزولید با سابقه مصرف لاینزولید موجود نبوده که بیماران از آن طریق دچار آن شده باشند. بنابراین به احتمال زیاد واکنش متقاطع دو آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و لاینزولید، مسئول این مقاومت بوده است.

در تشابه با دیگر مطالعات، Raad و همکاران در تگزاس آمریکا، مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید را در انتروکوک مقاوم به وانکومایسین، قبل و بعد از درمان با لاینزولید، مورد ارزیابی قرار دادند و در نهایت به این نتیجه رسیدند که مقاومت این سوش‌ها از صفر به ۱۷ درصد رسیده است و مقاومت را در این باکتری‌ها مرتبط با مصرف لاینزولید دانسته و ژن مربوط را G2576U در واحد V ژن 23S از rRNA معرفی کردند(۱۷). نتایج مطالعه حاضر، در تناقض با این نتایج بوده و همان‌طور که مشاهده شد، همواره پیدایش مقاومت به لاینزولید مستلزم استفاده قبلی از آن نمی باشد و دلایل دیگری نیز در این میان دخیل خواهد بود.

در انگلستان نیز Johnson و همکاران از دو بیمار بستری در یک واحد ICU، دو سوش انتروکوک مقاوم به لاینزولید جدا کردند. البته در این مطالعه ذکر شده که هر دو بیمار مذکور سابقه استفاده از لاینزولید را داشته‌اند. هم‌چنین این دانشمندان بیان کرده‌اند که این اولین مورد مقاومت به لاینزولید یافت شده در انتروکوک حساس به وانکومایسین بوده است(۱۹). در صورتی که در مطالعه حاضر نیز علی‌رغم تطابق و همبستگی بین مقاومت آنتی‌بیوتیکی به وانکومایسین و لاینزولید، ۱۱ مورد مقاومت به لاینزولید در انتروکوک‌های حساس به وانکومایسین گزارش شده است. از طرفی باز هم در این مطالعه، مصرف لاینزولید در گذشته عامل مقاومت به آن ذکر شده که در تناقض با یافته‌های موجود می‌باشد.

Burleson و همکاران در تگزاس، در مروری بر موارد و مطالعات انجام شده، هفت مورد از مقاومت به آنتی‌بیوتیک لاینزولید در انتروکوک‌ها را در سراسر دنیا گزارش کرده‌اند که هر هفت مورد، استفاده طولانی مدت (بیش‌تر از ۳۰ روز) لاینزولید را داشته‌اند. این پژوهش گران مصرف لاینزولید، را ریسک فاکتور اصلی مقاومت به آن دانسته و خاطرنشان کرده‌اند که در تمام بیماران با سابقه مصرف لاینزولید باید تست مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ابتدای درمان انجام شود(۲۰). اما چنان‌چه در مطالعه حاضر دیده شد، نباید تنها به سابقه مصرف لاینزولید در بیماران بسنده کرد و با دقت و ریزبینی بیش‌تری تست مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در تمام سوش‌های انتروکوک‌های جداشده از بیماران انجام داد، چرا که دلایلی فراتر از استفاده قبلی آنتی‌بیوتیک در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش دارد.

تناقضات در مطالعات دیگر هم‌چنان ادامه داشته، تا جایی که Ramirez و همکاران در اسپانیا، افزایش مقاومت به لاینزولید را به میزان ۳۳ درصد در سوش‌های میکروارگانیسم‌های گرم مثبت جداشده از بیماران، بین سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۰، ناشی از استفاده ناکافی و نابه‌جای این آنتی بیوتیک دانسته‌اند(۲۱). این مسأله نیز هم‌سو با مطالعه حاضر نبوده و نمی‌توان تنها دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی را این گونه توصیف کرد.

در بررسی‌های مشابهی که Seedat و همکاران در آلمان و هم‌چنین Swoboda و همکاران انجام دادند نیز این مسأله مطرح شده که مقاومت به لاینزولید در انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین به دنبال مصرف لاینزولید ایجاد می‌شود، اما در ادامه این دانشمندان این مسأله را مطرح کرده‌اند که این مقاومت در سوش‌های مورد مطالعه، به دنبال قطع مصرف لاینزولید از بین رفته است(۱۱،۲۲). یعنی تا این حد مقاومت به لاینزولید در مطالعات، وابسته به مصرف قبلی آن بوده و این چیزی است که در مطالعه حاضر رد شده است.

در عین حال که موضوع تأثیر مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک لاینزولید در پیدایش مقاومت به آن، در میان بیش‌تر مطالعات مرتبط بسیار پرطرفدار بوده و بروز مقاومت در بیمارانی بدون سابقه مصرف در هیچ کدام از مطالعات نیامده است، اما مطالعات انگشت شماری هستند که تا حدی به سمت مقابل تئوری حاکم بر دیگر مطالعات رفته و این موضوع را بیان می‌کنند که در مواردی هم می‌توان مقاومت آنتی‌بیوتیکی را بدون مصرف قبلی آن در بیمار به دست آورد. از آن جمله مطالعه Heykawa و همکاران در آمریکا را می‌توان نام برد که در آن، فاکتورهایی از جمله سرکوب سیستم ایمنی، سابقه جراحی و نیز سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را فاکتورهای مستقلی برای پیدایش مقاومت به لاینزولید دانسته‌اند و تأثیر مصرف قبلی آن را در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به کلی رد کرده‌اند(۱۰). همین‌طور در بررسی انجام شده توسط Bonora و همکاران در ایتالیا، مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید در بیماران، مورد ارزیابی قرار گرفته و ذکر شده که این مقاومت با سابقه مصرف لاینزولید در بیماران رابطه‌ای ندارد(۱۴). این موضوع کاملاً هم‌سو با مطالعه حاضر بوده و یافته‌های به دست آمده را تأیید می‌کند.

در این مطالعه دیده شد که طول مدت مصرف آنتی‌بیوتیک‌های قبلی (به جز لاینزولید) در بیماران، در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی به لاینزولید مؤثر بوده است. این در حالی است که نوع آنتی بیوتیک‌های مصرفی در گذشته به نظر تأثیری در این مقاومت نداشته‌اند. این موضوع بر خلاف یافته‌های Hayakawa و همکاران در مورد تأثیر سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در ایجاد مقاومت به لاینزولید بوده است و جای بررسی و مطالعه بیش‌تری دارد(۱۰).

در نهایت دیده شد که مقاومت انتروکوک‌ها به لاینزولید تا چه حد مرموز و پیچیده است و در سرتاسر دنیا فاکتورهای مختلفی را در ایجاد، تغییر و از بین رفتن آن مؤثر دانسته‌اند. در مطالعه حاضر، بیماران بدون سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک یاد شده، مقاومت به آن را نشان دادند. اما با این حال بر اساس یافته‌های به دست آمده در این مطالعه، زنگ خطری در درمان انتروکوک‌ها به صدا درآمده که باید در وهله اول بیش از پیش از انتقال آن جلوگیری کرده و سپس توجه ویژه به درمان بیماران مبتلا به این باکتری‌ها به ویژه انتروکوک های مقاوم به وانکومایسین داشته باشیم، چرا که در حال حاضر آنتی‌بیوتیک انتخابی برای این عفونت، لاینزولید بوده و این افزایش بی رویه مقاومت، دست ما را در مبارزه با باکتری‌ها خالی خواهد گذاشت. شایان ذکر است که در این مطالعه محدودیت‌هایی هم از نظر اجرایی وجود داشته که از آن جمله می‌توان همکاری نکردن بیماران برای دادن نمونه مدفوعی، مشکلات عدیده در روند انتقال نمونه‌ها از بیمارستان به آزمایشگاه میکروبیولوژی و هم‌چنین از همه مهم‌تر محدودیت‌های موجود در تهیه و فراهم کردن دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی و نوارهای E-test از شرکت‌های خارجی را نام برد.

References

1. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, et al. Vancomycin resistant enterococci: 15 years and counting. J Hosp Inf 2003; 53: 159-171.
2. Wang JT, Chang SC, Wang HY, Chen PC,

Shiau YR, Lauderdale TL. TSAR Hospitals. High rates of multidrug resistance in Enterococcus faecalis and E. faecium isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 75(4): 406-411.

3. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus faecalis bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. Am J Infect Control 2006; 34(7): 447-451.
4. Kolar M, Pantucek R, Vagnerova I, Sauer P, Kesselova M, Cekanova L, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Czech Republic. New Microbiol 2006; 29(2): 121-125.
5. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicrob Chemother 2013; 68(4): 731-742.
6. Briggs S, Upton A, Bilkey M, Taylor S, Roberts S, Holland D. Vancomycin-resistant Enterococcal colonization of hospitalized patients in Auckland. N Z Med J 2006; 115(1160): U145.
7. Lee SC, Wu MS, Shih HJ, Huang SH, Chiou MJ, See LC, et al. Identification of vancomycin-resistant enterococci clones and inter-hospital spread during an outbreak in Taiwan. BMC Infect Dis 2013; 13: 163-169.
8. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant Enterococci in the stool of colonized patients. N Engl J Med 2000; 343(26): 1925-1932.
9. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in E. faecium. New England J Medicine 1988; 319: 157-161.
10. Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, Ho K, Parveen S, Nanjireddy P, Sunkara B, et al. Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant Enterococcus: a case-case-control study. Am J Infect Control 2012; 40(10): e261-263.
11. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an Enterococcus faecium infection. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(12): 4217-4219.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests, 4th ed. Approved standards. NCCLS document M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa, 1990.
13. Nihonyanagi S, Adachi Y, Onuki T, Nakazaki N, Hirata Y, Fujiki K, et al. Emergence of linezolid-resistant Enterococcus faecalis strains from two inpatients in a pediatric ward. Kansenshogaku Zasshi 2012; 86(5): 555-562.
14. Bonora MG, Ligozzi M, Luzzani A, Solbiati M, Stepan E, Fontana R. Emergence of linezolid resistance in Enterococcus faecium not dependent on linezolid treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(3): 197-198.
15. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 33(4): 477-482.
16. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing Incidence

of Linezolid-Intermediate or- Resistant, Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Strains Parallels Increasing Linezolid Consumption. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(6): 2256-2259.

17. Raad II, Hanna HA, Hachem RY, Dvorak T, Arbuckle RB, Chaiban G, et al. Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant Enterococcus faecium to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(9): 3583-3585.
18. Bassetti M, Farrel PA, Callan DA, Topal JE, Dembry LM. Emergence of linezolid-resistant Enterococcus faecium during treatment of enterococcal infections. Int J Antimicrob Agents 2003; 21(6): 593-594.
19. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21(10): 751-754.
20. Burleson BS, Ritchie DJ, Micek ST, Dunne WM. Enterococcus faecalis resistant to linezolid: case series and review of the literature. Pharmacotherapy 2004; 24(9): 1225-1231.
21. Ramírez E, Gómez-Gil R, Borobia AM, Moreno F, Zegarra C, Muñoz R, et al. Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms. Int J Antimicrob Agents 2013; 41(2): 174-178.
22. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolates during therapy: a case report. J Antimicrob Chemother 2005; 56(4): 787-789.