

## استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

معین حمیدی - کارشناس ارشد میکروبیولوژی

میعاد بنی‌طرفی - دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی



استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین که به‌طور اختصار به آن (MRSA) گفته می‌شود عامل انواع مختلفی از عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است. این نوع از استافیلوکوکوس ارئوس به آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام مثل پنی‌سیلین (متی‌سیلین-نافی‌سیلین-اگزاسیلین) و سفالوسپورین‌ها مقاوم است، بطوریکه این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های حاصل از آن اثری ندارند. با وجود این‌که باکتری استافیلوکوکوس ارئوس در بدن افراد سالم نیز وجود دارد ولی مقاومت در مقابل مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند منجر به ایجاد عفونت‌های شدید و حتی مرگ شود. شیوع MRSA بخصوص در عفونت‌های بیمارستانی، مراکز نگهداری بیماران، در بیماران دارای زخم باز، بیماران دارای کاتتر و پروتز که در بدن بکار رفته و همچنین در بیمارانی که ضعف سیستم ایمنی بدن دارند، بیشتر است.

استافیلوکوکوس ارئوس به‌عنوان یک پاتوژن شایع در ارتباط با مراقبت‌های بیمارستانی در سراسر جهان شناخته می‌شود (1). استافیلوکوکوس ارئوس باکتری گرم مثبت، کاتالاز مثبت، هوازی بی‌هوازی اختیاری و بدون اسپور می‌باشد که در بخش قدامی

سوراخ بینی (شایع‌ترین مکان کلونیزاسیون)، پوست به‌ویژه پوست آسیب‌دیده، واژن، زیربغل، ناحیه پرینه، ناف نوزادان تازه متولدشده و اوروفارنکس کلونیزه می‌شود (2 و 3).

این باکتری می‌تواند منجر به بروز عفونت‌های مختلفی در بیماران شود؛ از جمله سپتی‌سمی، پنومونی، سپسیس و خیم، آرتريت سپتیک، استئومیلیت، سندرم شوک سمی پس از اعمال جراحی، فولیکولیت، کورک، کفگیرک، آبسه، مسمومیت غذایی، باکتری، اندوکاردیت و عفونت مجرای ادراری (UTI) اشاره نمود (4).

بروز سویه‌های MRSA بلافاصله یک سال پس از معرفی متی‌سیلین در سال 1961 از بیمارستان‌های اروپایی گزارش شد (6 و 5). متی‌سیلین، پنی‌سیلین نیمه‌مصنوعی و نسبت به آنزیم‌های پنی‌سیلیناز (Penicillinase) مقاوم است. مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های MRSA از طریق تولید یک پروتئین اختصاصی اتصالی به پنی‌سیلین به نام PBP2a (Penicillin Binding Protein 2a) است که تمایل اتصالی بسیار ضعیف به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی دارد (8 و 7). PBP2a با ژن *mecA* رمزگذاری می‌شود و با کاسیت بزرگ ژنی متحرک SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome) منتقل شده و در کروموزوم سویه‌های مقاوم قرار دارد (9). بر اساس خصوصیات این منطقه ژنی پنج تیپ اصلی از SCCmec (تیپ‌های I-V) وجود دارد؛ تیپ‌های I و IV و V عمدتاً سبب مقاومت به متی‌سیلین و سایر بتالاکتام‌ها می‌شوند، در حالی که تیپ‌های II و III غالباً باعث ایجاد مقاومت‌های چندگانه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی و غیربتالاکتامی می‌گردند. به دلیل بیان غیریکنواخت ژن *mec-A* تست‌های تشخیصی و سنجش حساسیت ضد میکروبی معمولی در تشخیص دقیق باکتری و مقاومت به متی‌سیلین ناتوانند، لذا لازم است برای تشخیص دقیق و کنترل بیماری از روش‌های دقیق، سریع و اختصاصی‌تر مانند واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) استفاده گردد (10).

استافیلوکوکوس اورئوس که بعد از اشریشیاکلی به‌عنوان دومین عامل ایجادکننده عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌باشد، بنابر منطقه جغرافیایی دستخوش تغییرات قابل توجهی در الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی در طول سالیان گذشته شده است (11 و 2). افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی MRSA موجب گسترش عفونت‌ها و افزایش میزان مرگ‌ومیر، افزایش میزان جراحات وارده به بیماران بستری، افزایش هزینه‌های درمان و افزایش مدت بستری بیماران در بیمارستان شده و پزشکان را جهت درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس با محدودیت‌های بسیاری مواجه کرده است (12). کلونیزاسیون میکروارگانیزم یک مرحله ضروری در طی پاتوژنسیس عفونت با این باکتری محسوب می‌شود که ممکن است ماه‌ها یا سال‌ها باقی بماند (13). بیماران کلونیزه شده با MRSA به‌عنوان یک مخزن برای انتقال بیماری در بیمارستان عمل می‌کنند (14). همانند سویه‌های حساس استافیلوکوکوس اورئوس، کلونیزاسیون با MRSA نیز نقش عمده‌ای در بروز عفونت دارد. مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهد که حامل بودن می‌تواند رابطه معنی‌داری با بروز عفونت در زخم‌ها یا صدمات پوستی و مخصوصاً پس از عمل جراحی داشته باشد. مدارک موجود حاکی از آن است که اگر فردی حامل استافیلوکوکوس اورئوس در بینی باشد ریسک ابتلای به عفونت پس از عمل جراحی در وی به میزان زیادی افزایش پیدا می‌کند (15)، همچنین دریافته‌اند که در بیشتر از 85٪ موارد، افراد مبتلا به باکتری استافیلوکوکوس اورئوس معمولاً دارای همان سویه باکتریال در بینی خود هستند (15)، لذا شناسایی بیماران کلونیزه با MRSA در هنگام بستری شدن، نقش کلیدی در جلوگیری از گسترش عفونت در بیمارستان دارد.

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان است. بطور معمول MRSAها در مراکز بهداشتی- درمانی و بیمارستان‌ها حضور دارند ولی در سال‌های اخیر در خارج از محیط بیمارستانی و مراکز بهداشتی نیز شیوع پیدا کرده‌اند. امروزه MRSAها در دو گروه (HA-MRSA) Healthcare Associated MRSA و (CA-MRSA) Community Associated MRSA مورد بررسی قرار می‌گیرند.

عوامل ایجادکننده برای عفونت‌های HA-MRSA عبارت از همودیالیز، عمل جراحی، بستری در بیمارستان، حضور کاتتر یا یک وسیله زیرپوستی می‌باشد. هر عفونت MRSA در غیاب عوامل خطر برای HA-MRSA، عفونت CA-MRSA محسوب می‌شود و عمدتاً در کودکان، ورزشکاران، افراد مسن، بیماران بخش اورژانس، جوامع فقیر شهری، زندانیان، بیماران سیستمیک فیبروزیس، پرسنل نظامی، مردان هم‌جنس‌باز، بیماران HIV، دامپزشکان و دامداران، عفونت‌های پوست و بافت نرم، فاسیت نکروزدهنده، سپسیس وخیم، ترومبوفیلت سپتیک و ... ایجاد می‌کند. عفونت‌های CA-MRSA به دلیل وجود توکسین پنتون‌والنتین (PVL) می‌تواند پنومونی نکروزان منجر به مرگ ایجاد کند. توکسین پنتون‌والنتین توسط اکثریت CA-MRSAها تولید می‌شود، درحالی‌که HA-MRSAها بندرت این توکسین را تولید می‌کنند. سویه‌های HA-MRSA معمولاً (MDR (Multi drug resistant هستند. البته اصطلاح مقاوم به متی‌سیلین در حقیقت نشان‌دهنده مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام است.

امروزه تنها آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های MRSA، آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی مانند ونکومایسین می‌باشد، البته بررسی‌های صورت‌گرفته بروز مقاومت نسبت به ونکومایسین البته در سطح پایین و به‌واسطه کسب ژن Van از انتروکوک و همچنین تغییر در ساختار دیواره این باکتری را نشان می‌دهد (17 و 16).

میزان ناقلین بینی استافیلوکوکوس اورئوس در بالغین 40-20 درصد برآورد شده است و البته برحسب شرایط محیطی و فصلی حدود 30 درصد از افراد همیشه ناقل استافیلوکوکوس در بینی و 60 درصد به‌طور متناوب ناقل می‌باشند (18).

### **References:**

1. Sattler CA, Mason JR EO, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(10):910-6.
2. Ghaznavi-Rad E, Shamsudin MN, Sekawi Z, Khoon LY, Aziz MN, Hamat RA, et al. Predominance and emergence of clones of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malaysia. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):867-72.
3. Morell EA, Balkin DM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(4):223-33.
4. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. *Diagnostic microbiology*. 3th ed., Saunders, 2007:369

5. Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 124-5.
6. Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *Br Med J* 1963; 1: 308-11
7. Sabath LD, Wallace SJ. The problems of drugresistant pathogenic bacteria. Factors influencing methicillin resistance in Staphylo-cocci. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 182: 258-66
8. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillinbinding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158(2): 513-6.
9. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6):1449-58.
10. Berglund C, Molling P, Joberg L. Predominance of Staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) type IV among methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in a Swedish country and presence of unknown SCCmec types with Panton-Valentine Leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:447-456.
11. Graves SF, Kobayashi SD, DeLeo FR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* immune evasion and virulence. *Journal of molecular medicine*. 2010;88(2):109-14.
12. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2007;298(15):1763-71.
13. Cesur S, Cokkca F. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital staff and outpatients. *Infect Control hosp Epidemiol* 2004; 25(2):169-71
14. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(2):114-20
15. Godwin PG, Choyce A, McCarthy S. The prevalence of MRSA carriage measured over five years in a constrict general hospital. *Hospital Infection Society* 2001:73-5
16. Ghaznavi-Rad E, Shamsudin MN, Sekawi Z, van Belkum A, Neela V. A simplified multiplex PCR assay for fast and easy discrimination of globally distributed staphylococcal cassette chromosome mec types in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(10):1135-9.
17. Rajadurai pandi K, Mani K, Panneerselvam K, Mani M, Bhaskar M, Manikandan P. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A multicentre study. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2006;24(1):34-8.

18. Weber J(2005).Community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. CID. 41(supply4)