

## تعیین میزان اثر آنتی‌بیوتیک فسفومایسین بر روی ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین

نیما حسینی جزنی<sup>۱\*</sup>، یعقوب شریفی<sup>۲</sup>، حامد فرزانه<sup>۳</sup>، مینو زردشتی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۸/۰۹

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** استافیلوکوکوس اورئوس کوکسی گرم مثبت و عامل ایجاد طیف وسیعی از عفونت‌ها است. مقاومت به متی‌سیلین در این باکتری معمولاً با مقاومت به شمار متعددی از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه است و شیوع بالای این ایزوله‌ها می‌تواند شکست‌های درمانی را موجب گردد. فسفومایسین از جمله آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده بیوسنتز پپتیدوگلیکان است که در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد کاربرد دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر فسفومایسین بر روی جدایه‌های بالینی مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس است.

**روش کار:** ۴۳ ایزوله بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با روش‌های استاندارد جمع‌آوری و شناسایی شدند. حساسیت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با استفاده از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده فسفومایسین با رقت‌های متوالی از آنتی‌بیوتیک در محیط کشت مایع در دامنه غلظت حدفاصل ۰/۲۵ - ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد. استافیلوکوکوس اورئوس ATCC ۲۵۹۲۳ به‌عنوان سویه مرجع مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** ۱۶/۳ درصد جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نسبت به تمامی غلظت‌های مورد مطالعه حساس و ۱۱/۶ درصد مقاوم بودند. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه  $51/05 \pm 57/16$  میکروگرم در سی‌سی و میانگین حداقل غلظت کشنده  $49/72 \pm 74/70$  تعیین شد. با در نظر گرفتن تعاریف استاندارد، مجموعاً ۴۴،۲ درصد جدایه‌ها مقاوم و ۵۵،۸ درصد حساس در نظر گرفته شدند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** با توجه به مقاومت بالای جدایه‌های تحت بررسی در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مشابه، لزوم بررسی دقیق حساسیت آنتی‌بیوتیکی، برای ارائه الگوی درمانی مناسب ضروری به نظر می‌رسد و احتیاط در کاربرد فسفومایسین به‌تنهایی و نیز استفاده توأم از این آنتی‌بیوتیک در کنار سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین را خاطر نشان می‌سازد.

**واژه‌های کلیدی:** استافیلوکوکوس اورئوس، فسفومایسین، حداقل غلظت مهار کننده رشد، حداقل غلظت کشنده

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره دهم، ص ۸۸۰-۸۷۴، دی ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: بخش باکتری‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، جاده نازلو، ارومیه، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۴۲۳۴

Email: n\_jazani@yahoo.com

### مقدمه

این میان سه گونه اورئوس، اپیدرمیدیس و ساپروفیتیکوس از نظر اهمیت بالینی در درجه بالاتری قرار دارند. استافیلوکوکوس اورئوس به علت دارا بودن عوامل متعدد از جمله توکسین‌ها و فاکتورهای خارج سلولی، توانایی بیماری‌زایی بالایی داشته و مسئول ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌ها به شکل عفونت و مسمومیت غذایی تا باکتری‌می منتشر شونده در تمام اعضا می‌باشد.

جنس استافیلوکوکوس شامل باکتری‌های کروی و گرم مثبت هستند که به شکل دسته‌های منظم شبیه به خوشه انگور آرایش می‌یابند. جایگاه طبیعی گونه‌های استافیلوکوکوس بر روی پوست و غشای مخاطی انسان و نیز به‌طور رایج در محیط پیرامون است. در این جنس ۳۵ گونه شناسایی شده است که از

<sup>۱</sup> دانشیار میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> استادیار میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> کارشناس آزمایشگاه میکروب‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

درمانی ترکیبی در عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس کارایی آنتی‌بیوتیک‌های دیگر از قبیل لینزولید، ماکرولیدها، وانکومایسین و تکوپلانیل را افزایش می‌دهد (۷-۱۰). لذا هدف این مطالعه تعیین حداقل غلظت کشنده آنتی‌بیوتیک فسفومایسین و حداقل غلظت مهارکننده آن به‌عنوان آنتی‌بیوتیک آلترناتیو احتمالی، بر روی استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین (برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه) که از نمونه‌های بالینی ارسالی به مراکز آموزشی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه جمع‌آوری شده‌اند، می‌باشد.

### مواد و روش کار

جداسازی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی و تعیین الگوی حساسیتی آن‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول در درمان:

ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی ارسالی به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی بیمارستان‌های آموزشی-درمانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در فاصله زمانی تیرماه تا آذرماه ۱۳۹۰ جمع‌آوری شدند و اطلاعات نمونه‌ها برحسب نام بیمارستان، سرپایی یا بستری بودن بیمار، سن بیمار، جنسیت بیمار، بخش‌های بستری، نوع نمونه ارسالی و... یادداشت شد. هویت نهایی ایزوله‌ها با استفاده از روش‌های استانداردشناسایی استافیلوکوکوس اورئوس تأیید شد. حساسیت ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با استفاده از روش انتشار آنتی‌بیوتیک از دیسک در محیط کشت جامد مولر هینتون آگار (Pronadisa) طبق دستورالعمل کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه‌های بالینی European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guideline ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)) ورد بررسی قرار گرفت (۱۱).

به‌منظور تعیین حساسیت ایزوله‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های توبرامایسین (۱۰mcg)، سیپروفلوکساسین (۵ mcg)، آمیکاسین (۳۰ mcg)، جنتامیسین (۱۰ mcg)، سفتی‌زوکسیم (۳۰ mcg)، آمپی‌سیلین (۱۰mcg)، اریترومایسین (۱۵mcg)، تیکوپلانیل (۳۰mcg)، پنی‌سیلین G (۱۰ units)، ریفامپین (۵mcg)، کلیندامایسین (۲ mcg)، کلرامفنیکل (۳۰mcg)، کوآموکسی‌کلاو (۲۰/۱۰mcg)، کوتری موكسازول (۱.۲۵/۲۳.۷۵mcg)، نیتروفورانتین (۳۰۰mcg)، ایمی‌پنم (۱۰ mcg)، تتراسیکلین (۳۰mcg) و سفالوتین (۳۰mcg) (Hi-media-Mumby, India) استفاده شد. به دنبال اندازه‌گیری قطر هاله عدم رشد به دست آمده در اطراف کلنی باکتری‌ها و مقایسه با جدول استاندارد، ایزوله

این باکتری پاتوژن عمده‌ای برای انسان قلمداد می‌شود چراکه توانایی قابل‌توجهی در ایجاد مقاومت در برابر اکثر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی را از خود نشان داده است. ایزوله‌های برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه اغلب به انواع بیمارستانی تعلق داشته، می‌توانند منشأ عفونت‌های موردی یا اپیدمی‌های بیمارستانی شده و مشکلات درمانی و کنترلی متعددی را به وجود آورده و هزینه‌های گزافی را به بیمار و سیستم بهداشت و درمان تحمیل کنند، مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوکوس یک شاخص مهم آزمایشگاهی و بالینی است، زیرا معمولاً با مقاومت به شمار متعددی از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه است. این سویه‌ها اغلب عفونت‌های بیمارستانی به وجود می‌آورند و شیوع بالای این ایزوله‌ها می‌تواند استفاده از شمار متعددی از آنتی‌بیوتیک‌ها را برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی محدود کرده و شکست‌های درمانی را موجب گردد (۲،۱). جهت درمان عفونت‌های باکتریایی به‌طورمعمول از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود. یکی از بهترین ساختارهای شناخته‌شده برای اعمال اثر سمیت انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها، پپتیدوگلیکان باکتری‌ها است، زیرا ساختاری است که در سلول‌های یوکاریوتی وجود ندارد (۴،۳). ساخت پپتیدوگلیکان در سه مرحله درون سیتوپلاسمی، داخل غشایی و دیواره‌ای توسط یک سری از آنزیم‌ها صورت می‌گیرد. در مرحله درون سیتوپلاسمی سنتز پپتیدوگلیکان توسط یک سری از آنزیم‌های مهم بنام Mur کاتالیز می‌شود. مهار آنزیم‌ها یک هدف مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها است زیرا این آنزیم‌ها در سلول‌های جانوری من‌جمله سلول‌های بدن انسان مشاهده نمی‌شوند (۵). فسفومایسین از جمله آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده بیوسنتز پپتیدوگلیکان است. این آنتی‌بیوتیک یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف می‌باشد که توسط گونه‌های استرپتومایسین تولید می‌شود. فسفومایسین ساخت دیواره‌ی سلولی باکتری را به‌وسیله ی غیر فعال کردن آنزیم UDP-N-Acetyl glucosamine 3 enolpyruvyltransferase که همچنین MurA نامیده می‌شود مهار می‌کند. آنزیم MurA در واقع باعث الحاق فسفوانول پیرووات (PEP) به گروه ۳-هیدروکسیل از UDP-N-Acetyl glucosamine می‌شود که نهایتاً باعث تولید یکی از زیر واحدهای پپتیدوگلیکان تحت عنوان استیل مورامیک اسید می‌شود (۶). کارایی فسفومایسین در کنترل عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در شرایط آزمایشگاهی با روش تعیین MIC نشان داده شده است. همچنین پاره‌ای از مطالعات نشان داده است که فسفومایسین می‌تواند در درمان و کنترل عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس‌های برخوردار از مقاومت دارویی چندگانه مفید باشد و نیز ثابت شده است که کاربرد فسفومایسین در رژیم‌های

در ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرم خانه گذاریدند. دامنه غلظت آنتی‌بیوتیک برای تعیین حداقل غلظت بازدارنده و کشنده در حداقل ۰/۲۵-۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر انتخاب شد. روز بعد لوله‌ها از نظر کدورت مورد بررسی قرار گرفته و بالاترین رقتی که باعث مهار رشد باکتری‌ها شود (فقدان کدورت) بعنوان حداقل غلظت بازدارنده (MIC) آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته شد. هم‌چنین از لوله‌های فاقد کدورت پنج میکرو لیتر بر روی محیط TSB آگار کشت داده شد و حداقل رقتی که پس از انکوباسیون شبانه مانع تشکیل کلنی باکتری در محیط کشت جامد می‌شد، به‌عنوان حداقل رقت کشنده (MBC) در نظر گرفته شد. جهت حصول اطمینان از صحت نتایج، کلیه آزمایشات سه بار تکرار گردید (۱۴). بر طبق مطالعات قبلی در صورتی که حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک برای هر ایزوله استافیلوکوکوس آ اورئوس کمتر یا مساوی با ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر باشد، ایزوله حساس به فسفومایسین و در صورتی که بیشتر از این مقدار باشد ایزوله مقاوم به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود (۱۵).

#### یافته‌ها

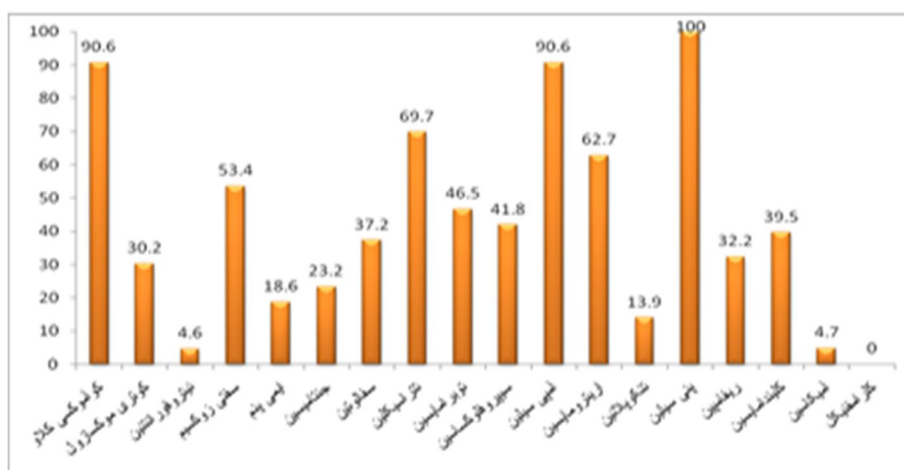
از ۱۰۰ ایزوله مطالعه شده، ۴۳ ایزوله نسبت به اگزاسیلین (متی‌سیلین) مقاوم و سایر ایزوله‌ها حساس بودند. ایزوله‌های مقاوم به اگزاسیلین بیشتر از افراد بستری در بیمارستان (۸۱،۴ درصد) در مقایسه با بیماران سرپایی (۱۸،۶ درصد) به دست آمده بودند. مقاومت جدایه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به ۱۸ آنتی‌بیوتیک تحت بررسی در نمودار ۱ نشان داده شده است.

تحت بررسی به صورت حساس، نیمه‌حساس و یا مقاوم گزارش و ثبت شد (۱۲). استافیلوکوکوس اورئوس ATCC ۲۵۹۲۳ به‌عنوان سویه رفرانس جهت آنتی‌بیوگرام نمونه‌ها مورداستفاده قرار گرفت. تست حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک‌های اگزاسیلین برای جدایه‌های باکتریایی:

با توجه به استفاده از آنتی‌بیوتیک اگزاسیلین در تست فنوتیپی برای شناسایی استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی‌سیلین، در این مطالعه حداقل غلظت بازدارنده اگزاسیلین برای تعیین مقاومت ایزوله‌ها به متی‌سیلین تعیین شد. به این منظور سوسپانسیون از کشت خالص باکتریایی حاوی  $10^5$ - $10^6$  عدد باکتری در هر سی‌سی، مورد استفاده قرار گرفت. باکتری‌ها به صورت یک لایه یکنواخت در سطح پلیت حاوی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شدند. پس از انکوباسیون به مدت ۵-۱۵ دقیقه در دمای اتاق، نوارهای حاوی شیب غلظتی  $0/16$  تا ۲۵۶ میکروگرم اگزاسیلین (HiComb) (HiMedia, India) در سطح محیط کشت قرارداده شدند، سپس محیط‌های کشت در دمای ۳۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۸-۲۴ ساعت انکوبه شدند. حداقل غلظت بازدارنده هر آنتی‌بیوتیک، براساس دستورالعمل شرکت سازنده و با مشاهده هاله عدم رشد بیضی شکل قرائت گردید و میزان مقاومت برای هر ایزوله یادداشت شد (۱۳ و ۱۱).

تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده فسفومایسین:

رقت‌های متوالی از آنتی‌بیوتیک فسفومایسین (Sigma-Aldrich) در محیط کشت مولر هینتون براث در ۸ لوله تهیه شد و هر یک از لوله‌ها با تعداد  $1/5 \times 10^6$  عدد باکتری تلقیح شده و لوله‌ها



نمودار (۱): مقایسه میزان مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در ۴۳ جدایه مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس.

غلظت مهارکننده رشد برای باکتری مورد نظر باقی می‌ماند، محاسبه شد. نتایج به دست آمده نشان داد که فسفومايسين يك آنتی‌بیوتیک مؤثر برای درمان عفونت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک در افراد دیابتیک است (۱۴).

مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۲ توسط Miró و همکاران بر روی سه بیمار مبتلا به آندوکاردیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که هر سه بیمار به طور موفق با تجویز دوز های بالای داخل وریدی داپتومايسين (۱۰ mg/Kg در روز) در همراهی با فسفومايسين (دو گرم هر شش ساعت) به مدت شش هفته درمان شدند. همین ترکیب در شرایط برون تنی بر روی هفت ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین، پنج ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و دو ایزوله با مقاومت متوسط به گلیکوپپتیدها آزمایش شد و نشان داده شد که در برابر ۱۱ ایزوله (۷۹ درصد) فعالیت سینرژتیکی دارد. هم چنین این ترکیب بر روی هشت ایزوله (۵۷ درصد) از اثرات باکتری کشی برخوردار بود. البته محققین پیشنهاد کردند که این داروی ترکیبی از نظر بالینی در موارد بیشتر و بهتر ارزیابی گردد (۱۵).

در مطالعه حاضر حداقل غلظت کشنده و مهار کننده رشد آنتی‌بیوتیک فسفومايسين بر روی ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس در دامنه ۰/۲۵ - ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد، بنابراین با توجه به شرایط آزمایش تعیین حداقل غلظت کشنده و مهار کننده رشد آنتی‌بیوتیک فسفومايسين در مورد ۲۷،۹ درصد از ایزوله‌ها قابل انجام نبود که از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌باشد.

نتایج به دست آمده از مطالعه پیش روی نشان داد که از ۴۳ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین تنها ۵۵/۸ درصد نسبت به فسفومايسين حساس بودند و مقاومت به آنتی‌بیوتیک در غلظت‌های تحت بررسی در حدود ۴۴/۲ درصد مشاهده شد. هم‌چنین ۱۱،۶ درصد ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی حساس بودند و بنابراین برای ایزوله‌های کاملاً مقاوم یا کاملاً حساس امکان تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد و حداقل غلظت کشنده وجود نداشت. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس  $57/16 \pm 51/05$  میکروگرم در سی‌سی و میانگین حداقل غلظت کشنده  $49/72 \pm 74/70$  میکروگرم در سی‌سی تعیین شد که در مقایسه با مطالعات مشابه بالاتر است. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ بر روی ۴۰ ایزوله اشرشیا کلی جدا سازی شده از نمونه‌های ادراری در شهرستان ارومیه انجام شد، نشان داده شد که ۱۲،۵ درصد از ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی در

از ۴۳ ایزوله مقاوم به اگراسیلین ۷ ایزوله (۱۶/۳ درصد) نسبت به تمامی غلظت‌های مورد مطالعه از فسفومايسين حساس و ۵ ایزوله (۱۱/۶ درصد) مقاوم بودند. میانگین حداقل غلظت بازدارنده در مورد سایر جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس  $57/16 \pm 51/05$  میکروگرم در میلی‌لیتر و میانگین حداقل غلظت کشنده  $49/72 \pm 74/70$  تعیین شد. با در نظر گرفتن اینکه حداقل غلظت بازدارنده آنتی‌بیوتیک برای هر ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس کمتر یا مساوی با ۳۲ میکروگرم در سی‌سی باشد، ایزوله حساس به فسفومايسين و در صورتی که بیشتر از این مقدار باشد ایزوله مقاوم به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود. بر این اساس، در مجموع ۴۴/۲ درصد ایزوله‌ها (۱۹ ایزوله) مقاوم به فسفومايسين و ۵۵/۸ درصد (۲۴ ایزوله) حساس در نظر گرفته شدند.

### بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات قبلی تأثیر قابل توجه فسفومايسين را بر روی کوکسی‌های گرم مثبت از قبیل استافیلوکوکوس‌های حساس به متی‌سیلین، استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به سفالوسپورین و پنی‌سیلین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و گونه‌های انتروکوکوس حتی سوش‌های مقاوم به وانکومايسين آن را نشان داده است (۱۶). از طرفی این آنتی‌بیوتیک از راه‌های مختلف از قبیل خوراکی و تزریقی قابل تجویز بوده و علاوه بر تأثیر ضد باکتریایی آن، اثرات ایمنومدیولاتوری بر روی عملکرد نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها با مهار تولید سیتوکاین‌های پیش برنده التهاب از خود نشان می‌دهد. این آنتی‌بیوتیک پس از تجویز، به خوبی به بافت‌های مختلف بدن نفوذ کرده و در درمان انواع مختلفی از عفونت‌های موضعی و سیستمیک کاربرد دارد؛ بنابراین با توجه به خواص مناسب آنتی‌باکتریال و فارماکولوژیک فسفومايسين و با توجه به مقاومت بالای ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نسبت به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس، این مطالعه طراحی شد. در سال ۲۰۰۹ Schintler و همکاران خاطر نشان کردند که فسفومايسين داخل وریدی در درمان عفونت‌های شدید بافت‌های نرم کارا بوده و به شدت در برابر استافیلوکوکوس مقاوم به درمان مؤثر می‌باشد. در این مطالعه محققین کارایی فسفومايسين را در نفوذ به استخوان در بیماران دیابتی که از عفونت‌های شدید پا رنج می‌بردند، بررسی کردند. به این منظور از تکنیک میکرودیالیز جهت تعیین غلظت فسفومايسين در استخوان در نه بیمار مبتلا به استئومیلیت ناشی از عفونت باکتریایی استفاده شد. پس از تزریق یک دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از فسفومايسين غلظت ماکزیمم آنتی‌بیوتیک در بافت و مدت زمانی که غلظت دارو بیش از حداقل

متی‌سیلین) و ۱۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین حساسیت تمامی آن‌ها نسبت به فسفومایسین را نشان دادند؛ بنابراین با توجه به مقاومت بالاتر ایزوله‌های تحت بررسی در مطالعه ما در مقایسه با مطالعات مشابه لزوم احتیاط در کاربرد این آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی و نیز طراحی مطالعاتی را برای بررسی نقش استفاده توأم از این آنتی‌بیوتیک در کنار سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به متی‌سیلین را خاطر نشان می‌سازد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به دلیل تأمین هزینه‌های لازم برای انجام این طرح تحقیقاتی که نتایج آن مستخرج از یک پایان نامه دوره پزشکی عمومی می‌باشد، تشکر و قدردانی می‌شود.

دامنه ۰.۲۵ - ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر حساس بوده و تنها ۲.۵ درصد ایزوله‌ها نسبت به کلیه غلظت‌های تحت بررسی از آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند. حداقل غلظت بازدارنده فسفومایسین در این مطالعه برای ایزوله‌های اشرشیا کلی  $35.5 \pm 25.7$  میکروگرم در سی‌سی تعیین شد که با در نظر گرفتن این که در صورتی که حداقل غلظت بازدارنده فسفومایسین برای اشرشیا ۲۵۶ میکروگرم در سی‌سی باشد ایزوله حساس به آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته می‌شود، بنابراین میزان مقاومت در ایزوله‌ها در مقایسه با مطالعه حاضر به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر می‌باشد. البته نتایج به دست آمده توسط سایر محققین نیز حساسیت بیشتر ایزوله‌های اشرشیا کلی به فسفومایسین را در مقایسه با سایر ایزوله‌های باکتریایی نشان داده است (۱۵) هم چنین در سال ۲۰۱۱ Shittu و همکاران و در همین سال Ching-Lan Lu و همکاران با مطالعه بر روی به ترتیب بر روی ۶۸ ایزوله (۵۷ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس حساس به متی‌سیلین و ۱۱ ایزوله استافیلوکوکوس ارئوس مقاوم به

### References:

- Xia J, Gao J, Kokudo N, Hasegawa K, Tang W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance and virulence., *Biosci Trends* 2013; 7(3):113-21.
- Shaffer RK. The challenge of antibiotic-resistant *Staphylococcus*: lessons from hospital nurseries in the mid-20th century. *Yale J Biol Med* 2013; 86(2):261-70.
- Barbosa MD, Yang G, Fang J, Kurilla MG, Pompliano DL. Development of a whole-cell assay for peptidoglycan biosynthesis inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4):943-6.
- Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial Peptidoglycan. *Glycobiology* 2001; 11(3): 25R-36R.
- El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. *Mol Microbiol* 2003; 47(1):1-12.
- Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974; 235: 364-86.
- Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR, Ko WC, Chuang YC. In vitro efficacy of fosfomycin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(4):944-50.
- HosseiniJazani N, Garebaghi N, Sabernia N. Epidemiology of vancomycin and oxacilin resistant *S.aureus* clinical isolates in Urmia. *Urmia Med J* 2013; 24 (9):665-72. (Persian)
- Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 12<sup>th</sup> ed. New York: Mosby company, St. Louis; 2007.
- Hiramatsua K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chem* 1997; 40: 135-6.
- HosseiniJazani N, hadizadeh O, Farzaneh H, Moloudizargari M. Synergistic antibacterial effects of  $\beta$ -Chloro-L-alanine and phosphomycin

- on urinary tract isolates of *E. coli*. *Biol J Micro* 2013; 1 (4):1-6. (persian)
12. Lu CL, Liu CY, Huang UT, Liao CH, Teng LJ, Turnidge JD, et al. Antimicrobial Susceptibilities of Commonly Encountered Bacterial Isolates to Fosfomycin Determined by Agar Dilution and Disk Diffusion Methods, *Antimicrobial Agen Chem* 2011;55(9): 4295–301.
13. Michalopoulos SA, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Inter J Infect Dis* 2011; 15(11): e732–e739.
14. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(3):574-8.
15. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(8):4511-5.
16. Shittu AO, Lin J. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. *BMC Infect Dis* 2006; 28(6):125-9.

## DETERMINATION OF THE EFFICACY OF PHOSPHOMYCIN ON CLINICAL ISOLATES OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Nima Hosseini Jazani<sup>1\*</sup>, Yaeghob Sharifi<sup>2</sup>, Hamed Farzaneh<sup>3</sup>, Minoo Zartoshti<sup>4</sup>

Received: 27 Aug, 2014; Accepted: 30 Oct, 2014

### Abstract

**Background & Aims:** *Staphylococcus aureus* is a Gram-positive coccus that can cause a range of infections. Methicillin resistance in these bacteria is often in companion with resistance to multiple antibiotics. High prevalence of these isolates can cause treatment failure. Phosphomycin is a Peptidoglycan biosynthesis inhibitor that is used in treating of infections caused by multi-drug resistant bacteria. The aim of this study was the investigation of the effect of phosphomycin on clinical isolates of methicillin-resistant *S. aureus*.

**Materials & Methods:** This study was conducted on 43 clinical isolates of methicillin-resistant *S. aureus* that were collected and identified using standard methods. Susceptibility of isolates to different antibiotics was tested by disk diffusion method. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of phosphomycin serial dilutions of antibiotic were prepared in broth medium in concentrations ranging between 0.25-128 mg/L after that isolates were inoculated to each tube. *S. aureus* ATCC 25923 was used as reference strain.

**Results:** Among the strains, 16.3% were sensitive to all investigated concentrations and 11.6% were resistant. The average amounts of minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations for the other isolates were  $57.16 \pm 51.05$  and  $74.70 \pm 49.72$   $\mu$ /ml, respectively. Regarding the standard definitions, a total of 44.2% of isolates were resistant and 55.8% were sensitive to phosphomycin.

**Conclusion:** Due to the higher resistance of isolates tested in this study, compared with others, it seems that there is a need for exact evaluation of susceptibility tests and being cautious in using of phosphomycin alone, as well as designing another studies in order to evaluate the use of the combination of phosphomycin with other antibiotics against methicillin-resistant *S. aureus*.

**Keywords:** *S. aureus*, Phosphomycin, Minimum inhibitory concentration, Minimum bactericidal concentration

**Address:** Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran, **Tel:** +989143464234

**Email:** n\_jazani@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(10): 880 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Associate Professor, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Medical Student, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> Microbiology Lab Technician, Department Of Microbiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran