

# اهمیت بالینی و ویژگی‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه (CA\_MRSA)

• سمیرا تاجیک

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم

پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

[samira.tajik12@gmail.com](mailto:samira.tajik12@gmail.com)

• دکتر شهین نجار پیرایه

دانشیار، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه

تربیت مدرس

## چکیده

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

عوامل زمینه‌ساز برای عفونت‌های HA\_MRSA عبارتند از: همودیالیز، عمل جراحی، اقامت در مراکز بهداشتی درمانی یا بستری شدن در بیمارستان ظرف یک سال گذشته، حضور کاتتر یا یک وسیله زیر پوستی 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 نکروز دهنده، سپسیس و خیم، ترومبوفیلیت سپتیک و ... ایجاد می‌کند. عفونت‌های تنفسی CA\_MRSA به دلیل وجود توکسین پنتون والتین (PVL) می‌تواند پنومونی نکروزان منجر به مرگ ایجاد کند. توکسین پنتون والتین توسط اکثریت CA\_MRSA ها تولید می‌شود در حالیکه

HA\_MRSA ها بندرت این توکسین را تولید می‌کنند. در این مقاله به بررسی CA\_MRSA ها و عوامل بیماری‌زایی، مقاومت دارویی و درمان آن‌ها می‌پردازیم. **کلید واژه‌ها:** استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، HA\_MRSA، CA\_MRSA، توکسین پنتون والتین

## مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس کوکسی گرم مثبت می‌باشد که در زیر میکروسکوپ ظاهری شبیه به خوشه انگور دارد و کلنی‌های نسبتاً درشت زرد رنگ در محیط کشت تولید می‌کند. استافیلوکوکوس اورئوس به طور معمول از پوست و بینی افراد سالم جدا می‌شود اما ممکن است به طور معمول از دیگر نواحی آناتومیک بدن مثل دهان و دستگاه گوارش نیز جدا شود. این باکتری یکی از عوامل عمده عفونت‌های بیمارستانی، عفونت پوست و بافت نرم، عفونت‌های داخل عروقی، پنومونی، آرتریت سپتیک، اندوکاردیت، استئومیلیت، عفونت جسم خارجی و سپسیس است (۱ و ۲). در دهه ۱۹۶۰ بلافاصله پس از معرفی متی‌سیلین، سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم نسبت به این دارو ظاهر شدند و استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) نام گرفتند این باکتری‌ها به تمام پنی‌سیلین‌های در دسترس و به دیگر آنتی‌بیوتیک‌های  $\beta$ -لاکتام مقاوم هستند (۳). قبل از اواسط ۱۹۹۰ سویه‌های MRSA محدود به مراکز بهداشتی - درمانی و بیمارستان‌ها بودند و



SCCmec I، SCCmec II یا SCCmec III را حمل می‌کنند. این کاست‌ها حاوی ژن *mecA* می‌باشد. آن‌ها اغلب به کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌های غیر  $\beta$ -لاکتام مقاوم هستند و بندرت ژن پنتون والتین *pvl* را حمل می‌کنند. در مقابل سویه‌های *CA\_MRSA* کاست‌های کروموزومی کوچکتر *SCCmec IV* و *SCCmec V* حمل می‌کنند (۵). این سویه‌ها مقاومت کمتری به کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌های غیر  $\beta$ -لاکتام دارند و اغلب ژن *pvl* را حمل می‌کنند.

۴- فاکتورهای خطر و گروه‌های در معرض خطر دو سویه *HA\_MRSA* و *CA\_MRSA* نیز متفاوت می‌باشد.

۱) CDC در سال ۲۰۱۰ عفونت‌های *CA\_MRSA* را این چنین تعریف کرده است:

عفونت *CA\_MRSA* به هر نوع عفونت *MRSA* تشخیص داده شده برای بیمارانی که ۴۸ ساعت از بستری شدن آن‌ها در بیمارستان نگذشته باشد و بیمار فاقد ریسک فاکتورهای *HA\_MRSA* باشد، اطلاق می‌شود. ریسک فاکتورهای *HA\_MRSA* عبارتند از: همودیالیز، عمل جراحی، اقامت در مراکز بهداشتی درمانی یا بستری شدن در بیمارستان ظرف یک سال گذشته، حضور کاتتر یا یک وسیله زیر پوستی، یا ایزوله کردن *MRSA* از بیمار در گذشته. به این ترتیب تمام عفونت‌های رخ داده توسط سویه‌های *MRSA* در میان بیماران سرپایی یا در بیماران بستری که کمتر از ۴۸ ساعت از زمان بستری شدن آن‌ها در بیمارستان نگذشته باشد، *CA\_MRSA* محسوب می‌شود (۶).

### عناصر *SCCmec* و *CA\_MRSA*

کاست‌های کروموزومی استافیلوکوکی *SCC*، قطعات نسبتاً بزرگ *DNA* هستند که در داخل ژن *orfX* کروموزوم استافیلوکوکوس اورئوس ایبتگره می‌شوند. *SCC*‌ها می‌توانند مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها یا عوامل ویروالانس را کد کنند. با توجه به اینکه تعدادی از *SCC*‌ها ژن *mecA* را بیان می‌کنند، بنابراین *SCC*‌ها می‌توانند به گروه‌های *SCCmec* و *non SCCmec* تقسیم شوند. تمام سویه‌های *MRSA* حاوی *SCCmec* هستند که کد

(*HA\_MRSA*) Healthcare-Associated نامیده می‌شدند، ولی بتدریج تعدادی از عفونت‌های *MRSA* در میان افرادی که تماسی با مراکز بهداشتی درمانی نداشتند نیز گزارش شد و این سویه‌های جدید *MRSA* را *Community Associated MRSA (CA\_MRSA)* نام گذاری کردند. سویه‌های *CA\_MRSA* به سرعت در میان جمعیت زیادی از مردم دنیا منتشر شد و بیمارانی که هیچ گونه تماسی با مراکز بهداشتی درمانی نداشتند را درگیر کرد.

### تعریف *CA\_MRSA*

واژه‌های *CA\_MRSA* و *HA\_MRSA* برای توجه به تفاوت‌های ژنوتیپی ایزوله‌های *MRSA* و همچنین تفاوت‌های اپیدمیولوژیکی و خصوصیات کلینیکی و عفونت‌هایی که ایجاد می‌کنند به کار برده می‌شوند.

### تفاوت‌های *CA\_MRSA* و *HA\_MRSA*

۱- عفونت‌های *HA\_MRSA* به طور معمول افرادی را که در مراکز بهداشتی-درمانی و بیمارستان به مدت طولانی بستری شده باشند، افراد دیالیزی، کسانی که اخیراً جراحی داشتند، افراد با سیستم ایمنی ضعیف شده، افراد مسن با یک یا چند بیماری زمینه‌ای و کسانی که کاتتر، وسایل زیر پوستی یا مفاصل مصنوعی دارند را درگیر می‌کند. اما سویه‌های *CA\_MRSA* کودکان و افراد مسن و به طور کلی کسانی که اخیراً تماسی با مراکز بهداشتی درمانی نداشتند را درگیر می‌کند.

۲- سویه‌های *HA\_MRSA* سبب پنومونی، باکتری می و عفونت‌های داخل عروقی، عفونت محل جراحی می‌شوند ولی سویه‌های *CA\_MRSA* اغلب مرتبط با عفونت پوست، بافت نرم، جوش و در مواردی با سندروم‌های شدید بالینی مانند پنومونی نکروزان و سپسیس وخیم ارتباط دارند (۴).

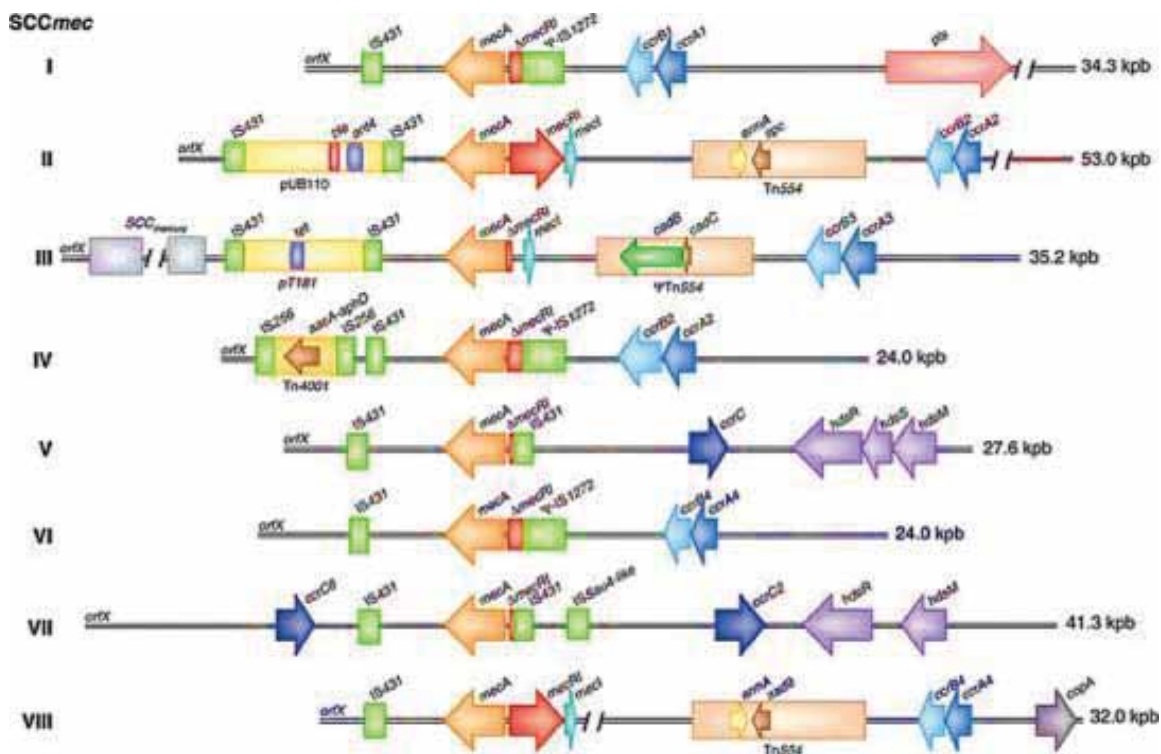
۳- از نظر خصوصیات ژنتیکی و حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی نیز این دو سویه با هم فرق دارند. سویه‌های *HA\_MRSA* کاست کروموزومی بزرگ

تا به امروز ۱۱ تایپ SCCmec تعریف شده است که می توانند به وسیله تایپ *ccr gene complex* که واسطه ورود و خروج از کاست SCCmec به داخل یا خارج از ژنوم باکتریایی است و نوع کلاس *mec complex* ای که حمل می کنند، از هم متمایز شوند. SCCmec I، SCCmec II و یا SCCmec III از نظر اندازه بزرگتر هستند و در سویه های HA\_MRSA حضور دارند.

SCCmec IV و SCCmec V از نظر اندازه کوچکتر هستند و در سویه های CA\_MRSA حضور دارند. SCCmec IV به شدت با سویه های ایجاد کننده عفونت MRSA در بیمارانی که هیچ فاکتور خطری برای HA\_MRSA ندارند، ارتباط دارد (۵).

کننده ژن *mecA* می باشند. استافیلوکوکوس اورئوس های مقاوم به متی سیلین یک PBP جدید به نام PBP2a تولید می کنند که افینیتی کم به متی سیلین یا دیگر آنتی بیوتیک های  $\beta$ -لاکتام دارد، در نتیجه سنتز پپتیدو گلیکان در دیواره سلولی باکتری ها، علی رغم حضور این دارو ها ادامه پیدا می کند (۵).

ژن *mecA* و المنت های تنظیمی، همگی با هم *mec complex* را تشکیل می دهند. *mec complex* انواع مختلفی دارد؛ سویه های با کلاس B *mec complex*، PBP2a را به طور عادی بیان می کنند. سویه های با کلاس *mec complex* A، PBP2a را فقط در اثر القا توسط  $\beta$ -لاکتام ها تولید می کنند. همچنین دو *mec complex* به نام کلاس C و کلاس D نیز شناسایی شدند که کلاس D فقط در گونه های کوآگولاز منفی استافیلوکوک یافت می شوند.



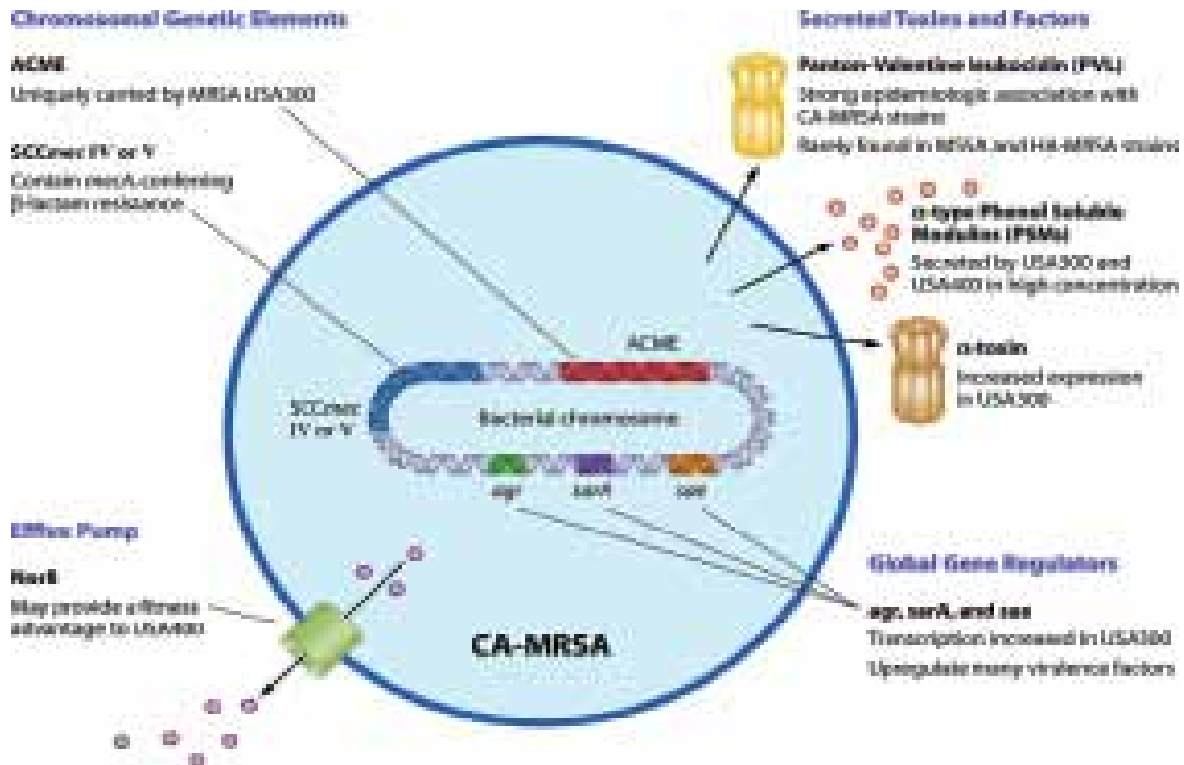
شکل ۱- انواع مختلف SCCmec هر کدام از تیپ های SCCmec دارای عناصر ژنتیکی متفاوت هستند. (اقتباس از فرانس ۵)



اپیدمیولوژیک در سویه های CA\_MRSA (به ویژه در USA300) شناسایی شدند، در اینجا بررسی می شود.

## فاکتورهای ویروانس در CA\_MRSA

فاکتورهای مهم ویروانس که در مطالعات تجربی و



شکل ۲- فاکتورهای ویروانس مهم در CA\_MRSA (اقتباس از رفرانس ۳۴)

دارد. بعد از اواسط دهه ۱۹۹۰ در تعداد زیادی از مطالعات اپیدمیولوژیکی مشاهده شد که حمل ژن های *pvl* ارتباط نزدیکی با عفونت به وسیله سویه های CA\_MRSA دارد. سویه های CA\_MRSA همگی دارای توکسین PVL هستند و هیچ کدام از توکسین های استافیلوکوکوس اورئوس ارتباط قوی با سویه های CA\_MRSA به اندازه PVL ندارند. همه ایزوله های PVL مثبت دارای تیپ های SCCmec IV و یا SCCmec V در مناطق مختلف جغرافیایی هستند.

ژن های *pvl* بطور معمول در میان تمام سویه های CA\_MRSA ایجاد کننده عفونت پوست و بافت نرم

۱- توکسین پنتون والتین ( $PVL^2$ ): PVL یک توکسین دو جزیی ایجاد کننده منفذ می باشد که توسط ژن های *lukS-PV* و *lukF-PV* و *lukS-PV* و *lukF-PV* Van de Velde به وسیله سال ۱۸۹۴ میلادی به وسیله Panton و همکاران در سال ۱۹۳۲ میلادی توسط Panton و همکاران ارائه شد (۷).

ژن های کد کننده PVL توسط باکتریوفاژ منتقل می شود. در گذشته قبل از ظهور سویه های CA\_MRSA یعنی اواسط دهه ۱۹۹۰، اعتقاد بر این بود که PVL در کمتر از ۵٪ از سویه های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس وجود

- 1- A strain of CA-MRSA
- 2- Pantone-Valentine leukocidin

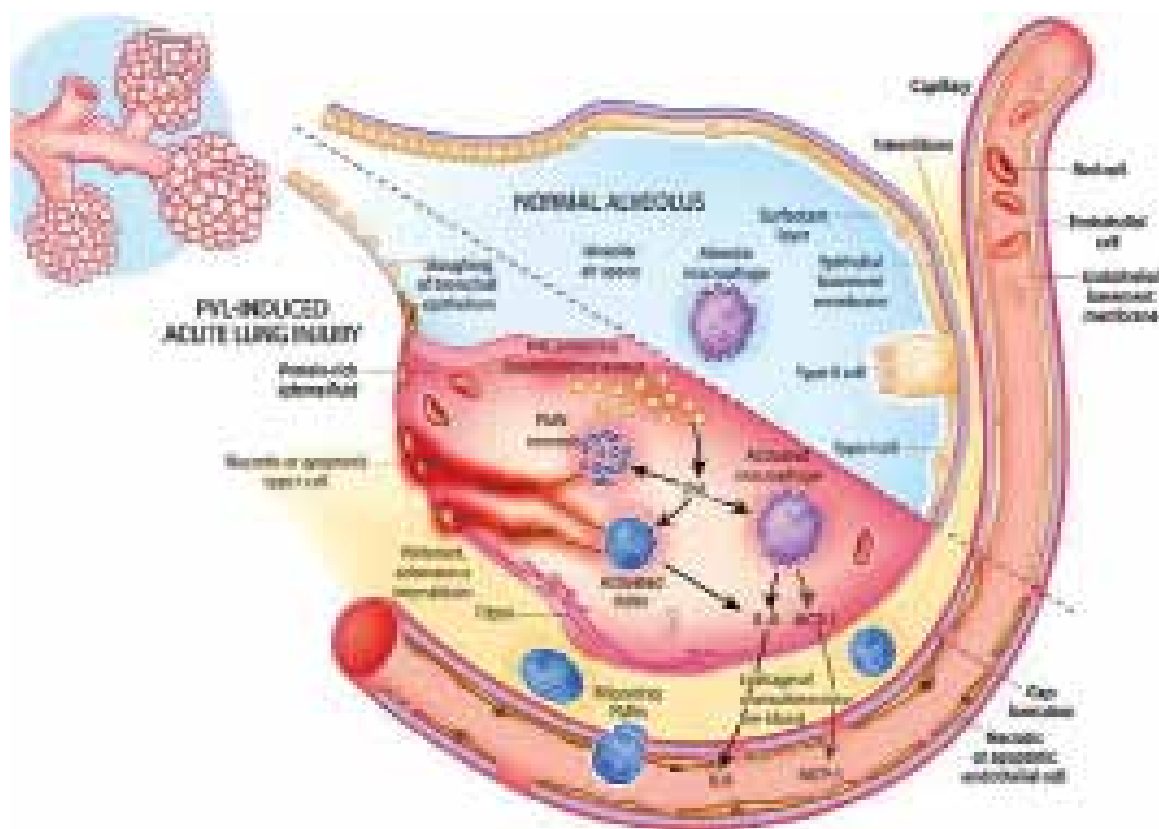
باعث آپوپتوزیس نوتروفیل ها می گردد این نوع مرگ نوتروفیل ها التهاب ایجاد نمی کند، اما اگر تعداد باکتری زیاد باشد تولید زیاد PVL سبب نکروز نوتروفیل ها شده و رهایی اکسیدانت ها و پروتئاز های نوتروفیل ها به سلول های آلوئول آسیب می زند. اگر فرد بیمار به طور هم زمان به آنفولانزا هم مبتلا شود پلی مورفونوکلتر ها و ماکروفازها فعال شده و واسطه های پیش التهابی از جمله IL-8 را آزاد می کنند، IL-8 سبب فرا خوانی تعداد زیادی پلی مورفونوکلترها به ریه شده و در ریه التهاب ایجاد می شود. آزاد شدن محتوای گرانولی نوتروفیل ها مانند پروتئاز ها و متابولیت های اکسیژن فعال سبب آسیب به سلول های آلوئولار ها می گردد که باعث هجوم مایعات و پروتئین ها از فضای داخل عروق به داخل فضای تنفسی می گردد. در نهایت ادم ریوی همراه با آسیب بافتی و نکروز هموراژیک شش ها سبب مرگ بیمار می شود (۱۰).

و بیماری های مهاجم مانند پنومونی نکروزان اکتسابی از جامعه، سپسیس شدید و بعضی از بیماری های کشنده دیده می شوند (۸).

در پنومونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس میزان مرگ و میر بیشتر است و افزایش رخداد سپسیس، هموپتیزیس و افیوژن پلورال به وسیله سویه های PVL مثبت به طور مستند ثبت شده است (۹).

### مکانیسم اثر PVL و آسیب ریه

با مطالعات صورت گرفته بر روی پنومونی نکروزان نقش روشنی برای PVL در پاتوژنز و مکانیسم آسیب و التهاب در ریه به دست آمده است. مشاهدات نشان داده اند زمانی که استافیلوکوکوس اورئوس در ریه PVL تولید می کند اگر تعداد باکتری محدود باشد مقدار PVL کمی تولید می شود و



شکل ۳- مکانیسم آسیب القا شده با PVL در ریه. (اقتباس از فرانس ۱۰)



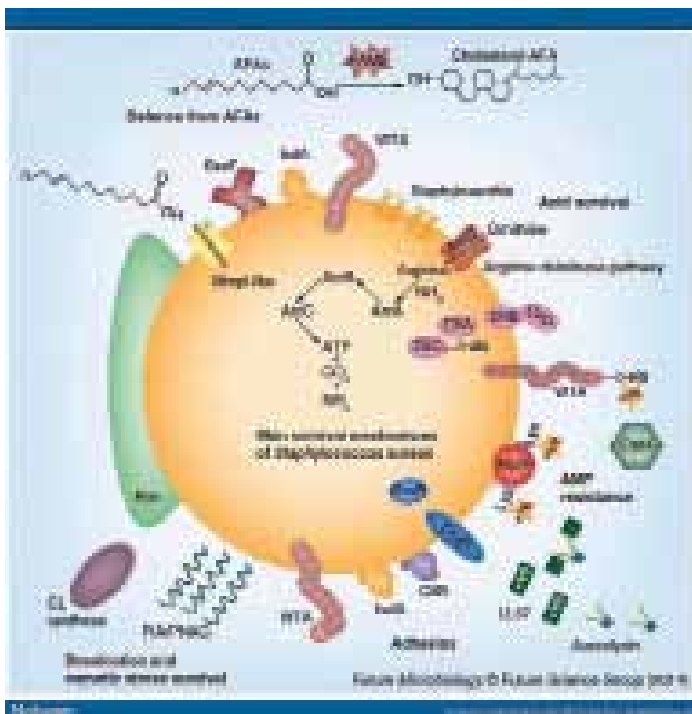
## ۲- Arginine catabolic mobile element (ACME)

Arginine catabolic mobile element (ACME) یک قطعه ژنومی با ۳۰/۹ kb است و در تعدادی از سویه های USA300 حضور دارد. این قطعه در داخل ژن *orfX*، در همان ناحیه ای که SCCmec اینتگره می شود، قرار می گیرد و به طور معمول در گونه های استافیلوکوکوس اورئوس کواگولاز منفی یافت می شود (۱۱). ACME توانایی بالایی به سویه های CA\_MRSA برای کلونیزه شدن در سطح پوست افراد سالم می دهد و در پاتوژنز آن نقش بازی می کند، بنابراین باکتری به راحتی در جامعه منتشر می شود.

سطح پوست دارای محیط اسیدی با pH پایین، همراه با عرق و مواد مغذی کمی می باشد (۱). علاوه بر این اپیدرم از نظر ایمنولوژیکی فعال است و به عنوان یک مانع توانمند به مقابله با عوامل بیماریزا می پردازد. لایه های پوستی همچنین دارای سلول های ایمنی هستند که پاسخ مداومی با تولید سایتوکاین ها، کموکاین ها و مواد مغذی دارند (۱۳). زمانی که بدن ما با عوامل بیماریزا مواجه می شود، در اثر تولید سایتوکاین ها، بافت آلوده ملتهب می شود و طی مجموعه ای از واکنش ها گروهی از ترکیبات که در مجموع پلی آمین ها نامیده می شوند، به نام های پیترا سین (Put)،

اسپر میدین (Spd)، اسپر مین (Spm) در بدن تولید می شوند. پلی آمین ها برای بهبود زخم بسیار مناسب هستند، چون ضد التهاب بوده و سبب تکثیر سلولی و بافت می شوند. پلی آمین ها در همه موجودات زنده وجود دارد، استافیلوکوکوس اورئوس به سرعت به وسیله غلظت فیزیولوژیکی اسپر مین کشته می شود (۱۴). تنها استثنا در حساسیت به پلی آمین ها در میان استافیلوکوکوس اورئوس ها، سویه های USA300 هست که ACME را بیان می کنند که استیل ترانسفراز (SpeG) می باشد و سبب مقاومت کافی در برابر پلی آمین ها می شود. بنابراین مقاومت به پلی آمین یک خصوصیت منحصر به فرد می باشد که در بعضی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس USA300 شناخته شده است.

ACME حاوی ژن ساختاری *arca* است که کد کننده آرژنین دامیناز می باشد و در استرپتوکوکوس پایورنز تکثیر مونسیت های خون محیطی را محدود می کند، سبب افزایش بقای باکتری در pH کم می شود، مانند pH ای که در پوست طبیعی و در قسمت داخلی سلول های فاگوسیت و در حفره آبه یافت می شود (۱۵). pH پوست انسان به علت اسید لاکتیک موجود در عرق کم است و این پیشنهاد می کند که آمونیاک تولید شده به وسیله سیستم ساختاری آرژنین دامیناز *ACME/arc* در تحمل اسید توسط باکتری هایی که در پوست ما کلونیزه شدند نقش داشته باشد (۱۵).



شکل ۴- ACME و دیگر فاکتورهای موثر در بقای استافیلوکوکوس اورئوس در سطح پوست (اقتباس از رفرانس ۱۶)

### Phenol soluble modulins (PSMs) - ۳

PSMs ها خانواده‌ای از پپتیدهای آمفی پاتیک کوچک با ساختار  $\alpha$ -هلیکس می باشند که دارای خاصیت سایتولیتیک و پیش التهابی می باشند. از دو زیر خانواده تشکیل شده اند، پپتیدهای PSM $\alpha$  که ۲۶-۲۰ آمینو اسید دارند و پپتیدهای PSM $\beta$  که ۴۴-۴۳ آمینو اسید دارند. اکثر PSM ها به وسیله ژنوم اصلی کد می شوند. تمام سویه های استافیلوکوکوس اورئوس دارای PSM $\alpha$  و دو لکوس با اپرون های کد کننده برای ژن های PSM $\alpha$  و PSM $\beta$  هستند (۱۷). علاوه بر این ژن *psm-mec* که بر روی کاست کروموزومی قرار گرفته، منحصر به سویه های HA\_MRSA SCCmec III، SCCmec II و SCCmec VIII می باشد (۱۸).

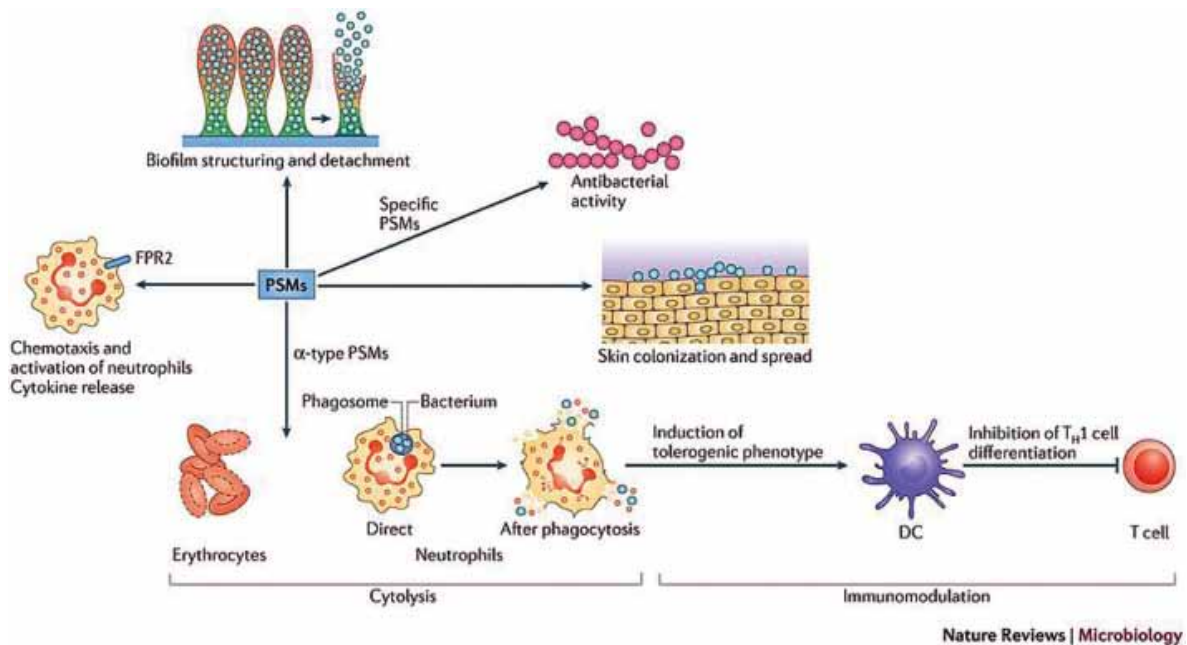
تولید PSM ها با گونه های استافیلوکوکی که عامل عفونت های مهاجم می باشند، ارتباط نزدیکی دارد (۲۰). در عفونت های CA\_MRSA میزان تولید PSMs ها در مقایسه با HA\_MRSA بیشتر می باشد. PSMs ها نقش

چندگانه در پاتوژن دارند:

(۱) پپتیدهای PSM گلبول های سفید و قرمز را کاملاً لیز می کند (۲۱).

(۲) PSMs دارای فعالیت پیش التهابی هستند و سبب القای تولید کموکاین، فعال کردن نوتروفیل های انسان و سبب بیان سایتوکاین می شوند (۲۱). این پاسخ با واسطه فعال کردن رسپتور فرمیل پپتید ۲ انسانی (FPR2) است (۲۲). پپتیدهای PSM $\alpha$  استافیلوکوکوس اورئوس توکسین هایی هستند که در لیز نوتروفیل ها بعد از فاگوسیتوز نقش دارند و این مکانیسم مهم، در پاتوژن سویه های بسیار مهاجم استافیلوکوکوس اورئوس می باشد.

(۳) فعالیت پروتولیتیکی پپتیدهای PSM $\alpha$ 1 و PSM $\alpha$ 2 نشان داده است که دارای فعالیت ضد میکروبی می باشند و با کلونیزاسیون پاتوژن ها در محل رقابت می کنند (۲۳).  
(۴) PSM ها به تشکیل ساختار بیوفیلم در طول عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس کمک می کنند (۲۴).



شکل ۵- نقش PSMs در لیز نوتروفیل ها و اریتروسیت ها و اثر بر پاسخ های ایمنی (اقتباس از فرانس ۲۵)



## فاکتور های خطر و گروه های در معرض خطر بالا برای حمل و عفونت CA\_MRSA

عفونت های CA\_MRSA در میان جمعیت های متنوعی گزارش می شود. گروه های در معرض خطر بالا برای کسب عفونت عبارتند از:

نوزادان، کودکان، ورزشکاران، افراد ساکن یک خانه که در تماس با بیمار مبتلا به عفونت پوست و بافت نرم MRSA می باشند، بیماران بخش اورژانس، جوامع فقیر شهری، زندانیان (۲۶)، بیماران سیستمیک فیبروزیس (۲۷)، پرسنل نظامی (۲۸)، مردان هم جنس باز، بیماران HIV (۲۹)، دامپزشکان، دامداران و صاحبان حیوانات خانگی و کسانی که فاقد فاکتور های خطر برای در تماس قرار گرفتن با مراکز بهداشتی درمانی هستند.

به علاوه شواهدی مبنی بر انتقال باکتری در میان کودکان در مهد کودک ها در میان استفاده کنندگان از مواد مخدر تزریقی و استنشاقی، در افرادی که تماس جنسی با فرد مبتلا به عفونت پوست و بافت نرم دارند وجود دارد. مصرف آنتی بیوتیک نیز ارتباط با کلونیزاسیون و عفونت MRSA دارد. کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک، مستعد ابتلا به عفونت استافیلوکوکوس اورئوس و گسترش آن می باشند.

## فاکتور های مهم در اکتساب CA\_MRSA

سن، نژاد، بیماری های همراه، محل عفونت، آنتی بیوتیک مصرفی، طول مدت علائم، عادات حمام کردن، تعداد افراد ساکن یک خانه، مصرف مواد مخدر، سابقه بی خانمانی، استفاده از حمام عمومی آبگرم، استخر و سالن ورزشی

## تظاهرات بالینی CA\_MRSA

### عفونت پوست و بافت نرم SSTIs

عفونت پوست و بافت نرم چرکی به وسیله سویه های CA\_MRSA یکی از معمول ترین و شایع ترین تظاهرات بالینی CA\_MRSA می باشد (۳۰). عفونت پوست و بافت نرم ناشی از CA\_MRSA معمولاً به شکل آبسه می باشد که ممکن است ظاهری شبیه به گزش عنکبوت داشته و از مواد چرکی پر شده باشد (۳۱). در میان بزرگسالان مشاهده آبسه ها با اریتمای اطراف آن و حضور یک اسکار سیاه در

مرکز آن دارای ارزش بالایی برای گزارش به عنوان عفونت MRSA دارد. آبسه ها ممکن است در مکان های مختلف بدن نظیر سینه، مبهل، گردن و دست ها پس از یک آسیب و خراش تشکیل شوند.

عفونت پوست و بافت نرم ممکن است اشکال ظاهری متفاوتی داشته باشد و ممکن است در شکل فولیکولیت، پارونیشیا، فرونکول، عقربک، سلولیت با درناژ یا لنفادنیت باشد (۳۲). به جز بیماری های با ظاهر مشخص که در بالا گفته شد عفونت پوست و بافت نرم ناشی از MRSA را نمی شود از عفونت پوست و بافت نرم ناشی از عوامل دیگر نظیر MSSA و دیگر زمینه های بالینی تشخیص داد.

آلودگی به HIV و تعدادی عوامل دیگر مثل محیط آلوده زندان در عود عفونت پوست و بافت نرم با فاصله چندین ماه بعد اهمیت دارد. اینکه چرا عود عفونت پوست و بافت نرم MRSA انقدر زیاد گزارش می شود هنوز مشخص نیست. به نظر می رسد ایمنی بعد از عفونت پوست و بافت نرم MRSA اولیه، در بیمارانی که عود بیماری مشاهده می شود وجود ندارد. مکانیسم اینکه چگونه عود بیماری رخ می دهد هنوز ناشناخته است، احتمالاً دلایل آن شامل عفونت مجدد از افراد حامل CA\_MRSA بدون علامت، عفونت مجدد از طریق آلودگی با MRSA های محیطی، اکتساب MRSA جدید از طریق تماس با انسان یا حیوان آلوده می باشد.

## عفونت های مهاجم و پنومونی نکروزان

گزارشاتی از بیماری های مهاجم CA\_MRSA در افراد کاملاً سالم از نواحی مختلف وجود دارد. این بیماری ها و سندروم های مهاجم و جدید با CA\_MRSA احتمالاً ناشی از زمینه ژنتیکی اولیه ایزوله ها، یعنی حضور ژن های ویروالانس مختلف در MSSA و یا اکتساب ژن های ویروالانس جدید می باشد.

فاسیت نکروز دهنده، پنومونی نکروز دهنده، سپسیس وخیم، ترومبوفیلیت سپتیک ایجاد شده به وسیله استافیلوکوکوس اورئوس، قبل از ظهور CA\_MRSA به ندرت از میان افراد سالم گزارش می شد (۳۲). پنومونی نکروز دهنده CA\_MRSA یک سندرومی با علائم هموپتیزیس، لکوپنی، تب بالا، ضایعات ریوی حفره دار در رادیوگرافی

است که اغلب اوقات نیاز به تهویه مکانیکی دارد. پنومونی نکروزان اغلب به سرعت پیش رونده و کشنده است و بیشتر در کودکان کم سن و افراد مسن رخ می دهد. موارد پنومونی نکروزان MRSA اغلب اوقات با سابقه عفونت تنفسی ویروسی به خصوص آنفولانزا ارتباط داده می شود (۳۳). عفونت های وخیم CA\_MRSA مرگ و میر بالایی دارد حتی زمانی که رژیم های درمانی مناسبی استفاده شود.

### درمان آنتی بیوتیکی

با توجه به تفاوت های ژنوتیپی که در مورد ایزوله های CA\_MRSA و HA\_MRSA توضیح داده شد، ایزوله های CA-MRSA در درجه اول مقاومت به آنتی بیوتیک های  $\beta$  لاکتام مانند پنی سیلین، سفالوسپورین، کرباپنم ها و ماکرولید ها دارند. ایزوله های CA\_MRSA معمولاً حساسیت به عوامل آنتی بیوتیکی بیشتری نسبت به ایزوله های HA\_MRSA دارند. در حقیقت حساسیت به بیشتر از ۲ آنتی بیوتیک غیر  $\beta$ -لاکتام به عنوان یک معیار برای تعریف و شناسایی CA\_MRSA استفاده می شود. درمان انتخابی توسط پزشک با توجه به تست های حساسیت آنتی بیوتیکی، وخامت وضعیت بیمار، وضعیت آلرژی بیمار، هزینه، سن و میزان تحمل بیمار مشخص می شود.

### TMP-SMX, clindamycin, Vancomycin

تری متو پریم سولفامتوکسازول آنتی بیوتیک اولیه مناسب برای عفونت های CA\_MRSA می باشد. بیشتر سویه ها حساس به این آنتی بیوتیک هستند. تری متو پریم سولفامتوکسازول آنتی بیوتیک دارای سولفانامید می باشد و نباید در کودکان با تاریخچه واکنش های آلرژیک در اثر استفاده قبلی از سولفانامید مصرف شود. کلیندامایسین آنتی بیوتیک دیگری است که به عنوان یک گزینه درمانی مناسب در درمان اولیه توصیه می شود. اکثر ایزوله های CA\_MRSA به کلیندامایسین حساس هستند، اگر چه مقاومت القایی در زمان استفاده از کلیندامایسین باید تست شود. مقاومت ممکن است با استفاده از کلیندامایسین به سرعت پیشرفت کند. آزمایشگاه های میکروبیولوژی می توانند از متد Disk Diffusion (D Zone test) برای تست

القای مقاومت ماکرولید- لینکوزامید- استرپتوگرامین B (MLS<sub>B</sub>) استفاده کند. کلیندامایسین گزینه درمانی مناسب در نوزادان با سنین کمتر از ۲ ماه با عفونت CA\_MRSA می باشد. تری متو پریم سولفامتوکسازول یا کلیندامایسین به عنوان درمان انتخابی برای عفونت پوست و بافت نرم یا پنومونی استفاده می شود. ونکومایسین معمولاً به عنوان داروی انتخابی برای عفونت های وخیم CA\_MRSA مانند اندوکاردیت، باکتری می، مننژیت، عفونت پوست و بافت نرم وخیم و استئومیلیت استفاده می شود.

تیکوپلانیلین از آنتی بیوتیک های گلیکوپپتیدی می باشند که برای درمان عفونت های MRSA استفاده می شود. تیکوپلانیلین از نظر ساختاری هم نوع با ونکومایسین می باشد که طیف فعالیت مشابه اما نیمه عمر متفاوت دارد. چون جذب خوراکی ونکومایسین و تیکوپلانیلین خیلی کم است این عوامل باید به صورت داخل وریدی برای کنترل عفونت های سیستمیک تجویز شوند.

### Doxycycline, minocycline, linezolid, rifampin and mupirocin

داکسی سایکلین و مینو سایکلین در تعداد کمی از عفونت های پوست و بافت نرم CA\_MRSA در بزرگسالان، موثر گزارش شدند. هر دوی این عوامل از اعضای کلاس تتراسایکلین هستند و نباید در کودکان با سنین کمتر از ۹ سال استفاده شود. لینوزولید (Zyvox) آنتی بیوتیک منحصر به فرد از اعضای کلاس آگزازولیدون ها می باشد. لینوزولید فعالیت مناسبی را علیه MRSA در شرایط آزمایشگاهی فراهم می کند، اگر چه مقاومت نسبت به آن هم گزارش شده است. لینوزولید و داپتومایسین علیه هر دو CA\_MRSA و HA\_MRA موثر هستند. لینوزولید نباید به طور اولیه برای درمان عفونت های خفیف CA\_MRSA مورد استفاده قرار بگیرد، چون که گران است و عوارض جانبی شامل ترومبوسیتوپنی و نوروپاتی محیطی دارد. لینوزولید ممکن است در عفونت های وخیم استفاده شود و اثری معادل ونکومایسین در عفونت های وخیم MRSA دارد. ریفامپین دارای اثر مهم علیه CA\_MRSA در شرایط آزمایشگاهی می باشد. گزارشاتی مبنی بر تجویز ریفامپین همراه



با سایر آنتی بیوتیک ها مانند تری متو پریم سولفامتوکسازول، کلیندامایسین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین می باشد. ریفامپین نباید به صورت تک دارویی استفاده شود چون ممکن است مقاومت به سرعت پیشرفت کند. موپروسین یک آنتی میکروبیال موضعی است که اغلب برای پاکسازی MRSA در بینی و برای درمان موضعی زرد زخم استفاده می شود. عملکرد آن به وسیله اتصال به ایزولوسیل trNA سنتتاز و در نتیجه مهار سنتز پروتئین می باشد. مراکز کمی به طور روتین ایزوله های MRSA را برای حساسیت به موپروسین تست می کنند اما شواهدی وجود دارد که نشان دهنده این است که زمانی که موپروسین در رژیم های درمانی عفونت های MRSA استفاده شود مقاومت علیه آن به سرعت پدید می آید (۳۴).

### پیشگیری از عفونت های CA\_MRSA

پس از ورزش های گروهی، باشگاه، سالن بدنسازی و سونا و استخر، دوش باید گرفته شود. زخم های پوستی را باید تمیز و ضد عفونی کرد و با باند و یا چسب زخم سطح آن را پوشاند. وسایل شخصی مانند ریش تراش، حوله، بطری های آب، لباس ها، برس، صابون به اشتراک گذاشته نشود. بهداشت دست ها حفظ شود و مرتب با آب و صابون و الکل شست و شو انجام شود. اگر اعضای خانواده ای به طور مکرر آلوده و یا تکرار عفونت در همان شخص دیده شود، به دکتر مراجعه شود و درمان آنتی بیوتیکی مناسب تجویز شود. وسایل ورزشی را پس از استفاده تمیز کنید.

### اپیدمیولوژی CA\_MRSA

در مطالعه ای که در تهران در سال ۲۰۱۴ صورت گرفت از ۲۶۸ ایزوله ای که CA\_MRSA بودند بیشترین میزان مقاومت مربوط به اریترومایسین، سپروفلوکساسین، توبرامایسین، تتراسایکلین، کلیندامایسین، آمیکاسین، کانامایسین، کوتریموکسازول، ریفامپین، جنتامایسین، مینوسایکلین و کمترین میزان مقاومت مربوط به فوزیدیک اسید، نیتروفوراتئوئین و کلرامفنیکل بود. تمام ایزوله ها

حساسیت ۱۰۰ درصدی نسبت به ونکومایسین، لینوزولید، کوئینوپریستین- دالفوپریستین داشتند. ۵۳ ایزوله دارای SCCmecIV و همگی حاوی ژن pvl بودند. ۵۰ درصد نمونه های حاوی PVL از محل زخم جدا شده بودند (۲). در مطالعه ای هم که در اراک در سال ۲۰۱۴ به عمل آمده از ۱۵۴ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بینی، ۷ ایزوله به عنوان CA\_MRSA شناسایی شد. این ایزوله ها کمترین میزان حساسیت به اریترومایسین، تتراسایکلین، کلیندامایسین و حساسیت ۱۰۰ درصدی به جنتامایسین، آمیکاسین، نیتلمیسین و کوتریموکسازول نشان دادند. در این مطالعه فقط ۱ ایزوله دارای ژن pvl، و از ۷ ایزوله CA\_MRSA، ۶ ایزوله دارای SCCmecIV و ۱ ایزوله SCCmec V بود (۳۶).

- در یک مطالعه که در بیمارستان لقمان تهران در سال ۲۰۱۱ انجام شد از ۶۷ ایزوله MRSA جدا شده از بینی ۴۵ درصد مقاومت به کلیندامایسین و ۵۴ درصد به تیگسیلین نشان دادند و تنها ۲٫۷ درصد از MRSAها را CA\_MRSA تشکیل می دادند (۳۷). در عراق در سال ۲۰۱۳ نشان دادند از ۱۰۵ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس که از بیمارستان های مختلف جمع آوری شده بود، ۱۸ ایزوله CA\_MRSA بود که ۷۲/۲ درصد مقاوم به سفوتاکسیم، ۱۰۰ درصد مقاوم به اریترومایسین و تمام ایزوله ها حساس به کلرامفنیکل و کلیندامایسین بودند. همه ایزوله ها دارای ژن pvl و از ۱۸ ایزوله، ۱۷ ایزوله دارای SCCmecIV و فقط ۱ ایزوله SCCmec V بود.

- در سال ۲۰۱۴ در پاکستان از ۱۹۸ نمونه ای که از بیمارستان جمع آوری شده بود، ۴۰ ایزوله CA\_MRSA بود که بیشترین تعداد ایزوله های CA\_MRSA جدا شده از آبه ها، زخم ها و فرونگول بود (۳۹). در هند در سال ۲۰۱۲ از ۱۱۹ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس که از بیماران سرپایی فراهم شده بود ۶۷/۴ درصد ایزوله ها MRSA بودند. در میان ایزوله های CA-MRSA بیشترین حساسیت در مقابل داکسی سایکلین، کلرامفنیکل و ریفامپین و کمترین حساسیت در مقابل سپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، اریترومایسین و جنتامایسین مشاهده شد (۴۰).



بیوتیک های ونکومایسین، تیکوپلانیل، کلرامفنیکل، لینوزولید و داپتومایسین ۱۰۰ درصد حساس بودند. از نظر تیپ بندی SCCmec IV، ۱۵ ایزوله دارای SCCmec IV و ۶ ایزوله SCCmec V و ژن pvl در ۱۰ ایزوله مشاهده شد که از این تعداد، ۶ ایزوله دارای SCCmec IV و ۳ ایزوله دارای SCCmec V بودند (۴۲).  
در سال ۲۰۱۴ از ۱۳۱ ایزوله MRSA که از بینی و گلو افراد سالم در شهر مکزیک جدا شده بود. ۲۱/۴ درصد از ایزوله ها CA-MRSA بود. از بین آن ها ۵۰/۴ درصد دارای SCCmec IV، ۲۱/۴ درصد SCCmec IVa و ۲/۳ درصد SCCmec V بودند (۴۳).

در عربستان سعودی هم در سال ۲۰۱۰ مشاهده گردید از ۱۳۵ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جمع آوری شده، ۱۲۷ ایزوله MRSA بود. ۱۸ ایزوله دارای SCCmec IV و ژن pvl بودند که همگی این ۱۸ ایزوله از عفونت پوست و بافت نرم جمع آوری شده بودند (۴۱). از ۲۰۲ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس که از بیمارستان های چین در سال ۲۰۱۳ جمع آوری شده بود، ۲۲ ایزوله CA-MRSA بود که ۹۰ درصد مقاوم به اریترومایسین، ۸۱ درصد مقاوم به لووفلوکسازین و تتراسایکلین بودند. کمترین مقاومت نسبت به کلیندامایسین، ریفاپین، جنتامایسین، تری متو پریم سولفامتوکسازول گزارش شد و تمام ایزوله ها نسبت به آنتی

## References

- 1- Steele RW. *Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease: CRC Press; 2013.*
- 2- Cunha BA. *Infectious diseases in critical care medicine: CRC Press; 2013.*
- 3- Wunderink RG. *How Important is Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus as a Cause of Community-Acquired Pneumonia and What is Best Antimicrobial Therapy? Infectious disease clinics of North America. 2013;27(1):177-88.*
- 4- Lee. BY, Singh. A, David. MZ, Bartsch. SM, Slayton. RB, Huang. SS, et al. *The economic burden of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). Clin Microbiol Infect 2012;19:528-36.*
- 5- Malachowa N, DeLeo FR. *Mobile genetic elements of Staphylococcus aureus. Cell Mol Life Sci. 2010;67:3057-71.*
- 6- CDC. *Diagnosis and testing of MRSA infections 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/mrsa/diagnosis/indexhtml> Accessed August 11, 2011.*
- 7- Lo W-T, Wang C-C. *Panton-Valentine Leukocidin in the Pathogenesis of Community-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infection. Pediatrics & Neonatology. 2011;52(2):59-65.*
- 8- Shrestha B. *Review on Panton Valentine Leukocidin Toxin Carriage among Staphylococcus aureus. Journal of Nepal Health Research Council. 2014.*
- 9- Hota B, Lyles R, Rim J, Popovich KJ, Rice T, Aroutcheva A, et al. *Predictors of clinical virulence in community-onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: the importance of USA300 and pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2011;53(8):757-65.*
- 10- Diep BA, Chan L, Tattavin P, Kajikawa O, Martin TR, Basuino L, et al. *Polymorphonuclear leukocytes mediate Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(12):5587-92.*
- 11- Shore AC, Rossney AS, Brennan OM, Kinnevey PM, Humphreys H, Sullivan DJ, et al. *Characterization of a novel arginine catabolic mobile element (ACME) and staphylococcal chromosomal cassette mec composite island with significant homology to Staphylococcus epidermidis ACME type II in methicillin-resistant Staphylococcus aureus genotype ST22-MRSA-IV. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011.*
- 12- Di Meglio P, Perera, G.K., and Nestle, F.O. *The multitasking organ: recent insights into skin immune function. immunity. 2011;35:857-69.*
- 13- Miller LS, and Cho, J.S. *Immunity against Staphylococcus aureus cutaneous infections. Nat. Rev. immunology. 2011;11:505-18.*
- 14- Joshi GS, Spontak, J.S., Klapper, D.G., and Richardson, A.R. *Arginine catabolic mobile element encoded speG*



- abrogates the unique hypersensitivity of *Staphylococcus aureus* to exogenous polyamines. *MolMicrobiol.* 2011;82:9-20.
- 15- Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet.* 2006;367(9512):731-9.
- 16- Coates R, Moran J, Horsburgh MJ. *Staphylococci: colonizers and pathogens of human skin.* *Future microbiology.* 2014;9(1):75-91.
- 17- Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach T-HL, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nature medicine.* 2007;13(12):1510-4.
- 18- Chatterjee SS, Chen, L., Joo, H.S., Cheung, G.Y., Kreiswirth, B.N., Otto, M. Distribution and regulation of the mobile genetic element-encoded phenol-soluble modulin PSM-mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE* 6. 2011:e28781.
- 19- Cheung GY, Wang R, Khan BA, Sturdevant DE, Otto M. Role of the accessory gene regulator agr in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Infection and immunity.* 2011;79(5):1927-35.
- 20- Rautenberg M, Joo, H.S., Otto, M., Peschel, A. Neutrophil responses to staphylococcal pathogens and commensals via the formyl peptide receptor 2 relates to phenol-soluble modulin release and virulence. *Faseb J* 25. 2011:1254-63.
- 21- Cheung GY, Rigby, K., Wang, R., Queck, S.Y., Braughton, K.R., Whitney, A.R., Teintze, M. D, F.R., Otto, M. *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *PLoS Pathog* 6. 2010:e1001133.
- 22- Kretschmer D, Gleske, A.K., Rautenberg, M., Wang, R., Koberle, M., Bohn, E., Schoneberg T, Rabiet, M.J., Boulay, F., Klebanoff, S.J., van Kessel, K.A., van Strijp, J.A. O, M., Peschel, A. Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe* 7. 2010: 463-73.
- 23- Joo HS, Cheung, G.Y., Otto, M. Antimicrobial activity of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is caused by phenol-soluble modulin derivatives. *J Biol Chem* 286. 2011:8933-40.
- 24- Periasamy S, Joo, H.S., Duong, A.C., Bach, T.H., Tan, V.Y., Chatterjee, S.S., Cheung, G.Y. O, M. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109. 2012:1281-6.
- 25- Peschel A, Otto M. Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nature Reviews Microbiology.* 2013;11(10):667-73.
- 26- Scheurich D, Woeltje K. Skin and soft tissue infections due to CA-MRSA. *Mo Med.* 2009;106(4):274-6.
- 27- Goss. C MM. *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 10 2011:298-306.
- 28- Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, Daum RS, Dryden M, Huang Y-C, et al. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *International journal of antimicrobial agents.* 2012;39(3):193-200.
- 29- Popovich. K WR, Aroutcheva. A, Rice. T, Hota. B. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: Intersecting Epidemics. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:979-87.
- 30- Dan Scheurich MKW, MD, PhD. *Skin and Soft Tissue Infections Due to CA-MRSA.* *missouri medicine journal.* 2009;106:4.
- 31- Veni Emilda J, Baliga S, Shenoy M, Bhat G. community acquired methicillin resistant staphylococcus aureus. *Int J Cur Res Rev.* 2014;6(09).
- 32- Chen J, Luo Y, Zhang S, Liang Z, Wang Y, Zhang Y, et al. Community-acquired necrotizing pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Pantón-Valentine leukocidin in a Chinese teenager: case report and literature review. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014;26:17-21.
- 33- Brundage JF, and G. D. Shanks. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:346-7.
- 34- David M, Z. Daum, R,S. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clinical Microbiology review.* 2010;23:616-87.
- 35- Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. *Journal of medical microbiology.* 2014;63(Pt 6):796-804.



- 36- Japoni-Nejad A, Rezazadeh M, Kazemian H, Fardmousavi N, van Belkum A, Ghaznavi-Rad E. Molecular characterization of the first community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Central Iran. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(11):e949-e54.
- 37- Shokoohi S, Abbasi F, Sazgar S, Hajikhani B, Kashi M, Sabeti S, et al. OL-010 Prevalence and risk assessment of CA-MRSA nasal colonization in patients of Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15:S18.
- 38- al-kadmy ims. a genetic study to differential Ha/Ca MRSA isolated from clinical cases in iraq hospitals.
- 39- Ahmad MK, Asrar A. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pyogenic community and hospital acquired skin and soft tissues infections. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014;64(8):892-5.
- 40- Alvarez-Uria G, Reddy R. Prevalence and antibiotic susceptibility of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural area of India: is MRSA replacing methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community? *ISRN dermatology*. 2012;2012.
- 41- Moussa I, Hesan A. Rapid detection of community acquired-methicillin resistance *Staphylococcus aureus* recovered from King Saudi Arabia. *African Journal of Microbiology Research*. 2010;4(24):2804-10.
- 42- Sun DD, Ma XX, Hu J, Tian Y, Pang L, Shang H, et al. Epidemiological and molecular characterization of community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* strains prevailing in Shenyang, Northeastern China. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6):682-90.
- 43- Hamdan-Partida A, Sainz-Espuñes T, Bustos-Martínez J. Isolation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy carriers in a Mexican community. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;18:22-6.

