مجله علوم پزشکی مدرس
دوره ۱۲، شماره ۱: از ۱۷-۲٤
بهار ۱۳۸۸

بررسی شیوع ژن‌های *van A, B, C, D, E* در انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین (VRE) جدا شده از فلور مدفوع بیماران بستری در تهران

امید تیمورنژاد[۱]، اشرف محبتی‌مبارز*[۲]، رضا حسینی‌دوست[۳]، سمیه یسلیانی[۱]، بابک مهاجرایروانی[٤]، مهرداد حسیبی[٥]

۱- کارشناس ارشد، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس،تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس،تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران
۴- کارشناس ارشد، بخش عفونی، بیمارستان امیراعلم، تهران، ایران
۵- پزشک عمومی، بخش عفونی، بیمارستان امیراعلم، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۸۸/۰۱/۱۸ پذیرش مقاله: ۸۸/۰۳/۲۰

چکیده

هدف: عفونت‌های ناشی از انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین در تمامی دنیا در حال افزایش است. مقاومت این باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی در ارتباط با ژن‌های *van A, B, C, D, E* است که باعث کاهش تأثیر این آنتی‌بیوتیک‌ها در دیواره این باکتری‌ها می‌شود. منشا این ژن‌ها تاکنون شناخته نشده است؛ اما مطالعات در سال‌های اخیر مقاومت انتروکوکوس‌ها را ناشی از انتقال ژن *van B* از طریق باکتری‌های فلور روده‌ای گزارش نموده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی شیوع ژن‌های *van A, B, C, D, E* در انتروکوکوس‌های جدا شده از مدفوع بیماران بستری در بیمارستان امیراعلم بوده است.

مواد و روش‌ها: برای تعیین شیوع انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین در مدفوع بیماران بستری در بیمارستان امیراعلم، ٤۲۲ انتروکوکسی از مدفوع این بیماران جداسازی شدند، مقاومت این باکتری‌ها با روش دیسک دیفوزیون نسبت به ونکومایسین تعیین، MIC باکتری‌های مقاوم به ونکومایسین نیز با روش رقت در آگار و حضور ژن‌های *van A, B, C, D, E* با PCR بررسی شد.

نتایج: در این مطالعه ٦۰ درصد از انتروکوکسی‌ها دارای ژن *van A* و ٤۰ درصد دارای ژن *van B* و ۲۰ درصد هر دو ژن *van A* و *van B* را دارا بودند. در هیچ‌کدام از انتروکوکسی‌ها ژن *van C, D, E* مشاهده نشد. MIC انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین در این بررسی بین ۵۱۲-۱۰۲٤ میکروگرم در میلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بیشتر انتروکوکسی‌های مقاوم به گلیکوپپتیدهای جدا شده از مدفوع حاوی ژن *van A* و *van B* هستند. این احتمال وجود دارد که عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس‌های مقاوم به ونکومایسین در کشور ما در حال افزایش باشد.

کلیدواژگان: انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین، ژن‌های *van A, B, C, D, E*، فلور مدفوع

۱- مقدمه

انتروکوکوس‌ها (*Enterococcus*) در روده بزرگ بیش از ۹۰ درصد افراد سالم کلونیزه شده و به میزان 10^7 cfu در هر گرم در مدفوع یافت می‌شوند در دو دهه اخیر این باکتری‌ها مقام سوم را بعد از اشرشیاکلی (*Escherichia coli*) و

***نشانی مکاتبه:** تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه باکتری‌شناسی، صندوق پستی: ۱۱۱-۱٤۱۱۵
Email: mmmobarez@modares.ac.ir

استافیلوکوکوس (*Staphylococcus*) در ایجاد عفونت بیمارستانی کسب کرده‌اند. مخزن انتروکوکوس‌ها روده بزرگ است و اکثر عفونت‌های انتروکوکوسی منشا داخلی دارند. انتشار این ارگانیسم از یک بیمار به بیمار دیگر از طریق دست‌های آلوده پرسنل صورت می‌گیرد که به‌مدت ۳۰ دقیقه در دست افراد، زنده باقی می‌مانند. ریشه‌کنی حتی یک انتروکوکوسی مقاوم به ونکومایسین (Vancomycin-resistant Enterococci: VRE) از یک بیمارستان دشوار است [۱]. این باکتری علاوه بر حضور در روده انسان، در روده سایر پستانداران و حتی برخی پرندگان نیز حضور دارد [۲] و از آن به‌عنوان مهم‌ترین شاخص آلودگی آب یا فاضلاب بعد از اشرشیاکلی نام برده می‌شود [۳].

کلونیزاسیون انتروکوکسی‌ها در دستگاه گوارش بیماران بستری دارای لوسمی (Leucemia)، تومورهای سخت، لنفوم (Lymphoma)، بیماران بستری در بخش انکولوژی، کارکنان پزشکی و افراد غیربستری می‌تواند زمینه‌ساز عفونت‌های بعدی باشد [٤]. این میکروارگانیسم‌ها قادرند برای چند روز تا چند هفته در سطوح خشک باقی بمانند، در این صورت سطوح به‌عنوان مخزن آلودگی محسوب می‌شوند و می‌توانند دست‌ها و لباس‌ها را آلوده نمایند [٥].

VREها می‌توانند برای مدت طولانی در دستگاه گوارش کلونیزه شوند، چرا که ماده ضدمیکروبی مؤثری برای ریشه‌کنی این میکروارگانیسم از دستگاه گوارش موجود نیست. اگرچه کلرامفنیکل (Chloramphenicol) و داکسی‌سیکلین (Doxycycline) همراه با نووبیوسین (Novobiocin) مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی این مواد ضدمیکروبی قادر به حذف این میکروارگانیسم‌ها در حاملین نیستند [٦].

انتروکوکوس‌ها دومین عامل باکتریمی (Bacteremia) بعد از زخم‌های لگنی، آبسه‌ها و عفونت‌های داخل شکمی هستند و حضور اجسام خارجی نظیر سوندهای ادراری و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، فاکتورهای تأثیرگذار بر عفونت‌های داخل شکمی انتروکوکوسی هستند [۷، ۸].

براساس مطالعات اپیدمیولوژی جنس انتروکوکوس فکالیس (*E. faecalis*) مسئول اکثر عفونت‌های انتروکوکسی است ولی مقاومت به ونکومایسین بیشتر در انتروکوکس فاسیوم (*E. faecium*) است که ۱۰ درصد عفونت‌ها را سبب می‌شود [۹]. کسب مقاومت در سطوح بالا به آمینوگلیکوزیدها، پنی‌سیلین (Penicillin) و ونکومایسین باعث ایجاد مشکلاتی در درمان عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس‌ها به‌خصوص انتروکوکوس فاسیوم شده است [۱۰].

ژن‌های دخیل در ایجاد مقاومت به ونکومایسین، ژن‌های موسوم به *van* هستند که با ایجاد تغییرات مختلف در دیواره سلولی انتروکوکوس‌ها سبب مقاومت می‌شوند، مهم‌ترین ژن *van A* است که با بیشترین شیوع سبب مقاومت سطح بالا به ونکومایسین و تیکوپلانین (Teicoplanin) می‌شود، ژن *van B* با شیوع کمتر باعث مقاومت به ونکومایسین می‌شود و مقاومتی را در برابر تیکوپلانین ایجاد نمی‌کند. هر دو ژن مذکور روی پلاسمیدهای قابل انتقالی قرار دارند که در شرایط مساعد، توانایی جابه‌جایی در بین سویه‌های مختلف انتروکوکوس و حتی باکتری‌های دیگر را دارند. ژن *van C* نیز روی کروموزوم قرار دارد و باعث مقاومت سطح پایین به ونکومایسین می‌شود و شیوع پایین‌تری نسبت به دو ژن دیگر دارد [۱۱، ۱۲] و ژن‌های *van D, E* نیز مقاومت‌های سطح پایینی نسبت به ونکومایسین ایجاد می‌کنند و بسیار نادر هستند [٤].

در مطالعه حاضر شیوع انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین و ژن‌های مسبب آن در فلور مدفوع بیماران بستری در بیمارستان که به علتی غیر از عفونت انتروکوکوسی بستری شده بودند، بررسی شد.

۲- مواد و روش‌ها

این مطالعه روی ٤۲۲ انتروکوکسی جدا شده از فلور مدفوع بیماران بستری در بخش‌های مختلف که بیش از سه روز به عللی غیر از عفونت انتروکوکسی در بیمارستان‌های امیراعلم بستری شده بودند، انجام گرفت. برای جداسازی انتروکوکوس‌ها از مدفوع، چند گرم مدفوع داخل محیط آزید دکستروز براث (Azide dexterous broth) قرار داده شد و

بعد از ۲٤ ساعت انکوباسیون، در محیط‌های آگار عمومی کشت مجدد انجام شد. برای تأیید سویه‌های انتروکوکوس جدا شده از مدفوع بیماران از محیط بایل اسکولین آگار (Bile esculine agar) و محیط نمک ٦/٥ درصد استفاده شد. برای تعیین گونه انتروکوکوس‌ها از توانایی گونه‌های مختلف در مصرف آرابینوز و سوربیتول در محیط نیمه جامد OF و همچنین تولید رنگدانه (Pigment) در محیط BHI آگار (Brain Heart Infusion agar) استفاده شد.

۲-۱- آزمون‌های حساسیتی آنتی‌بیوتیکی

در ابتدا با روش انتشار در دیسک، مقاومت انتروکوکسی‌ها نسبت به ونکومایسین بررسی شد؛ دیسک‌های ۳۰ میکروگرمی ونکومایسین از شرکت (Mast, UK) تهیه شده بود. تمامی انتروکوکوسی‌ها با هاله مساوی یا کمتر از ١٤ میلی‌متر در مرحله اول مقاوم تشخیص داده شدند و برای تعیین مقاومت سطح بالا، آزمایش رقت‌سازی در مولر هینتون آگار (Mueller Hinton agar) انجام شد.

کلیه انتروکوکسی‌های که دارای حداقل غلظت مهارکننده (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) بیشتر یا مساوی ١٦ میکروگرم در میلی‌لیتر نسبت به ونکومایسین بودند، مقاومت سطح بالا در نظر گرفته شدند.

در انتروکوکسی‌های دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین، مقاومت به تیکوپلانین نیز با روش انتشار در دیسک با دیسک‌های ۳۰ میکروگرمی تیکوپلانین نیز ارزیابی شد.

۲-۲- شناسایی ژن *van*

در این بررسی بعد از استخراج DNA انتروکوکوس‌ها با استفاده از کیت استخراج DNA Tm (CinnaGen) روی DNA استخراج شده آزمایش PCR برای ژن‌های *van A, B, C, D, E* انجام گرفت. در این تحقیق از پنج جفت آغازگر (Primer) استفاده شد که همراه با هم در یک واکنش PCR به‌کار برده شدند (Multiplex PCR) [۱۳].

سپس محصول PCR در ژل آگارز ۱ درصد با الکتروفورز ارزیابی شد.

جدول ۱ آغازگرهای استفاده شده در این مطالعه

van A, B, C, D, E	اندازه محصول PCR	مرجع
van A F*: 5'-AATACTGTTTGGGGGTTGCTC-3'	۷۳٤ جفت‌باز	۱۳
van A R**: 5'-CTTTTTCCGGCTCGACTTCCT-3'	۷۳٤ جفت‌باز	۱۳
van B F: 5′-GCGGGGAGGATGGTGCGA-3′	٤۲۰ جفت‌باز	۱۳
van B R: 5′-GGAAGATACCGTGGCTCAAAC-3′	٤۲۰ جفت‌باز	۱۳
van C F: 5′-GAAAGACAACAGGAAGACCGC-3′	۷۷٥ جفت‌باز	۱۳
van C R: 5′-ATCGCATCACAAGCACCAATC-3′	۷۷٥ جفت‌باز	۱۳
van D F: 5′-TTTGTAAAGCCTGCCCGTTC-3′	۳۲۷ جفت‌باز	۱۳
van D R: 5′-CCAAGTAYCCGGTAAATCTTC-3′	۳۲۷ جفت‌باز	۱۳
van E F: 5′-AAATAATGCTCCATCAATTTGCTGA-3′	۲٤٦ جفت‌باز	۱۳
van E R: 5′-ATAGTCGAAAAAGCCATCCACAAG-3′	۲٤٦ جفت‌باز	۱۳

* F: جلویی ** R: برگشتی

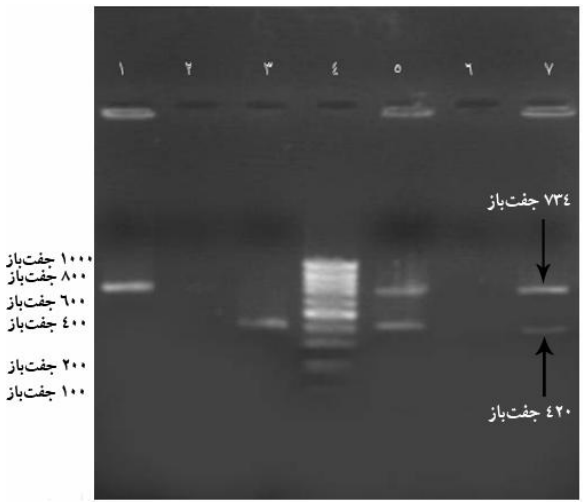
۳- نتایج

در بین ٤۲۲ انتروکوکوس جدا شده از مدفوع بیماران بستری در بیمارستان (٤۰ درصد) ١٦۹ انتروکوکوس با روش انتشار دیسک به ونکومایسین، مقاوم تشخیص داده شدند. کلیه انتروکوکوس‌ها با هاله مساوی یا کمتر از ١٤ میلی‌متر مقاوم در نظر گرفته شدند که از این تعداد، ۱۳۸ عدد انتروکوکوس فکالیس (۸۲ درصد)، ۲۲ عدد انتروکوکوس فاسیوم (۱۳ درصد)، ٤ عدد انتروکوکوس گالیناروم (*E. gallinarum*) (۲ درصد) و ٥ عدد انتروکوکوس کاسلی‌فلاووس (*E. casseliflavus*) (۳ درصد) بودند. در بین این انتروکوکوس‌های مقاوم با دیسک، انتروکوکوس‌های دارای مقاومت سطح بالا با روش رقت در آگار تعیین شدند که از ١٦۹ انتروکوکوس جدا شده در مرحله اولیه تنها ۱۰ عدد (٥/۹ درصد) انتروکوکوسی دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین بودند، تمامی این انتروکوکسی‌های دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین، انتروکوکوس فاسیوم و دارای MIC ٥۱۲- ۱۰۲٤ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند.

از ۱۰ انتروکوکوس دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین، ٦ انتروکوکوس (٦۰ درصد) دارای MIC ٥۱۲-۱۰۲٤ میکروگرم در میلی‌لیتر یا بالاتر و هر شش‌تای آن‌ها به تیکوپلانین مقاوم بودند

و ۱ انتروکوکوس مقاوم (۱ درصد) دارای مقاومت متوسط به تیکوپلانین بود.

در PCR انتروکوکوس‌های با مقاومت سطح بالا به ونکومایسین، ٦ انتروکوکوس (٦٠ درصد) دارای ژن *van A* و ٤ انتروکوکوس (٤٠ درصد) دارای ژن *van B* و ۲ انتروکوکوس (۲۰ درصد) نیز به‌طور همزمان هر دو ژن را دارا بودند. هیچ‌کدام از انتروکوکوس‌ها ژن *vanC, D, E, F* را نداشتند (شکل ۱).



شکل ۱ PCR انتروکوکسی‌های دارای مقاومت سطح بالای جدا شده از مدفوع بیماران بستری در بیمارستان امیراعلم؛ **چاهک ۱:** انتروکوکوس فکالیس ATCC 51299 دارای ژن *van A* با محصول ۷۳٤ جفت‌بازی، **چاهک ۳:** انتروکوکوس فاسیوم ATCC 51599 با محصول ٤۲۰ جفت‌بازی، دارای ژن *van B*، **چاهک ٥ و ۷:** انتروکوکوس فاسیوم دارای هر دو ژن *van A, B* با MIC بالاتر از ۱۰۲٤ میکروگرم در میلی‌لیتر، **چاهک ٤:** نشانگر ۱۰۰ جفت‌بازی

٤- بحث

انتروکوکوسی‌ها در روده بزرگ بیش از ۹۰ درصد افراد سالم کلونیزه شده و به میزان 10^7 cfu در هر گرم در مدفوع یافت می‌شوند. شیوع انتروکوکوس فکالیس بیشتر از فاسیوم است. سایر گونه‌های انتروکوکوس به‌ندرت از مدفوع جدا می‌شوند. انتروکوکس فکالیس از حدود ۹۰ درصد نمونه‌های بالینی جدا می‌شود ولی در سال‌های اخیر شیوع انتروکوکوس فاسیوم نیز افزایش یافته است، چرا که انتروکوکوس فاسیوم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت بیشتری نشان می‌دهد [٤].

در این بررسی نیز مشاهده شد که تمامی انتروکوکوسی‌های دارای مقاومت سطح بالا نسبت به ونکومایسین جدا شده از مدفوع بیماران، انتروکوکوس فاسیوم بودند.

انتروکوکوس‌های جدا شده از بیماران در اکثر موارد همراه با باکتری‌های بیماری‌زای دیگر هستند. شایع‌ترین مکان جداسازی انتروکوکوس‌ها دستگاه ادراری است. ولی انتروکوکوس‌ها می‌توانند باعث عفونت‌های جدی از جمله التهاب کیسه صفرا و مجاری صفراوی، پریتونیت (Peritonitis)، سپتی‌سمی (Septicemia)، اندوکاردیت (Endocarditis)، مننژیت (Meningitis) و عفونت زخم شوند. در دو دهه اخیر انتروکوکوس‌ها در ایجاد عفونت بیمارستانی مقام سوم را کسب کرده‌اند و پس از اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس (*S. aureus*) قرار گرفته‌اند. انتروکوکوسی‌ها مسئول ۱۰-۱۲ درصد تمام عفونت‌های بیمارستانی، ۱۰-۱۲ درصد عفونت‌های دستگاه ادراری ایجاد شده در بیمارستان و ٥-۱۰ درصد عفونت خون در بیمارستان‌ها

هستند. مخزن انتروکوکوس‌ها روده بزرگ و اکثر عفونت‌های انتروکوکوسی منشا داخلی دارند [٤].

انتشار این ارگانیسم از یک بیمار به بیمار دیگر از طریق دست‌های آلوده پرسنل صورت می‌گیرد. انتروکوکسی‌های حساس و مقاوم به ونکومایسین برای مدت ۳۰ دقیقه در دست افراد، زنده باقی می‌مانند. شستشو با آب صابون قادر به از بین بردن آن‌ها نیست. این باکتری‌ها به کلروهگزیدین (Chlorhexidine) آب‌دار نیز مقاومند و تنها الکل و کلروهگزیدین الکلی می‌توانند انتروکوکسی‌ها را از بین ببرند. یکی از شایع‌ترین راه‌های انتقال انتروکوکوس‌ها از طریق دست‌های پرسنل بیمارستان است [٤].

مواردی همچون اقامت طولانی در بیمارستان، استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌هایی چون نسل سوم سفالوسپورین‌ها (Cephalosporins) و ونکومایسین، استفاده از اووپارسین (Avoparcin) در غذای حیوانات، پیوند اعضا، مصرف مترونیدازول (Metronidazole)، اعمال جراحی، دیابت، لوسمی‌ها، ضعف سیستم ایمنی به هر دلیل و نارسایی کلیه به‌عنوان عوامل مستعدکننده در کلونیزاسیون یا عفونت بیماران با این میکروارگانیسم‌ها مطرح هستند [١٤].

زمانی‌که دو یا چند نمونه مثبت در بخشی از بیمارستان یافت می‌شود باید از هر بیمار در بدو ورود و یک هفته بعد ۲ نمونه سوآپ رکتال یا نمونه مدفوع گرفته شود و از نظر وجود VRE بررسی شوند، زیرا با پیدایش یک VRE^+ در یک بیمارستان ریشه‌کنی آن دشوار است. بنابراین در بیمارستان‌هایی که این میکروارگانیسم‌ها جدا شده‌اند، کشت مدفوع یا سوآپ رکتال باید هفته‌ای یک‌بار و با فواصل منظم انجام شود. البته نمونه‌گیری به روش سوآپ رکتال بیشتر توصیه می‌شود، زیرا احتمال به‌دست آوردن نمونه بیشتر است [٤].

در این مطالعه از ٤٢٢ انتروکوکوس جدا شده از مدفوع بیماران بستری ۱۰ مورد (۲/٤ درصد) و از ١٦٩ انتروکوکوس مقاوم نیز ۱۰ مورد (۵/۹ درصد) دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین بودند. تمامی این انتروکوکوس‌های مقاوم دارای ژن *van A*، *van B* یا هر دو ژن بودند که نشان‌دهنده حضور VRE در این بیمارستان است.

این سویه‌های مقاوم جدا شده از مدفوع، توانایی ایجاد بیماری‌های خطرناکی در بیماران را دارند که با ونکومایسین قابل ریشه‌کنی نیست و از آن‌جا که از نمونه‌های مدفوع بیماران جدا شده‌اند، بنابراین احتمال این‌که به بیماران دیگر نیز از طریق دست و یا سطوح آلوده منتقل شوند، وجود دارد.

در مطالعه‌ای که در هلند در سال ۲۰۰۰ صورت گرفت مدفوع ۱۱۱۲ بیمار بستری در بیمارستان‌های شهر رتردام از نظر حضور VRE ارزیابی شد که ۱۵ مورد (۱/٤ درصد) دارای انتروکوکوس با مقاومت سطح بالا به ونکومایسین در مدفوع بودند [١٥].

در مطالعه دیگری در ۲۰۰٦ در آمریکا از ۲۱۱۵ نمونه مدفوع، ۹۹ بیمار (٤/۷ درصد) دارای انتروکوکوس با مقاومت سطح بالا نسبت به ونکومایسین بودند [١٦].

در این مطالعه ۲/٤ درصد از کل انتروکوکوس‌های جدا شده از مدفوع بیماران و ۵/۹ درصد VREها دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین بودند. از آن‌جا که این انتروکوکوس‌ها دارای MIC بین ۵۱۲-۱۰۲٤ بودند و همگی انتروکوکوس فاسیوم بودند، بنابراین بایستی درباره اهمیت این سویه‌های مقاوم در مدفوع بیماران و حضورشان در سایر مراکز درمانی نیز مطالعاتی صورت پذیرد.

انتروکوکوس فاسیوم به‌صورت ذاتی مقاومت بالایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهد و توانایی کسب ژن‌های مقاومت از طریق پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها (Transposons) را نیز دارد؛ به‌طوری‌که امروزه مشاهده شده است، مقاومت آنتی‌بیوتیکی گلیکوپپتیدی (ونکومایسین و تیکوپلانین) در بین انتروکوکوس‌ها به‌خصوص فاسیوم رو به افزایش است [٤]. افزایش دوران بستری در بیمارستان با باکتریمی انتروکوکوسی مقاوم به ونکومایسین مرتبط بوده و منجر به مرگ و میر بالای ۳۰ درصد در بیماران می‌شود [١٧].

ژنوتیپ *van A* و *van B* اکتسابی و قابل انتقال به

انتروکوکوس‌های دیگر و حتی در محیط آزمایشگاهی (In vitro) قابل انتقال به استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) است، بنابراین درمان این بیماران و جلوگیری از آلودگی دیگران بسیار مهم است [۱۸].

مقاومت به گلیکوپپتیدها در بین انتروکوکوس‌ها با پنج فنوتیپ *van A, B, C, D, E* گزارش شده است که البته اطلاعات کمی راجع به مکانیسم مقاومت *van D* و *van E* وجود دارد. بیشترین مقاومت‌های گزارش شده مربوط به فنوتیپ‌های *van A* و *van B* است. انتروکوکوس‌های مقاوم دارای *van A* اغلب فاسیوم و فکالیس هستند و گزارش‌هایی از حضور ژن *van A* در گالیناروم و کاسلی‌فلاوس نیز وجود دارد [۱۹].

van A توسط ترانسپوزون ۱۵٤٦ که در کروموزوم یا پلاسمید الحاق شده است، کد می‌شود. *van B* نیز شبیه *van A* در یک پلاسمید کونژوگه واقع شده و قابل انتقال به سایر میکروارگانیسم‌ها است، اما با توجه به شباهت‌های ژنتیکی، *van A* و *van B* دارای الگوی مقاومت متفاوت نسبت گلیکوپپتیدها هستند [۱۹].

در این مطالعه از ۱۰ انتروکوکوس دارای مقاومت سطح بالا به ونکومایسین، ٦ انتروکوکوس (٦۰ درصد) دارای *van A* و ٤ انتروکوکوس (٤۰ درصد) دارای *van B* بودند. در مطالعات مختلف اپیدمیولوژی در نقاط مختلف دنیا و روی انتروکوکوس‌های مختلف نیز میزان ژن *van A* نسبت به *van B* بیشتر است. در این مطالعه ژن‌های *van C, D, E* در انتروکوکوس‌های با مقاومت سطح بالا نسبت به ونکومایسین کشف نشد. یکی از دلایل احتمالی، حضور این سه ژن در مقاومت‌های سطح پایین نسبت به ونکومایسین است و گزارش‌های ضد و نقیضی در ارتباط با حضور این ژن‌ها در مقاومت‌های بالاتر نیز وجود دارد. اما در تحقیق حاضر در غربالگری اولیه انتروکوکسی‌های با مقاومت سطح بالا، هیچ‌کدام از ژن‌های *van C, D, E* گزارش نشدند.

۵- تشکر و قدردانی

از دانشگاه تربیت مدرس به‌علت حمایت مالی این پروژه تشکر می‌نماییم.

٦- منابع

[1] Vershinin AE, Kolodzhieva VV, Ermolenko EI, Grabovskaia KB, Klimovich BV, Suvorov AN, Bondarenko VM. Genetic identification as method of detection of pathogenic and symbiotic strains of enterococci. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2008; (5):83-7.

[2] Kawalec M, Pietras Z, Daniłowicz E, Jakubczak A, Gniadkowski M, Hryniewicz W, Willems RJ. Clonal structure of Enterococcus faecalis isolated from Polish hospitals: characterization of epidemic clones. J Clin Microbiol 2007; 45(1): 147–53.

[3] Bonilla TD, Nowosielski K, Cuvelier M, Hartz A, Green M, Esiobu N, McCorquodale DS, Fleisher JM, Rogerson A. Prevalence and distribution of fecal indicator organisms in South Florida beach sand and preliminary assessment of health effects associated with beach sand exposure. J Marpolbul 2007; 54(9): 1472-82.

[4] Gikas A, Christidou A, Scoulica E, Nikolaidis P, Skoutelis A, Levidiotou S, Kartali S, Maltezos E, Metalidis S, Kioumis J, Haliotis G, Dima S, Roumbelaki M, Papageorgiou N,

Kritsotakis EI, Tselentis Y. Epidemiology and molecular analysis of intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci in Greek hospitals. J Clin Microbiol 2005; 43(11): 5796-9.

[5] Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev 2000; 13(4): 513-22.

[6] von Gottberg A, van Nierop W, Dusé A, Kassel M, McCarthy K, Brink A, Meyers M, Smego R, Koornhof H. Epidemiology of glycopeptide-resistant enterococci colonizing high-risk patients in hospitals in Johannesburg, Republic of South Africa. J Clin Microbiol 2000; 38(20): 905–9.

[7] Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. Microbiology 2009; 155(Pt 6): 1749-57.

[8] Lee JH, Yoon JH, Kim BH, Chung GE, Myung SJ, Kim W, Kim YJ, Kim EC, Lee HS. Enterococcus: not an innocent bystander in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28(1): 21-6.

[9] Tendolkar PM, Baghdayan AS, Shankar N. Pathogenic enterococci: new developments in the 21st century. Cell Mol Life Sci 2003; 60(12): 2622-36.

[10] Moaddab SR, Rafi A. Prevalence of vancomycin and high level amino-glycoside resistant enterococci among high-risk patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34(4): 849-54.

[11] Appleman MD, Citron DM, Kwok R. Evaluation of the Velogene genomic assay for detection of vanA and vanB genes in vancomycin-resistant Entero-coccus species. J Clin Microbiol 2004; 42(4): 1751–2.

[12] Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. New Engl J Med 2000; 342(10): 710-21.

[13] Khan SA, Nawaz MS, Khan AA, Hopper SL, Jones RA, Cerniglia CE. Molecular characterization of multidrug-resistant Entero-coccus spp. from poultry and dairy farms: detection of virulence and vancomycin resistance gene markers by PCR. Mol Cell Probes 2005; 19(1): 27-34.

[14] Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Germanson TP, Gold HS, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. A hospital epidemic of vancomycin-resistant Enterococcus: risk factors and control. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22(3): 140-7.

[15] van den Braak N, Ott A, van Belkum A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Voss A, Weersink AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Buiting AG, Verbrugh HA, Endtz HP. Prevalence and determinants of fecal colonization with vancomycin-resistant Enterococcus in hospitalized patients in the Netherlands. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(8): 520-4.

[16] Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant Enterococcus among patients with cancer. Am J Infect Control 2006; 34(8): 534-6.

[17] Togneri A, Lopardo H, Corso A. Bacteremia caused by Enterococcus gallinarum with a high

gallinarum. J Anti-microbChemother 2003; 52(5): 772-5.

[19] Hassan L, Getachew YM, Zunita Z, Kamaruddin MI. Distribution of Van genes of vancomycin-resistant Enterococcus isolated from Broilers in Peninsular Malaysia. Proceedings, The 15th Congress of FAVA, FAVA -OIE Joint Symposium on Emerging Disease, 2008.

level of glycopeptide resistance: 1st documented cases in Argentina. Rev Argent Microbiol 2003; 35(2): 96-9.

[18] Foglia G, Del Grosso M, Vignaroli C, Bagnarelli P, Varaldo PE, Pantosti A, Biavasco F. Molecular analysis of Tn1546-like elements mediating high-level vancomycin resistance in Enterococcus