

مروری بر تأثیر آنتی‌بیوتیک موپیروسین در درمان عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس: مکانیسم اثر ضد میکروبی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اپیدمیولوژی آن

اصغر شریفی، مبینا معین‌دوست*، راضیه دهبانی پور

گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۳/۰۴/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: موپیروسین (MUP)، یک داروی طبیعی مشتق از اسیدکروتونیک می‌باشد که اولین بار به فولر و همکاران از سودوموناس فلئورسینس (*Pseudomonas fluorescens*) استخراج شد. این آنتی‌بیوتیک دارای ساختار شیمیایی و مکانیسم اثر متفاوتی است و ترکیبی از سودومونیک اسید A-D می‌باشد. مکانیسم اثر آن به این صورت است که سنتز پروتئین‌ها را از طریق اتصال به ایزولوسیل tRNA سنتتاز باکتریایی مهار می‌کند. این آنتی‌بیوتیک اغلب موارد برای درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم ناشی از ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* (*Staphylococcus aureus*) استفاده می‌شود، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی تأثیر آنتی‌بیوتیک موپیروسین در درمان عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس: مکانیسم اثر ضد میکروبی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اپیدمیولوژی آن بود.

روش بررسی: این یک مطالعه مروری می‌باشد که در سال ۱۴۰۳ انجام شد. با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی معتبری که به زبان انگلیسی و فارس بودند، مقالاتی که مکانیسم اثر موپیروسین بر روی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) و هم افزایی اثر این آنتی‌بیوتیک با سایر ترکیبات و همچنین اپیدمیولوژی آن را مورد مطالعه قرار داده بودند، بررسی شدند.

یافته‌ها: موپیروسین برای مهار کلونیزاسیون و پیشگیری از عفونت‌های استافیلوکوک در محیط‌های مختلف مانند جراحی استفاده شده است که نتایج این مطالعه مروری نشان داد افزایش استفاده از موپیروسین با ظهور مقاومت به این آنتی‌بیوتیک به ویژه در میان جدایه‌های MRSA در بسیاری از نقاط جهان همراه است.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که ظهور مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها روز به روز در حال افزایش است، بنابراین آزمایش‌های تشخیصی، شناسایی ناقلان، دستورالعمل‌های ملی و سازمانی برای کنترل عفونت و همچنین اقدامات نظارتی و آموزش می‌تواند در کاهش مقاومت به موپیروسین در ایزوله‌های MRSA تأثیرگذار باشد.

واژه‌های کلیدی: موپیروسین، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، مقاومت، درمان بالینی

*نویسنده مسئول: مبینا معین‌دوست، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، گروه میکروب شناسی

Email: mo.moeindoost@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

علی‌رغم کاربرد برنامه‌های نظارتی در مراقبت‌های بهداشتی استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) یکی از عوامل اصلی در ایجاد عفونت‌های اکتسابی از جامعه و مراکز بهداشتی در سراسر دنیا می‌باشد. این باکتری بخش‌های مختلفی از بدن انسان از جمله واژن، پوست و مجرای معده‌ای - روده‌ای را کلونیزه می‌کند (۱).

پس از کشف پنی سیلین به عنوان درمان بیماری‌های عفونی در اوایل دهه ۱۹۴۰، مقاومت در برابر بتالاکتام‌ها در استافیلوکوکوس اورئوس شروع شد (۲). از زمان ظهور سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA^(۱))، این سویه‌ها به یک عامل اتیولوژیک برای طیف وسیعی از عفونت‌ها تبدیل شده است، به طوری که در سطح بین‌المللی به عنوان یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه شناخته می‌شود (۳). MRSA سبب ایجاد یک سری عفونت‌ها در بافت‌های نرم و پوست مانند؛ اندوکاردیت، باکتری، پنومونی، استئومیلیت، سندرم شوک سمی و سپتی سمی می‌شود (۴). پس از شناسایی اولین MRSA در سال ۱۹۶۰ مشخص شد که این پاتوژن به دلیل وجود ژن *mecA* (کد کننده پروتئین متصل شونده به پنی سیلین (*PBP2a*)) تمایل کمتری به حلقه بتالاکتام در این آنتی‌بیوتیک‌ها دارد و این مسئله منجر به مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌شود (۵).

در مطالعه ساترلند و همکاران،

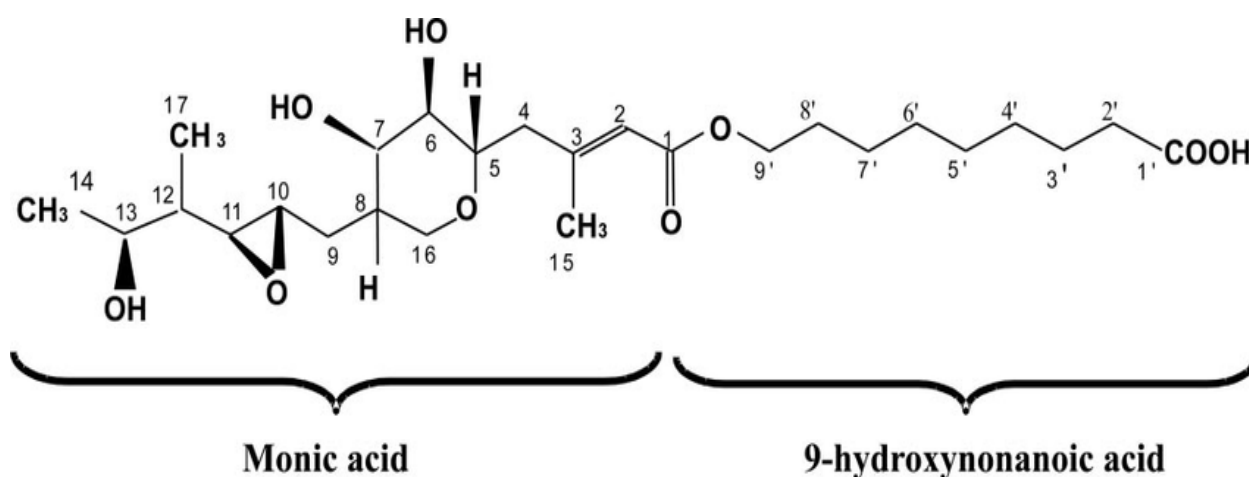
موپیروسین (MUP^(۲)) را به عنوان تنها آنتی‌بیوتیک مورد تأیید برای جلوگیری از کلونیزاسیون MRSA و استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی‌سیلین (MSSA^(۳)) هم در بیماران و هم در پرسنل مراقبت‌های بهداشتی معرفی کردند (۶). اسید سودومونیک یک داروی مشتق از اسید کروتونیک است، که ابتدا از سودوموناس فلورسنس در سال ۱۹۷۱ استخراج شد. موپیروسین یک متابولیت ثانویه است که در فاز ساکن باکتری تولید می‌شود و از طریق اتصال به ایزولوسیل - tRNA سنتتاز (IRS^(۴)) باکتریایی سنتز پروتئین را مهار می‌کند (۷). این دارو به صورت پماد در ایالات متحده برای درمان بیماری‌هایی از جمله زرد زخم و عفونت زخم ثانویه ناشی از بهداشتی استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) و نیز در ریشه کنی ناقلین مورد تأیید قرار گرفته است (۸). با این حال استفاده طولانی مدت از موپیروسین به دلیل ایجاد مقاومت در بین جدایه‌های بهداشتی استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) باعث نگرانی شده است.^۱

موپیروسین دارای ساختار شیمیایی منحصر به فردی می‌باشد. این آنتی‌بیوتیک حاوی یک زنجیره جانبی اسید چرب کوتاه (۹- هیدروکسی نونانوئیک اسید) است که به وسیله یک پیوند استری غیر اشباع

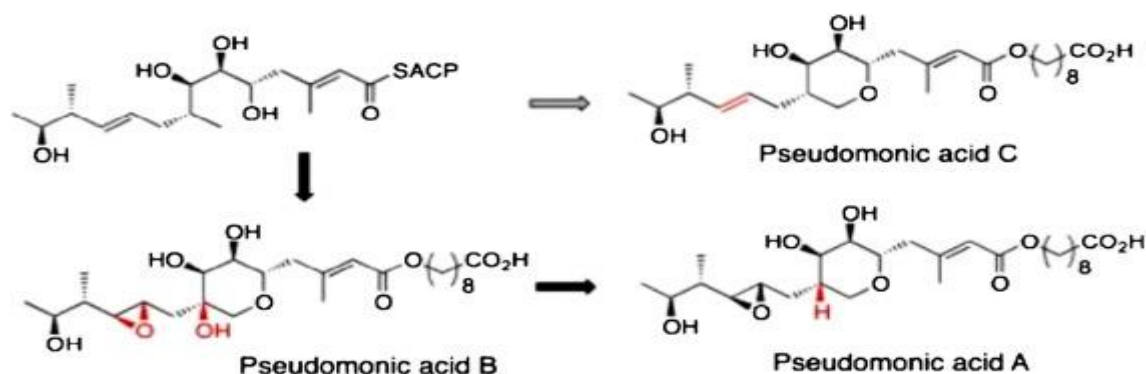
1-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
2-Mupirocin
3-Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)
4-Isoleucyl-tRNA Synthetase

سودومونیک اسید B، دارای یک گروه هیدروکسیل اضافی در کربن ۸ است و سودومونیک اسید D دارای پیوند دو گانه در کربن ۴ و ۵ - در بخش ۹- هیدروکسی نونانوئیک اسید است (شکل ۲) (۱۰)، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی تأثیر آنتی بیوتیک موپیروسین در درمان عفونت‌های /استافیلوکوکوس /اورئوس: مکانیسم اثر ضد میکروبی، مقاومت آنتی بیوتیکی و اپیدمیولوژی آن بود.

به یک مولکول بزرگتر (سودومونیک اسید) متصل شده است (۶). ساختار این آنتی بیوتیک ترکیبی از چندین سودومونیک اسید است، که سودومونیک اسید نوع A جزء اصلی ساختار را تشکیل می‌دهد. سودومونیک اسید A محصول استری شدن بین کربن ۱۷ مونیک اسید و کربن ۹ در بخش ۹- هیدروکسی نونانوئیک اسید^(۱) است (۹) (شکل ۱). سودومونیک اسید C، دارای پیوند دو گانه در کربن ۱۰ و ۱۱ است و به جای اپوکسید دارای دو جزء اصلی دیگر می‌باشد.



شکل ۱: ساختار موپیروسین (۹-هیدروکسی نونانوئیک اسید و اسید مونیک) (۹)^۲



شکل ۲: ساختار موپیروسین و اسیدهای کاذب اصلی (۱۰)

1-9-hydroxy-nonanoic acid

روش بررسی

این یک مطالعه مروری می‌باشد که در سال ۱۴۰۳ انجام شد. با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی معتبری که به زبان انگلیسی و فارسی بودند، مقالاتی که مکانیسم اثر موپیروسین بر روی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) و هم‌افزایی اثر این آنتی‌بیوتیک با سایر ترکیبات و هم‌چنین اپیدمیولوژی آن را مورد مطالعه قرار داده بودند، با استفاده از کلید واژه‌های موپیروسین، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین، مقاومت، درمان بالینی جستجو شدند. جهت دسترسی به اطلاعات بیشتر، منابع مقالات مورد بررسی نیز برای دسترسی به مقالات دیگر مورد بازبینی قرار گرفت. در ابتدا مقالات مربوط به مکانیسم این دارو جمع‌آوری شد و پذیرش پژوهش‌ها بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل؛ مقالات غیرمرتبط با موضوع، گزارش‌های مورد نادر، پژوهش‌های مداخله‌ای، تکراری بودن پژوهش‌ها، گزارش کوتاه و عدم دسترسی به تمام متن مطالعه بود.

یافته‌ها

تمام پژوهش‌های تجربی و غیر تجربی که در مورد مکانیسم اثر موپیروسین برای مهار کلونیزاسیون و هم‌چنین اپیدمیولوژی این آنتی‌بیوتیک در مناطق مختلف جهان بودند، ارزیابی شدند، به طور کلی ۱۶۱ مقاله از پایگاه‌های مختلف دریافت شد

که ۸۷ مقاله در بررسی اولیه و در مرحله غربال‌گری عنوان و چکیده حذف و در نهایت ۷۴ مقاله در این مطالعه مروری گنجانده شد که آنها به زبان انگلیسی و فارسی بودند.

موپیروسین با اتصال به آنزیم هدف خود یعنی ایزولوسیل tRNA سنتتاز (*ileRS*) باکتریایی کد شده به وسیله ژن *ileS*، سنتز پروتئین را مهار می‌کند (۱۱). سودوموناس فلورسنس دارای یک خوشه ژنی ۷۴ کیلوبایتی است که موپیروسین را کد می‌کند با این وجود سودوموناس فلورسنس به دلیل داشتن ژن *ileRS2* هیچ حساسیتی نسبت به موپیروسین ندارد. در واقع این ژن سبب محافظت از این باکتری در برابر حمله موپیروسین می‌شود (۱۲) در سویه‌های مقاوم به موپیروسین ایزولوسیل tRNA سنتتاز مقاوم به عمل موپیروسین مشاهده شده است، که این آنزیم به وسیله ژن *mupA* که معمولاً بر روی عناصر ژنتیکی متحرک از جمله پلاسمیدها قرار دارد و ممکن است برخی از آنها به صورت جفت باشند، کد می‌شوند (۱۴ و ۱۳).

اولین گزارش از شناسایی استافیلوکوکوس

اورئوس مقاوم به موپیروسین در سال ۱۹۸۷ در بیمارستان سنت توماس ثبت شد (۱۵). فراوانی مقاومت به موپیروسین در بین سویه‌های بالینی MRSA متفاوت است (از ۰ تا ۶۵ درصد) که با افزایش استفاده از آن در بیمارستان‌ها ارتباط دارد؛ به طوری که در سال ۱۹۹۸ بررسی بر روی ۱۹۴ سویه MRSA در ۱۹ بیمارستان اروپایی نشان داد که ۲/۶ درصد

از سویه مقاومت سطح پایین به موپیروسین (LMR)^(۱) و ۳/۶ درصد از آنها مقاومت سطح بالا به موپیروسین (HMR)^(۲) بوده است. همچنین در مطالعه جدیدتری که روی ۱۵۶ جدایه MRSA در ایالات متحده انجام شد، ۵/۱ درصد از سویه‌ها HMR و ۱۸/۶ درصد LMR بودند (۱۷ و ۱۶). با این حال به دلیل پژوهش‌های اندکی که انجام شده است، اطلاعات جامعی پیرامون شیوع MRSA در اطفال در دسترس نمی‌باشد (۱۸). با این حال همچنان استفاده از موپیروسین رایج‌ترین استراتژی برای از بین بردن سویه‌های MRSA است. موپیروسین در ترکیب با کلرگزیدین می‌تواند عفونت‌های جریان خون MRSA را با موفقیت کاهش دهد (۱۹).

ایزوله‌های استافیلوکوکوس با توجه به تست حساسیت آنتی‌بیوتیک موپیروسین به سه گروه تقسیم می‌شوند (۲۰). به طوری که $MIC \leq 4$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیانگر حساسیت به موپیروسین، $MIC = 8-64$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیانگر LMR و $MIC \geq 512$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیانگر HMR است (۲۱). اگرچه $IC = M128-256$ میکروگرم بر میلی‌لیتر در میان ایزوله‌های استافیلوکوکوس / اورئوس غیرمعمول می‌باشد، اما میتوان آن را به عنوان مقاومت سطح پایین در نظر گرفت (۲۲). مقاومت سطح بالا به موپیروسین در بین جدایه‌های بالینی نسبت به مقاومت سطح پایین شایع‌تر است، و همچنین تصور می‌شود که ظهور مقاومت به موپیروسین در سطح پایین باعث افزایش شکست برای مهار کلونیزاسیون MRSA در بینی

می‌شود (۲۳ و ۲۴). مقاومت سطح بالا ناشی از کسب ژن *mupA* است که یک ایزولوسیل tRNA سنتتاز مقاوم به موپیروسین را کدگذاری می‌کند، در حالی که مقاومت سطح پایین ناشی از جهش‌های خود به خودی در ژن *ilrES* و در نتیجه تغییر ایزولوسیل tRNA سنتتاز و کاهش میل ترکیبی کمتر بین موپیروسین و آنزیم هدف می‌باشد (۲۵ و ۲۶). جدایه‌های MRSA با مقاومت سطح پایین به موپیروسین از طریق به دست آوردن پلاسمید شبه pSK ۴۱ تبدیل به سویه‌های MRSA با مقاومت سطح بالا به موپیروسین می‌شوند. که این پلاسمید خانواده‌ای از پلاسمیدهای مزدوج استافیلوکوک‌ها می‌باشد و مقاومت به موپیروسین در سطح بالا را ایجاد می‌کند (۲۸ و ۲۷). علاوه بر این عناصر الحاقی ۲۵۶-۲۵۷ حاضر بر روی کروموزوم و پلاسمید می‌توانند با فعال‌سازی نسخه‌برداری ژن مقاومت *mupA* بر بیان مقاومت نسبت به موپیروسین در میان جدایه‌های استافیلوکوکوس / اورئوس تأثیر بگذارند (۲۹).^۳

اثر بخشی موپیروسین بر مهار کلونیزاسیون استافیلوکوکوس / اورئوس در بینی در چندین مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای که به وسیله دوپیرون و همکاران در یک دوره ۵۲ ماهه بر روی ۲۲۴۲ بیمار بستری در بخش گوارش انجام شد، اثر پیشگیری‌کننده موپیروسین بر عفونت‌های MRSA مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان

1- low-level Mupirocin resistance

2- High-level Mupirocin resistance

دهنده تأثیر قابل توجه این دارو بر کاهش کلونیزاسیون MRSA در بینی بود (۳۰). همچنین در مطالعه پرل و همکاران، اثر موپیروسین بر کلونیزاسیون باکتری داخل بینی در مقایسه با دارونما در ۴۰۳۰ بیماری بستری در بخش‌های جراحی عمومی، زنان، اعصاب یا قلب مورد بررسی قرار گرفت، که در ۸۳/۴ درصد از بیماران گروه موپیروسین و ۲۷/۴ درصد از بیماران گروه دارونما کاهش کلونیزاسیون در بینی مشاهده شد (۳۱). نتایج یک مرور سیستماتیک در زمینه بررسی راهکارهای مختلف برای از بین بردن MRSA بینی و خارج‌بینی نشان دهنده تأثیر قابل توجه یک دوره درمانی ۴ تا ۷ روزه با موپیروسین بود (۳۲). همچنین در مطالعه ورتهایم و همکاران که بر روی ۱۶۵ فرد مبتلا به MRSA بینی صورت گرفت، درمان با موپیروسین سبب کاهش چشم‌گیری در میزان کلونیزاسیون باکتری شد (۳۳). . روغن و همکاران پس از ۸ هفته درمان با موپیروسین در بزرگسالان کلونیزه شده با *استافیلوکوکوس اورئوس* مشاهده کردند، فراوانی مطلق این باکتری در بینی کاهش یافته است (۳۴).

نتایج برخی پژوهش‌ها نشان دهنده اثربخشی استفاده از موپیروسین در بینی در کاهش عفونت محل جراحی (SSIs) می‌باشد. از آنجا که در بیمارانی که تحت اعمال جراحی عمومی (جراحی گوارشی، انکولوژیک و زنان) قرار می‌گیرند، عفونت محل جراحی معمولاً به وسیله باکتری‌های گرم منفی دستگاه گوارش رخ می‌دهد، فواید موپیروسین ممکن

است کم می‌باشد (۳۵). همچنین مصرف داخل بینی موپیروسین به طور کلی میزان عفونت‌های محل جراحی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* را کاهش نمی‌دهد، اما می‌تواند به طور قابل توجهی میزان عفونت‌های بیمارستانی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* را در بین بیمارانی که ناقل این باکتری هستند کاهش دهد (۳۶). کالمیجر و همکاران برای بررسی اثر بخشی موپیروسین در کاهش عفونت‌های بعد از جراحی، یک مطالعه بر روی ۶۱۴ بیمار تحت عمل جراحی انجام دادند. در این مطالعه پماد بینی موپیروسین از روز پذیرش در بیمارستان تا روز جراحی دو بار در روز به وسیله بیماران استفاده شد. در مجموع ۳۱۵ و ۲۹۹ بیمار به ترتیب برای دریافت موپیروسین و دارونما انتخاب شدند. در گروه موپیروسین، میزان عفونت‌های درون‌زا *استافیلوکوکوس اورئوس* ۵ برابر کمتر از گروه دارونما بود. علاوه بر این پماد بینی موپیروسین میزان عفونت محل جراحی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* یا مدت بستری بیماران در بیمارستان را کاهش داد (۳۷). در طی مطالعه دیگری که عالیان و همکاران انجام داده‌اند، اثر موپیروسین بر بیماران مبتلا به عفونت بعد از عمل جراحی قلب باز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که درصد عفونت محل جراحی در گروه دریافت کننده موپیروسین ۲۱/۷۴ درصد و در گروه شاهد ۵۳/۷۱ درصد بود. در واقع آنان شاهد یک کاهش معنی‌دار در بروز عفونت‌های محل جراحی پس از مصرف

موپیروسین بوده‌اند (۳۸). اثربخشی موپیروسین بینی برای پیشگیری از عفونت‌های پس از جراحی به وسیله پژوهش‌های متآنالیز با تمرکز بر جراحی‌های قلب، ارتوپدی یا جراحی‌های عمومی تأیید شده است (۳۹-۴۱).

نتایج در مورد اثربخشی موپیروسین در پیشگیری از عفونت در بیماران غیر جراحی نیز متقاعد کننده می‌باشد (۴۱ و ۳۰). در یک مطالعه متآنالیز که به وسیله نیر و همکاران صورت گرفت، مشخص شد موپیروسین خطر ابتلا به عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* را تا ۵۹ درصد کاهش می‌دهد (۴۲). این مسئله نشان دهنده اثر محافظتی موپیروسین در برابر عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* در بین بیماران دیالیزی و مراقبت‌های ویژه بود (۴۳). همچنین براساس نتایج مطالعه متآنالیز دیگری که به وسیله تاکلی و همکاران در بیماران دیالیزی انجام شد، به نظر می‌رسد که موپیروسین به طور چشمگیری میزان عفونت *استافیلوکوکوس اورئوس* را در بین بیماران تحت دیالیز کاهش می‌دهد (۴۱).

تقریباً ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به عفونت‌های پوستی و بافت نرم ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* اکتسابی از جامعه (CA-MRSA)^(۱)، پس از یک سال به عفونت‌های عود کننده مبتلا می‌شوند (۴۴). استفاده از موپیروسین یکی از رویکردهای اصلی در درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌باشد (۴۵). در یک مطالعه متآنالیز که به وسیله

برنمن و همکاران برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی پماد موپیروسین ۲ درصد در درمان درماتوزهای آلوده ثانویه انجام شد، میزان ریشه کنی *استافیلوکوکوس اورئوس* در بیماران تحت درمان با موپیروسین به طور قابل توجهی بیشتر از سایر افراد بود (۴۶). علاوه بر این در مطالعه‌ای که ماسیتی و همکاران در زمینه بررسی راهکارهای درمانی و پیشگیری عفونت‌های پوستی و بافت نرم انجام دادند، مشخص شد که استفاده از موپیروسین در بیش از نیمی از بیماران در پیشگیری از عفونت‌های پوستی و بافت نرم مؤثر بوده است (۴۷).^۴

سینرژیسم، همکاری دو یا چند عامل برای ایجاد اثر ترکیبی بیشتر از مجموع اثرات جداگانه آنها است و باعث می‌شود اثر کل داروها بیشتر از مجموع اثر فرد باشد. اثرات هم‌افزایی^(۲) داروها می‌تواند مفید یا مضر باشد. پژوهش‌ها در مورد اثرات هم‌افزایی داروها در مقابل گونه‌های *استافیلوکوکوس* بسیار محدود است و پژوهش‌های کمی گزارش شده است.

در این مطالعه، هم‌افزایی موپیروسین با آموکسی سیلین کلاوولانات و نئومایسین در مقابل *استافیلوکوکوس*‌های مقاوم به متی‌سیلین گزارش شده است.

به منظور مبارزه با *استافیلوکوکوس*‌های مقاوم به متی‌سیلین، ترکیبات مختلف از جمله

1- Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)
2- Synergism

موپیروسین و آموکسی سیلین - کلاولانات مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج به دست آمده از این پژوهش‌ها مؤید تأثیر هم‌افزایی ترکیبات مذکور بر پیشگیری از عفونت‌های استافیلوکوکوس است (۴۸). در مطالعه کلیمو و همکاران مشخص شد که ترکیبی از وانکومایسین و بتالاکتام‌ها، از جمله آموکسی سیلین - کلاولانات دارای فعالیت هم‌افزایی در مقابله با استافیلوکوکوس‌های مقاوم به متی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی است. علاوه بر این، نشان داده شده است که ترکیب موپیروسین و آموکسی سیلین - کلاولانات باعث سرکوب کامل رشد باکتریایی سویه‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین می‌ود (۴۵). همچنین در مطالعه دیگری که آلوی و همکاران از آموکسی سیلین - کلاولانات به عنوان مهار کننده سنتز دیواره سلولی و از موپیروسین به عنوان مهار کننده سنتز پروتئین استفاده کردند، اثربخشی این ترکیب بر جدایه‌های مقاوم و حساس به متی‌سیلین به ترتیب ۲۰ و ۱۵ درصد گزارش شد (۴۹).

ظهور مقاومت به موپیروسین سبب علاقه‌مندی مجدد پژوهشگران به توسعه استراتژی‌های درمانی جایگزین شده است. پژوهش‌ها نشان می‌دهد نتومایسین در شرایط آزمایشگاهی قادر به مهار عملکرد ریبونوکلئاز P در استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد. بنابراین نتومایسین در صورت فرموله شدن با موپیروسین باعث تأثیر مضاعف دارو بر درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌شود. در مطالعه‌ای که بلانچارد و همکاران انجام

دادند، مشخص شد که ترکیب موپیروسین ۲ درصد و نتومایسین ۱ درصد، دارای فعالیت ضد میکروبی بهبود یافته‌ای بر روی موش‌های مبتلا به استافیلوکوکوس اورئوس در مقایسه با هر یک از این عوامل به تنهایی دارد (۴۹). همچنین در یک ارزیابی جامع که جونز و همکاران در ایالات متحده انجام دادند مشخص شد که تمام ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس دارای مقاومت سطح بالا به موپیروسین نسبت به نتومایسین حساس هستند. بنابراین به کارگیری نتومایسین به صورت ترکیبی با موپیروسین می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس بگذارد (۵۰). نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات موضعی موپیروسین و نتومایسین احتمالاً در مقایسه با پمادهای موپیروسین تأثیر بهتری بر مهار کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس از بینی و محل زخم دارند و همچنین ممکن است این ترکیب در پیشگیری از عفونت استافیلوکوکوس اورئوس و محدود کردن پیشرفت بیماری به ویژه در موارد مقاومت بالا به موپیروسین ارزشمند باشد (۴۹).

ظهور مقاومت به موپیروسین در بین جدایه‌های MRSA در بسیاری از نقاط جهان رو به افزایش است و به نظر می‌رسد این مقاومت به دلیل استفاده‌های قبلی از موپیروسین باشد. داده‌های موجود از پژوهش‌های مختلف و دوره‌های متفاوت در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science و PubMed

جمع‌آوری شد تا اپیدمیولوژی جهانی مقاومت به موپیروسین را شرح دهیم (شکل ۵).

در آسیا، آمار متفاوتی از مقاومت سطح پایین و سطح بالا به موپیروسین در میان جدایه‌های استافیلوکوکوس گزارش شده است. در مطالعه‌ای که اهیره و همکاران در هند بر روی ۲۵۶ ایزوله استافیلوکوکوس غیر تکراری جدا شده از عفونت زخم بعد از جراحی انجام دادند، مقاومت به موپیروسین از طریق آزمایش انتشار دیسک با استفاده از دیسک‌های موپیروسین ۵ میکروگرم و ۲۰۰ میکروگرم به ترتیب برای تعیین مقاومت در سطح پایین و سطح بالا بررسی شد. در آن مطالعه مقاومت سطح بالا و سطح پایین به موپیروسین به ترتیب در ۱۶/۶ و ۱۹ درصد از جدایه‌های MRSA گزارش شد (۵۱). همچنین در مطالعه گودرزی و همکاران مقاومت به موپیروسین در جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس به مدت یک سال در تهران مورد بررسی قرار گرفت. از میان ۵۱ سویه مقاوم به موپیروسین به دست آمده از ۶۴۸ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس، ۴۵/۱ و ۵۴/۹ درصد به ترتیب به عنوان ایزوله‌های دارای مقاومت سطح بالا و سطح پایین به موپیروسین طبقه‌بندی شدند (۵۲). در مطالعه دیگری که در کره جنوبی صورت گرفت، دینش کومار و همکاران ۲۶۵ سویه استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی متعدد به دست آوردند. از این میان، ۱۱۱ جدایه (۴۲ درصد) MRSA بود، وقوع کلی مقاومت به موپیروسین ۱۳ درصد در بین تمام جدایه‌های *S. aureus* بود و نیز مقاومت به موپیروسین

۱۹ درصد در سویه‌های MRSA بوده است (۵۳). همچنین در مطالعه‌ای که چن و همکاران در چین انجام دادند، از ۱۳۳۳ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جمع‌آوری شده ۲۶ سویه نسبت به موپیروسین مقاوم بودند که از آن میان ۱۸ نمونه نسبت به موپیروسین مقاومت سطح بالا داشتند (۵۴).

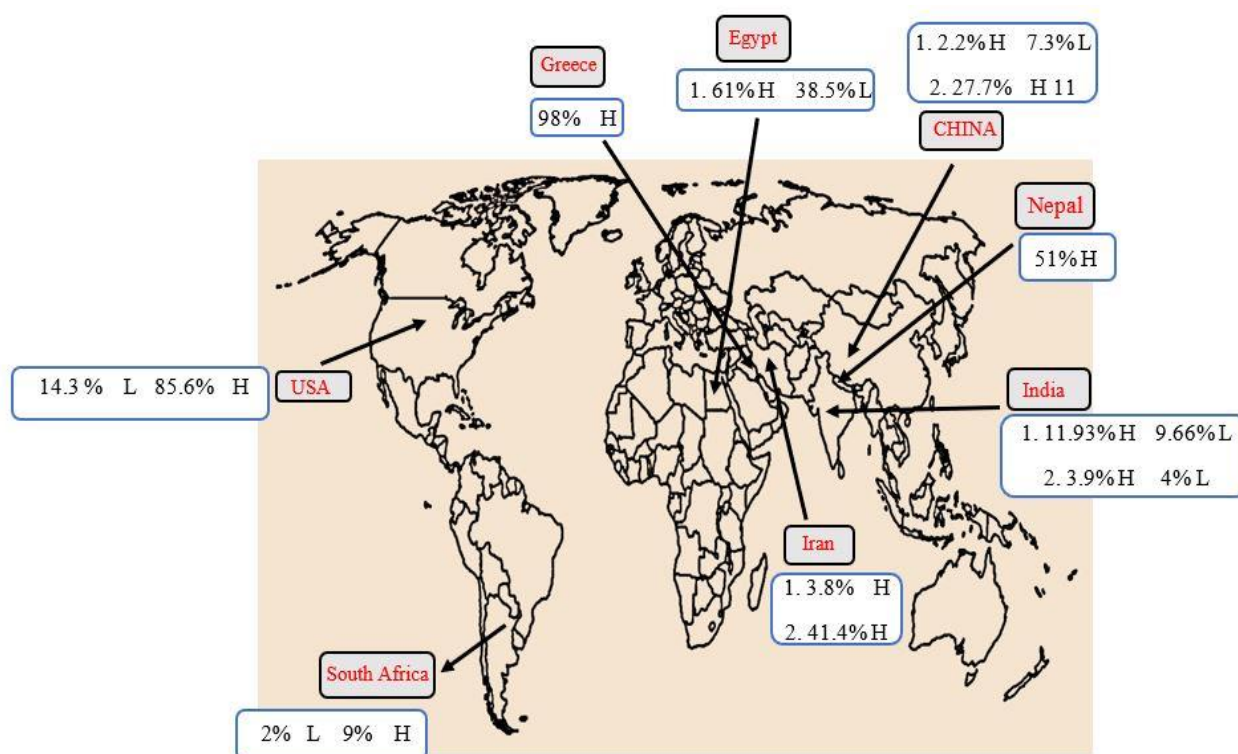
در اروپا، مقاومت سطح بالا به موپیروسین در بین جدایه‌های استافیلوکوکوس اورئوس برای اولین بار در انگلستان در سال ۱۹۶۱ گزارش شد. داده‌ها نشان می‌دهد که ایزوله‌های MRSA دارای مقاومت سطح پایین به موپیروسین در چند دهه اخیر افزایش یافته است (۵۵). در مطالعه‌ای که اشمیتز و همکاران بر روی ۶۹۹ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جمع‌آوری شده از ۱۹ بیمارستان اروپایی انجام دادند، مقاومت سطح پایین و سطح بالا به موپیروسین به ترتیب ۲/۳ و ۱/۶ درصد گزارش شد (۵۶). در مطالعه دیگری که به وسیله کاسلنیک و همکاران بر روی ۱۸۸ سویه استافیلوکوکوس اورئوس جمع‌آوری شده از بیمارستان‌های دانشگاه ژنو صورت گرفت، ۱۰۳ سویه مقاوم به موپیروسین شناسایی شد که از آن میان به ترتیب ۴۷ و ۷ درصد سویه‌ها دارای مقاومت سطح پایین و سطح بالا به موپیروسین بودند (۵۷). در مطالعه‌ای که دولاکاکیس و همکاران در بیمارستان یونان بر روی ۱۰۲ سویه استافیلوکوکوس اورئوس انجام دادند، نشان داده شد که مقاومت به موپیروسین در ۹۸ درصد از جدایه‌ها وجود دارد (۵۸). در مطالعه سروچس و همکاران در فرانسه که بر روی ۳۶۷ سویه MRSA انجام شد، مقاومت سطح بالا و سطح

پایین به موپیروسین به ترتیب در ۰/۸ و ۱/۴ درصد از سویه‌های مقاوم به موپیروسین (۸ سویه) مشاهده شد (۱۶).

پژوهش‌های اندکی در زمینه شیوع جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* با مقاومت سطح پایین و سطح بالا به موپیروسین در آفریقا انجام شده است (۴۹). در مطالعه‌ای که به فریتز و همکاران بر روی ۱۰۸۹ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* انجام شد، مقاومت سطح بالا به موپیروسین یک دوم درصد گزارش شد (۵۹). در مطالعه دیگری که شیتو و همکاران بر روی ۲۲۷ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* انجام دادند، ۱۷ ایزوله با مقاومت سطح پایین به موپیروسین شناسایی شد (۶۰). هم‌چنین در مطالعه اورئو و همکاران که بر روی ۱۸۸ جدایه *MRSA* (عمدتاً جدا شده از خون و محل جراحی) انجام شد، مقاومت سطح بالا و سطح پایین به موپیروسین به ترتیب ۲۶ و ۴۴ درصد گزارش شد (۶۱). در مطالعه ابدواقادر و همکاران که بر روی ۲۱۲ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از نمونه‌های خون و سوآپ‌های چرک صورت گرفت، مقاومت به موپیروسین در ۲۵ ایزوله مشاهده شد که از آن میان مقاومت سطح بالا و سطح پایین به موپیروسین به ترتیب در ۵ و ۲۰ ایزوله گزارش شد (۶۲).

در سال‌های اخیر گزارش‌های هشدار دهنده‌ای در مورد شیوع ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*

مقاوم به موپیروسین در کشورهای آمریکایی منتشر شده است. در مطالعه‌ای که واسکز و همکاران در آمریکا بر روی ۱۲۶ سویه *MRSA* انجام دادند، ۵۸ درصد مقاومت به موپیروسین در سطح پایین و ۴۲ درصد مقاومت به موپیروسین در سطح بالا مشاهده شد (۶۳). هم‌چنین در مطالعه‌ای که سیمور و همکاران بر روی نمونه‌های جمع‌آوری شده از ۳۲ بیمارستان کانادا انجام دادند، مقاومت سطح بالا به موپیروسین در ۴ درصد (۱۹۸=تعداد) جدایه‌ها شناسایی شد. در آن مطالعه مشخص شد که میزان شیوع سویه‌های *MRSA* با مقاومت سطح بالا به موپیروسین از ۱/۶ درصد در ۵ سال اول به ۷ درصد در ۵ سال دوم افزایش یافته است (۶۴). در مطالعه آنتونوو و همکاران در نیویورک مشاهده شد ۱۹/۳ درصد از کودکان بیمار (۲۴۹=تعداد) در همان ابتدای زمان بستری آلوده به ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به موپیروسین بودند و ۲۲/۱ درصد از بیماران در طول مطالعه ایزوله‌های مقاوم به موپیروسین را دریافت کردند. در واقع شواهد بیانگر آن بود که استفاده قبلی از موپیروسین به شدت با مقاومت به موپیروسین مرتبط است (۶۵). هم‌چنین در مطالعه دیگری که به وسیله جونز و همکاران در آمریکا بر روی ۳۰۲ ایزوله *MRSA* انجام شد، ۱۲/۲ درصد مقاومت به موپیروسین مشاهده شد که ۸/۶ درصد ایزوله‌ها دارای مقاومت سطح بالا بودند (۶۶).



شکل ۵: شیوع جهانی مقاومت به موپیروسین در کشورهای ایران (۶۷ و ۶۸)، آمریکا (۶۵)، هند (۶۹ و ۵۳)، نیپال (۷۰)، چین (۷۲ و ۷۱)، یونان (۵۸)، مصر (۷۳) و آفریقای جنوبی (۷۴)

بحث

بنابراین پزشکان باید به طور مداوم در مورد مشکل استفاده نامحدود و گسترده از موپیروسین در بیماران مبتلا به عفونت *استافیلوکوکوس اورئوس* و همچنین در افرادی که ناقل *استافیلوکوکوس اورئوس* نیستند، آموزش ببینند زیرا ممکن است منجر به مقاومت متقاطع قابل انتقال در *استافیلوکوک‌های* کواگولاز منفی شود، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی تأثیر آنتی‌بیوتیک موپیروسین در درمان عفونت‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*: مکانیسم اثر ضد میکروبی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اپیدمیولوژی آن بود.

اگرچه موپیروسین به عنوان یکی از مهم‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده برای ریشه‌کنی کلونیزاسیون بین *استافیلوکوکوس اورئوس* و کنترل انتقال MRSA در محیط‌های بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما ظهور مقاومت به موپیروسین در بین جدایه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* منجر به کاهش کارایی این آنتی‌بیوتیک می‌شود. هم چنین، میزان مقاومت به موپیروسین در بین جدایه‌های بالینی *استافیلوکوکوس اورئوس* بر اساس منطقه جغرافیایی و جمعیت بیمار متفاوت است.

نتایج برخی پژوهش‌ها نشان دهنده اثربخشی استفاده از موپیروسین بینی در کاهش عفونت محل جراحی (SSIs)، کاهش عفونت‌های بعد از جراحی و پیشگیری از عفونت در بیماران غیر جراحی می‌باشد. اگرچه موپیروسین به طور مؤثری ناقل MRSA را کاهش می‌دهد (۷۵)، اما کلونیزاسیون و انتقال متقابل MRSA در محیط‌های اجتماعی و مراقبت‌های بهداشتی و همچنین شیوع نسبی بالای سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به موپیروسین نیاز به آگاهی پزشک را برجسته می‌کند. علاوه بر این، اقدامات کنترلی به عنوان یک چارچوب و استراتژی قدرتمند برای کاهش شیوع سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به موپیروسین نیز باید در نظر گرفته شود (۷۶). یک کنترل مؤثر جهانی MRSA مستلزم استفاده از داروهای ترکیبی است که مجموع اثرات آنها بیشتر از مجموع اثرات جداگانه هر یک می‌باشد. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات موضعی موپیروسین همراه با آموکسی سیلین-کلاوولانات و موپیروسین همراه با نئومايسين احتمالاً در مقایسه با پمادهای موپیروسین تأثیر بهتری بر مهار کلونیزاسیون *استافیلوکوکوس اورئوس* دارند و همچنین ممکن است این ترکیب در پیشگیری از عفونت و محدود کردن پیشرفت بیماری به ویژه در موارد مقاومت بالا به موپیروسین ارزشمند باشد (۷۷). در بررسی‌هایی که شیوع مقاومت به موپیروسین در مناطق جغرافیایی مختلف پرداخته‌اند، میزان HMR در آسیا (۱۲/۱ درصد) بالاتر

از نرخ گزارش شده در اروپا (۸ درصد) و آمریکا (۵/۹ درصد) بود (۷۸). بنابراین، منطقی است که فرض کنیم استفاده بیش از حد یا استفاده نامناسب و کمتر کنترل شده از موپیروسین در کشورهای آسیایی بیشتر است، که ممکن است با دسترسی آسان به آنتی بیوتیک‌ها بدون نسخه، داروهای ارزان قیمت، میزان بالای سوء استفاده از آنتی بیوتیک و فراوانی درمان تجربی در این مناطق مرتبط باشد. علاوه بر این، قابل توجه است که امروزه هم پرسنل آزمایشگاه و هم پزشکان نیاز به آموزش برای توسعه آزمایش‌های تشخیصی و تفسیر آزمایش دارند. هم چنین به نظر می‌رسد تشخیص مقاومت به موپیروسین به صورت روتین، در همه نقاط دنیا انجام نشود (۷۹). استفاده از موپیروسین در مقیاس وسیع برای درمان عفونت‌های بافت نرم، مهار کلونیزاسیون بینی و زخم بستر ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* منجر به افزایش مقاومت به موپیروسین شده است. مقاومت به موپیروسین در سطح بالا و در سطح پایین، اساس اپیدمیولوژی مقاومت در *استافیلوکوکوس اورئوس* است که بخش بهداشت را به شدت تحت تأثیر قرار داده است. بنابراین، برای جلوگیری از ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی به موپیروسین در باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* سازمان بهداشت و درمان کشور، باید بر روی استفاده صحیح از موپیروسین تمرکز کرد. مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است که در تفسیر یافته‌ها باید در نظر گرفته شود. اول،

مشارکت نویسندگان

اصغر شریفی در نظارت پروژه و مفهوم و طراحی مطالعه شرکت داشت. مبینا معین دوست در جمع‌آوری اطلاعات و تهیه پیش نویس دستنوشته نقش داشت. راضیه دهبانی پور در مفهوم و طراحی مطالعه و بازنگری دستنوشته نقش داشت. همه نویسندگان نسخه نهایی نسخه خطی را خوانده و تایید کردند.

فقط مطالعات علمی منتشر شده برای مروری حاضر در نظر گرفته شد و مطالعات انتشار بالقوه باید در نظر گرفته می‌شد. دوم، ما نتوانستیم به طور کامل شیوع HMR و / استافیلوکوکوس / اورئوس مقاوم به موپیروسین را نشان دهیم زیرا اطلاعات کافی در مورد این موضوع وجود نداشت.

هم‌چنین پیشنهاد می‌شود برای درمان عفونت بافت نرم پوست و زخم بستر تا حد امکان از مصرف موپیروسین خودداری شود و از جایگزین‌های داروی موپیروسین استفاده شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که ظهور مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها روز به روز در حال افزایش است، بنابراین آزمایش‌های تشخیصی، شناسایی ناقلان، دستورالعمل‌های ملی و سازمانی برای کنترل عفونت و هم‌چنین اقدامات نظارتی و آموزش می‌تواند در کاهش مقاومت به موپیروسین در ایزوله‌های MRSA تأثیرگذار باشد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

REFERENCES

1. Sabz G, Moradi S, Sharifi A, Naghmachi M, Sisakht MT, Khoramrooz SS. Identification and detection of pathogenic bacteria in adenoid tissue of adenoidectomized children: emergence of *Staphylococcus aureus* as the most prevalent pathogen. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2020; 13(10): e106825.
2. Neela V, Ghasemzadeh Moghaddam H, van Belkum A, Horst-Kreft D, Mariana NS, Ghaznavi Rad E. First report on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of Spa type T037, Sequence type 239, SCC mec type III/IIIA in Malaysia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010; 29: 115-7.
3. Shittu AO, Lin J. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 1-13.
4. Askarinia M, Ghaedi M, Manzouri L, Khoramrooz SS, Sharifi A, Ghalamfarsa G, et al. The Effect of Cu-BPDCA-Ty on Antibacterial Activity and The Expression of *mecA* Gene in Clinical and Standard Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Jundishapur J Microbiol* 2018; 11(3): e60680.
5. Moridikia F, Ghaedi M, Khosravanian SA, Khoramrooz SS, Mohseni R, Zoladl M, et al. The influence of hydro alcoholic extract of *Satureja mutica* zinc Oxide nanoparticle and zinc complex against coagulase gene expression on standard and clinical isolated of methicillin resistant *staphylococcus aureus*. *Journal of Computational Applied Mechanics* 2022; 53(1): 41-4.
6. Sutherland R. Pseudomonic acid, an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Proceedings of the 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1976.
7. Capobianco J, Doran C, Goldman R. Mechanism of mupirocin transport into sensitive and resistant bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989; 33(2): 156-63.
8. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2005; 5(12): 751-62.
9. Simone-Finstrom M, Spivak M. Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie* 2010; 41(3): 295-311.
10. Gao SS, Hothersall J, Wu JE, Murphy AC, Song Z, Stephens ER, et al. Biosynthesis of mupirocin by *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 10586 involves parallel pathways. *Journal of the American Chemical Society* 2014; 136(14): 5501-7.
11. Thomas CM, Hothersall J, Willis CL, Simpson TJ. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. *Nature Reviews Microbiology* 2010; 8(4): 281-9.
12. Durai R, Ng PC, Hoque H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update. *AORN Journal* 2010; 91(5): 599-609.
13. Rahman M, Noble W, Cookson B. Transmissible mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Epidemiology & Infection* 1989; 102(2): 261-70.
14. Morton TM, Johnston JL, Patterson J, Archer GL. Characterization of a conjugative staphylococcal mupirocin resistance plasmid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39(6): 1272-80.
15. Rahman M, Noble WC, Cookson B. Transmissible mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Epidemiology & Infection* 1989; 102(2): 261-70.
16. Desroches M, Potier J, Laurent F, Bourrel AS, Doucet-Populaire F, Decousser JW, et al. Prevalence of mupirocin resistance among invasive coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in France: emergence of a mupirocin-resistant MRSA clone harbouring *mupA*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; 68(8): 1714-7.
17. Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Otero JR. Molecular characterization of resistance to mupirocin in methicillin-susceptible and-resistant isolates of *Staphylococcus aureus* from nasal samples. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(2): 822-4.

- 18.Hogue JS, Buttke P, Braun LE, Fairchok MP. Mupirocin resistance related to increasing mupirocin use in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric population. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; 48(7): 2599-600.
- 19.Hughes J, Stabler R, Gaunt M, Karadag T, Desai N, Betley J, et al. Clonal variation in high-and low-level phenotypic and genotypic mupirocin resistance of MRSA isolates in south-east London. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 70(12): 3191-9.
- 20.Henkel T, Finlay J. Emergence of resistance during mupirocin treatment: is it a problem in clinical practice? *Journal of Chemotherapy* 1999; 11(5): 331-7.
- 21.Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 70(10): 2681-92.
- 22.Eltringham I. Mupirocin resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA). *Journal of Hospital Infection* 1997; 35(1): 1-8.
- 23.Decousser J, Pina P, Ghnassia J, Bedos J, Allouch P. First report of clinical and microbiological failure in the eradication of glycopeptide-intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by mupirocin. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003; 22: 318-9.
- 24.Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(6): 1380-5.
- 25.Antonio M, McFerran N, Pallen MJ. Mutations affecting the rossman fold of isoleucyl-tRNA synthetase are correlated with low-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(2): 438-42.
- 26.Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41(1): 11-8.
- 27.Clewell DB, Francia MV. Conjugation in Gram-positive bacteria. *Plasmid biology*. 2004: 227-56.
- 28.Zhu W, Clark N, Patel JB. pSK41-like plasmid is necessary for Inc18-like vanA plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013; 57(1): 212-9.
- 29.Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20(1): 79-114.
- 30.Dupeyron C, Campillo B, Richardet JP, Soussy CJ. Long-term efficacy of mupirocin in the prevention of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a gastroenterology unit. *Journal of Hospital Infection* 2006; 63(4): 385-92.
- 31.Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(24): 1871-7.
- 32.Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48(7): 922-30.
- 33.Wertheim HF, Verveer J, Boelens HA, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49(4): 1465-7.
- 34.Roghamann MC, Lydecker AD, Shardell M, DeBoy RT, Johnson JK, Zhao L, et al. Effect of mupirocin for *Staphylococcus aureus* decolonization on the microbiome of the nose and throat in community and nursing home dwelling adults. *PloS One* 2021; 16(6): e0252004.
- 35.Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2005; 26(12): 916-22.

36. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16(12): e276-e87.
37. Kalmeijer M, Coertjens H, Van Nieuwland-Bollen P, Bogaers-Hofman D, de Baere GJ, Stuurman A, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35(4): 353-8.
38. Alian S, Valedsaravi TS, Ahangarkani F, Davoudi A, Najafi N, Arabi M. Effect of intranasal mupirocin in preventing post-operative infection after open heart surgery. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2019; 29(180): 46-56.
39. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013 33(3): 13; 346.
40. Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson JN. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2013; 99(6): 645-51.
41. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(12): 1629-38.
42. Nair R, Perencevich EN, Blevins AE, Goto M, Nelson RE, Schweizer ML. Clinical effectiveness of mupirocin for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical settings: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(5): 618-30.
43. Creech CB, Al-Zubeidi DN, Fritz SA. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections. *Infectious Disease Clinics* 2015; 29(3): 429-64.
44. Breneman DL. Use of mupirocin ointment in the treatment of secondarily infected dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 22(5): 886-92.
45. Mascitti KB, Gerber JS, Zaoutis TE, Barton TD, Lautenbach E. Preferred treatment and prevention strategies for recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: a survey of adult and pediatric providers. *American Journal of Infection Control* 2010; 38(4): 324-8.
46. Ghiselli R, Giacometti A, Goffi L, Cirioni O, Mocchegiani F, Orlando F, et al. Prophylaxis against *Staphylococcus aureus* vascular graft infection with mupirocin-soaked, collagen-sealed Dacron. *Journal of Surgical Research* 2001; 99(2): 316-20.
47. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and β -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(7): 1747-53.
48. Alou L, Cafini F, Sevillano D, Unzueta I, Prieto J. In vitro activity of mupirocin and amoxicillin-clavulanate alone and in combination against staphylococci including those resistant to methicillin. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 23(5): 513-6.
49. Blanchard C, Brooks L, Beckley A, Colquhoun J, Dewhurst S, Dunman PM. Neomycin sulfate improves the antimicrobial activity of mupirocin-based antibacterial ointments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016; 60(2): 862-72.
50. Jones RN, Li Q, Kohut B, Biedenbach DJ, Bell J, Turnidge JD. Contemporary antimicrobial activity of triple antibiotic ointment: a multiphased study of recent clinical isolates in the United States and Australia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2006; 54(1): 63-71.
51. Ahire K, Wadile R, Pande B, Shejwal D. Mupirocin resistance patterns in staphylococcus isolates causing cutaneous and soft-tissue infections: An epidemiological study in a tertiary health-care facility, Dhule, Maharashtra, India. *Asian Journal of Medical Sciences* 2023; 14(11): 195-201.

52. Goudarzi M, Fazeli M, Eslami G, Pouriran R. Genetic diversity analysis of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Tehran hospitals, Iran. *Microbial Drug Resistance* 2019; 25(4): 558-66.
53. Kumar D, Bisht D, Faujdar SS. Incidence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from rural population: A new emerging challenge. *Int J Cur Res Rev* 2020; 12(22): 82-5.
54. Chen S, Jin Y, Lin C, Hao Z, Duan J, Guo Y, et al. Low prevalence of mupirocin resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a Chinese tertiary hospital. *Journal of Medical Microbiology* 2019; 68(2): 201-5.
55. Khoshnood S, Heidary M, Asadi A, Soleimani S, Motahar M, Savari M, et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 109: 1809-18.
56. Lee A, Macedo-Vinas M, Francois P, Renzi G, Vernaz N, Schrenzel J, et al. Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *Journal of Hospital Infection* 2011; 77(4): 360-2.
57. Mehrishi P, Faujdar SS, Kumar S, Solanki S, Sharma A. Antibiotic susceptibility profile of uropathogens in rural population of Himachal Pradesh, India: Where We are heading? *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)* 2019; 3(3): 171-5.
58. Doudoulakakis A, Spiliopoulou I, Spyridis N, Giormezis N, Kopsidas J, Militopoulou M, et al. Emergence of a *Staphylococcus aureus* clone resistant to mupirocin and fusidic acid carrying exotoxin genes and causing mainly skin infections. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55(8): 2529-37.
59. Fritz SA, Hogan PG, Camins BC, Ainsworth AJ, Patrick C, Martin MS, et al. Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013; 57(1): 559-68.
60. Shittu AO, Udo EE, Lin J. Phenotypic and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates expressing low-and high-level mupirocin resistance in Nigeria and South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 1-9.
61. Orrett FA. The emergence of mupirocin resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Trinidad: a first report. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2008; 61(2): 107-10.
62. Abdulgader SM, Shittu AO, Nicol MP, Kaba M. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in africa: a systematic review. *Frontiers in Microbiology* 2015; 6: 140419.
63. Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, Overbay BK, Reagan DR, Sarubbi FA. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2000; 21(7): 459-64.
64. Simor AE, Stuart TL, Louie L, Watt C, Ofner-Agostini M, Gravel D, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51(11): 3880-6.
65. Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, Whittier S, Planet PJ, Lauren CT. High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; 59(6): 3350-6.
66. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, Dunne Jr WM, Storch GA, Coopersmith CM, et al. Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45(5): 541-7.
67. Nezhad RR, Meybodi SM, Rezaee R, Goudarzi M, Fazeli M. Molecular characterization and resistance profile of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized patients in intensive care unit, Tehran-Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2017; 10(3): 1.
68. Nikfar G, Jamali H, Ahmadzadegan J. Simultaneous detection of methicillin-and mupirocin-resistant genes in *Staphylococcus aureus* isolated with multiplex PCR from patients in the city of Darab, Fars Province, Iran. *Int J Med Res Heal Sci* 2016; 5: 125-31.

69. Prakash R, Garg A, Arya R, Kumawat R. Chronicity of high and low level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* from 30 Indian hospitals. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 10171.
70. Joshi PR, Acharya M, Aryal R, Thapa K, Kakshapati T, Seng R, et al. Emergence of staphylococcal cassette chromosome mec type I with high-level mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2017; 7(3): 193-7.
71. Ho PL, Liu MCJ, Chow KH, Tse CWS, Lo WU, Mak SK, et al. Emergence of ileS2-carrying, multidrug-resistant plasmids in *Staphylococcus lugdunensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016; 60(10): 6411-4.
72. Mutu E, Chen G, Liu R, Wang Y. High prevalence of heterogeneous mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* and its molecular characterization. *American Journal of Translational Research* 2022; 14(11): 8243.
73. Barakat GI, Nabil YM. Correlation of mupirocin resistance with biofilm production in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from surgical site infections in a tertiary centre, Egypt. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2016; 4: 16-20.
74. Abdulgader SM, Lentswe T, Whitelaw A, Newton-Foot M. The prevalence and molecular mechanisms of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a Hospital in Cape Town, South Africa. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2020; 9: 1-7.
75. Warren DK, Prager M, Munigala S, Wallace MA, Kennedy CR, Bommarito KM, et al. Prevalence of qacA/B genes and mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in the setting of chlorhexidine bathing without mupirocin. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2016; 37(5): 590-7.
76. González-Domínguez M, Seral C, Potel C, Constenla L, Algarate S, Gude MJ, et al. Antimicrobial resistance, virulence factors and genetic lineages of hospital-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates detected in a hospital in Zaragoza. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 2015; 33(9): 590-6.
77. Mahmoodzadeh Hosseini H, Kiyani N, Amin M, Hedayati Ch M, Imani Fooladi AA. Distribution of high-level mupirocin resistance among clinical MRSA. *Journal of Chemotherapy* 2017; 29(4): 215-9.
78. Dadashi M, Hajikhani B, Darban-Sarokhalil D, van Belkum A, Goudarzi M. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020; 20: 238-47.
79. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, Dunne Jr WM, Storch GA, Coopersmith CM, et al. Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45(5): 541-7.

A review on the Effect of the Antibiotic Mupirocin in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections: the Mechanism of Antimicrobial Action, Antibiotic Resistance and its Epidemiology

Sharifi A, Moeindoost M*, Dehbanipour R

Department of Microbiology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received Date: 07 Jul 2024 Accepted Date: 31 Dec 2024

Abstract

Background & aim: Mupirocin (MUP) is a natural drug derived from crotonic acid that was first isolated from *Pseudomonas fluorescens* by Fuller et al. This antibiotic has a different chemical structure and mechanism of action and is a combination of pseudomonic acid A-D. Its mechanism of action is to inhibit protein synthesis by binding to bacterial isoleucyl tRNA synthetase. This antibiotic is often used to treat skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus* isolates. Therefore, the aim of the present study was to determine and investigate the effectiveness of the antibiotic mupirocin in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: its antimicrobial mechanism of action, antibiotic resistance, and epidemiology.

Methods: The present review study was conducted in 2023. Using reliable databases in English and Farsi, articles which studied the mechanism of action of mupirocin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the synergistic effect of this antibiotic with other compounds, as well as its epidemiology, were reviewed.

Inclusion criteria: All experimental and non-experimental studies on the mechanism of action of mupirocin to inhibit colonization as well as the epidemiology of this antibiotic in different regions of the world were evaluated and included in the present study. A total of 70 studies were included in this review, in English and Farsi.

Results: Mupirocin has been used to inhibit colonization and prevent staphylococcal infections in various settings such as surgery, and the results of the present review study indicated the emergence of resistance to this antibiotic, especially among MRSA isolates in many The number of points in the world is increasing.

Conclusion: Given that the emergence of resistance to these antibiotics is increasing day by day, diagnostic tests, identification of carriers, national and organizational guidelines for infection control, as well as surveillance and education measures can be effective in reducing resistance to mupirocin in MRSA isolates.

Keyword: Mupirocin, *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Resistance, Clinical treatment

***Corresponding author:** Moeindoost M, Department of Microbiology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Email: mo.moeindoost@gmail.com

Please cite this article as follows: Sharifi A, Moeindoost1 M, Dehbanipour R. A review on the Effect of the Antibiotic Mupirocin in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections: the Mechanism of Antimicrobial Action, Antibiotic Resistance and its Epidemiology. Armaghane-danesh 2025; 30(1): 116- 134.

The scientific research journal Armaghan Danesh, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal