ORIGINAL ARTICLE

Frequency of Inducible Clindamycin Resistance and Analysis of Multi-resistant Antibiotic Profile of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Zhila Bidarigh[1],
Mohammad Reza Pourmand[2],
Rahil Mashhadi[3]

[1] MSc in Medical Microbiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] MSc in Genetics, Urology Research Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received July 12, 2015 Accepted August 24, 2015)

Abstract

Background and purpose: Clindamycin is used in treatment of common infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Constitutive or inducible resistance of clindamycin are important factors in choosing that as an effective antibiotic. The aims of this study were to determine inducible resistance clindamycin and analysis of multiple antibiotic resistance profile in clinical isolates of MRSA.

Materials and methods: Identification of 250 clinical *Staphylococcus aureus* isolates was carried out using biochemical and molecular methods. After determining the sensitivity to erythromycin, constitutive or inducible clindamycin resistance were detected by D test according to CLSI guidelines.

Results: Out of 250 clinical *Staphylococcus aureus* isolates, 130 isolates (52%) were resistant to methicillin. Among them, 118 isolates (90.8%) were resistant to erythromycin. Moreover, 105 (88.9%), 9(7.6%) and 4 (3.3%) isolates were identified as constitutive and inducible resistance to clindamycin and MS phenotype, respectively.

Conclusion: Inappropriate antibiotic therapy in MRSA infections leads to development of constitutive resistance and treatment failure. Also, due to increasing constitutive resistance in MRSA isolates, performing D test is essential to distinguish the constitutive and inducible resistance and selecting the best treatment.

Keywords: Clindamycin, erythromycin, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(129): 118-127 (Persian).

پژوهشی

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۲۹ مهر سال ۱۳۹۴ (۸۱۱-۱۲۷)

فراوانی مقاومت القایی به کلیندامایسین و تحلیل پروفایل مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی در استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

ژیلا بیدریغ [۱]
محمدرضا پورمند [۲]
راحیل مشهدی [۳]

چکیده

سابقه و هدف: کلیندامایسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک موثر بر عفونت های شایع ناشی از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مورد توجه می‌باشد. نوع مقاومت دائمی و القایی در انتخاب آن به عنوان یک آنتی‌بیوتیک موثر اهمیت دارد. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی مقاومت القایی نسبت به کلیندامایسین در ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و تجزیه و تحلیل پروفایل مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۲۵۰ ایزوله بالینی استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی، مولکولی و حساسیت آنتی‌بیوتیکی مورد بررسی قرار گرفتند و پس از تعیین حساسیت به اریترومایسین، به منظور تعیین مقاومت دائمی و القایی با استفاده از تست D بر اساس دستورالعمل CLSI مورد ارزیابی واقع شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۲۵۰ ایزوله بالینی استافیلوکوکوس اورئوس، (۵۲ درصد) ۱۳۰ایزوله مقاوم به متی‌سیلین جدا شد و از بین ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین، (۹۰ درصد) ۱۱۸ ایزوله مقاوم به اریترومایسین تعیین گردید و از بین این ایزوله‌ها به ترتیب (۸۸ درصد) ۱۰۵، (۷ درصد) ۹ و (۳ درصد) ۴ ایزوله دارای مقاومت دائمی، مقاومت القایی و فنوتیپ MS بودند.

استنتاج: درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با مقاومت القایی به کلیندامایسین منجر به مقاومت دائمی و در نتیجه شکست درمان می‌شود. با توجه به افزایش مقاومت دائمی در ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، به نظر می‌رسد استفاده از تست D برای تمایز آن با مقاومت القایی و تشخیص نوع درمان الزامی است.

واژه های کلیدی: کلیندامایسین، مقاومت القایی، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین

مقدمه

سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه می‌باشند که با استفاده از ظرفیت فاکتورهای بیماری زایی متنوع موجب بیماری‌های مختلفی می گردند(۲،۱). امروزه این سویه‌ها به بسیاری از عوامل ضد باکتریایی مقاومت نشان می‌دهند و این امر سبب محدودیت‌هایی در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از آن شده است(۳، ۴). مکانیسم اصلی

مولف مسئول: محمدرضا پورمند– گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران Email: mpourmand@tums.ac.ir
۱. کارشناس ارشد میکرب شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. استاد، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۴/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۵/۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۶/۲

مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوکوس اورئوس تولید پروتئینی به نام PBP2a است که میل ترکیبی کم به بتالاکتام‌ها دارد. تولید این پروتئین با ژن *mecA*، با وزن ۵۰-۳۰ kbp موجود در کروموزوم باکتری مرتبط است(۶،۵). افزایش مکرر عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و الگوهای تغییر یافته در مقاومت‌های ضد میکروبی منجر به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید، لینکوزامید و استرپتوگرامین B در درمان این عفونت‌ها شده است که به آن‌ها آنتی‌بیوتیک‌های MLSB[1] می‌گویند(۷). این گروه از داروها با وجود ساختار متفاوت عملکرد یکسانی را در برابر باکتری ایفا می‌کنند به‌طوری‌که سنتز پروتئین را از طریق اتصال به زیر واحد 23SrRNA ریبوزوم باکتری مهار می‌کنند. اریترومایسین به عنوان یک ماکرولید و کلیندامایسین به عنوان یک لینکوزامید داروهای منتخب در درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم ایجاد شده به وسیله استافیلوکوکوس اورئوس محسوب می‌شوند(۸). با این وجود، استفاده بیش از حد از این داروها سبب مقاومت باکتری به این داروها و به دنبال آن شکست درمان می‌شود(۱۰،۹) به‌طورکلی مقاومت به این دسته از داروها در استافیلوکوکوس اورئوس با سه مکانیسم تغییر سایت هدف ریبوزومی، افلاکس پمپ و غیرفعال‌سازی آنزیمی آنتی‌بیوتیک‌ها توسط آنزیم‌های استیل ترانسفراز، هیدرولاز، نوکلئوتیدیل ترانسفراز و فسفوترانسفراز ایجاد می‌شود(۱۲،۱۱).

وجود ژن *msrA* در استافیلوکوکوس‌ها با تاثیر بر روی سیستم افلاکس موجب مقاومت به ماکرولیدها و استرپتوگرامین B می‌شود و فنوتیپ (MSB) Macrolides-Streptogramins B را ایجاد می‌کند. تغییر سایت هدف ریبوزومی به وسیله ژن‌های *erm* از شایع‌ترین مکانیسم‌های مقاومت محسوب می‌شود. این ژن‌ها با کد کردن آنزیم‌های متیلاز سبب متیلاسیون باز آدنین در موقعیت A2054 در 23SrRNA شده و باعث کاهش اتصال آنتی‌بیوتیک به این ناحیه می‌شوند. لذا دو نوع مقاومت به صورت دائمی (Constitutive) و القایی (Inducible) ایجاد می‌گردد که در نوع دائمی آنزیم‌های متیلاز به‌صورت دائمی و در نوع القایی متیلاز فقط در حضور یک ماده القاکننده مانند یک ماکرولید تولید می‌شود. اریترومایسین به عنوان یک القاءکننده موثر سبب القاء مقاومت در کلیندامایسین می‌شود که در شرایط invitro ایزوله‌های دارای مقاومت القایی نسبت به اریترومایسین مقاومت و نسبت به کلیندامایسین حساسیت نشان می‌دهند ولی در شرایط invivo این ایزوله‌ها به کلیندامایسین مقاوم هستند و درمان با کلیندامایسین با شکست مواجه می‌شود(۱۳). سویه‌های دارای مقاومت دائمی با روش معمولی دیسک دیفیوژن قابل شناسایی هستند ولی برای شناسایی سویه‌های دارای مقاومت القایی باید از آزمون اختصاصی استاندارد D-Test استفاده شود(۱۴). در مطالعات مختلف به چندین فنوتیپ از نتایج این آزمایش اشاره شده است(۱۵،۸). حدود ۹ واریته از ژن‌های *erm* در استافیلوکوکوس‌ها شناسایی شده‌اند که می‌توانند مقاومت را نسبت به داروهای MLS_B ایجاد کنند(۱۶).

هرچند در زمینه مقاومت آنتی‌بیوتیکی استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های MLS_B به علت با اهمیت بودن آن در جلوگیری از شکست درمانی در خارج و داخل کشور مطالعات بسیاری انجام شده است اما در ایران اکثر این مطالعات به صورت کلی بر روی استافیلوکوکوس اورئوس‌ها انجام شده و مطالعات اندکی به طور اختصاصی جهت ارزیابی سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین از نظر مقاومت دائمی و القایی نسبت به کلیندامایسین صورت گرفته است. سویه‌های MRSA علاوه بر این که نسبت به متی‌سیلین و داروهای بتالاکتام مقاوم هستند، مقاومت زیادی هم نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهند. لذا با توجه به اهمیت این سویه‌ها در مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، خصوصا آنتی‌بیوتیک‌های MLS_B و شیوع روزافزون آن‌ها،

1. Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B

هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی مقاومت القایی نسبت به کلیندامایسین در ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و تجزیه و تحلیل پروفایل مقاومت چندگانه آنتی‌بیوتیکی از نمونه‌های بالینی بیمارستان‌های دانشگاهی تهران می‌باشد.

مواد و روش ها

جمع آوری ایزوله ها

در این مطالعه (۵۲ درصد) ۱۳۰ ایزوله بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از بیمارستان‌های دانشگاهی درسطح شهر تهران در سال ۱۳۹۳ از میان ۲۵۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس تعیین شد. این نمونه‌ها شامل عفونت‌های سوختگی، خون، ادرار، خلط، آبسه، تراشه، مایعات، CSF و کاتتر بودند.

جداسازی و کشت

شناسایی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از روش‌های استاندارد میکروب شناسی مانند رنگ‌آمیزی گرم، تست های بیوشیمیایی کاتالاز، کواگولاز، تخمیر قند مانیتول در محیط مانیتول سالت آگار و DNase انجام گرفت.

آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی

بعد از حصول اطمینان از شناسایی و تایید ابتدایی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس، تعیین حساسیت سویه‌ها نسبت به آنتی بیوتیک‌های سفوکستین (30µg)، ونکومایسین(30µg)، نیتروفورانتوئین (300µg)، تیکوپلانین (30µg)، تری متوپریم (30µg)، داکسی سیکلین (30µg)، سیپروفلوکساسین (5µg) و اریترومایسین (15µg) (MAST, UK) با استفاده از روش دیسک دیفیوژن بر اساس استانداردهای CLSI (2012) در محیط مولر هینتون آگار در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انجام شد(۱۷). متعاقباً ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین و مقاوم به اریترومایسین به منظور آزمون القا مورد بررسی قرار گرفتند.

انجام آزمون القاء یا D-Test

برای سنجش فنوتیپی مقاومت القایی، ایزوله‌های MRSA مقاوم به اریترومایسین با استفاده از تست D مطابق استاندارد CLSI(2012) مورد ارزیابی قرار گرفتند. بدین منظور همانند روش دیسک دیفیوژن اگار پس از تهیه کدورت برابر نیم مک فارلند و انجام کشت چمنی بر روی محیط مولر هینتون آگار، بر روی پلیت، دیسک کلیندامایسین (2µg) در فاصله ۱۵ میلی‌متری از دیسک اریترومایسین (15 µg) به صورت لبه به لبه قرار گرفت و پس از گذشت ۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نتایج گزارش شد.

استخراج DNA

استخراج و تهیه ژنوم باکتری به روش جوشانیدن در STET انجام شد(۱۸). در ابتدا از کلنی تک برداشته و در ۵ میلی‌لیتر محیط مایع LB Broth کشت داده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت در آنکوباتور شیکردار قرار گرفت. بعد از ۲۴ ساعت، ۲ میلی لیتر از آن را برداشته و به میکروتیوب اضافه گردید و به مدت ۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس مایع رویی دور ریخته شد و به رسوب حاصله ۳۰۰ میکرولیتر محلول STET Tris-HCl(10mM (PH=8)) 1.57 g، NaCl(0.1 M) 0.58g، EDTA(1 mM) O.O36G، Triton X100 (%5 (v/v)) اضافه گردید و به مدت ۵ دقیقه در آب جوش جوشانیده شد. بعد از ۵ دقیقه میکروتیوب مورد نظر به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰g سانتریفیوژ و محلول رویی به فالکون استریل انتقال داده شد. سپس ۳ برابر آن ایزوپروپانول سرد (۲۰- درجه سانتی‌گراد) اضافه و ۳۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در نهایت به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰g سانتریفیوژ گردید و محلول رویی دور ریخته شد. بعد از خشک شدن رسوب میکروتیوب، ۵۰ ماکرولیتر آب‌مقطر استریل به آن اضافه و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

واکنش PCR جهت شناسایی ژن mecA در استافیلوکوکوس اورئوس

علاوه بر استفاده از دیسک سفوکسیتین، برای تشخیص اختصاصی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، و همچنین مقایسه دقت این روش با روش دیسک دیفیوژن، ژن *mecA* با استفاده از پرایمرطراحی شده Forward (5'-TCC AGA TTA CAA CTT CAC CAG G-3') و Reverse (5'-CCA CTT CAT ATC TTG TAA CG-3') با طول باند 162bp تکثیر شد. سویه COL به عنوان کنترل مثبت و سویه حساس به متی‌سیلین ATCC 8325-4 به عنوان کنترل منفی استفاده گردید. ایزوله‌هایی که فاقد این ژن بودند از مطالعه خارج شدند. مواد مورد نیاز در یک واکنش 25µl با غلظت‌های جدول شماره ۱ آماده شدند. پس از آن به هر میکروتیوب 23µl از مستر میکس و ۲µl از DNA الگو افزوده شد و با شرایط جدول شماره ۲ در داخل دستگاه ترموسایکلر قرار گرفت. در نهایت محصولات PCR بر روی ژل آگار ۱ درصد به مدت ۴۵ دقیقه با ولتاژ 100V الکتروفورز شدند و پس از رنگ آمیزی با لودینگ بافر KBC (Kawsar Iran) (0/5 µl/ml) مورد بررسی قرار گرفتند.

جدول شماره ۱: آماده سازی مواد جهت انجام آزمایش PCR

مواد	غلظت
PCR buffer 10 X	1X
$Mgcl_2$ 50 mM	5 Mm
Primer *mecA* (f,R)	25 pmol
Tag pol 5u/ml	1.5 u
dNTP	1 mM

جدول شماره ۲: شرایط برقراری واکنش PCR برای شناسایی ژن *mecA* در ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس

مراحل		دما (سانتی گراد)	زمان (ثانیه)
تعداد سیکل	First Denaturation	۹۷	۳۶۰
30=	Denaturation	۹۲	۳۰
	Annealing	۵۵	۳۰
	Extension	۷۲	۴۵
Final Extention		۷۲	۶۰۰

یافته ها

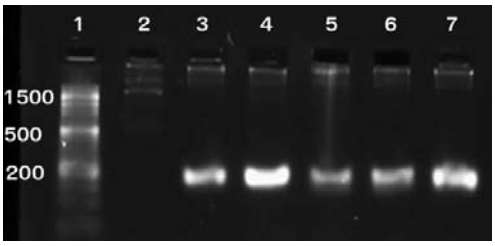
از ۲۵۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس (۵۲ درصد) ۱۳۰ ایزوله مقاوم به متی‌سیلین شناسایی شد. تمامی ایزوله‌ها نسبت به‌دیسک سفوکسیتین مقاوم و از نظر حضور ژن *mecA* مثبت بودند (تصویر شماره ۱). تمامی ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ونکومایسین و نیتروفورانتوئین حساس بودند (جدول شماره ۳). از میان ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین، (۹۰/۷۶ درصد)۱۱۸ ایزوله به اریترومایسین مقاومت نشان دادند و در بین ایزوله‌های MRSA مقاوم به اریترومایسین ۷/۶ درصد دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین و ۸۸/۹ درصد دارای مقاومت دائمی به کلیندامایسین بودند. فنوتیپ MS در این مطالعه ۳/۳ درصد بود (تصویر شماره ۲).

بحث

سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) تهدیدی جدی در عفونت‌های بیمارستانی به شمار می‌آیند. شناسایی و درمان سریع عفونت‌های ناشی از آن از اقدامات مهم در پیشگیری اا‌ز عفونت و کاهش خطر مرگ و میر بیماران است(۱۹). آنتی‌بیوتیک‌های MLS_B به‌طور گسترده‌ای در درمان عفونت‌های MRSA استفاده می‌شوند(۲۰).

جدول شماره ۳: نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های MRSA بر اساس روش دیسک دیفیوژن آگار

نام آنتی بیوتیک	Resistant (%)	Intermediate (%)	Susceptible (%)
ونکومایسین	۰(۰)	۰(۰)	۱۳۰(۱۰۰)
نیتروفورانتوئین	۰(۰)	۰(۰)	۱۳۰(۱۰۰)
تیکوپلانین	۰(۰)	۲۰(۱۵/۴)	۱۱۰(۸۴/۶)
تری متوپریم	۳۴(۲۶/۱)	۲(۱/۵)	۹۴(۷۲/۳)
داکسی سایکلین	۳۴(۲۶/۱)	۵۲(۴۰)	۴۴(۳۳/۹)
اریترو مایسین	۱۱۸(۹۰/۸)	۰(۰)	۱۲(۹/۲)
سیپروفلوکساسین	۸۴(۶۴/۶)	۱۲(۹/۲)	۳۴(۲۶/۱)



تصویر شماره ۱: تصویر ژل الکتروفورز محصولات PCR ژن *mecA* در ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین روی

آگار ۱٪: ۱) مارکر ۵۰ جفت بازی؛ ۲)کنترل منفی (استافیلوکوکوس اورئوس ATCC 8325-4)؛ ۳)کنترل مثبت (استافیلوکوکوس اورئوس سویه COL)؛ ۷-۴)استافیلوکوکوس اورئوس های دارای ژن *mecA* (162bp).

تصویر شماره ۲: فنوتیپ های مشاهده شده در تست D بر روی محیط مولر هینتون آگار. A: فنوتیپ R ؛ B: فنوتیپ MSB؛ C: فنوتیپ D

مقاومت القایی به MLS_B، خصوصاً به کلیندامایسین، در دهه‌های اخیر رو به افزایش بوده و باعث نگرانی در درمان MRSA شده است(۲۲،۲۱). با توجه به این که مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش‌های معمولی آنتی‌بیوگرام تشخیص داده نمی شود، استفاده از روش دیسک دیفیوژن تغییر یافته (D-Test) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است(۲۳).

در این مطالعه ۵۲ درصد از ایزوله‌ها به عنوان MRSA شناخته شدند که مشابه با سایر مطالعات انجام شده در تهران است(۲۷-۲۴). در مطالعات سایر کشورها شیوع MRSA بالا گزارش شده است. در ترکیه به طور متوسط میزان MRSA ۵۱ درصد(۲۸)، اروپا ۲۰ درصد(۲۹) و در آمریکا بین ۲۳ تا ۵۵ درصد گزارش شده است(۳۰). ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نشان می‌دهد که تمامی ایزوله ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ونکومایسین و نیتروفورانتوئین حساس بودند. هم‌چنین این ایزوله‌ها بیش‌ترین مقاومت را نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و اریترومایسین دارند. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده در مطالعه رحیمی همخوانی دارد که در آن مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و اریترومایسین به ترتیب ۹۵ درصد و ۹۳ درصد گزارش شد(۲۶). هم‌چنین در مطالعه اوحدیان مقدم مقاومت سویه‌های MRSA نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، ونکومایسن و اریترومایسین به ترتیب ۴۴/۵، ۰ و ۳۵ درصد گزارش شد(۲).

در این مطالعه ۹۰/۷۶ درصد ایزوله‌های MRSA مقاوم به اریترومایسین بودند که نسبت به مطالعه صادری و همکاران(۳۱) در سال ۱۳۹۱ این میزان بیش‌تر شده است که ممکن است به علت استفاده بیش از حد از این آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های MRSA باشد. سیفی و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مشهد میزان مقاومت ایزوله‌های MRSA به اریترومایسین را ۸۸/۶ درصد گزارش کردند(۳۲). در مطالعات انجام شده در ترکیه در سال ۲۰۰۶ مقاومت به اریترومایسن در ایزوله های MRSA (۳۳) ۴۸/۹ درصد)(۳۳)، درکره‌جنوبی این میزان ۹۸/۳ درصد(۳۴) و در استرالیا مقاومت به اریترومایسین در ایزوله های MRSA، ۲۷درصد(۳۵) گزارش شد. از بین استافیلوکوکوس‌های مقاوم به اریترومایسین مقاومت دائمی، القایی و فنوتیپ MS به ترتیب برابر ۸۸/۹ درصد، ۷/۶ درصد و ۳/۳ درصد بود. بالا بودن مقاومت دائمی نسبت به مقاومت القایی در این مطالعه مشابه با دیگر مطالعات انجام شده بود که می‌تواند به علت درمان نامناسب بیماران بدون توجه به نتایج تست حساست آنتی‌بیوتیکی باشد(۳۶،۳۱،۲۳). میزان مقاومت القایی (۷/۹ درصد) در این مطالعه نسبت به مطالعه انجام شده درتهران درسال ۱۳۹۳ (۴ درصد) و مطالعات Schmitz و همکاران در آلمان در سال ۲۰۰۰ (۰/۷ درصد) (۳۶) بالاتر بود. البته این میزان مشابه مطالعات انجام شده توسط Azap و همکاران در ترکیه(۳۷)، عبداللهی و همکاران در سال ۱۳۹۲ در زنجان(۳۸)، و صادری و همکاران در سال ۱۳۹۱ (۲۷) بود. شیوع پایین فنوتیپ MS در این مطالعه مانند کشور ترکیه است(۴۰،۳۹). اگرچه در مطالعات اروپا شیوع آن بیش‌تر (۱۳ درصد) گزارش شده است(۳۶)، چنین اختلافاتی به تفاوت درمان و الگوهای آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در مناطق جغرافیایی مختلف مربوط می‌باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ارزیابی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نشان می‌دهد که تمامی ایزوله‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های ونکومایسین و

نیتروفورانتوئین حساس بودند و آنتی‌بیوتیک ونکومایسین بیش‌ترین تاثیر را برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس دارد. شیوع بالای مقاومت دائمی نسبت به مقاومت القایی در ایزوله‌های MRSA مقاوم به اریترومایسین، درمان عفونت‌های MRSA را محدود می‌کند. اگرچه در این مطالعه شیوع مقاومت القایی نسبت به مقاومت دائمی پایین‌تر بود، اما توصیه می‌شود در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی نوع مقاومت مشخص شود زیرا درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های MRSA با مقاومت القایی به کلیندامایسین نه تنها منجر به شکست درمان، افزایش طول مدت بستری و هزینه‌های درمان می‌شود بلکه منجر به توسعه مقاومت دائمی نیز می‌گردد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران (طرح پژوهشی ۲۰۱۰۵) به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از پرسنل محترم آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان‌های امام خمینی و شریعتی تهران تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1. Havaei SA, Ohadian Moghadam S, Pourmand MR, Faghri J. Prevalence of Genes Encoding Bi-Component Leukocidins among Clinical Isolates of methicillin–resistant Staphylococcus aureus. Iranian J Publ Health 2010; 39(1): 8-14.
2. Ohadian Moghadam S, Pourmand MR, Mahmoudi M, Sadighian H. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: characterization of major clones and emergence of epidemic clones of sequence type (ST) 36 and ST 121 in Tehran, Iran. FEMS Microbiol Lett 2015; 362(8): fnv043.
3. Karmostaji A, Moradi N, Boushehri E, Jahed M, Dadsetan B, Sanginabadi F, et al. Nasal carrier rates and antibiogrm pattern of Staphylococcus aureus strains isolated from hospital staff in teaching hospitals in Bandar Abbas. Hormozgan Med J 008; 12(2): 95-101.
4. Wang LX, Hu ZD, Hu YM, Tian B, Li J, Wang FX, et al. Molecular analysis and frequency of Staphylococcus aureus virulence genes isolated from bloodstream infections in a teaching hospital in Tianjin, China. Genet Mol Res 2013; 12(1): 646-654.
5. Irene Montoya C, Magdalena Mira O, Isabel Álvarez A, José Cofre G, Jacob Cohen V, Gloria Donoso W. Resistencia inducible a clindamicina en Staphylococcus aureus meticilino resistente, Clindamycin inducible resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Rev Chil Pediatr 2009; 80(1): 48-53.
6. Zmantar T, Bekir K, Elgarsadi SI, HADAD O, Bakhrouf A. Molecular investigation of antibiotic resistance genes in methicillin resistant Staphylococcus aureus isolated from nasal cavity in pediatric service. Afr J Microbiol Res 2013; 7(34): 4414-4421.
7. Japoni-Nejad A, Rezazadeh M, Kazemian H, Fardmousavi N, Ghaznavi-Rad E. Molecular characterization of clindamycin constitutive and inducible Resistance Staphylococcus aureus strains' isolated from nose of carriers. Iranian South Medical Journal 2014; 17(1): 33-41.
8. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2005; 43(4): 1716-1721.

9. Deotale V, Mendiratta D, Raut U, Narang P. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from clinical samples. Indian J Med Microbiol 2010; 28(2): 124-126.
10. Uzun B, Gungor S, Pektas B, Aksoy Gokmen A, Yula E, Kocal F, et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance phenotypes in clinical Staphylococcus isolates and investigation of telithromycin activity. Mikrobiyol Bul 2014; 48(3): 469-476.
11. Pourmand MR, Yousefi M, Salami SA, Amini M. Evaluation of expression of NorA efflux pump in ciprofloxacin resistant Staphylococcus aureus against hexahydroquinoline derivative by real-time PCR. Acta Med Iran 2014; 52(6): 424-429.
12. Saribas Z, Tunckanat F, Pinar A. Prevalence of erm genes encoding macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) resistance among clinical isolates of Staphylococcus aureus in a Turkish university hospital. Clin Microbiol Infect 2006; 12(8): 797-799.
13. Shrestha B, Pokhrel BM, Mohapatra TM. Phenotypic characterization of nosocomial isolates of Staphylococcus aureus with reference to MRSA. J Infect Dev Ctries 2009; 3(7): 554-560.
14. Mittal V, Kishore S, Siddique M. Prevalence of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of Staphylococcus aureus detected by phenotypic method: A preliminary report. Journal of Infectious Diseases and Immunity 2013; 5(1): 10-12.
15. Teodoro CR, Mattos CS, Cavalcante FS, Pereira EM, Santos KR. Characterization of MLS (b) resistance among Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis isolates carrying different SCCmec types. Microbiol Immunol 2012; 56(9): 647-650.
16. Adaleti R, Nakipoglu Y, Ceran N, Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of Staphylococcus aureus isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey. Braz J Infect Dis 2010; 14(1): 11-14.
17. Clinical and Laboratory Standards Institue (CLSI). Performanace standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second informational supplement. M100-s22 012; 32(3).
18. Ghasemi A, Salari MH, Zarnani AH, Pourmand MR, Ahmadi H, Mirshafiey A, Jeddi-Tehrani MImmune reactivity of Brucella melitensis-vaccinated rabbit serum with recombinant Omp31 and DnaK proteins. Iran J Microbiol 2013; 5(1): 19-23.
19. Ohadian Moghadam S, Pourmand MR, Davoodabadi A. The Detection of Mupirocin Resistance and Nasal Carriage of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus among Healthcare Workers at University Hospitals of Tehran, Iran. Iran J Public Health 2015; 44(3): 361-368.
20. Sexena S, Singh T, Rakshit P, Dutta R, Gupta RK. Prevalence of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus at a tertiary care hospital: implications for clinical therapy. Int J Curr Microbiol App Sci 2014; 3(3): 720-725.
21. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34(4): 482-492.
22. Kaur H, Kaur Ha. Clindamycin resistance in PVL positive isolates of Staphylococcus

aureus, Belgaum, North Karnataka (India). IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN) 2014; 4(3): 31-37.

23. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2003; 41(10): 4740-4744.
24. Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, Shahsavan S, Dabiri H, Sedaght H. Emergence of high-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. Med Princ Pract 2008; 17(5): 432-434.
25. Japoni A, Alborzi A, Orafa F, Rasouli M, Farshad Sh. Distribution patterns of methicillin resistance genes (mecA) in Staphylococcus aureus Isolated from clinical specimens. Iranian Biomedical Journal 2004; 8(4): 173-178.
26. Rahimi F, Bouzari M, Maleki Z, Rahimi F. Antibiotic susceptibility pattern among Staphylococcus spp. with emphasis on detection of mec A gene in methicillin resistant Staphylococcus aureus isolates. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases 2009; 4(3): 143-150.
27. Saderi H, Owlia P, Jalali Nadoushan MR. Difference in epidemiology and antibiotic susceptibility of methicillin resistant and methicillin susceptible Staphylococcus aureus isolates. Iranian Journal of Clinical Infectious Disease 2009; 4(4): 219-223.
28. Adaleti R, Nakipoglu Y, Karahan ZC, Tasdemir C, Kaya F. Comparison of polymerase chain reaction and conventional methods in detecting methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dev Ctries 2008; 2(1): 46-50.
29. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Willems RJ, De Neeling AJ. Widespread dissemination in the Netherlands of the epidemic berlin methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone with low-level resistance to oxacillin. J Clin Microbiol 2004; 42(7): 3077-3082.
30. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2007; 45(3): 165-170.
31. Saderi H, Emadi B, Owlia P. Phenotypic and genotypic study of macrolide, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus in Tehran, Iran. Med Sci Monit 2011; 17(2): 48-53.
32. Seifi N, Kahani N, Askari E, Mahdipour S, Naderi NM. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolates recovered from Mashhad, Iran. Iran J Microbiol 2012; 4(2): 82-86.
33. Gul HC, Kilic A, Guclu AU, Bedir O, Orhon M, Basustaoglu AC. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistant phenotypes and genotypes for methicillin-resistant taphylococcus aureus in Turkey, from 2003 to 2006. Pol J Microbiol 2008; 57(4): 307-312.
34. Jung YH, Kim KW, Lee KM, Yoo JI, Chung GT, Kim BS, et al. Prevalence and characterization of macrolide-lincomycin-streptogramin B-resistant Staphylococcus aureus in Korean hospitals. J Antimicrob Chemother 2008; 61(2):458-460.
35. O'Sullivan MV, Cai Y, Kong F, Zeng X, Gilbert GL. Influence of disk separation distance on accuracy of the disk approximation test for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus spp. J Clin Microbiol 2006; 44(11): 4072-4076.

36. Schmitz FJ, Sadurski R, Kray A, Boos M, Geisel R, Kohrer K, et al. Prevalence of macrolide-resistance genes in Staphylococcus aureus and Enterococcus faecium isolates from 24 European university hospitals. J Antimicrob Chemother 2000; 45(6): 891-894.
37. Azap OK, Arslan H, Timurkaynak F, Yapar G, Oruc E, Gagir U. Incidence of inducible clindamycin resistance in staphylococci: first results from Turkey. Clin microbiol infect 2005; 11(7): 582-584.
38. Abdollahi Sh, Ramazanzadeh R, Delami Khiabani Z, Kalantar E, Menbari Sh. Molecular detection of inducible clindamycin resistance among Staphylococcal strains isolated from hospital patients. J Ardabil Univ Med Sci 2013; 13(1): 59-68.
39. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksal I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. J Med Microbiol 2007; 56(3): 342-345.
40. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. Jpn J Infect Dis 2005; 58(2): 104-106.