

Identification of Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Hospitalized Patients in Hospitals of Tehran City (Iran)

Ali Hashemi^{1*}, Samin Jaberi², Aref Shariati², Zohreh Ghalavand², Narjes Bostan Ghadiri², Farahnoosh Doustdar², Saeed Shams³, Nilofar Massoudi⁴, Elham Abbasi²

¹Infectious Diseases & Tropical Medicine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³Cellular & Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

⁴Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:**
Ali Hashemi, Infectious Diseases & Tropical Medicine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email:
ali.hashemi@sbmu.ac.ir

Received: 21 Mar, 2017

Accepted: 1 Jun, 2017

Abstract

Background and Objectives: The emergence of antibiotic resistant *Staphylococcus aureus* has created a major challenge in the treatment of infections caused by this bacterium, and inducible clindamycin resistance has also led to treatment failure. This study was performed with the aim of identification of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized patients in hospitals of Tehran city.

Methods: This descriptive study was conducted on 80 *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients hospitalized in hospitals of Tehran city. The susceptibility of the isolates to different antibiotics, were investigated using disk diffusion method. Inducible clindamycin resistance of the strains was identified using D-zone test. The presence of *ermA*, *ermB*, and *ermC* genes were evaluated by multiplex PCR.

Results: In this study, among 89 *Staphylococcus aureus* isolates, 70% of the strains were resistant to erythromycin and 45% to clindamycin. Using D-zone test, 15 samples were reported positive. Among the 80 isolates, *ermA*, *ermB*, and *ermC* genes were observed in 4 (5%), 6 (7.5%) and 8 (10%) strains, respectively.

Conclusion: Given the results of this study, the prevalence of antibiotic resistance is a matter of concern; hence, there is a need for accurate management of drug prescription and identification of resistant isolates to control the infection and prevent the spread of resistant bacteria.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Clindamycin; Erythromycin; Inducible resistance.

شناسایی مقاومت القایی به کلیندامایسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر تهران

علی هاشمی^{۱*}، ثمین جابری^۲، عارف شریعتی^۲، زهره قلاوند^۲، نرجس بستان قدیری^۲، فرحناوش دوستدار^۲، سعید شمس^۳، نیلوفر مسعودی^۴، الهام عباسی^۲

چکیده

زمینه و هدف: ظهور سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک باکتری استافیلوکوکوس اورئوس، چالش بزرگی در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری ایجاد کرده و مقاومت القایی به کلیندامایسین نیز موجب نقص درمان شده است. این مطالعه با هدف شناسایی مقاومت القایی به کلیندامایسین در سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر تهران صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به روش توصیفی بر روی ۸۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های شهر تهران انجام شد. حساسیت ایزوله‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با روش دیسک دیفیوژن بررسی گردید. مقاومت القایی سویه‌ها به کلیندامایسین با استفاده از D-Zone Test صورت گرفت. وجود ژن‌های *ermA*، *ermB*، *ermC* با Multiplex PCR ارزیابی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، از بین ۸۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس، ۷۰٪ سویه‌ها به اریترومایسین و ۴۵٪ به کلیندامایسین مقاوم بودند. با استفاده از تست D-Zone، ۱۵ نمونه، مثبت گزارش شد. در بین ۸۰ ایزوله، ژن‌های *ermA*، *ermB*، *ermC* به ترتیب در ۸ (۱۰٪)، ۶ (۷/۵٪) و ۴ (۵٪) سویه مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی، موجب نگرانی است؛ از این رو برای کنترل عفونت و جلوگیری از گسترش باکتری‌های مقاوم به دارو، نیاز به مدیریت دقیق در تجویز دارو و شناسایی ایزوله‌های مقاوم می‌باشد.

کلید واژه‌ها: استافیلوکوک / اورئوس؛ کلیندامایسین؛ اریترومایسین؛ مقاومت القایی.

^۱مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۲گروه میکروپزشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۳مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۴گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

علی هاشمی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

ali.hashemi@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۱

تاریخ پذیرش: ۹۶/۴/۱۰

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hashemi A, Jaberi S, Shariati A, Ghalavand Z, Bostan Ghadiri N, Doustdar F, et al. Identification of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized patients in hospitals of Tehran City (Iran). Qom Univ Med Sci J 2018;11(12):52-60. [Full Text in Persian]

مقدمه

سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، از جمله پاتوژن‌های انسانی هستند که عفونت‌های خفیف پوست و بافت نرم تا سستی‌سمی‌های تهدیدکننده حیات، پنومونی و سندرم شوک سمی را ایجاد می‌کنند (۱-۳). این ارگانیسم‌ها نسبت به بسیاری از داروها مقاوم بوده و در برابر خاصیت کشندگی اکثر ضد عفونی‌کننده‌ها پایدارند (۲). امروزه، مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان *استافیلوکوکوس*‌ها، از بزرگترین مشکلات جامعه محسوب می‌شود (۴). چندین نوع مکانیسم مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، به‌ویژه در *استافیلوکوکوس اورئوس* دیده شده که شایع‌ترین نوع مقاومت تولید بتالاکتاماز است و ژن آن نیز بر روی پلاسمید قرار دارد. مقاومت به نفسیلین به‌وسیله ژن *mecA* (بر روی کروموزوم)، مقاومت به ونکومایسین (ژن مقاومت به ونکومایسین و نفسیلین در این سویه‌ها وجود دارد) و مقاومت پلاسمیدی در برابر تتراسیکلین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزیدها، از جمله این مکانیسم‌های مقاومت هستند (۵، ۶). *استافیلوکوک*‌های مقاوم به اریترومایسین اغلب با ماکرولیدها (مانند اسپیرامایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین)، لینکوزامیدها (مانند کلیندامایسین و لینکومایسین) و استرپتوگرامین تیپ B، مقاومت متقاطع نشان می‌دهند. افزایش سویه‌های مقاوم به MLS (Lincosamide and Macrolide Streptogramin) در نمونه‌های کلینیکی، نشانه افزایش مصرف کلیندامایسین است (۷). اریترومایسین و کلیندامایسین از دو کلاس آنتی‌بیوتیکی هستند که با اتصال به زیر واحد ۵۰S ریبوزوم باکتری‌ها، سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. در *استافیلوکوکوس*‌ها مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق متیلاسیون سایت هدف روی ریبوزوم ایجاد می‌شود که عمدتاً وابسته به ژن متیلاز *erm* (rRNA) است (۸). ژن ۳ *erm* در *استافیلوکوک* شناسایی شده که عبارتند از: *ermA*، *ermB* و *ermC* (۱۰-۸). ژن کروموزومی *ermA*، شایع‌ترین بوده و *ermB* معمولاً در پریما‌ها یافت نشده است، همچنین ژن *ermB* بر روی پلاسمید قرار دارد. فراوانی این پلاسمیدها (۹۸-۸۵٪) در پی مصرف اریترومایسین و کلیندامایسین افزایش می‌یابد. ۹۵٪ از سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مولد آکنه که تحت تأثیر کلیندامایسین قرار دارند، حاوی ژن *ermC*

می‌باشند (۴). علاوه بر این، مقاومت به ماکرولیدها می‌تواند از طریق افلاکس نیز ایجاد گردد که وابسته به ژن *msrA* است و مکانیسم دیگر مقاومت، غیرفعال‌سازی لینکوزامیدها به‌واسطه تغییرات شیمیایی وابسته به ژن *inuA* بوده که به‌ندرت ایجاد می‌شود (۱۰-۸). تست‌های تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی روتین برای ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* با مقاومت القایی، مقاومت به اریترومایسین و حساسیت به کلیندامایسین را نشان می‌دهند؛ بنابراین ممکن است برای این موتانت‌های *erm* و *msrA* درمان با کلیندامایسین انجام گیرد که در نهایت، منجر به شکست درمانی می‌شود (۸). از طرفی، کلیندامایسین از رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌ها، به‌خصوص برای درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* و داروی جایگزین در بیماران با آلرژی نسبت به پنی‌سیلین می‌باشد (۱۱). مقاومت القایی نسبت به کلیندامایسین در *استافیلوکوکوس اورئوس* شایع است که با تست‌های روتین آزمایشگاهی تشخیص داده نمی‌شود و بهترین روش برای شناسایی مقاومت القایی کلیندامایسین، استفاده از D-Zone test (طبق رهنمودهای CLSI) می‌باشد (۴، ۱۲). مقاومت به داروهای گروه اریترومایسین آن‌قدر سریع رخ می‌دهد که نباید این داروها را به تنهایی برای درمان عفونت‌های مزمن به کار برد (۱۳). این تست به‌عنوان یک تست ساده و قابل‌اعتماد با حساسیت و اختصاصیت بالا، مقاومت القایی کلیندامایسین را در آزمایشگاه‌های کلینیکی تشخیص می‌دهد (۳)، که قراردادن دیسک‌های اریترومایسین و کلیندامایسین در فاصله ۲۰-۱۵ میلی‌متری از یکدیگر و ایجاد یک ناحیه مسطح در نزدیکی دیسک اریترومایسین، نشان‌دهنده مقاومت القایی کلیندامایسین بوده که وجود ژن *erm* را نشان می‌دهد (۱۳)؛ از این‌رو ضروری است با تعیین الگوی مقاومت به آنتی‌بیوتیک در جامعه موردنظر، راهکاری جهت استفاده از رژیم درمانی مناسب ارائه گردد. در ضمن، روش D-zone Test می‌تواند راهکار مناسبی جهت شناسایی ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* با مقاومت القایی به کلیندامایسین باشد.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی، با مراجعه به آزمایشگاه‌های تشخیصی

بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایزوله‌های *استافیلوکوک*، جمع‌آوری و جهت تشخیص تأییدی به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارسال گردید.

جهت تأیید *استافیلوکوکوس اورئوس* از تست‌های رنگ‌آمیزی گرم، مشاهده همولیز بتا بر روی بلادآگار، کشت بر روی مانیٹول سالت آگار و تست کاتالاز، کوآگولاز و DNase استفاده شد.

حساسیت دارویی ایزوله‌های جداسده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین، کلیندامایسین، اگزاسیلین، تری‌متوپریم سولفومتاکسازول و تتراسیکلین (شرکت Mast انگلستان) با روش دیسک دیفیوژن در محیط مولر هینتون آگار (مرک، آلمان) براساس رهنمودهای CLSI (سال ۲۰۱۵) انجام شد. از سویه *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 به‌عنوان کنترل کیفی استفاده گردید.

تعیین MIC براساس پروتکل CLSI برای آنتی‌بیوتیک ونکومایسین انجام شد.

سوسپانسیون *استافیلوکوکوس* در محیط مایع عصاره قلب و مغز (Brain Heart Infusion Broth, BHI) با غلظتی معادل ۰/۵ مک‌فارلند، تهیه و بر روی پلیت حاوی محیط مولر هینتون آگار (مرک، آلمان) تلقیح شد. یک دیسک ۲ میکروگرمی کلیندامایسین (CL) و یک دیسک ۱۵ میکروگرمی اریترومایسین (E) با فاصله ۱۲ میلی‌متر از هم قرار داده شدند و پس از انکوباسیون (به مدت ۲۴-۱۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد) قطر هاله عدم رشد اندازه‌گیری شد.

هاله دیسک (D-Shaped Zone) CL از سمت دیسک E به دقت از نظر شکل مورد بررسی قرار گرفت. استخراج DNA با استفاده از کیت شرکت GeNet (Cat. No. K-3000) انجام شد. برای بررسی DNA استخراج‌شده از لحاظ کمی، تمامی نمونه‌ها به‌وسیله دستگاه نانودراپ (WPA Biowave II Nanospectrophotometer) در طول موج ۲۶۰/۲۸۰ بررسی شدند. Multiplex PCR برای ژن‌های *ermA*، *ermB* و *ermC* با استفاده از Master Mix 2x شرکت سیناکلون (CAT. NO.: PR901638) شامل: ۰/۴ میلی‌مول از هر dNTP، ۳ میلی‌مول از $MgCl_2$ ، ۰/۰۸ واحد از

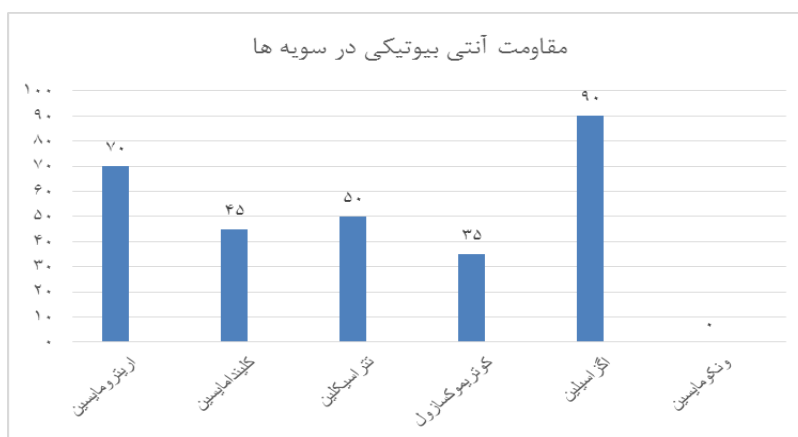
آنزیم Taq پلیمرز، انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای *ermA-F*، AGCGGTAAACCCCTCTGA، *ermA-R*، TTCGCAAATCCCTTCTCAAC با طول ۱۹۰bp و پرایمرهای *ermB-F*،

CCGTTTACGAAATTGGAACA GGTAAGGGC و *ermB-R*، GAATCGAGACTTGAGTGTGC با طول ۳۶۰bp و پرایمرهای *ermC-F*، AATTGGCTCAGGAAAAGGGC و *ermC-R*، AAATCGTCAATTCCCGCATG با طول ۵۶۴bp می‌باشد. توالی پرایمرها با اطلاعات توالی نوکلئوتیدی موجود در Gene Bank (سیستم Blast) چک گردید و در نهایت، طبق برنامه دمایی Initial denaturation (۵ دقیقه، ۹۴°C) PCR شامل: یک سیکل، Denaturation (۴۵ ثانیه، ۹۴ درجه سانتیگراد)، Annealing (۴۵ ثانیه، ۵۸ درجه سانتیگراد)، Extension (۴۵ ثانیه، ۷۲ درجه سانتیگراد) برای ۳۶ سیکل و Final Extension (۵ دقیقه، ۷۲ درجه سانتیگراد) یک سیکل که در دستگاه ترموسایکلر تنظیم شده بود، انجام گرفت. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ با بافر TBE (Tris-borate EDTA) الکتروفورز شد، سپس ژل با اتیدیوم بروماید (۱۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) رنگ‌آمیزی شد. پس از پایان الکتروفورز، ژل با دستگاه Gel doc و در طول موج ۲۸۰ نانومتر از نظر وجود باندهای هدف در کنار مارکر مولکولی، کنترل مثبت و منفی مورد بررسی قرار گرفت که حساسیت و اختصاصیت روش‌های فوتویی و مولکولی بسیار بالا بود.

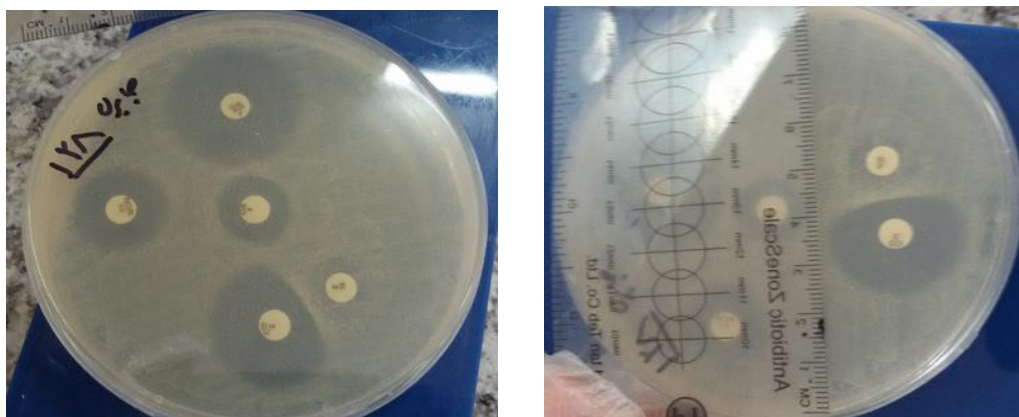
یافته‌ها

در این مطالعه توصیفی، از مهرماه سال ۱۳۹۴ تا آبان‌ماه سال ۱۳۹۵، نمونه‌گیری از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های میلاد و طالقانی انجام شد. پس از تعیین هویت با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی و میکروبی‌شناسی، ۸۰ ایزوله به‌عنوان *استافیلوکوکوس اورئوس* تشخیص داده شدند. ۷۵٪ نمونه‌ها، مرد و ۲۵٪ زن بودند. ۴۵ سویه از ادرار، ۱۰ سویه از زخم، ۵ سویه از تراشه، ۴ سویه از خلط، ۱۰ سویه از خون و ۶ سویه از سایر نقاط جدا گردید. از بین ۸۰ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس*، ۷۰٪ سویه‌ها مقاوم به اریترومایسین، ۴۵٪ به کلیندامایسین، ۵۰٪ مقاوم به تتراسیکلین،

۳۵٪ مقاوم به کوتریموکسازول و ۹۰٪ به اگزاسیلین مقاوم بودند. با استفاده از تست D-Zone، ۱۵ ایزوله به صورت فنوتیپی مثبت شد در استفاده از روش‌های دیسک دیفیوژن و MIC، همه سویه‌ها به ونکومایسین حساسیت نشان دادند (نمودار شماره ۱).

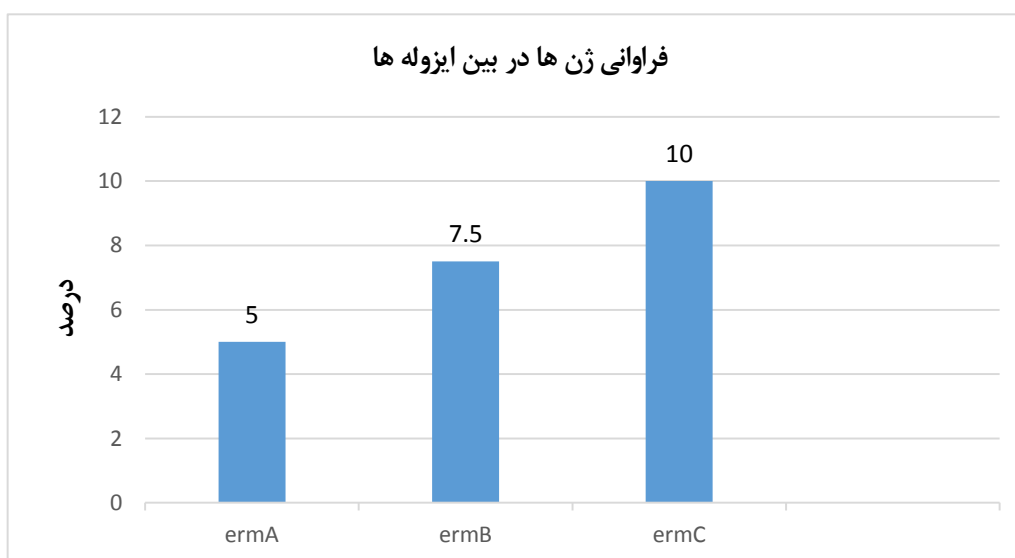


نمودار شماره ۱. مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله‌ها

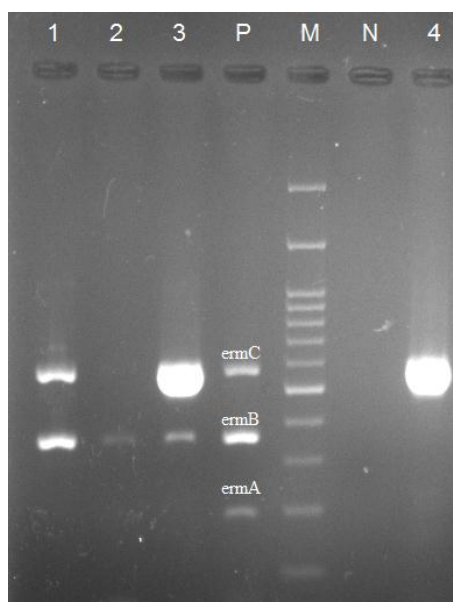


شکل شماره ۱. انجام تست D-Zone Test در سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*.

در بین ۸۰ ایزوله، ژن‌های *ermA*، *ermB*، *ermC* به ترتیب در ۵ (۶٪)، ۱۰ (۱۲.۵٪) و ۱۵ (۱۸.۷۵٪) سویه دیده شد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲. شیوع ژن‌ها در بین ایزوله‌ها



شکل شماره ۲: P کنترل مثبت، N کنترل منفی، ۱، ۲، ۳ و ۴ نمونه‌های بالینی

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات متعدد در سال‌های اخیر، *استافیلوکوکوس اورئوس* به عنوان یکی از شایع‌ترین باکتری‌های گرم مثبت دخیل در عفونت‌های بیمارستانی شناخته شده است. درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* بسیار مشکل بوده و موجب مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان می‌شود. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* به دلیل استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها و توانایی اکتساب مقاومت بالای این باکتری روز به روز رو به افزایش است. در مطالعه حاضر از نظر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها به ترتیب ۷۰٪ سویه‌ها به اریترومايسين، ۴۵٪ به کلیندامایسین، ۵۰٪ به تتراسیکلین، ۳۵٪ به کوتریموکسازول و ۹۰٪ به اگزاسیلین مقاوم بودند و ۱۵ ایزوله دارای تست D-Zone مثبت بود. در مطالعه‌ای توسط Sasirekha و همکاران در هند (سال ۲۰۱۴)، ۱۵۳ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* جمع‌آوری شد و تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی برای سفوکسیتین، اگزاسیلین و D-test برای تعیین مقاومت القایی کلیندامایسین انجام گرفت، نتایج نشان داد (۴۵/۲۷)٪ ۴۲ ایزوله مقاوم به متی‌سیلین، ۴۳ ایزوله حساس به کلیندامایسین و ۶۳ ایزوله (۱۷/۴۱)٪ مقاوم به اریترومايسين بوده‌اند که ۱۴ مورد آن‌ها (۱۵/۹)٪ مقاومت القایی و ۲۹ ایزوله (۹۵/۱۸)٪ حساسیت واقعی به کلیندامایسین و ۲۰ مورد (۱۳)٪ مقاومت ذاتی

به کلیندامایسین نشان دادند (۱۴)، میزان مقاومت در این پژوهش کمتر از مطالعه حاضر بود که دلایل آن می‌تواند حجم نمونه، نوع آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در آن منطقه، همچنین سال نمونه‌گیری باشد، با توجه به اینکه هر ساله مقاومت آنتی‌بیوتیکی روبه افزایش است؛ Ansari و همکاران در نپال (سال ۲۰۱۴) در مطالعه‌ای با جمع‌آوری ۱۵۷۱۸ نمونه کلینیکی از خون، ادرار، خلط و چرک، انجام تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی و تعیین ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین با استفاده از دیسک‌های سفوکسیتین، اگزاسیلین و شناسایی مقاومت القایی کلیندامایسین با تست D-zone، نشان دادند ۳۰۶ ایزوله، *استافیلوکوکوس اورئوس* بوده و تمامی ایزوله‌ها حساس به ونکومايسين و تیکوپلانیلین می‌باشند. مقاومت به متی‌سیلین با دیسک سفوکسیتین در ۴۳/۱٪ ایزوله‌ها و مقاومت به اگزاسیلین در ۳۹/۲٪ ایزوله‌ها مشاهده گردید که ۱۰۰ ایزوله مقاوم به اریترومايسين بود و مقاومت القایی کلیندامایسین در ۳۸ ایزوله (۱۲/۴)٪ گزارش شد (۱۵). میزان مقاومت به اریترومايسين در این پژوهش بیشتر از مطالعه حاضر بود که بیشتر بستگی به نوع تجویز آنتی‌بیوتیک در آن مناطق دارد، ولی میزان مقاومت به کلیندامایسین در این تحقیق با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در پژوهشی دیگر توسط Chaturvedi و همکاران در هند (سال ۲۰۱۴)، ۶۴۶۸ نمونه مختلف کلینیکی جمع‌آوری شد و با دو روش E-test و آگار دیلوشن، مقاومت به موپروسین و با روش D-test، مقاومت القایی کلیندامایسین تعیین گردید.

نتایج این مطالعه نشان داد ۸۲ ایزوله به متی‌سیلین و ۱۵ ایزوله (۱۸/۳٪) مقاوم به موپیروکسین بوده‌اند که ۸ ایزوله (۵۳/۳٪) دارای مقاومت سطح بالا، ۷ ایزوله (۴۶/۷٪) مقاومت سطح پایین و ۴ ایزوله (از ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین و موپیروکسین)، دارای مقاومت القایی کلیندامایسین بودند (۱۶). همچنین در مطالعه‌ای دیگر توسط Juayang و همکاران در فیلیپین (سال ۲۰۱۴)، ۹۴ مورد عفونت ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* طی سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۱۲ شناسایی شد که در ۳۸ مورد (۴۰/۶٪) مقاومت به متی‌سیلین و در ۳۷ مورد (۳۹/۴٪) مقاومت القایی کلیندامایسین دیده شد. بیشترین نمونه‌ها (۷۱/۰۵٪) شامل نمونه‌های زخم و آبسه با مقاومت به متی‌سیلین بود؛ درحالی‌که در نمونه‌های خون، ۵/۳٪ گزارش شد. نتایج تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی نیز نشان داد ۱۰۰٪ ایزوله‌ها به لینزولاید، ۹۵٪ به تتراسیکلین و ۰٪ به پنی‌سیلین جی (Penicillin G) حساس می‌باشند (۱۷)، که میزان مقاومت به کلیندامایسین تا حدودی مشابه مطالعه حاضر بود. ایرج صدیقی و همکاران (سال ۱۳۸۶) در همدان با جمع‌آوری ۵۲۰ سوآب بینی از کودکان زیر ۱۲ سال و انجام تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی براساس دیسک دیفیوژن (جهت اگزاسیلین، اریترومایسین، کلیندامایسین، سفازولین، ونکومایسین و D-test)، نشان دادند ۱۱۸ کودک (۲۲/۳٪) *استافیلوکوکوس اورئوس* دارند و تنها یک ایزوله، مقاومت به متی‌سیلین را نشان داد، همچنین ۵٪ این ایزوله‌ها اکتسابی از جامعه، ۶/۳٪ اکتسابی از بیمارستان و مقاومت القایی به کلیندامایسین داشتند (۱۸)، که میزان مقاومت بسیار کمتر از مطالعه حاضر بود. علت این اختلاف را می‌توان به جامعه مورد بررسی نسبت داد؛ چراکه مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بچه‌ها کمتر است. در مطالعه‌ای که توسط فاطمه رحیمی و همکاران در اصفهان (سال ۱۳۸۸) انجام شد، ۵۸۵ ایزوله *استافیلوکوکوس* از ۳ مرکز کلینیکی در تهران (طی سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۴) جمع‌آوری شد، تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی براساس دیسک دیفیوژن برای ۱۳ آنتی‌بیوتیک، تست MIC برای متی‌سیلین (براساس براث میکرودیلوژن و PCR) جهت شناسایی ژن *mecA* انجام گرفت، که در مجموع، ۳۲۱ ایزوله (۵۴/۷٪) به‌عنوان *استافیلوکوکوس اورئوس* شناسایی شدند و ایزوله‌ها به کانامایسین (۸۸٪)، سفوتاکسیم (۶۵٪)، متی‌سیلین (۶۶٪)، اگزاسیلین (۸۸٪)،

آمپی‌سیلین (۱۰۰٪)، اریترومایسین (۴۱٪)، کلیندامایسین (۳۸٪)، سولفومتاکسازول - تری‌متوپریم (۴۱٪)، ونکومایسین (۰٪)، کلرامفنیکل (۰۴۰٪)، سیپروفلوکساسین (۹۳٪)، جنتامایسین (۲۰٪) و تتراسیکلین (۶۴٪) مقاوم بودند. تمام ایزوله‌ها مقاوم به متی‌سیلین و ۶۳٪ ایزوله‌ها با مقاومت بینایی، ژن *mecA* داشتند (۱۹). میزان مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین در این تحقیق، کمتر از مطالعه حاضر بود که به سال نمونه‌گیری مرتبط می‌باشد و این مطالعه نشان داد با افزایش زمان، مقاومت سویه‌ها به دلیل کسب عناصر مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها بیشتر شده است. همچنین رضوی داودی و همکاران در کرج (سال ۱۳۹۱) با جمع‌آوری ۱۳۰ ایزوله *استافیلوکوکوس* از نمونه‌های خون، آسپیره تراکتال، ادرار، زخم و بررسی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها با دیسک دیفیوژن و حضور ژن *mecA* با استفاده از تست‌های مولکولی، نشان دادند ۱۰۰ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* بوده و در ۵۶٪ ایزوله‌ها، ژن *mecA* وجود داشته است که بیانگر بالا بودن شیوع مقاومت به متی‌سیلین در ایران می‌باشد، همچنین ۴۵/۴٪ ایزوله‌های مقاوم به متی‌سیلین، حداقل به ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی مقاوم بودند و تنها ۴ ایزوله از ۱۳۰ ایزوله به تمام آنتی‌بیوتیک‌های تست‌شده، حساس و تمام ایزوله‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به ونکومایسین و مقاوم به پنی‌سیلین، ۵۸٪ مقاوم به متی‌سیلین، ۴۴٪ مقاوم به اریترومایسین، ۶۰٪ مقاوم به جنتامایسین، ۵۶٪ مقاوم به سیپروفلوکساسین، ۴۲٪ مقاوم به سفتریاکسون، ۱۶٪ مقاوم به ریفامپین و ۵۳٪ مقاوم به آمیکاسین بودند (۲۰). نوع نمونه، زمان نمونه‌گیری، نوع دیسک استفاده‌شده و تعداد نمونه ازجمله مواردی است که باعث تغییرات در درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود.

در مطالعه حاضر، در بین ۸۰ ایزوله، ژن‌های *ermA*, *ermB*, *ermC* به ترتیب در ۱۰، ۷/۵ و ۵٪ سویه‌ها دیده شدند. در مطالعه دیگری توسط قبری و همکاران در شهر اصفهان (سال ۱۳۹۵) مشخص گردید ۴ ایزوله، ژن *ermC* ۲ ایزوله ژن *ermB* و یک ایزوله، ژن *ermA* دارند (۲۱)، که مطالعه حاضر از نظر شیوع ژن‌ها به این مطالعه شبیه بود. همچنین در مطالعه‌ای توسط موسویان و همکاران در شهر اهواز (سال ۱۳۹۳)، سویه‌های *استافیلوکوکوس* دارای ۴۱/۱٪ ژن *ermA* و ۱۷/۷٪ ژن *ermC* بودند و هیچ کدام از

سویه‌ها ژن *ermB* نداشتند (۲۲). میزان شیوع بعضی از این ژن‌ها در این تحقیق از مطالعه حاضر بسیار بیشتر بود که علت آن می‌تواند منطقه مورد بررسی و سال نمونه‌گیری باشد.

نتیجه‌گیری

شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این مطالعه موجب نگرانی است؛ از این رو برای کنترل عفونت و جلوگیری از گسترش باکتری‌های مقاوم به دارو، نیاز به مدیریت دقیق در تجویز دارو و شناسایی ایزوله‌های مقاوم می‌باشد.

همچنین با توجه به ارزان بودن، انجام ساده و اهمیت تشخیص مقاومت القایی در درمان مؤثر *استافیلوکوکوس اورئوس*، توصیه می‌گردد این تست در آزمایشگاه‌ها به صورت روتین انجام گیرد که این امر باعث جلوگیری از گزارش دادن سویه‌های مقاوم به جای حساس خواهد شد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر، حاصل اجرای طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (با کد ثبت ۵۸۷۵ و کد اخلاقی SBMU.RAM.REC.1394.245) می‌باشد.

References:

- Goudarzi G, Tahmasbi F, Anbari K, Ghafarzadeh M. Distribution of genes encoding resistance to macrolides among staphylococci isolated from the nasal cavity of hospital employees in Khorramabad, Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18(2):e25701.
- Dupieux C, Bouchiat C, Larsen AR, Pichon B, Holmes M, Teale C, et al. Detection of *mecC*-positive *Staphylococcus aureus*: What to expect from immunological tests targeting PBP2a? *J Clin Microbiol* 2017;55(6):1961–63.
- Vandana K, Singh J, Chiranjay M, Bairy I. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*: Reason for treatment failure. *J Glob Infect Dis* 2009;1(1):76–7.
- Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *J Lab Physicians* 2011;3(1):25–7.
- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9(10):486–93.
- Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):430–38.
- Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2777–9.
- 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):1716–21.
- Fiebelkorn K, Crawford S, McElmeel M, Jorgensen J. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4740–4.
- Khan S, Nawaz M, Khan A, Cerniglia C. Simultaneous detection of erythromycin-resistant methylase genes *ermA* and *ermC* from *Staphylococcus* spp. by multiplex-PCR. *Mol Cell Probes* 1999;13(5):381–7.
- Ajantha G, Kulkarni RD, Shetty J, Shubhada C, Jain P. Phenotypic detection of inducible clindamycin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates by using the lower limit of recommended inter-disk distance. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(3):376–8.

12. Gardiner B, Grayson M, Wood G. Inducible resistance to clindamycin in *Staphylococcus aureus*: validation of Vitek-2 against CLSI D-test. *Pathology* 2013;45(2):181-4.
13. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(3):1222-24.
14. Sasirekha B, Usha M, Amruta J, Ankit S, Brinda N, Divya R. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance among hospital-associated *Staphylococcus aureus*. *3 Biotech* 2014;4(1):85-89.
15. Ansari S, Nepal HP, Gautam R, Raymajhi N, Shrestha S, Upadhyay G, et al. Threat of drug resistant *Staphylococcus aureus* to health in Nepal. *BMC Infect Dis* 2014;14:157.
16. Chaturvedi P, Singh AK, Singh AK, Shukla S, Agarwal L. Prevalence of mupirocin resistant *Staphylococcus aureus* isolates among patients admitted to a tertiary care hospital. *N Am J Med Sci* 2014;6(8):403-7.
17. Juayang AC, de los Reyes GB, de la Rama AJG, Gallega CT. Antibiotic Resistance Profiling of *Staphylococcus aureus* isolated from Clinical Specimens in a Tertiary Hospital from 2010 to 2012. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014.
18. Sedighi I, Mashouf RY, Pak N, Rabiee M-AS. D-Test method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Iran J Pediatr* 2009;19(3):293-7.
19. Rahimi F, Bouzari M, Maleki Z, Rahimi F. Antibiotic susceptibility pattern among *Staphylococcus* spp. with emphasis on detection of *mecA* gene in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Arch Clin Infect Dis* 2009;4(3):143-50.
20. Davoodi NR, Jalil V, Harz N, Hajrafi A, Rajaei B, Gerayesh-Nejad S, et al. Molecular detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) in Iran. *Afr J Microbiol Res* 2012;6(16):3716-21.
21. Ghanbari F, Ghajavand H, Havaei R, Jami MS, Khademi F, Heydari L, et al. Distribution of *erm* genes among *Staphylococcus aureus* isolates with inducible resistance to clindamycin in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2016;5:62.
22. Moosavian M, Shoja S, Rostami S, Torabipour M, Farshadzadeh Z. Inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* due to *erm* genes, Iran. *Iran J Med Microbiol* 2014;6(6):421.