مقاله پژوهشی

شناسایی مقاومت القایی به کلیندامایسین در ایزوله های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین به روش آزمایش D-zone

نویسندگان:

ساره سعادت[1]، کاوس صلح جو*[2]، اکبر کاظمی[2]، جلال مردانه[3]

۱- باشگاه پژوهشگران جوان ، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، جهرم، ایران

۲- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

۳- مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 4, Winter 2014

چکیده:

مقدمه: با افزایش میزان بروز انواع عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس به ویژه سویه های مقاوم به متی سیلین (MRSA)، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های موثری همچون کلیندامایسین و اریترومایسین برای درمان عفونت‌های سیستمیک و موضعی ایجاد شونده به وسیله این ارگانیسم بیش‌تر شده است. با این حال، نگرانی از احتمال ظهور مقاومت به کلیندامایسین در طی درمان، برخی از پزشکان را از تجویز آن دلسرد می‌کند. هدف از این مطالعه شناسایی مقاومت القایی کلیندامایسین در ایزوله های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین بود.

روش کار: در این مطالعه مقطعی- توصیفی، تعداد ۱۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه های بالینی از آزمایشگاه های بیمارستان‌های شهید فقیهی، نمازی و MRI شیراز جداسازی و پس از انجام آزمایش‌های میکروبیولوژیکی و بیوشیمیایی مورد تایید نهایی قرار گرفتند. پس از تعیین سویه های مقاوم به متی سیلین به روش دیسک دیفیوژن، شناسایی سویه های دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین به کمک آزمایش D-zone مطابق با دستورالعمل سازمان استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) انجام شد.

یافته‌ها: نتایج آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که از ۱۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس، ۴۴ نمونه (۴۴٪) به متی‌سیلین مقاوم هستند و میزان مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین به ترتیب ۴۶٪ و ۵۱٪ بود. بر اساس نتایج آزمایشD-zone ، ۱۰ ایزوله (۱۰٪) شامل ۸ ایزوله فنوتیپ D و ۲ ایزوله فنوتیپ+D ، دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین بودند.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که انجام این آزمایش در آزمایشگاه های بالینی با هدف شناسایی مقاومت القایی به کلیندامایسین و گزارش آن به پزشک به منظور عدم تجویز هم زمان این دو آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های ناشی از سویه های با مقاومت القایی نسبت به کلیندامایسین و جایگزین نمودن رژیم درمانی مناسب دارای اهمیت فراوانی است.

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، کلیندامایسین، متی‌سیلین، مقاومت دارویی

J Jahrom Univ Med Sci 2014; 11(4): 17-23

مقدمه:

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس یکی از عوامل مهم عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد [۲-۱]. در حال حاضر برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی از گروه آنتی‌بیوتیکی Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS_B) به طور وسیعی استفاده می‌شود [۳]. این گروه با اتصال به زیر واحد 50s ریبوزومی، سنتز پروتئین را مهار می‌کنند [۵-۴]. کلیندامایسین یکی از داروهای این گروه است و داروی منتخب در درمان برخی از عفونت‌های پوست، بافت نرم و عفونت‌های خطرناک استافیلوکوکی می‌باشد [۷-۶]. این دارو

* نویسنده مسئول، نشانی: بولوار شهید مطهری، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، گروه میکروب شناسی

تلفن تماس: ۹-۳۳۴۱۵۰۱ پست الکترونیک: solhjouk@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۲/۰۲/۱۸ اصلاح: ۱۳۹۲/۰۵/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۱۳

به دلیل خوراکی بودن، نفوذ بهتر در پوست و ساختارهای آن، عدم نیاز به تعادل کلیوی، تجمع دارو در آبسه‌ها تأثیر خوبی در درمان دارد و بر خلاف دارو های بتالاکتام، جمعیت‌های زیاد میکروبی نمی‌تواند مانع فعالیت آن شوند [۸-۹،۳].

سازوکارهای مقاومت به لینکوزآمیدها از سه طریق ایجاد می‌شود: ۱- کاهش نفوذپذیری یا پس زدگی دارو (Efflux) که باعث مقاومت به ماکرولید ها، آزالید ها و استرپتومایسین گروه B می‌شود، اما روی کلیندامایسین تأثیری ندارد [۹-۱۱]. ۲- غیر فعال سازی لینکوزآمیدها توسط ژن آنزیم لینکوزآمید ترانسفراز که به وسیله ژن *lnuA* کد می‌شود [۱،۱۱]. ۳- تغییر محل هدف دارو که گسترده‌ترین سازوکار مقاومت می‌باشد. تغییر محل هدف دارو توسط آنزیم متیلاز انجام می‌شود. این آنزیم باعث متیله شدن 23SrRNA ریبوزومی شده و از اتصال دارو به محل هدف جلوگیری می‌کند. آنزیم مذکور توسط ژن *erm* (erythromycin resistance methylase) کد می‌شود. چهار نوع ژن *ermA*، *ermB*، *ermC*، *ermF* وجود دارد که *ermA* و *ermC* معمول‌ترین آن‌ها هستند. از آن جا که هر سه دسته دارو دارای سایت هدف مشترک هستند باکتری به تمام آنتی‌بیوتیک‌های این گروه مقاوم می‌شود که به این نوع مقاومت فنوتیپ MLS_B می‌گویند. این نوع مقاومت به دو صورت القایی - inducible MLSB resistance (iMLSB) و ساختاری (constitutive MLSB resistance - cMLS) وجود دارد. در مقاومت ساختاری، mRNA فعال به طور پیوسته، حتی در غیاب یک ماده القاء کننده تولید می‌شود و نیازی به ماده القاء کننده ندارد. به علاوه، ایزوله‌ها به کلیندامایسین و اریترومایسین مقاومند. در مقاومت القایی، mRNA غیرفعال به واسطه تولید آنزیم متیلاز در حضور یک القاء کننده مثل اریترومایسین فعال می‌شود. در این حالت، مقاومت به اریترومایسین منجر به تولید هاله عدم رشد D شکل در اطراف دیسک کلیندامایسین می‌شود [۱۰-۱۲].

از آن جایی که مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش‌های رایج آزمایشگاهی قابل تشخیص نیست ممکن است سویه های مقاوم به اریترومایسین به اشتباه مقاوم به کلیندامایسین فرض شوند و از تجویز آن خودداری شود [۱۰،۱۳]. با انجام آزمایش القاء می‌توان استافیلوکوکوس های با مقاومت القایی را از مقاومت ساختاری تشخیص داد. این آزمایش به روش دیسک دیفیوژن انجام می‌شود. دیسک اریترومایسین در فاصله ۲۶-۱۵ میلی متری نسبت به دیسک اریترومایسین قرار می‌دهند. بعد از انکوباسیون وجود یک ناحیه مهار رشد به شکل D در اطراف دیسک کلیندامایسین که لبه مسطح آن به سمت دیسک اریترومایسین است نشان دهنده مقاومت القائی می‌باشد. به دلیل این که هاله عدم رشد در این آزمایش به شکل D می‌باشد آن را آزمایش D می‌نامند. حساسیت این روش در مقایسه با PCR به طور ۱۰۰ درصد تایید شده است [۸،۱۴]. مطالعه حاضر با هدف شناسایی و تعیین میزان مقاومت القائی نسبت به کلیندامایسین در بین ایزوله‌های بالینی استافیلوکوکوس اورئوس انجام شد.

روش کار:

در این مطالعه توصیفی- مقطعی طی یک دوره ۶ ماهه از فروردین تا شهریور ماه سال ۱۳۹۱، تعداد ۱۰۰ ایزوله بالینی از بیمارستان‌های شیراز (شهید فقیهی، نمازی، MRI) جمع آوری شدند. این نمونه‌ها از ۴۴ نمونه خون، ۱۸ نمونه ادرار، ۱۱ نمونه پوست و ۱۰ نمونه زخم، ۹ نمونه خلط، ۴ نمونه بینی و ۴ نمونه حلق جداسازی شده بودند.

برای تعیین هویت میکروارگانیسم ها از رنگ آمیزی گرم و آزمایش‌های کاتالاز، کوآگولاز، تخمیر مانیتول و DNase استفاده شد. سویه های استافیلوکوکوس اورئوس تایید شده به روش میکروبیولوژی و بیوشیمیایی به روش مولکولی PCR برای ژن *nuc* با استفاده از پرایمرهای اختصاصی زیر تهیه شده از شرکت سیناژن، بار دیگر تایید شدند. طول قطعه حاصل از فعالیت پرایمرها ۲۷۹bp بود [۱۵].

Forward primer: 5'-GCGATTGATGGTGATACGGTT-3'
Reverse primer: 5'- AGCCAAGCCTTGACGAACTAAAGC-3

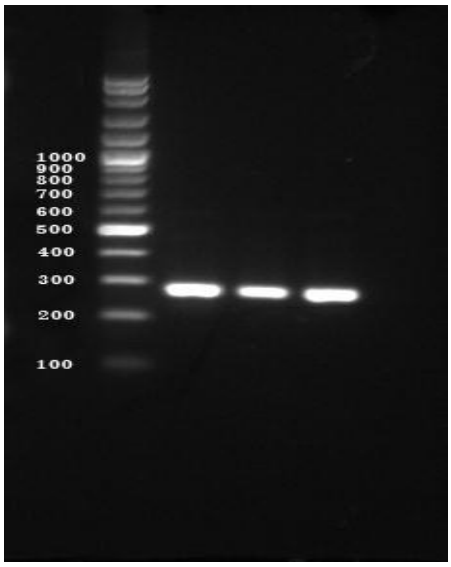
پس از ۷ دقیقه دناتوراسیون اولیه با دمای ^{o}C ۹۴، ۳۰ سیکل PCR شامل ۳۰ ثانیه مرحله دناتوراسیون در دمای ^{o}C ۹۴، ۶۰ ثانیه مرحله اتصال پرایمرها در دمای ^{o}C ۵۰ و ۷۵ ثانیه مرحله طویل شدن در دمای ^{o}C ۷۲ بود که در نهایت با ۵ دقیقه مرحله طویل شدن قطعه مورد نظر در دمای ^{o}C ۷۲ به پایان رسید. محصولات PCR روی ژل آگارز ۱/۲ درصد الکتروفورز و در دستگاه ترانس لومیناتور با کمک نور UV مورد بررسی قرار گرفتند.

در مرحله بعد باکتری‌های مورد نظر به وسیله آزمایش حساسیت به اگزاسیلین مطابق دستورالعمل CLSI مورد بررسی قرار

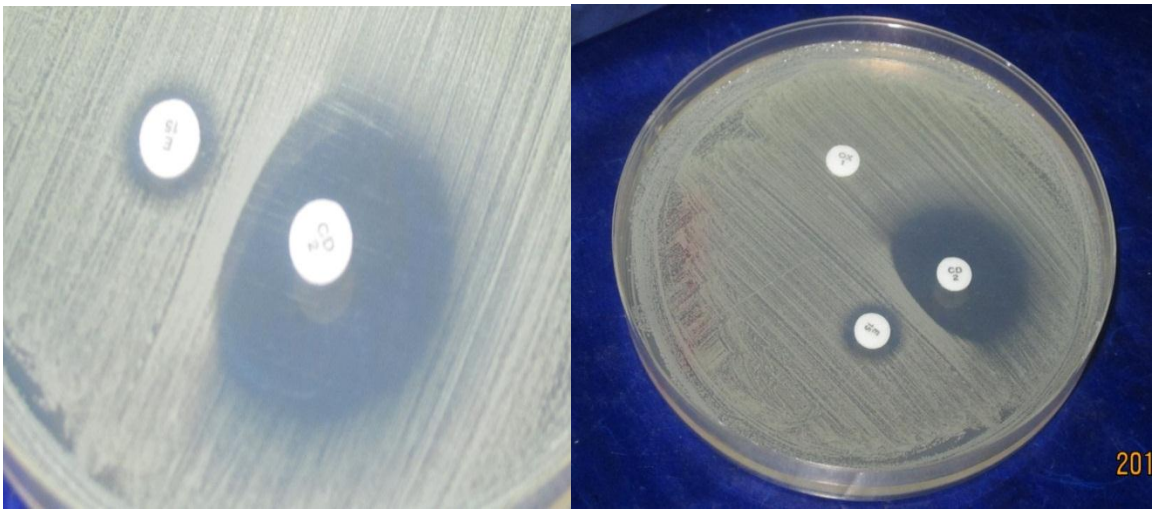
گرفتند. سپس برای بررسی مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش دیسک دیفیوژن بر اساس استاندارد CLSI، از دیسک‌های اریترومایسین (15µg) و کلیندامایسین (2µg) (شرکت MAST انگلستان) استفاده شد [۱۶]. برای این منظور سوسپانسیونی معادل ۰/۵ مک فارلند از کشت ۲۴ ساعته باکتری تهیه و با سواب استریل روی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شد. سپس دیسک‌های اریترومایسین و کلیندامایسین با فاصله ۱۵ میلی متری روی محیط کشت قرار داده شدند. انواع فنوتیپ های مقاومت القایی به کلیندامایسین پس از آنکوبه کردن صفحه‌ها به مدت ۱۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی واقع و ثبت شدند [۱۷].

یافته‌ها:

در این مطالعه تعداد ۱۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جداشده از ایزوله‌های بالینی بعد از انجام آزمایش‌های میکروبیولوژیکی و بیوشیمیایی، از نظر وجود ژن *nuc* مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی سویه‌ها دارای این ژن بودند و ۱۰۰٪ مورد تأیید قرار گرفتند (شکل ۱). از بین سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مورد بررسی، ۴۴ ایزوله (۴۴٪) مقاوم به متی‌سیلین، ۵۶ ایزوله (۵۶٪) حساس به متی‌سیلین و ۱۰ ایزوله دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین بودند (شکل ۲).



شکل ۱: الکتروفورز محصول PCR ژن *nuc*: M- مارکر 1000bp ۱- قطعات ۲۷۹bp حاصل از PCR ژن *nuc*



شکل ۲: آزمایش D-zone و تشکیل هاله عدم رشد به شکل D در اطراف دیسک کلیندامایسین (CD) روی محیط مولر هینتون آگار

پس از انجام آزمایش القا روی ۱۰۰ ایزوله فنوتیپ D-zone در ۱۰ ایزوله مشاهده شد. این ایزوله‌ها دارای یک منطقه مهاری شفاف در اطراف دیسک کلیندامایسین با یک لبه مسطح در مجاورت دیسک اریترومایسین بودند (شکل ۱). در دو ایزوله فنوتیپ D+ مشاهده شد. در این فنوتیپ منطقه مهاری دارای سطح مسطح در مجاورت دیسک اریترومایسین بود، اما کلونی‌های ریز از لبه منطقه مهاری تا دیسک کلیندامایسین وجود داشتند. از ۱۰ ایزوله دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین، ۸ ایزوله (۸۰٪) به متی سیلین مقاوم و ۲ ایزوله (۲۰٪) به متی سیلین حساس بودند (جدول ۱). شش ایزوله (۶٪) به اریترومایسین مقاوم و به کلیندامایسین حساس بودند، اما منطقه مهاری حاصل مسطح نبود (فنوتیپ منفی). در دو ایزوله (۲٪) رشد در اطراف دو دیسک مشاهده شد و دارای فنوتیپ Hazy D zone(HD phenotype) بودند. یعنی علاوه بر رشد ضعیف و یک دست در اطراف دیسک، یک لبه مسطح نیز در مجاورت دیسک اریترومایسین وجود داشت. فنوتیپ HD نشان دهنده مقاومت به کلیندامایسین می‌باشد، اما نشان دهنده القا نیست. تعداد ۳۶ ایزوله (۳۶٪) مقاومت ساختاری به اریترومایسین و کلیندامایسین را نشان دادند، یعنی دارای رشد در اطراف هر دو دیسک بدون وجود هاله بودند (فنوتیپ R). در ۴۶ ایزوله (۴۶٪) حساسیت به هر دو آنتی‌بیوتیک و ایجاد هاله بزرگ عدم رشد مشاهده شد (فنوتیپ S).

نتایج آزمایش دیسک دیفیوژن نشان داد که به ترتیب ۴۶٪ و ۵۱٪ از ایزوله‌ها به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاوم بودند (جدول ۲). همچنین ۲ ایزوله به کلیندامایسین حساس، ولی به اریترومایسین مقاوم بودند.

جدول ۱: نتایج فنوتیپ های بدست آمده در بین ایزوله های حساس (MSSA) و مقاوم (MRSA) به متی سیلین

فنوتیپ	MRSA	MSSA	جمع
فنوتیپ D+	۲(٪۱۰۰)	۰(٪۰)	۲(٪۲)
فنوتیپ D	۶(٪۸۰)	۲(٪۲۰)	۸(٪۸)
فنوتیپ Neg	۲(٪۳۳/۳)	۴(٪۶۶/۷)	۶(٪۶)
فنوتیپ HD	۱(٪۵۰)	۱(٪۵۰)	۲(٪۲)
فنوتیپ R	۳۰(٪۸۳/۳)	۶(٪۱۶/۷)	۳۶(٪۳۶)
فنوتیپ S	۳(٪۶/۵)	۴۳(٪۹۳/۵)	۴۶(٪۴۶)
جمع	۴۴(٪۴۴)	۵۶(٪۵۶)	۱۰۰(٪۱۰۰)

جدول ۲: فراوانی مقاومت ایزوله‌ها به اریترومایسین و کلیندامایسین بر اساس آزمایش دیسک دیفیوژن

دارو	میزان مقاومت حساس	نیمه حساس	مقاوم
اریترومایسین	۵۲(٪۵۲)	۲(٪۲)	۴۶(٪۴۶)
کلیندامایسین	۴۷(٪۴۷)	۲(٪۲)	۵۱(٪۵۱)

بحث:

کلیندامایسین از کلاس آنتی‌بیوتیکی MLS_B در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مورد توجه می‌باشد. با توجه به مصرف ونکومایسین برای درمان سویه های مقاوم به متی سیلین، یافتن جایگزین این آنتی‌بیوتیک اهمیت زیادی دارد. همچنین برای آزمایشگاه های بالینی تشخیص فنوتیپ القایی کلیندامایسین برای درمان بیماران ضروری است. مقاومت القایی به کلیندامایسین در بین سویه های استافیلوکوکوس اورئوس ۷ تا ۹۴ درصد گزارش شده است. وجود اختلاف در مناطق جغرافیایی حتی از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر، می‌تواند ناشی از تفاوت تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها باشد [۱۲].

در مطالعه فیبلکورن و همکاران از ۱۱۴ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به اریترومایسین، ۳۳ مورد دارای مقاومت القایی به کلیندامایسین بودند [۳]. شجاع و همکاران میزان مقاومت القایی به کلیندامایسین را ۹/۷۵٪ گزارش کردند که ۳/۳۸٪ این ایزوله‌ها حساس به متی سیلین بودند [۱۱]. استوارد و همکاران، پس از بررسی ۱۲۸ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس با روش دیسک دیفیوژن، ۳۸ مورد مقاومت القائی به کلیندامایسین را مشاهده کردند [۱۸]. در بررسی انجام شده توسط نفیسی و

همکاران در شهرکرد، مقاومت القایی به کلیندامایسین در بین سویه های مقاوم به متی سیلین ۹٪ و در بین سویه های حساس به متی سیلین ۲/۳٪ گزارش شده است. آنان میزان مقاومت القائی در سویه های MRSA نسبت به سویه های MSSA را بیش از ده برابر گزارش کرده‌اند [۱۹]. همچنین مهاجری و همکاران فراوانی ایزوله های مقاوم به اریترومایسین و کلیندامایسین را به ترتیب ۴۱/۵٪ و ۲۳/۳٪ و درصد مقاومت القایی به کلیندامایسین را ۱۰٪ گزارش کرده‌اند. این درصد در بین ایزوله های MRSA ۱۹/۵٪ و در بین ایزوله های MSSA ۳/۹٪ بود [۲۰]. نادری نسب و همکاران نیز از بین ۱۲۸ ایزوله، فنوتیپ D-zone را در ۶ ایزوله (یک ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس و ۵ ایزوله استافیلوکوکوس کواگولاز منفی) مشاهده کردند [۲۱]. عبدالهی و همکاران میزان فراوانی مقاومت القایی در بین سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به اریترمایسین در سنندج را ۹/۳۸٪ و صادری و همکاران در تهران ۶/۴٪ گزارش کرده‌اند که از مطالعه حاضر کمتر می‌باشد [۲۳-۲۲]. صیفی و همکاران در مشهد در ۲۱۲ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران، میزان مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین را در بین سویه های MRSA ۸۸/۶٪ و ۵۲/۳٪ گزارش کردند که از ۵۲/۳٪ سویه مقاوم به کلیندامایسین، ۲۰/۵٪ مقاومت القایی به کلیندامایسین داشتند [۲۴].

مقایسه نتایج مطالعه حاضر با دیگر مطالعات نشان می‌دهد که به جز در موارد اندکی، میزان فراوانی سویه های با مقاومت القایی به کلیندامایسین تقریباً ۱۰٪ است. تفاوت نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر با برخی از بررسی‌ها را می‌توان به مواردی از قبیل متفاوت بودن الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌ها در مناطق جغرافیایی مختلف، کیفیت دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در مطالعات مختلف، دقت آزمایشات و خواندن نتایج نسبت داد. در مطالعه حاضر دو ایزوله حساس به کلیندامایسین به اریترومایسین نیز مقاوم بودند. این حالت می‌تواند به خاطر غیر فعال شدن کلیندامایسین در اثر آنزیم لینکوزآمید نوکلئوتید ترانسفراز باشد که فقط لینکوزآمید ها را غیر فعال می‌کند.

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان مقاومت القایی در استافیلوکوکوس اورئوس به ویژه ایزوله های مقاوم به متی سیلین بالا است. این موضوع نشان می‌دهد که این نوع مقاومت القایی معمول بوده و با انجام آزمایش D-Zone، می‌توان نسبت به انتخاب کلیندامایسین به عنوان داروی مناسبی برای درمان اقدام کرد. بنابراین با توجه به ناتوانی روش‌های مرسوم آنتی بیوگرام برای شناسایی این نوع مقاومت، استفاده از آزمایش D-Zone برای ارزیابی دقیق حساسیت سنجی در بین ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس پیشنهاد می‌شود.

نتیجه گیری:

نتایج این تحقیق نشان دهنده افزایش رو به رشد مقاومت القایی آنتی‌بیوتیک کلیندامایسین می‌باشد و جلوگیری از مصرف بی رویه و خودسرانه آن و تجویز دارو با توجه به نتایج آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند از این مقاومت جلوگیری کند. از طرف دیگر آزمایشگاه های بالینی بایستی آزمایش D-zone را انجام دهند و نتایج آن را برای انتخاب رژیم درمانی مناسب به پزشک گزارش کنند.

تعارض منافع: نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی در این مطالعه نداشته‌اند.

References:

1. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota. 1996-1998. Clin Infect Dis 2001; 33(7): 990-6.
2. Ray C, Ryan KJ. Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
3. Fiebelkorn KR, Crawford SA, Mc Elmeel ML, et al. 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.
4. Janapatla RP, Yan JJ, Huang AH, et al. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates causing bacteremia at an university hospital in southern Taiwan, Diagn. Microbiol Infect Dis 2007; 58(2): 203-9.
5. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification, Antimicrob. Agents Chemother 1991; 35(7): 1267-72.
6. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. Mayo Clin Proc 1999; 74(8): 825-33.
7. Merino-Díaz L, Cantos de la Casa A, Torres-Sánchez MJ, et al. Detection of inducible resistance to clindamycin in cutaneous isolates of *Staphylococcus spp.* by phenotypic and genotypic methods. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25(2): 77-81. (Spanish)
8. Zelazny AM, Ferraro MJ, Glennen A, et al. Selection of strains for quality assessment of the disk induction method for detection of inducible clindamycin resistance

in staphylococci: a CLSI collaborative study, J Clin Microbiol 2005; 43(6): 2613-5.
9. Chheng K, Tarquinio S, Wuthiekanun V, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with pediatric infection in Cambodia. PLoS One 2009; 4(8): e6630.
10. Fokas S, Fokas S, Tsironi M, et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide-resistant *Staphylococcus*. Clin Microbiol Infect 2005; 11(4): 337-40.
11. Shoja S, Nahaei MR, Nahaei M. Detection of Inducible Clidamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* by using D-test. Pharm Sci 2009; 15(1): 1- 8.
12. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, et al. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. J Antimicrob Chemother 2001; 48(2): 315-6.
13. Van der Heijden IM, Sinto S, Oplustil SC, et al. Occurrence of MLS resistance in staphylococcal and streptococcol clinical isolates. Proceedings of the 101st General Meeting of the American Society for Microbiology 2001. May 20-21, 2001; Washington, DC: 86.
14. Patel M, Waites KB, Moser SA, et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates, J Clin Microbiol 2006; 44(7): 2481-4.
15. Saha B, Singh AK, Ghosh A, et al. Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). J Med Microbiol 2008; 57(1): 72-9.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. CLSI document M 100-S17. Wayen, PA: Clin Lab Standards Inst; 2007.
17. Ajantha GS, Kulkarni RD, Shetty J, et al. Phenotypic detection of inducible clindamycin resistance among Staphylococcus aureus isolates by using the lower limit of recommended inter-disk distance. Indian J Pathol Microbial 2008; 51(3)3: 76-8.
18. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005; 43(4): 1716-21.
19. Nafisi MR, Shariati L ,Validi M , et al. Prevalence of constitutive and inducible resistance to clindamycin in staphylococci isolates from Hajar and Kashani hospitals in Shahrekord, 2008. J Shahrekord Univ Med Sci 2010; 12(1): 13-20. (Persian)
20. Mohajeri P, Izadi B, Rezaie M, et al. Prevalence and characteristics of erythromycin and clindamycin resistance in nasal carriers of Staphylococcus aureus of hospital origin, Kermanshah, 2009. J Birjand Univ Med Sci 2011; 18(1): 32-9. (Persian)
21. Naderinasab M, Farshadzadeh Z, Yousofi F, et al. Phenotypic detection of inducible clindamycin resistance among Methicilin resistance Staphylococcus aureus and Coagulase negative Staphylococcus isolates. Iran J Med Microbiol 2007; 1(3): 25-31. (Persian)
22. Abdollahi SH, Ramazanzadeh R, Delami Khiabani Z, et al. Molecular Detection of Inducible Clindamycin Resistance among Staphylococcal Strains Isolated from Hospital Patients. J Ardabil Univ Medical Sci 2013; 13(1): 59-68. (Persian)
23. 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): BR48-53.
24. Seifi N, Kahani N, Askari E, et al. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolates recovered from Mashhad, Iran. Iran J Microbiol 2012; 4(2): 82-6.

Original Article

Identification of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus areus* methicillin resistance from clinical isolates by d-zone test

Saadat S[1], Solhjoo K[2*], Kazemi A[2], Mardaneh J[3]

Received: 05/08/2013 Revised: 08/18/2013 Accepted: 10/05/2013

1. Young Researchers Club, Islamic Azad University, Jahrom Branch, Jahrom, Iran
2. Dept. of Microbiology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
3. Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 4, Winter 2014

J Jahrom Univ Med Sci 2014; 11(4): 17-23

Abstract

Introduction:

The increasing incidence of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus*, especially methicillin-resistant (MRSA), has led to the increased use of effective antibiotics such as clindamycin and erythromycin for treatment of systemic and local infections caused by this organism. However, concern over the possibility of emergence of clindamycin resistance during therapy has discouraged some clinicians from prescribing it. The aim of this study was to identify the induced clindamycin resistance in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Materials and Methods:

In this cross-sectional study, 100 *S.aureus* strains isolated from clinical specimens were collected from laboratories in Shiraz (Shahid Faghihi, Nemazi and MRI) hospitals. Re-identification of the isolates was performed by conventional microbiological and biochemical testes. Methicillin resistant strains were selected by disc diffusion method, and inducible clindamycin resistance in these strains was identified using D-zone Test.

Results:

The result of susceptibility testing showed that out of 100 *Staphylococcus aureus* samples 44 isolates (44%) were resistant to methicillin. Forty-six percent of the isolates were resistant to erythromycin and 51% to clindamycin.

Conclusion:

The results showed that performing D-zone test in clinical laboratories for identification of induced clindamycin resistance, reporting the results to the physician for prescribing these two antibiotics for treatment of infections caused by inducible clindamycin resistant strains, and replacing the appropriate treatment regimen are essential measures to be taken.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Clindamycin, Meticillin, Drug Resistance

* Corresponding author, Email: solhjouk@yahoo.com