Detection of MLSB phenotypes and inducible Clindamycin resistance in staphylococcus aureus isolates in-patients of Qazvin and Tehran teaching hospitals

M. Aslanimehr* R.Yaghobfar** A. Peymani*

*Assistant Professor of Medical Microbiology, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
**M.Sc. Student of Medical Microbiology, Department of Microbiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

❋Abstract

Background: Staphylococcus aureus is one of the major nosocomial pathogens. Clindamycin is the treatment of choice for staphylococcus aureus infections specially skin and soft tissue infections. Inducible resistance to clindamycin leads to treatment failure.

Objective: The aim of this study was to detect the cMLSb, iMLSb and MS phenotypes and inducible clindamycin resistance in staphylococcus aureus isolates from hospitalized patients in Qazvin and Tehran teaching hospitals.

Methods: In this descriptive molecular epidemiologic study, a total of 230 Staphylococcus aureus isolates were collected from hospitalized patients in Qazvin and Tehran teaching hospitals during 2012 and were identified by the standard laboratory methods. Then, detection of the femA gene was used to confirm identification of the isolates. Inducible resistance to clindamycin was tested using D-test. All procedures were performed in the microbiology laboratory and Cellular and Molecular Research Center affiliated to Qazvin University of Medical Sciences.

Findings: All isolates were positive to the femA gene. 85 isolates (37%) were resistant to erythromycin and clindamycin (the cMLSb phenotype), 15 isolates (6.5%) showed inducible resistance (the iMLSb phenotype), 103 isolates (44.7%) were sensitive to erythromycin and clindamycin, 24 isolates (10.4%) showed intermediate resistance to erythromycin, 10 isolates (4.3%) showed intermediate resistance to clindamycin and 3 isolates (1.3%) were resistant to erythromycin and susceptible to clindamycin (the MS phenotype).

Conclusion: With regards to the results, using D-test method with simultaneous disk diffusion method is recommended in hospital laboratories.

Keywords: Staphylococcus Aureus, Clindamycin, Drug Resistance

Corresponding Address: Amir Peymani, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran
Email: A.peymani@gmail.com
Tel: +98-281-3324970
Received: 13 May 2013
Accepted: 19 Oct 2013

Archive of SID

www.SID.ir

تعیین فنوتیپ‌های MLSB و مقاومت القایی به کلیندامایسین در استافیلوکوکوس اورئوس‌های جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی قزوین و تهران

دکتر معصومه اصلانی مهر* رضوان یعقوب فر** دکتر امیر پیمانی*

* استادیار میکروب‌شناسی پزشکی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** دانشجوی کارشناسی ارشد گروه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، تلفن۳۳۲۴۹۷۰-۰۲۸۱
Email: a.peymani@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۲۷

چکیده

زمینه: استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یکی از مهم‌ترین پاتوژن‌های بیمارستانی محسوب می‌شود. کلیندامایسین داروی مناسبی برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی به خصوص عفونت‌های پوستی و بافت‌های نرم است و بروز مقاومت القایی نسبت به آن درمان بیمار را با شکست مواجه می‌کند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین فنوتیپ‌های cMLSb، iMLSb و MS و مقاومت القایی به کلیندامایسین در استافیلوکوکوس اورئوس‌های جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهرهای قزوین و تهران انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی همه‌گیر شناسی مولکولی، تعداد ۲۳۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی شهر قزوین و تهران در سال ۱۳۹۱ جمع‌آوری و با روش‌های استاندارد آزمایشگاهی از نظر فنوتیپی تعیین هویت شدند. سپس نمونه‌ها با شناسایی ژن femA تأیید هویت شدند و از نظر حضور مقاومت القایی به کلیندامایسین با آزمون القایی D مورد آزمایش قرار گرفتند. تمامی این مراحل در آزمایشگاه میکروب شناسی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد.

یافته‌ها: تمامی نمونه‌ها از نظر حضور ژن femA مثبت بودند. در مجموع ۸۵ ایزوله (۳۷٪) مقاوم به اریترومایسین و کلیندامایسین (فنوتیپ cMLSb)، ۱۵ ایزوله (۶/۵٪) دارای مقاومت القایی (فنوتیپ iMLSb)، ۱۰۳ ایزوله (۴۴/۷٪) حساس به اریترومایسین و کلیندامایسین، ۲۴ نمونه (۱۰/۴٪) مقاومت حد واسط به اریترومایسین، ۱۰ نمونه (۴/۳٪) مقاومت حد واسط به کلیندامایسین و ۳ نمونه (۱/۳٪) مقاوم به اریترومایسین و حساس به کلیندامایسین (فنوتیپ MS) بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، استفاده از آزمون D همزمان با دیسک دیفیوژن در آزمایشگاه‌های بیمارستانی توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: استافیلوکوکوس اورئوس، کلیندامایسین، مقاومت دارویی

مقدمه:

ماکرولید، لینکوزآمید و استرپتوگرامین B (MLSB) آنتی بیوتیک‌هایی با اثر مهارکنندگی مشابه و از نظر ساختمانی متفاوت و متعلق به گروه‌های آنتی بیوتیکی جداگانه‌ای هستند. این آنتی بیوتیک‌ها با اثر بر زیر واحد ۵۰s ریبوزوم‌ها از ساخت پروتئین باکتری، جلوگیری می‌کنند و به طور گسترده‌ای در درمان عفونت‌های گرم مثبت استفاده می‌شوند.[۱و۲] استفاده بیش از حد از این آنتی بیوتیک‌ها باعث بروز سویه‌های مقاوم به آن‌ها شده است.[۳]

کلیندامایسین انتخاب مناسبی برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی به خصوص عفونت‌های پوستی و بافت نرم است. این دارو به دو شکل تزریقی و خوراکی (۹۰ درصد جذب از طریق خوردن) استفاده می‌شود و برخلاف داروهای بتالاکتام، به خوبی در پوست و ساختارهای آن نفوذ می‌کند و همچنین توسط جمعیت‌های زیاد میکروبی در محل عفونت مهار نمی‌شود. استفاده از این دارو نسبت به سایر داروهایی که برای درمان این نوع عفونت‌ها تجویز می‌شوند، مقرون به صرفه است.[۴] این دارو برای

Archive of SID

www.SID.ir

درمان کودکان مبتلا به پنومونی استافیلوکوکی مقاوم به متی‌سیلین و افراد حساس به پنی‌سیلین تجویز می‌شود.[۵و۶]

در گذشته ماکرولیدها به عنوان درمان جای‌گزین برای پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها در درمان عفونت‌های گرم مثبت استفاده می‌شدند، ولی به دلیل گسترش مقاومت جهانی، کاربرد آن‌ها در درمان عفونت‌ها محدود شده است.[۷] مطالعه‌های انجام شده در زمینه میزان مقاومت به ماکرولیدها در کشورهای مختلف، نشان داده با توجه به مناطق جغرافیایی، سن بیمار و گونه باکتریایی، میزان مقاومت به ماکرولیدها بسیار متفاوت است.[۸]

مقاومت القایی نسبت به کلیندامایسین اولین بار در اوایل سال ۱۹۶۰در آزمایشگاه و مقاومت بالینی آن در سال ۱۹۶۸ گزارش شد.[۹و۱۰]

بررسی‌های انجام شده در خصوص تعیین مکانیزم مقاومت به آنتی بیوتیک‌های MLSB در استافیلوکوکوس اورئوس نشان داده است که بروز مقاومت به طور عمده از طریق مکانیسم‌های زیر صورت می‌پذیرد:

اولین مکانیسم فعال شدن پمپ‌های افلاکس است که سبب خروج فعال دارو از سلول باکتری می‌شود. این مکانیسم سبب بروز مقاومت به ماکرولیدها، آزالیدها (آزیترومایسین) و استرپتوگرامین B می‌شود و فنوتیپ macrolides - streptograminsB (MSB) را ایجاد می‌کند[۱۱] قابل ذکر است که این مکانیسم مقاومت به لینکوزآمیدها نظیر کلیندامایسین و لینکومایسین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.[۱۲و۱۳]

دومین مکانیسم مقاومت مربوط به آنزیم لینکوزآمید نوکلئوتیدیل ترانسفراز است که لینکوزآمیدها را غیرفعال می‌کند.[۱۴] سومین مکانیسم (شایع‌ترین نوع) مقاومت، تغییر جایگاه هدف دارو به وسیله آنزیم متیل ترانسفراز است که به واسطه ژن‌های erm کد می‌شود. مقاومت به ماکرولیدها، لینکوزآمیدها و استرپتوگرامین می‌تواند ساختاری و ثابت Constitutive Macrolides-Lincosamides-Streptogramins B (cMLSb)] و یا القایی [(iMLSb) inducible Macrolides - Lincosamides - [Streptogramins B باشد.[۱۵]

سویه‌های دارای مقاومت ساختاری نسبت به کلیندامایسین با انجام آزمون آنتی بیوگرام قابل شناسایی هستند، اما سویه‌های دارای مقاومت القایی با این روش قابل شناسایی نیستند و به آزمایش‌های اختصاصی نیاز دارند که برای این منظور از آزمون استاندارد D استفاده می‌شود.[۱۶]

این مطالعه با هدف تعیین مقاومت القایی به کلیندامایسین در نمونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی قزوین و بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد.

❋ مواد و روش‌ها:

این مطالعه در سال ۱۳۹۱ بر روی ۲۳۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه‌های مختلف بالینی از جمله کشت خون، نمونه‌های عفونی پوست و بافت نرم مانند آبسه و زخم‌های پوستی، ترشحات دستگاه تنفسی، کاتتر و ادرار بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی قزوین (قدس، شهید رجایی، کوثر و بوعلی) و بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. هویت نمونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس با روش‌های استاندارد بیوشیمیایی و میکروب‌شناسی شامل رنگ‌آمیزی گرم، آزمون کاتالاز، آزمون کوآگولاز لام و لوله‌ای، توانایی تخمیر مانیتول و انجام آزمون DNase تعیین شد.

پس از انجام آزمون‌های آزمایشگاهی، تمامی نمونه‌ها با جداسازی ژن femA تأیید هویت شدند. به منظور استخراج DNA ژنومی، تمامی نمونه‌ها در ۰/۵ میلی‌لیتر محیط Luria broth (LB) به مدت یک شبانه روز در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در شیکر انکوباتور کشت داده شدند. سپس تمام نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در دور۵۰۰۰ سانتریفیوژ شدند و به رسوب به دست آمده ۱۸۵میکرولیتر بافر TE [20 mM Tris chloride, 2 mM EDTA pH 8.0] و ۱۵ میکرولیتر لیزواستافین نوترکیب (سیگما) اضافه شد.

Archive of SID

www.SID.ir

سپس نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند و DNA ژنومی آن‌ها با استفاده از کیت استخراج Bioneer (کره جنوبی) طبق دستور کار آن استخراج شد. جهت تأیید غلظت مناسب DNA استخراجی، تمامی نمونه‌ها توسط دستگاه نانودراپ در نسبت A260 به A280 اندازه‌گیری شدند. سپس نمونه‌ها با انجام آزمون PCR از نظر حضور ژن‌های femA (ژن اختصاصی استافیلوکوکوس اورئوس) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی بررسی شدند.[۱۷]

پرایمرهای مورد استفاده عبارت بودند از:

femA-F: AAAAAAGCACATAACAAGCG
femA-R: GATAAAGAAGAAACCAGCAG

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر انجام شد. هر واکنش PCR شامل ۲۰۰ میکرومول dNTP، ۱۰ پیکومول از هر پرایمر، ۱/۵ میلی مول در لیتر کلرید منیزیم، ۰/۵ واحد آنزیم Taq و ۵۰ نانوگرم DNA الگو بود. تکثیر ژن مذکور با استفاده از دستگاه ترمال سیکلر (Applied biosystem,USA) به شرح زیر انجام شد: دمای دناتوراسیون اولیه (۹۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه)، ۳۵ سیکل حرارتی شامل دمای دناتوراسیون (۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه)، دمای اتصال پرایمر (۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه)، دمای تکثیر (۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه) و در پایان دمای تکثیر نهایی (۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه).[۱۲] محصول‌های PCR از نظر حضور ژن مورد نظر با انجام الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱ درصد و پس از رنگ‌آمیزی با سایبرگرین بررسی شدند.

به منظور انجام آزمون القایی، نمونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تعیین هویت و در محیط نوترینت آگار کشت داده شدند و از این کشت تازه ۲۴ ساعته سوسپانسیونی معادل۰/۵ مک فارلند تهیه شد. پس از انجام کشت چمنی، سوسپانسیون بر روی محیط مولر هینتون آگار به صورت زیر انکوبه شد: دیسک اریترومایسین (۱۵ میکروگرم) (شرکت Mast انگلستان) به فاصله ۲۰ میلی‌متر از دیسک کلیندامایسین (۲ میکروگرم) (شرکت Mast انگلستان) بر روی محیط مولر هینتون آگار (Merck) و بعد از ۱۸ ساعت در ۳۵ درجه سانتی‌گراد. در این آزمون از سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس ATCC25923 به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. تفسیر نتایج براساس دستور کار مؤسسه استاندارد آزمایشگاه‌های بالینی (CLSI) به شرح زیر انجام شد: نمونه‌های دارای مقاومت القایی (فنوتیپ D^+) به کلیندامایسین حساس و به اریترومایسین مقاوم بودند، نمونه‌های دارای مقاومت ساختاری (فنوتیپ R) به هر دو دیسک مقاوم بودند و نمونه‌هایی که به هر دو دیسک حساس بودند به عنوان فنوتیپ S در نظر گرفته شدند.[۱۸]

❋ یافته‌ها:

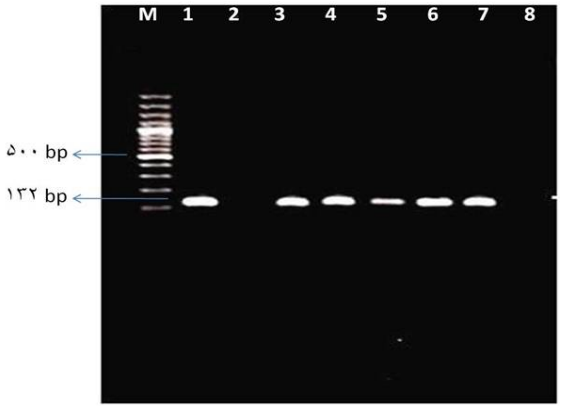
در این مطالعه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از نمونه‌های مختلف عبارت بودند از: کشت خون ۱۰۶ مورد (۴۶ درصد)، نمونه‌های عفونی پوست و بافت نرم مانند آبسه و زخم‌های پوستی ۵۵ مورد (۲۴ درصد)، ترشحات دستگاه تنفسی ۳۴ مورد (۱۵ درصد)، نمونه‌های گرفته شده از کاتتر ۲۳ مورد (۱۰ درصد) و ادرار ۱۲ مورد (۵ درصد).

۱۰۵ نمونه (۴۵/۶ درصد) به مردان، ۹۷ نمونه (۴۲/۱ درصد) به زنان و ۲۸ نمونه (۱۲/۱ درصد) به نوزادان تعلق داشت. نمونه‌ها به ترتیب از بخش‌های داخلی (۵۳/۸ درصد)، نوزادان (۲۰ درصد)، مراقبت‌های ویژه (۱۸/۴ درصد) و جراحی (۷/۶ درصد) به دست آمدند و تمامی آن‌ها از نظر حضور ژن femA مثبت بودند (شکل شماره ۱).

مقاومت نمونه‌ها عبارت بود از: ۸۵ نمونه (۳۷ درصد) مقاوم به اریترومایسین و کلیندامایسین (فنوتیپ cMLSb)، ۱۵ نمونه (۶/۵ درصد) دارای مقاومت القایی (فنوتیپ iMLSb) و ۳ نمونه (۱/۳ درصد) مقاوم به اریترومایسین و حساس به کلیندامایسین (فنوتیپ MS) (جدول شماره ۱ و شکل شماره ۲).

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱- محصول PCR ژن femA

ستون M: DNA مارکر (۱۰۰bp)، ستون ۱: شاهد مثبت دارای ژن femA، ستون ۲: شاهد منفی فاقد ژن femA، ستون‌های ۳ تا ۷ ایزوله‌های بالینی مثبت از نظر حضور ژن femA، ستون ۸: شاهد آزمون (واکنش PCR بدون DNA الگو)

شکل ۲- آزمون مثبت القایی D نمونه شماره ۲۱ استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده در این مطالعه

❋ بحث و نتیجه‌گیری:

براساس نتایج این مطالعه، از ۲۳۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان‌های آموزشی قزوین و تهران، ۱۰۹ نمونه (۴۷/۳ درصد) به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاوم بودند و ۱۵ نمونه (۶/۵ درصد) مقاومت القایی به کلیندامایسین داشتند. در این راستا آکتاش و همکاران در سال ۲۰۰۷ در ترکیه بر روی ۱۰۲ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس مطالعه‌ای را انجام دادند که ۲۰/۶ درصد از نمونه‌ها دارای مقاومت القایی بودند و فنوتیپ D را نشان دادند.[۱۹] در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ در آمریکا انجام شد از ۱۶۸ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس، ۱۲/۳ درصد نمونه ها مقاومت القایی به کلیندامایسین را با روش دیسک دیفیوژن آگار نشان دادند.[۲۰] ترانگ و همکاران در همان سال در دانمارک با بررسی بر روی ۱۴۸ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مشخص کردند که ۴۳ سویه (۲۹ درصد) فنوتیپ cMLSb، ۷۲ سویه (۴۸/۶۴ درصد) فنوتیپ iMLSb و ۲۲ سویه (۱۴/۸۶ درصد) فنوتیپ MS داشتند.[۱۱]

فراوانی و شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی، در مناطق جغرافیایی مختلف یکسان نیست و تفاوت‌هایی را از خود نشان می‌دهد که می‌تواند با میزان مصرف آنتی بیوتیک در این مناطق و فشار ناشی از آن برای بروز مکانیسم‌های مختلف مقاومت مرتبط باشد. لذا شاید این دلیلی برای تفاوت بین نتایج حاصل از مطالعه حاضر و مطالعه‌های فوق باشد.

جدول۱- نتایج به دست آمده از آزمون القایی D در نمونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس

فنوتیپ تست القایی	فنوتیپ مقاومت	کلیندامایسین			اریترومایسین			تعداد ایزوله (درصد)
		حساس	مقاوم	حد واسط	حساس	مقاوم	حد واسط	
D	iMLSb	٪۱۰۰	_	_	_	٪۱۰۰	_	۱۵ (۶/۵)
R	cMLSb	_	٪۱۰۰	_	_	٪۱۰۰	_	۸۵ (۳۷)
S	فاقد مقاومت	٪۱۰۰	_	_	٪۱۰۰	_	_	۱۰۳ (۴۴/۷)
منفی	MS فنوتیپ	٪۱۰۰	_	_	_	٪۱۰۰	_	۳ (۱/۳)
مقاومت حد واسط در برابر اریترومایسین و کلیندامایسین	_	_	_	_	_	_	٪۱۰۰	۲۴ (۱۰/۴)
مقاومت حد واسط در برابر کلیندامایسین	_	_	_	٪۱۰۰	_	_	_	۱۰ (۴/۳)

Archive of SID

www.SID.ir

در این راستا صدیقی و همکارانش در ایران مطالعه‌ای را بر روی ۱۱۸ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس انجام دادند و مقاومت القایی به کلیندامایسین را ۶/۳ درصد گزارش کردند.[۲۱] در ترکیه نوران و همکارانش ۲۳۰ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس را بررسی کردند که در این میان ۲۴/۳ درصد از سویه‌ها دارای فنوتیپ cMLSb و ۷/۸ درصد سویه‌ها دارای فنوتیپ iMLSb بودند.[۲۲] نتایج این مطالعه‌ها با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

تشخیص صحیح مقاومت القایی به کلیندامایسین جهت استفاده از این آنتی بیوتیک در درمان بیماران ضروری است. البته تشخیص این نوع مقاومت با انجام آزمون‌های معمول تعیین حساسیت دارویی با روش دیسک دیفیوژن امکان پذیر نیست و باکتری حتی در صورت داشتن مقاومت القایی به کلیندامایسین، حساس گزارش می‌شود. از آنجا که باکتری‌های دارای مقاومت القایی با روش فنوتیپی استاندارد قابل شناسایی نیستند، براساس توصیه CLSI انجام آزمایش اختصاصی D الزامی است. به خصوص در مواردی که باکتری در روش دیسک دیفیوژن به اریترومایسین مقاوم و به کلیندامایسین حساس باشد.[۱۸]

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و به دلیل قابلیت انجام همزمان آزمون D با دیسک دیفیوژن به منظور جلوگیری از اتلاف زمان و کمک به شروع درمان مناسب بیماران، توصیه می شود در آزمایشگاه های تشخیص طبی از همان ابتدا دیسک های کلیندامایسین و اریترومایسین بر روی محیط مولر هینتون آگار در کنار یکدیگر و با فاصله پیشنهاد شده از سوی CLSI قرار گیرند.

❋ سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جهت تأمین بودجه این طرح تحقیقاتی که بخشی از آن پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد این دانشگاه است و همکاری کارکنان آزمایشگاه بیمارستان‌های قزوین و تهران تقدیر می‌شود.

❋ مراجع:

1. Renushri, Saha A, Nagaraj, Krishnamurthy V. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from nursing and pharmacy students. J Lab Physicians 2011 Jul; 3 (2): 89-92

2. Gul HC, Kilic A, Guclu AU, et al. Macrolide - lincosamide - streptogramin B resistant phenotypes and genotypes for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Turkey, from 2003 to 2006. Pol J Microbiol 2008; 57 (4): 307-12

3. Shahsavan S, Emaneini M, Noorazar Khoshgnab B, et al. A high prevalence of mupirocin and macrolide resistance determinant among Staphylococcus aureus strains isolated from burnt patients. Burns 2012 May; 38 (3): 378-82

4. Ruebner R, Keren R, Coffin S, et al. Complications of central venous catheters used for the treatment of acute hematogenous osteomyelitis. Pediatrics 2006 Apr; 117 (4): 1210-5

5. Martínez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in children. Pediatr Infect Dis J 2003 Jul; 22 (7): 593-8

6. 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 Oct; 41 (10): 4740-4

7. Goyal R, Singh NP, Manchanda V, Mathur M. Detection of clindamycin susceptibility in macrolide resistant phenotypes of Staphylococcus aureus. Indeian J Med Microbiol 2004 Oct-Dec; 22 (4): 251-4

Archive of SID

www.SID.ir

8. Hamilton-Miller JM, Shah S. Patterns of phenotypic resistance to the macrolide-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci. J Antimicrob Chemother 2000 Dec; 46 (6): 941-9
9. Barber M, Waterworth PM. Antibacterial activity of lincomycin and pristinamycin: a comparison with erythromycin. Br Med J 1964 Sep 5; 2 (5409): 603-6
10. McGehee RF R, Barre FF, Finland M. Resistance of Staphylococcus aureus to lincomycin, clinimycin, and erythromycin. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda) 1968; 8: 392-7
11. Turng B, Sinha J, Deal M, et al. Detection and interpretation of macrolide-lincosamide-streptogramin resistance among Staphylococcus with phoenix automated microbiology system and BDXpert™ system. Eccmid 2005; 2: 2-5
12. 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 Jun; 43 (6): 2613-5
13. Fokas S, Fokas S, Tsironi M, et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide - resistant Staphylococcus spp. Clin Microbiol Infect 2005 Apr; 11 (4): 337-40
14. Janapatla RP, Yan JJ, Huang AH, et al. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolates causing bacteremia at a university hospital in southern Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Jun; 58 (2): 203-9
15. Perez LR, Caierão J, Antunes AL, d'Azevedo PA. Use of the D test method to detect inducible clindamycin resistance in coagulase negative staphylococci (CoNS). Braz J Infect Dis 2007 Apr; 11 (2): 186-8
16. Sato T, Tateda K, Kimura S, et al. In vitro antibacterial activity of modithromycin, a novel 6, 11-bridged bicyclolide, against respiratory pathogens, including macrolide-resistant Gram-positive cocci. Antimicrob Agents Chemother 2011 Apr; 55 (4): 1588-93
17. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for Staphylococcus aureus enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. J Clin Microbiol 2000 Mar; 38 (3): 1032-5
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Supplement M100-S16, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2010
19. Aktas Z, Aridogan A, Kayacan CB, Aydin D. Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. J Microbiol 2007 Aug; 45 (4): 286-90
20. Levin TP, Suh B, Axelrod P, et al. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant Staphylococcus aureus: report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother 2005 Mar; 49 (3): 1222-4
21. Sedighi I, Yousefi Mashouf R, Pak N, et al. D test method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus. Iran J Pediater 2009 Sep; 19 (3): 293-7
22. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, et al. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. Jpn J Infect Dis 2005 Apr; 58 (2): 104-6

Archive of SID

www.SID.ir