مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۱۰، مهر ۱۳۹۶، صفحه ۶۱-۵۷

گزارش کوتاه

تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی و شناسایی ژن های مقاومت به اریترومایسین در سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیس با روش Multiplex-PCR

مروارید تنها (MSc)[۱]، بهروز شجاعی سعدی (PhD)[۱*]، کیومرث امینی (PhD)[۲]

۱-گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی
۲-گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی

دریافت: ۹۵/۱۲/۲۷، اصلاح: ۹۶/۳/۲۰، پذیرش: ۹۶/۴/۳۰

خلاصه

سابقه و هدف: استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به عنوان شایع ترین گونه استافیلوکوک های کواگولاز منفی نقش مهمی در ایجاد عفونت مرتبط با ابزارهای پزشکی در انسان مطرح می باشد. هدف از این مطالعه شناسایی ژن های مقاوم به اریترومایسین استافیلوکوکوس اپیدرمیس با روش Multiplex-PCR و تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، تعداد ۶۰ نمونه استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس از مرکز آموزشی درمانی امیرکبیر اراک جمع آوری شد. آزمون حساسیت آنتی بیوتیکی بر روی محیط مولر هینتون آگار و بر اساس دستورالعمل موسسه آزمایشگاه و بالین (CLSI) انجام شد. سپس تمامی سویه ها از نظر وجود ژن های *ermA* و *ermC* به روش Multiplex-PCR ارزیابی شدند.

یافته‌ها: دراین مطالعه بیشترین تعداد مربوط به نمونه سوند های ادرار (۳۱ سویه، ۵۱/۶٪) و کمترین تعداد مربوط به نمونه های زخم (۱۱ سویه، ۱۸/۳٪) می باشد. تمامی ایزوله ها به ونکومایسین حساس بودند. فراوانی ژن های *ermC* و *ermA* به ترتیب برابر ۴ سویه (۶/۶٪) و ۴۵ سویه (۷۵٪) بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که مقاومت به اریترومایسین در استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ها عمدتاً به واسطه ژن *ermC* ارتباط دارد.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، ژن های erm، PCR چندگانه‌ای.

مقدمه

استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی از جمله فراوان‌ترین میکروارگانیسمهای جدا شده از نمونه های کلینیکی در آزمایشگاه های پزشکی هستند (۱). به دلیل حضور این ارگانیسم ها به عنوان فلور نرمال پوست و غشاهای مخاطی انسان، قبلاً جداسازی آنها از نمونه های بیماران به عنوان آلودگی کشت در نظر گرفته می شد، در حالی که در دو دهه اخیر، این باکتری ها به عنوان پاتوژن های تصادفی، خصوصاً در محیط بیمارستان ها اهمیت زیادی پیدا کرده اند. امروزه، بیش از ۳۰٪ موارد باکتریمی بیمارستانی توسط CoNS ها ایجاد می شود (۲). این باکتری ها معمولاً باعث ایجاد عفونت در نوزادان و افراد دارای نقص سیستم ایمنی می شوند و عفونت های ایجاد شده توسط این ارگانیسم ها عمدتاً در ارتباط با وسایل خارجی درون بدن بیماران مانند کاتترهای داخل وریدی، شانت های مغزی- نخاعی، دریچه های مصنوعی قلب و مفاصل مصنوعی می باشد (۳). اریترومایسین، آنتی بیوتیک شاخص گروه ماکرولیدی می باشد که از یک حلقه لاکتون متصل به دو قند تشکیل شده است. اریترومایسین یکی از بازدارنده های ساخت پروتئین در باکتری ها می باشد و به عنوان یک داروی انتخابی در درمان عفونت های مختلف از جمله استافیلوکوکوس اپیدرمیس، هموفیلوس آنفلوانزا، مایکوپلاسما پنومونیه، کورینه باکتریوم دیفتریه و... در نظر گرفته می شود (۴). مقاومت به این آنتی بیوتیک می تواند ساختمانی و یا القایی باشد، ماکرولیدهای دیگر کلادینوز دیسوسامین از اریترومایسین مشتق شده‌اند و شامل کلاریترومایسین، رکسی ترومایسین آزیترومایسین، دی ریترومایسین هستند، دو مکانیسم مهم در مقاومت به ماکرولید ها وجود دارد که مهمترین آن تغییر جایگاه هدف که به واسطه ژن های *erm* کد شده و مقاومت به ماکرولید ها و لینکوزآمیدها، استرپتوگرامینB(MLS_B) را سبب می شود و یک سیستم پمپ افلاکس که در غشا واقع شده که ژن های *msr*, mef(A/E) آن را کد می کند، ژن های *erm* مسئول کد کردن متیل ترانسفرازها می باشند (۶و۵). این آنزیم ها سبب القاء دمتیلاسیون یک گروه آدنین (A۲۰۵۸/A۲۰۵۹) از دومین V در جایگاه پپتیدیل ترانسفراز زیر واحد S۲۳ ریبوزومی می گردد که در نهایت سبب کاهش میل ترکیبی اتصال و ایجاد مقاومت به ماکرولیدها، لینکوزآمین ها و استرپتوگرامینB (MLS_B) می گردد. ژن های *erm* در بسیاری از ترانسپوزون ها شناسایی شده اند (۷). پمپ های یونی از دوازده بخش تشکیل شده اند که از عرض غشای سیتوپلاسمی عبور نموده و در ایجاد انرژی و نیروی محرکه پروتونی

این مقاله حاصل پایان نامه مروارید تنها دانشجوی رشته میکروبیولوژی و طرح تحقیقاتی به شماره ۴۳۲۹ دانشگاه آزاداسلامی واحد اراک می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر بهروز شجاعی سعدی
آدرس: اراک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، دانشکده علوم پایه، گروه میکروبیولوژی. تلفن: ۹-۳۴۱۳۲۴۵۱-۰۸۶
E-mail: shojaee_sadi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.10.8.7]

دخالت دارند. پمپ یونی mefA سوبستراهای متعددی مانند اریترومایسین و مشتقات آن مانند آزیترومایسین را دارد (۸). در مطالعات اخیر که بر استافیلوکوکوس ها انجام شده، نشان داده که مقاومت استافیلوکوکوس به اریترومایسین (ery) بالاتر از ۸۰-۷۰٪ می باشد. اکثر ایزوله های استافیلوکوکی جداشده مقاوم به آریترومایسین که تاکنون مطالعه شده اند دارای ژن ها *ermA*، *ermC* و *msr* می باشند و که ژن *ermC* فراوانترین (بالاتر از ۷۰٪) بوده و msrکمترین ترکیب ژنی با ژن های *erm* را داشته است (۹). فراوانی ژن های *ermA* و *ermC* نیز وابسته به منطقه جغرافیایی متفاوت می باشند (۱۰). امروزه نظر بر این است که درمان بیماران آلوده به استافیلوکوکوس های با مقاومت القایی ممکن است علاوه بر شکست درمانی، منجر به بروز مقاومت ساختمانی شود (۱۱). لذا، هدف از این مطالعه شناسایی ژن های مقاوم به اریترومایسین در استافیلوکوک اپیدرمیس با روش Multiplex-PCR و تعیین الگوی مقاومت دارویی در این سویه ها می باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی که به مدت ۷ ماه (از ابتدای اردیبهشت لغایت انتهای آبان ۱۳۹۵)، تعداد ۶۰ نمونه غیر تکراری شامل خون، سوندهای ادراری، زخم و خلط از مذکر آموزشی درمانی امیرکبیر اراک جمع آوری گردید. پس از انتقال نمونه ها بر روی محیط آگار خون دار (مرک، آلمان)، شناسایی سویه ها با استفاده از روش های استاندارد بیوشیمیایی و میکروبیولوژیکی از قبیل؛ رنگ آمیزی گرم، کاتالاز، کواگولاز، تخمیر مانیتول با استفاده از محیط مانیتول سالت آگار (MSA)، تست DNase، حساسیت به باسیتراسین و مقاومت به نوبیوسین انجام گردید. تست سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن کربی بائر، طبق دستورالعمل CLSI بر روی محیط مولر هینتون آگار انجام شد (۱۲).

مقاومت آنتی بیوتیکی برای همه جدایه های استافیلوکوک اپیدرمیدیس با استفاده از دیسک های سفوکسیتین ۳۰µg، جنتامایسین ۳۰µg، ونکومایسین ۳۰µg، پنی سیلین ۱۰IU، کلیندامایسین ۲µg، سیپروفلوکساسین ۵µg ،اگزاسیلین ۱ µg و اریترومایسن ۱۵µg انجام شد. به این منظور دیسک ها با پنس استریل با رعایت فاصله مناسب از یکدیگر روی محیط مولر هینتون آگار قرار داده شد و سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد گرمخانه گذاری گردید. سپس قطر ناحیه مهار رشد باکتری اندازه گیری و با جدول استاندارد مقایسه شد (۱۲).

جهت انجام PCR ابتدا پرایمرها به شرکت پیشگام سفارش داده شد. DNA ژنومی از سویه های کشت داده شده در محیط مایع BHI با استفاده از کیت CinnaPure-DNA (Gram positive) استخراج گردید. جهت تایید درجه خلوص DNA استخراج شده از دستگاه اسپکتروفتومتر نانودراپ (THERMO, USA) و نسبت میزان جذب A۲۶۰/A۲۸۰ بر حسب میکروگرم DNA بر یک میلی لیتر استفاده گردید. همچنین جهت ارزیابی یکپارچگی و سلامت DNA سلولی استخراج شده از نمونه ها بر روی ژل آگارز ۱٪ الکتروفورز انجام گردید. توالی الیگونوکلئوتیدی از پرایمرهای موجود در جدول یک استفاده شد (۱۳). پس از BLAST پرایمرهای انتخاب شده در سایت NCBI، واکنش Multiplex-PCR به حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۵/۵ میکرولیتر PCR master mix 5X (سیناکلون، ایران) حاوی Taq DNA polymerase (U/µl۰/۰۵)، MgCl2 (mM۳) و dNTPs(mM ۰/۰۴)، ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها به غلظت ۰/۸ میکرومولار، ۱ میکرولیتر از DNA الگو (۱۰ نانوگرم) و ۱۰/۵ میکرولیتر آب دوبار تقطیر استریل با استفاده از گرادیانت ترموسایکلر (اپندورف، آلمان) برای ۳۴ سیکل با انتخاب برنامه مرتبط به صورت زیر انجام گرفت: گام اول واسرشت ثانویه ۹۴ درجه سانتیگراد ۵۰ ثانیه، گام دوم اتصال آغازگر ۵۶ درجه برای ۳۰ ثانیه، گام سوم بسط اولیه ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۲ دقیقه و یک بسط نهایی ۷۲ درجه برای ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شد. در پایان، محصولات واکنش M-PCR در ژل آگارز ۱٪ حاوی اتیدیوم بروماید (µg/ml۰/۵) الکتروفورز گردید.

جدول ۱. پرایمرهای مورداستفاده در این مطالعه

ژن	Primer sequences (5□→3□)	اندازهbp
ermA	F=5'-GTTCAAGAACAATCAATACA GAG-3' 5' -GGATCAGGAAAAGGACATTTTAC-3' R=	۴۲۱
ermC	F=5'-GCTAATATTGTTTAAATCGTCAATTCC-3' R=5'-GGATCAGGAAAAGGACATTTTAC-3'	۵۷۲

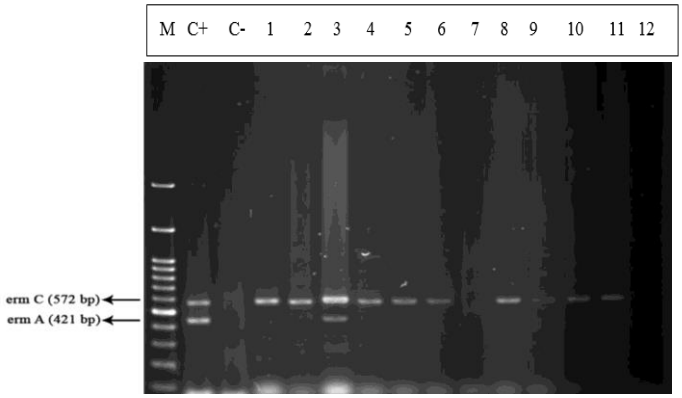
یافته‌ها

از تعداد نمونه های دریافت شده تعداد ۶۰ نمونه استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس شناسایی شد که بیشترین تعداد مربوط به نمونه سوندهای ادرار (۳۱ سویه، ۵۱/۷٪)، کمترین تعداد مربوط به نمونه های زخم (۱۱ ایزوله، ۱۸/۳٪)و ۱۸ نمونه (۳۰٪) نیز مربوط به نمونه خوب می باشد. تمامی ۶۰ سویه تحت مطالعه به ونکومایسین حساس بودند. بیشترین میزان مقاومت مربوط به پنی سیلین بود. (جدول ۲). آزمون MPCR برای تعیین وجود یا عدم وجود ژن های *ermC* و *ermA* (کد کننده مقاومت به اریترومایسین)، بر روی هر ۶۰ سویه جدا شده از موارد بالینی نشان داد که: فراوانی ژن های *ermC* و *ermA* به ترتیب برابر ۴ سویه (۶/۶٪) و ۴۵ جدایه (۷۵٪) بود. این نتایج نشان داد که بیشترین و کمترین تعداد سویه های حمل کننده به ترتیب مقاومت به *ermC* و *ermA* را حمل می کنند (شکل۱).

جدول ۲. الگوی حاصل از تست حساسیت آنتی بیوتیکی در جدایه های تحت بررسی

نتایج آنتی بیوگرام آنتی بیوتیک	مقاوم (R) تعداد(درصد)	نیمه حساس (I) تعداد(درصد)	حساس (S) تعداد(درصد)
پنی سیلین	۶۰(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)
جنتامایسین	۳۸ (۶۳/۳)	۵ (۸/۳)	۱۷ (۲۸/۳)
اریترومایسین	۵۱ (۸۵)	۰(۰/۰)	۹ (۱۵)
سیپروفلوکساسین	۴۶ (۷۶/۶)	۱ (۱/۶)	۱۳ (۲۱/۶)
کلیندامایسین	۴۱ (۶۸/۳)	۱ (۱/۷)	۱۸ (۳۰)
اگزاسیلین	۲۳ (۳۸/۳)	۲ (۳/۳)	۳۵ (۵۸/۴)
سفوکسیتین	۳۳ (۵۱/۶)	۱ (۱/۷)	۲۸ (۴۶/۷)
ونکومایسین	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱۰۰ (۱۰۰)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.10.8.7]



شکل ۱. این تصویر نتیجه تست PCR چند گانه را در سویه های شماره ۲۴-۱۳ جدایه منتخب نشان میدهد. به ترتیب از راست به چپ عبارتنداز، M؛ DNA marker 100 bp plus (تهیه شده از شرکت فرمنتاز)، چاهک شماره ۱، کنترل مثبت(*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228)، چاهک های ۱۲-۱ سویه های بدست آمده از نمونه های کلینیکی می باشند.

بحث و نتیجه گیری

تمامی سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس نسبت به آنتی بیوتیک پنی سیلین مقاومت نشان دادند. همچنین بیشترین میزان مقاومت اریترومایسین (۸۵٪)، سیپروفلوکساسین (۷۶/۶٪)، کلیندامایسین (۶۸/۳٪) و جنتامایسین (۶۳/۳٪) بود که با مطالعه Rahimi و همکاران (۱۴) مطابقت داشت. تمامی سویه ها به ونکومایسین حساس بود که با مطالعه Rahimi و همکاران (۱۴) و Tavakoli و همکاران (۱۵) مطابقت داشت. مطابق با مطالعه Rahimi و همکاران در بررسی الگوی مقاومتی استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس بیشترین میزان مقاومت به آنتی بیوتیک پنی سیلین و اریترومایسین گزارش شد (۱۴). ۲۳ سویه مقاوم به اگزاسیلین بودند و به عنوان استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین (Methicillin-resistant *Staphylococcus* =MRSE) در نظر گرفته شدند و این در حالی است که ۳۳ ایزوله در تست غربالگری دیسک سفوکسیتین به عنوان MRSE در نظر گرفته شدند. تست انتشار در دیسک اگزاسیلین (ODD=Oxacillin disk diffusion test) فنوتیپ MRSE کمتری را درمقایسه با دیسک سفوکسیتین نشان داد. این یافته ها با نتایج Anand و همکاران (۱۶) همخوانی دارد. Broekema و همکاران (۱۷) نشان دادند که روش انتشار در دیسک با استفاده از دیسک سفوکسیتین به مراتب برتر از سایر تست های فنوتایپیک از قبیل؛ ODD، غربال اگزاسیلین در آگار (Oxacillin Screen agar Testing =OST) و هم اکنون روش تایید شده برای شناسایی سویه های مقاوم به متی سیلین در بسیاری از گروه های رفرنس از قبیل موسسه استاندارد آزمایشگاه و بالین (CLSI) می باشد. با استفاده از معیار انتشار در دیسک و بر اساس دستورالعمل CLSI قطر هاله عدم رشد برای سویه های مقاوم و حساس به سفوکسیتین به ترتیب برابر ۲۱ ≤ و ≥۲۲ میلی متر می باشد و اختصاصیت و حساسیت آن در همه سویه ها ۱۰۰٪ بود، درحالیکه OST مناسب نبود. فراوانی ژن های *ermC* و *ermA* به ترتیب برابر ۴ سویه (۶/۶٪) و ۴۵ جدایه (۷۵٪) بود. Abdollahi و همکاران (۱۸) میزان شیوع ژن *erm A* را در ۴۸ ایزوله استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی مقاوم به اریترومایسین ۵/۴٪ و *ermC* را ۲/۱٪ گزارش کردند. Tavakoli و همکاران (۱۵) در مطالعه خود دریافتند که از ۱۵۰ نمونه تحت مطالعه حدود ۹۰٪ داری مقاومت به متی سیلین بودند که همگی به کلیندامایسین و اریترومایسین مقاوم بودند و ۵۲/۶٪ (n=۷۹) و ۴۱/۳٪ (n=۶۹) از آنها به ترتیب داری ژن های *ermA* و *ermC* بودند. این محققین دریافتند که ژن *ermA* مهمترین عامل مقاومت در اریترومایسین می باشد. این نتایج با مطالعه فعلی همخوانی دارد. Anand و همکاران نیز درمطالعه خود میزان شیوع ژن *erm* در ایزوله های استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی را برای *ermA* ۴۱٪ و *ermC* ۵٪ گزارش نمودند. Syrogiannopoulos و همکاران (۱۹) به بررسی و تشخیص عوامل مقاوم در برابر اریترومایسین از طریق PCR پرداختند. عوامل مقاوم در برابر اریترومایسین شامل *erm*، پمپ های افلاکس و آنزیم های غیرفعال‌کننده هستند. با مطالعه Tavakoli و همکاران (۱۵)، می توان نتیجه گرفت که فراوانی ژن *ermC* در منطقه اراک بالا بوده و مهمترین عامل در بروز مقاومت به اریترومایسین می باشد. در این بررسی بیش از نیمی از استافیلوکوکوس‌های مورد بررسی به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاوم بودند.

شیوع مقاومت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها در میان سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، نشان دهنده پراکندگی و انتشار این سویه های در بیمارستان ها است. تعیین الگوی دقیق مقاومت آنتی بیوتیکی می تواند در پیشگیری و درمان عفونت ها موثر باشد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که مقاومت به اریترومایسین در استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ها عمدتاً به واسطه ژن *ermC* ارتباط دارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران و پرسنل بخش میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.10.8.7]

Antibiotic susceptibility profile and erythromycin resistance genes in the Staphylococcus epidermidis strains isolated by Multiplex-PCR

M. Tanha (MSc)[1], B. Shojaii Saadi (PhD)*[1], K. Amini (PhD)[2]

1.Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, I.R.Iran
2.Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(10); Oct 2017; PP: 57-61
Received: Mar 17th 2017, Revised: Jun 6th 2017, Accepted: Jul 21th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Staphylococcus epidermidis is one of the most common coagulase negative Staphylococcal strains and has an important role in the infection related to medical device in human and is a crucial public in the antibiotic therapy. The aim of this study was to identify genes erythromycin resistant Staphylococcus epidermidis is isolated from children with Multiplex-PCR method.

METHODS: In the cross-sectional study, a total of 60 Staphylococcus epidermidis were collected from the Amir-Kabir Hospital in Arak. Antibiotic susceptibility test was performed on the Muller Hinton agar according to the clinical and laboratory standard institute (CLSI). Then all strains were evaluated for ermA and ermC genes by multiplex-PCR method.

FINDINGS: In the present study, the highest and lowest samples were related to urinary catheter (31 strains, 51.6%) and wound samples (11 isolates, 18.3%). All isolates were susceptible to vancomycin. The prevalence of ermA and ermC genes were 4 (6.6%) and 45 (75%), respectively. the results showed that the highest and lowest strains carried these genes were ermC and ermA, respectively.

CONCLUSION: Control of transmission of the microorganisms are important infection control and classification methods phenotypic and genotypic diagnosis of clonality of isolates and better control they will be very beneficial.

KEY WORDS: *Staphylococcus epidermidis*, *erm genes*, *Multiplex PCR*.

Please cite this article as follows:

Tanha M, Shojaii Saadi B, Amini K. Antibiotic susceptibility profile and erythromycin resistance genes in the Staphylococcus epidermidis strains isolated by Multiplex-PCR. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(10):57-61.

* **Corresponding author: B. Shojaii Saadi (PhD)**
Address: Department of Microbiology, Faculty of Agriculture, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, I.R.Iran
Tel: +98 86 34132451-9
E-mail: shojaee_sadi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.10.8.7]

References

1. Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 384–404.

2.Waryah CB1,2,3, Wells K1, Ulluwishewa D1, Chen-Tan N4, Gogoi-Tiwari J1, Ravensdale J, et al. In vitro antimicrobial efficacy of tobramycin against Staphylococcus aureus biofilms in combination with or without DNase I and/or Dispersin B: A preliminary investigation. Microb Drug Resist. 2017;23(3):384-390.

3.Aghazadeh M, Ghotaslou R, Rezaee MA, Moshafi MH, Hojabri Z, Saffari F. Determination of antimicrobial resistance profile and inducible clindamycin resistance of coagulase negative staphylococci in pediatric patients: the first report from Iran. World J Pediat. 2014;11(3):250-4.

4.John JF, Harvin AM. History and evolution of antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci: Susceptibility profiles of new anti-staphylococcal agents. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(6):1143-52.

5.Byrd AL, Deming C, Cassidy SK, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Translat Med. 2017;9(397):l4651.

6.Xu T, Wu Y, Lin Z, Bertram R, Götz F, Zhang Y, et al. Identification of genes controlled by the essential YycFG two-component system reveals a role for biofilm modulation in Staphylococcus epidermidis. Front Microbiol. 2017;8.

7.Juda M, Chudzik-Rzad B, Malm A. The prevalence of genotypes that determine resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins B compared with spiramycin susceptibility among erythromycin-resistant Staphylococcus epidermidis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(3):155–60.

8.Coutinho Vde L, Paiva RM, Reiter KC, de-Paris F, Barth AL, Machado AB. Distribution of erm genes and low prevalence of inducible resistance to clindamycin among staphylococci isolates. Braz J Infect Dis. 2010;14(6):564-8.

9.He H-J, Sun F-J, Wang Q, Liu Y, Xiong L-R, Xia P-Y. Erythromycin resistance features and biofilm formation affected by subinhibitory erythromycin in clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49(1):33-40.

10.Rahbar M, Hajia M. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus: a cross-sectional report. Pak J Biol Sci. 2007;10(1):189-92.

11.Carrel M, Goto M, Schweizer ML, David MZ, Livorsi D, Perencevich EN. Diffusion of clindamycin-resistant and erythromycin-resistant methicillin-susceptible staphylococcus aureus (MSSA), potential ST398, in United States veterans health administration hospitals, 2003-2014. Antimicrob Res Infect Control. 2017;6(1):55.

12.Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. M100-S25. 2015;35(3):44-50.

13.Amini R, Abdulamir A, Jahanshiri F, Shan LC, Amini Y, Sekawi Z, et al. Isolation and identification of methicillin-resistant staphylococcus aureus from students' coins. African J Biotechnol. 2012;11(50):11143-9.

14.Rahimi F, Arabestani MR, Karimi S. Antibiotic resistance pattern of methicillin resistant Staphylococcus epidermidis isolated from clinical samples in Tehran. Iran J Inf Dis Trop Med. 2014; 18(63):37-42.

15.Tavakoli L, keshavarzi F. Determination of resistance to klindamycine and erythromycin of staphylococcus aureus clinical Isolates obtained from pathology labratories in sanandaj city. Sci J Ilam Univ Med Sci. 2016; 23(7):51-9. [In Persian].

16.Anand K, Agrawal P, Kumar S, Kapila K. Comparison of cefoxitin disc diffusion test, oxacillin screen agar, and PCR for mecA gene for detection of MRSA. Indian J Med Microbiol. 2009;27(1):27-9.

17.Broekema NM, Van TT, Monson TA, Marshall SA, Warshauer DM. Comparison of cefoxitin and oxacillin disk diffusion methods for detection of mecA-mediated resistance in staphylococcus aureus in a large-scale study. J Clin Microbiol. 2009;47(1):217-9.

18.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;1:59-68.

19.Syrogiannopoulos G, Grivea I, Tait-Kamradt A, Katopodis G, Beratis N, Sutcliffe J et al. identification of an erm(A) erythromycin resistance methylase gene in streptococcus pneumoniae isolated in Greece. Ant Agent Chemother. 2001;45(1):342.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.10.8.7]