فراوانی ژنهای رمزکننده توکسینهای سندرم شوک سمی و اکسفولیاتیو در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداشده از بیماران در اصفهان. ۹۸-۱۳۹۶

فاتح رحیمی[۱]*، مهسا سرائیان[۲]

۱- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی-میکروبهای بیماریزا، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

***نشانی برای مکاتبه:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، بخش میکروبیولوژی
f.rahimi@sci.ui.ac.ir

دریافت مقاله: آذر نود و نه پذیرش برای چاپ: اسفند نود و نه

چکیده

سابقه و هدف: *استافیلوکوکوس اورئوس طیف گسترده ای از اگزوپروتئینها را تولید می کند که به توانایی آن در کلونیزاسیون و متعاقبا ایجاد بیماری در میزبانان پستانداران کمک می کند. تقریباً تمامی سویه ها گروهی از آنزیمها و سایتوتوکسینها را ترشح می کنند و برخی از سویه ها نیز یک یا چند اگزپروتئین اضافی تولید می کنند که شامل توکسین سندرم شوک سمی-۱ (TSST-1)، انتروتوکسینهای استافیلوکوکی، توکسینهای اکسفولیاتیو (ETA و ETB) و لوکوسیدین است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی ژنهای tsst، eta و etb که به ترتیب رمزکننده توکسینهای TSST-1، ETA و ETB می باشند، در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از ۲ بیمارستان مرجع در اصفهان به انجام رسیده است.*

روش کار: *در سالهای ۱۳۹۶ لغایت ۱۳۹۸ در مجموع ۳۰۷ جدایه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از بیماران در دو بیمارستان مرجع در شهر اصفهان جمع آوری شدند. تمامی جدایه ها با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای ژنهای nucA و mecA مورد شناسایی قرار گرفتند. جهت تایپینگ باکتریها از روش پروفاژ تایپینگ با استفاده از آزمون multiplex-PCR استفاده شد و حضور ژنهای tsst، eta و etb در میان جدایه های مقاوم به متی سیلین با استفاده از آزمونهای PCR جداگانه تعیین گردید.*

یافته‌ها: *با استفاده از آزمون PCR و با پرایمرهای اختصاصی تمامی جدایه های باکتریایی به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مورد تأیید قرار گرفتند. ۶ پروفاژ تایپ SGA (۶ درصد)، SGB (۶۳ درصد)، SGF (۱۰۰ درصد)، SGFa (۱۰۰ درصد)، SGFb (۱۰۰ درصد) و SGL (۶ درصد) و همچنین ۴ الگوی پروفاژی در میان سویه ها مورد شناسایی قرار گرفت که الگوی شماره ۳ به عنوان الگوی غالب در این مطالعه تعیین شد. همچنین، ۶۳ درصد سویه ها واجد دو ژن tsst و eta بودند و ژن etb در هیچکدام از سویه ها شناسایی نشد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع بالای سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین واجد ژنهای رمزکننده توکسین سندرم شوک سمی و توکسین اکسفولیاتیو در بیمارستانهای مورد مطالعه در شهر اصفهان است.*

واژگان کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، متی سیلین، پروفاژ تایپینگ، توکسین سندرم شوک سمی ، توکسین اکسفولیاتیو، multiplex-PCR

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از جمله باکتریهای بیماریزای بسیار مهم در انسان محسوب می شود که قادر به ایجاد طیف وسیعی از بیماریها از قبیل عفونتهای پوست و بافتهای نرم، عفونتهای ادراری، عفونتهای گوارشی، عفونتهای تنفسی و همچنین سندرم شوک سمی استافیلوکوکی و سندرم فلسی شدن پوست می باشد. این باکتری معمولا به عنوان نرمال بیوتا از پوست، غشاهای مخاطی بینی و دستگاه تنفسی فوقانی در انسان جداسازی می شود (۱).

نخستین بار سندرم شوک سمی به عنوان یک بیماری مهم سیستمیک ناشی از تولید حاد و شدید TSST-1 و انتروتوکسینهای استافیلوکوکی گزارش گردید (۲). علائم این بیماری شامل پدیدار شدن تب بالا، راشهای قرمز رنگ منتشره، پوسته پوسته شدن پوست، فشار خون پایین و از کار افتادن سه و یا تعداد بیشتری از اعضای بدن می باشد. بیماریزایی سندرم شوک سمی در مدل حیوانی شامل سندرم نشت مویرگی ناشی از سم و آسیب اندوتلیومی مرتبط به سایتوکاینها است. در شرایط آزمایشگاهی، سوپرآنتی ژنها و همچنین سایتوکاینهای پیش التهابی برای سلولهای اندوتلیال کشنده و مرگبار هستند. در مونوسیتها، سوپرآنتی ژنها اختصاصا با MHC II برهمکنش می نمایند. انتروتوکسینهای A، D و E استافیلوکوکی واجد یک دامنه سیستئین هستند که در اتصال با میل ترکیبی بالا نسبت به MHC II نقش دارد، این در حالی است که این دامنه در انتروتوکسینهای B، C و TSST-1 وجود ندارد، بنابراین، این فرضیه قوت می‌گیرد که تفاوت در خواص التهابی سوپرآنتی ژنها می‌تواند ناشی از اختلاف در خاصیت اتصالی آنها به MHC II باشد (۳). همچنین، پیشنهاد شده است که همکاری میان اندوتوکسینهای باکتریهای گرم منفی و سوپرآنتی ژنها منجر به کشندگی سندرم شوک سمی از طریق آزادسازی عامل نکروز تومور می شود، چنانچه که در شرایط آزمایشگاهی برهمکنش میان سوپرآنتی ژنها و MHC II و سپس ترشح اینترفرون گاما (IFN-γ) توسط لمفوسیتهای T فعال شده از طریق سوپرآنتی ژنها، باعث القاء افزایش بیان TLR4 شده و سپس LPS باعث افزایش بیان MHC II بر روی سلولهای عرضه کننده آنتی ژن می شود(۳).

دو شکل مجزا از نظر سرولوژیکی و بیوشیمیایی از سم اکسفولیاتیو (A و B) شناسایی شده اند. ژن مربوط به سم A، بر روی کروموزوم واقع شده است و مقاوم به حرارت می باشد. در حالی که سم B نسبت به حرارت حساس است و پلاسمیدی می باشد. سمهای اکسفولیاتیو مسئول سندرم فلسی شدن پوست استافیلوکوکی هستند. سازوکار دقیق عمل این سموم به خوبی شناخته نشده اند. مطالعات ساختاری بسیاری نشان داده اند که این سموم منجر به شکستن پلهای بین سلولی در استراتوم اپیدرم می شوند. سندرم فلسی شدن پوست استافیلوکوکی عمدتا در کودکان و به ندرت در بچه های بزرگتر و بالغین دیده می شود. یک دلیل احتمالی برای این موضوع، اتصال سمهای اکسفولیاتیو A و B به گلیکوپپتیدهای مشابه GM4 است که در اپیدرم نوزادان حساس وجود داشته و در کودکان و بالغین یافت نمی شود (۴). این مطالعه با هدف تعیین فراوانی ژنهای رمزکننده توکسینهای سندرم شوک سمی و اکسفولیاتیو در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از بیماران در اصفهان در سالهای ۱۳۹۶-۱۳۹۸ انجام گرفته است.

روش کار

در طی سالهای ۹۸-۱۳۹۶ در مجموع ۳۰۷ جدایه مشکوک به استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از دو بیمارستان مرجع دانشگاهی در شهر اصفهان (بیمارستان ۱: ۱۷۳ سویه، ۵۶ درصد و بیمارستان ۲: ۱۳۴ سویه، ۴۴ درصد) جمع آوری شدند و به آزمایشگاه باکتری شناسی دانشگاه اصفهان منتقل شدند. تمامی جدایه های جمع آوری شده از بیمارستانها، در ابتدا بر روی محیط کشت ژلوز خوندار (Himedia, India) کشت داده شدند و پس از خالص سازی جهت انجام مطالعات بیشتر در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. به منظور شناسایی جدایه ها در این مطالعه تنها از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی استفاده گردید.

جهت استخراج DNA برای انجام آزمونهای مولکولی از روش جوشاندن بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده گردید (۵). بر این اساس، چند کلنی باکتری در ۱۰۰ میکرولیتر آب مقطر استریل حل شد و به خوبی ورتکس گردید. ویالها به مدت ۲۰ دقیقه در بن ماری آب جوش در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد جوشانده شدند و پس از ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ در g × ۱۴۰۰۰، از مایع رویی به عنوان الگوی DNA در آزمون PCR مورد استفاده قرار گرفت.

حاضر جهت شناسایی ۳۰۷ جدایه جمع آوری شده از دو بیمارستان مورد نظر، از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن nucA بر اساس دستورالعمل رحیمی و همکاران استفاده گردید (۶). همچنین، به منظور تعیین مقاومت به متی سیلین نیز از پرایمرهای اختصاصی ژن mecA بر اساس مخلوط واکنش و چرخه حرارتی که پیشتر مورد استفاده قرار گرفته بود، استفاده گردید (۶).

برای شناسایی وجود ژن tsst رمزکننده سم TSST-1 در جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از آزمون PCR با استفاده از پرایمر اختصاصی برای این سم استفاده گردید. برای این منظور از جفت پرایمر اختصاصی و چرخه حرارتی که پیشتر معرفی گردید، استفاده شد (۷).

جهت بررسی وجود ژنهای eta و etb که رمزکننده سمهای اکسفولیاتیو A و B می باشند، از آزمون PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی استفاده شد. برای این منظور جفت پرایمرهای

اختصاصی که پیشتر معرفی شده بودند، مورد استفاده قرار گرفتند (۷).به منظور تعیین حضور پروفاژ تایپهای مختلف در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از آزمون multiplex-PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژنهای مربوط به پروفاژ تایپهای SGA، SGB، SGF، SGFa، SGFb و SGL بر اساس دستورالعمل و چرخه حرارتی بهینه سازی شده توسط رحیمی و همکاران استفاده گردید (۶).

جهت انجام محاسبات آماری در این مطالعه از نرم افزار GraphPad Prism 5 و آزمون آماری Fisher's exact استفاده گردید.

یافته ها

تمامی ۳۰۷ جدایه جمع آوری شده از بیمارستانهای مورد نظر، به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی و تأیید شدند و نتایج آزمون مولکولی کاملا مؤید نتایج حاصل از آزمونهای بیوشیمیایی در دو بیمارستان مورد مطالعه بود. علاوه بر این تمامی سویه ها واجد ژن mecA بودند و بنابراین به عنوان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین انتخاب شدند.

در میان سویه ها، پروفاژ تایپ SGF و ساب تایپهای SGFa و SGFb فراوانترین پروفاژها بودند و تمامی سویه ها واجد ژنهای آنها بودند. همچنین، پروفاژ تایپهای SGA و SGL نیز از کمترین فراوانی برخوردار بود و تنها ۶ درصد (۱۸ سویه) سویه ها واجد این دو پروفاژ تایپ بودند. پروفاژ تایپ SGB نیز در ۶۳ درصد سویه ها در مجموع شناسایی شد(جدول ۱). بر اساس وجود پروفاژ تایپهای مختلف در میان ۳۰۷ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی-سیلین، ۴ الگوی پروفاژی مختلف در میان این سویه ها تعیین گردید (جدول ۱). سویه های استافیلوکوکوس اورئوس جداسازی شده از هر دو بیمارستان مورد مطالعه، واجد هر ۴ الگوی پروفاژی بودند. علاوه بر این، الگوی پروفاژی شماره ۳ غالبترین الگو در میان سویه های جداسازی شده از هر دو بیمارستان بود و در مجموع ۶۱ درصد سویه ها واجد این الگو بودند

الگو	SGA	SGB	SGF	SGFA	SGFB	SGL	*TSST*	*ETA*	بیمارستان ۱ (٪)	بیمارستان ۲ (٪)	*P* VALUE
۱	+	+	+	+	+	+	+	+	۴ (۲)	۱ (۱)	۱
۲	+	−	+	+	+	+	−	−	۵ (۳)	۸ (۶)	۰/۵
۳	−	+	+	+	+	−	+	+	۱۱۷ (۶۸)	۷۱ (۵۳)	۰/۰۴
۴	−	−	+	+	+	−	−	−	۴۷ (۲۷)	۵۴ (۴۰)	۰/۰۷
تعداد									۱۷۳ (۵۶)	۱۳۴ (۴۴)	۰/۱

جدول ۱. الگوهای پروفاژی و فراوانی آنها در جدایه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین.

ژن tsst رمزکننده سم TSST در میان ۱۹۳ سویه (۶۳ درصد) استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین شناسایی گردید. از مجموع ۱۹۳ سویه واجد این ژن، ۱۲۱ سویه (۶۳ درصد) مربوط به بیمارستان ۱ و ۷۲ سویه (۳۷ درصد) نیز مربوط بیمارستان ۲ بودند($P <۰/۰۰۰۴$).

جهت تشخیص وجود ژنهای eta و etb رمزکننده سمهای اکسفولیاتیو A و B در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از آزمون PCR با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی استفاده گردید. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که ژن eta رمزکننده سم اکسفولیاتیو A در میان ۱۹۳ سویه (۶۳ درصد) استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین وجود داشت. اما ژن etb رمزکننده سم اکسفولیاتیو B نر هیچ‌کدام از جدایه‌ها شناسایی نشد. تمامی جدایه‌های واجد ژن eta، جدایه‌های دارای پروفاژ SGB بودند.

بحث

استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان یکی از عوامل مهم ایجاد عفونتهای اکتسابی از بیمارستان و جامعه شناخته می شود که باعث ایجاد طیف گسترده ای از بیماریها از قبیل عفونتهای خون، پوست، بافت نرم و پنومونی می‌شوند (۸). پس از ظهور جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین در بیمارستانها و افزایش عفونتهای بیمارستانی ناشی از آنها، به-تدریج این عوامل به محیطهای خارج از بیمارستان نیز راه یافته و با ایجاد عفونتهای ناشی از جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از جامعه باعث پیچیده تر شدن درمان بیماریهای حاصل شدند (۹).

جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس از توانایی قابل توجهی در کسب مقاومت نسبت به ترکیبات ضدمیکروبی از قبیل انواع مختلف آنتی بیوتیکها برخوردار می باشند، بنابراین رصد و بررسی دقیق روند تغییرات در الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این جدایه ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می باشد. در طی سالها، شیوع جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت چندگانه در حال افزایش بوده و افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی این جدایه ها در مراکز درمانی به یک چالش بسیار مهم تبدیل شده است. استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکهای مختلف و به ویژه اگزاسیلین یک عامل خطر برای مقاوم شدن جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس محسوب می شود. بنابراین، اجتناب از مواجه شدن باکتریها با آنتی بیوتیکهای بسیار حائز اهمیت از طریق محدود کردن مصرف آنها، حفظ مقدار دارو در حد مناسب در نسوج، تجویز همزمان دو دارو و دور کردن بیماران از محل می تواند در جلوگیری از گسترش مقاومت نسبت به آنتی بیوتیکهای مؤثر در درمان عفونتهای ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مفید واقع شود. تمامی ۳۰۷ سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از دو بیمارستان مرجع مورد مطالعه در شهر اصفهان، واجد ژن mecA بودند. علیرغم شناسایی ژن mecC در سالهای اخیر در سایر کشورها، اما تا کنون در طی مطالعات مختلف انجام گرفته در ایران، فراوانی ژن mecA در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از منابع بالینی، محیطی و دامی ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱, ۱۲-۶). ژن mecA یک شاخص بسیار محافظت شده در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین است و گزارشهای مبنی بر عدم شناسایی این ژن در باکتریهای مقاوم به متی سیلین شاید به دلیل وجود ژن mecC در ساختار کلاستر ژنی SCCmec، ناکارآمدی شرایط انجام PCR و یا به دلیل ایجاد جهش ژنی در محل اتصال پرایمرها باشد.

کنترل عفونتهای استافیلوکوکی چندمقاومتی بسیار مشکل است و هیچ راهکار درمانی ثابت و مشخصی برای عفونتهای ناشی از این باکتری وجود ندارد (۶). بنابراین، کنترل انتشار جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می باشد، لذا استفاده از تکنیکهای مختلف تایپینگ (فنوتایپی و ژنوتایپی) جهت تعیین انتشار کلونال این جدایه ها و متعاقبا کنترل بهتر آنها بسیار کمک کننده خواهند بود. در تمامی سیستمهای بهداشتی در جوامع مختلف، شناسایی عوامل بیماریزای مهم و شایع بیمارستانی و تعیین الگوی دقیق مقاومت آنتی بیوتیکی آنها جهت انتخاب و به کارگیری روشهای پیشگیری و درمان مؤثر از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می باشد. تا پیش از گسترش روشهای مولکولی مانند PFGE، MLST، DiversiLab، Ribotyping، rep-PCR و ... به منظور تعیین کلونالیتی جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس، تنها روشهایی مانند باکتریوفاژتایپینگ، سروتایپینگ و آنتی بیوتیک تایپینگ جهت تایپینگ در دسترس بودند (۱). این روشها علیرغم محبوبیت فراوان، اما روشهایی پرهزینه و وقت گیر بودند که نتایج حاصل از آنها اغلب غیرقابل اعتماد بودند و بزرگترین مشکل در مورد این تکنیکها عدم تکرارپذیری نتایج بود. اما امروزه با پیشرفت روشهای مولکولی در دو دهه اخیر، این تکنیکها به عنوان

روشهای تایپینگ بسیار کارآمد، سریع و قابل اعتماد شناخته شده و به طور گسترده ای در مطالعات اپیدمیولوژی بالینی مورد استفاده قرار می گیرند.

بر این اساس، در این مطالعه جهت بررسی وجود ژنهای مربوط به پروفاژ تایپهای مختلف SGA، SGB، SGF، SGFa و SGL در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین از آزمون Multiplex-PCR استفاده گردید. در مطالعه حاضر، ۶ پروفاژ تایپ در میان جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم شناسایی گردید. علاوه بر این، ۴ الگوی پروفاژی نیز در این مطالعه تعیین گردید که در این میان الگوی پروفاژی شماره ۳ متشکل از پروفاژ تایپهای SGB، SGF، SGFaو SGFb به عنوان فراوانترین تایپ معرفی شد. سویه های واجد الگوی پروفاژی شماره ۱، در هر دو بیمارستان مورد مطالعه حضور داشتند. با توجه به اینکه این سویه ها واجد تمامی پروفاژ تایپهای شناخته شده در این مطالعه می باشند، بنابراین این سویه ها قادر به بیان و تولید بسیاری از عوامل حدت وابسته به پروفاژها مانند لوکوسیدین پنتون ولنتاین، انتروتوکسین‌های مختلف، سم اکسفولیاتیو A، TSST-1، استافیلوکیناز و بتا-همولایزین می باشند. بنابراین، تمامی این سویه ها به طور بالقوه واجد توانایی تولید طیف وسیعی از عوامل حدت هستند و انتشار این جدایه ها در بیمارستانها و جامعه می‌تواند یک هشدار برای سلامت و بهداشت عمومی باشد و نیازمند تدوین برنامه های کنترلی مدون به منظور جلوگیری از انتشار این جدایه ها می باشد. در مطالعات مختلف در کشور، گزارشات متفاوتی از فراوانی پروفاژ تایپها ارائه شده است که در تمامی مطالعات پروفاژ تایپ SGF و ساب تایپهای SGFa و SGFb در تمامی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین حضور داشتند و به عنوان پروفاژ تایپهای غالب در ایران شناخته می شوند (۱, ۸-۶, ۱۳-۱۰).

در مطالعات انجام گرفته در جهان فراوانیهای مختلفی از ژنهای tsst، eta و etb گزارش شده است. در ایران در سال ۲۰۱۸ فراوانی ژنهای eta و tsst به ترتیب ۸۱ و ۱۵/۹ درصد گزارش گردید (۷). در مطالعه دیگری در ایران در سال ۲۰۱۶ ژن tsst در ۶۸ درصد جدایه های استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی گردید (۱۴). در تایوان فراوانی ژن tsst، ۵۹/۱ درصد گزارش شد (۱۵). همچنین، به ترتیب ۱۷ و ۲ درصد از سویه های مورد بررسی در سوییس نیز واجد ژنهای tsst و eta/b بودند (۱۶). در ساحل عاج، فراوانی ژنهای tsst، eta و etb به ترتیب ۳/۶، ۳/۶ و ۱۰/۷ درصد گزارش گردید (۱۷). در گابن نیز شیوع دو ژن tsst و eta به ترتیب محدود به ۸/۶۷ و ۵/۰۷ درصد جدایه ها بود (۱۸). همچنین، در اسپانیا ۴۳/۲ درصد جدایه ها واجد ژن eta بودند (۱۹).

شواهد بالینی و آزمایشگاهی نشان می دهند که سندرم شوک سمی می تواند باعث ایجاد تب، ضایعات پوستی، کاهش فشار خون و نارساییهای متعدد دیگر شود. سندرم شوک سمی ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین به طور گسترده در ژاپن و به میزان بسیار کم در ایالات متحده و اروپا یافت شده است. سم TSST-1، از جمله سموم تب زا و سوپرآنتی ژنیک به شمار می رود کـه مـی تواند تـأثیرات بـسیار مهمی بر روی میزبان خود ایجاد کند و همچنین مـی توانـد سیـستم ایمنـی را به طور غیراختصاصی در غلظتهای کم تحریک کند (۲۰). سم TSST-1 یک پروتئین با وزن مولکولی حدود ۲۴۰۰۰ دالتون است و واجد سـه تایپ A، B و C می باشد و مسئول ایجاد ۷۵ درصد تمام موارد سندرم شوک سمی به شمار می روند (۲۱). توکسین TSST-1 از نظر بالینی با گروه سموم انتروتوکسینی مرتبط می باشد اما از نظر ایمونولوژی و سـاختاری شباهت کمی در ساختمان اسیدهای آمینه آنها با انتروتوکسینها و اگزوتوکسینهای تب زای خارجی مشاهده می شود.

سموم اکسفولیاتیو معمولا سرین پروتئازهایی هستند که توسط استافیلوکوکوس اورئوس ترشح می شوند و منجر به هیدرولیز پروتئینهای دسموزوم پوست می شوند (۲۲). ایزوفرمهای اصلی این اگزوتوکسینها که در آسیبهای پوستی انسان دخیل هستند، شامل سموم ETA و ETB می باشند. سم ETC که از عفونت در اسب جداسازی شده است، باعث ایجاد بیماری در انسان نمی شود. در سال ۲۰۰۲، ETD به عنوان یک سم عصبی جدید در نمونه بالینی استافیلوکوکوس اورئوس شناسایی شده است (۲۳). ژنهای رمزکننده سویه هایی از استافیلوکوکوس اورئوس که ET تولید می کنند باعث ایجاد عفونتهای اپیدرمی موضعی مانند زرد زخم و بیماریهای دیگری مانند سندرم فلسی شدن پوست می شوند.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده شیوع بالای ژنهای tsst و eta در میان سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جداسازی شده از بیماران در دو بیمارستان مورد مطالعه در شهر اصفهان است. انتشار وسیع سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین که قادر به ایجاد بیماریهای بسیار مهم سندرم شوک سمی و سندرم فلسی شدن

پوست هستند در شهر اصفهان یک عامل خطر بسیار مهم برای سلامت بیماران مراجعه کننده به این مراکز درمانی محسوب می شود که نیازمند تمهیدات اساسی جهت حذف و ریشه کنی این جدایه های بیماریزا از بیمارستانهای مورد نظر می باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه اصفهان به انجام رسیده است.

REFERENCE

1.Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie MR. Prophage and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Iran. Archives of Virology. 2012;157(9):1807-11.

2. Todd J. Toxic shock syndrome. Clinical Microbiology Reviews. 1988;1:432-46.

3. Ortega E, Abriouel H, Lucas R, Gálvez A. Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance. Toxins. 2010;2(8):2117-31.

4. Onuma K, Tanabe T, Sato H. Development of a high-expression system for Staphylococcal exfoliative toxin genes. Journal of Veterinary Medical Science. 2011;73(8):1051-7.

5. 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. Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. 2009;4(3):143-50.

6. Rahimi F, Katouli M, Pourshafie MR. Characteristics of hospital-and community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. Journal of Medical Microbiology. 2014;63(Pt 6):796-804.

7. Rahimi F, Shokoohizadeh L. Characterization of virulence factors and prophage profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a referral hospital in Tehran, Iran. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2018;13(5):e59385.

8. Rahimi F, Katouli M, Karimi S. Biofilm production among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheterized patients with urinary tract infection. Microbial Pathogenesis. 2016;98:69-76.

9. Rahimi F, Shokoohizadeh L. Characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains among inpatients and outpatients in a referral hospital in Tehran, Iran Microbial Pathogenesis. 2016;97:89-93.

10. Rahimi F, Bouzari M, Katouli M, Pourshafie M. Prophage typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a tertiary care hospital in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2013;6(1):80-5.
11. Rahimi F, Karimi S. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains producing enterotoxins A, K and Q from chicken meat in Isfahan, Iran, 2014. Archives of Clinical Infectious Diseases. 2016;11(4):e35601.
12. Rahimi F, Shafiei R. Characteristics of enterotoxin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from meat in Tehran, Iran. Journal of Consumer Protection and Food Safety. 2019;14(4):389-98.
13. Rahimi F. Characterization of resistance to aminoglycosides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary care hospital in Tehran, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology. 2016;9(1):e29237.
14. Koosha RZ, Hosseini HM, Aghdam EM, Tajandareh SG, Fooladi AAI. Distribution of *tsst-1* and *mecA* genes in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens. Jundishapur Journal of Microbiology. 2016;9(3):e29057.
15. Chiang Y-C, Liao W-W, Fan C-M, Pai W-Y, Chiou C-S, Tsen H-Y. PCR detection of Staphylococcal enterotoxins (SEs) N, O, P, Q, R, U, and survey of SE types in *Staphylococcus aureus* isolates from food-poisoning cases in Taiwan. International Journal of Food Microbiology. 2008;121(1):66-73.
16. Fenner L, Widmer A, Frei R. Molecular epidemiology of invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains circulating at a Swiss University hospital. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2008;27(7):623-6.
17. Akoua Koffi C, Dje K, Toure R, Guessennd N, Acho B, Faye Kette H, et al. Nasal carriage of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* among health care personnel in Abidjan. Dakar Medical. 2004;49:70-4.
18. Schaumburg F, Ngoa UA, Köck R, Adegnika A, Kremsner P, Lell B, et al. Virulence factors and genotypes of *Staphylococcus aureus* from infection and carriage in Gabon. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(10):1507-13.
19. Argudín M, Mendoza MC, Méndez FJ, Martín MC, Guerra B, Rodicio MR. Clonal complexes and diversity of exotoxin gene profiles in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from patients in a Spanish hospital. Journal of Clinical Microbiology. 2009;47(7):2097-105.
20. Fooladi AI, Tavakoli H, Naderi A. Detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolates in domestic dairy products. Iranian Journal of Microbiology. 2010;2(3):137.
21. Sindhu N, Sharma A, Jain V. Coagulase gene based molecular detection of *Staphylococcus aureus* directly from mastitic milk samples of Murrah buffalo. Buffalo Bulletin. 2010;29(1):52-9.

22. Amagai M, Nishifuji K, Yamaguchi T, Hanakawa Y, Sugai M, Stanley JR. Staphylococcal exfoliative toxin B specifically cleaves desmoglein 1. Journal of Investigative Dermatology. 2002;118(5):845-50.
23. Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins: "molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. Journal of Dermatological Science. 2008;49(1):21-31.