



## نکاتی در مورد مقاومت میکروبها در برابر داروهای ضد میکروبی

پنوموکوکها و مننگوکوکها که DNA خارجی را گرفته و با کروموزومهای خود ترکیب می‌کنند. بسیاری از ژنهایی که واسطه مقاومت میکروبها میشوند روی پلاسمیدهای قابل انتقال قرار دارند و میتوانند بوسیله کونژوگاسیون بین میکروبهای مختلف پخش و منتشر شوند. بعضی از پلاسمیدها دارای عوامل ژنتیکی هستند که موسوم به اینتگرین<sup>(۱)</sup> بوده و قادرند ژنهای اگزوژن را شکار نمایند. تعدادی از ژنهای شکار شده بوسیله اینتگرین که وارد میکروارگانیسم شده‌اند سبب مقاومت میکروب در برابر تعداد زیادی از داروهای ضد میکروبی میشوند. این حالت در مقاومت آنتروکوکها به وانکومایسین وجود دارد. به نظر می‌رسد که بسیاری از ژنهای مقاومت، قبل از زمان مصرف بالینی داروهای ضد میکروبی در طبیعت وجود داشته‌اند. بعضی از این ژنها شبیه ژنهایی هستند که با مصرف داروهای ضد میکروبی توسط خود میکروب ساخته نشده‌است [۱، ۲]. کاربرد داروهای ضد میکروبی به منظور

گاهی فقط یک جهش ژنتیکی بدون اینکه تغییری در بیماریزایی میکروب بوجود آورد سبب مقاوم شدن میکروارگانیسم در برابر آنتی بیوتیک میشود. به عنوان مثال میکوبا کتریوم سلی این وضع را در برابر استرپتومايسين پيدا کرده است. برای جلوگیری از پیدایش این نوع مقاومت باید از توأم نمودن چند دارو استفاده کرده و با مقدار کافی و مدت طولانی بکار برد تا میکروب از بین برود و از سرایت آن از فرد بیمار به سالم (سرایت میکروب مقاوم) جلوگیری شود. ولی متأسفانه با پیدایش میکوبا کتریومهای مقاوم به چند داروی ضد سل متوجه میشویم که مسئله به این سادگی و راحتی نیست. مثال دیگری درباره جهش که منجر به مقاومت میکروارگانیسم میشود عبارتست از مقاوم شدن استافیلوکوک و پسودومونا آئروژینوزا به فلورو کینولون.

تغییرات جهشی ممکن است سبب فعالیت شدن میکروب شده و نیز طیف فعالیت را وسیع تر کند. بعضی از میکروبها با گرفتن مواد ژنتیکی خارجی در برابر داروهای ضد میکروبی مقاوم میشوند از جمله انواعی از

### دکتر علیرضا یلدا

استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش عفونی

### دکتر مهرناز رسولی نژاد

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش عفونی

۱- Integron

ایجاد بتالاکتامازهای کروموزومی پیدا شده که اکثراً در نتیجه جهش می‌باشند و منجر به تشکیل و درست شدن این آنزیم‌ها می‌گردد. این میکروارگانسیم‌های مقاوم در بیمارستانها به ویژه در بخشهای مربوط به بیماران سرطانی وجود داشته و سبب عفونت‌های بیمارستانی شدید می‌شوند. با مطالعات همه‌گیری شناختی مولکولی معلوم شده است که این میکروبه‌ها از یک بیمارستان یا از بخشی به بیمارستانها و بخش‌های دیگر منتشر می‌شوند و همچنین مقاومت توسط پلاسمیدهای قابل انتقال بین میکروبه‌ها پخش می‌شود.

متأسفانه گزارش‌هایی مبنی بر مقاوم شدن آنتراباکتریاسه‌ها به مهارکننده‌های بتالاکتامازها وجود دارد که علت آنرا زیاد ساخته شدن یا جهش بتالاکتامازها توسط این میکروارگانسیم‌ها میدانند [۳].

**۲- پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین**  
در سال ۱۹۴۰ پنوموکک‌ها نسبت به پنی سیلین بسیار حساس بودند و غلظت کمتر از ۱/۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نه تنها از رشد آنها جلوگیری می‌کرد بلکه به سرعت سبب لیز آنها می‌شد. در سال ۱۹۶۰ گزارش‌هایی از مقاومت پنوموکک به غلظت‌های ۱/۰ تا ۰/۶ میکروگرم داده شد و سپس مقاومت به غلظت‌های خیلی بالا یعنی ۴ تا ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر در اواسط سال ۱۹۷۰ از جنوب آفریقا گزارش داده شد. این انواع مقاوم به پنی سیلین غالباً نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر هم مقاومند. در زمان حال پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین در تمام نقاط دنیا وجود دارند. در مطالعه‌ای که در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ در آمریکا روی ۱۵۰۰ مورد پنوموکک بعمل آمده ۲۳/۶ درصد آنها مقاوم به پنی سیلین

۳- پیدایش آنستروکک‌های مقاوم به وانکومایسین که قابل انتقال و سرایت هستند.

### ۱- مقاومت میکروارگانسیم به علت داشتن بتالاکتاماز

گرچه مکانسیم‌های مقاومت در برابر بتالاکتام چند نوع است ولی مهمترین آن بعلت بتالاکتامازها میباشد. این آنزیم‌ها، قادر به هیدرولیز حلقه بتالاکتام پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و داروهای منتسب به آنها میباشدند و سبب غیرفعال شدن آنها می‌گردند. کشف و کاربرد بتالاکتام‌های جدید منجر به پیدایش بتالاکتامازهای متعدد توسط میکروارگانسیم‌ها شده است. سفالوسپورین‌های اولیه مانند سفالوتین، حساس به اثر انوعی از بتالاکتام‌هایی هستند که در باسیلهای گرم منفی بطور معمول وجود دارند مانند سفالوسپورین‌های کروموزومی پسدومنا و آنتراباکتر و انواع دیگر و همچنین حساس به اثر آنزیم‌های ساخته شده بوسیله پلاسمیدهای آنتراباکتریاسه‌ها میباشدند. این آنزیم‌های پلاسمیدی به عکس آنزیم‌های کروموزومی معمولاً بوسیله مهارکننده‌های بتالاکتاماز مانند اسید کلاولانیک غیرفعال می‌شوند.

تغییر در ساختمان سفالوسپورین‌ها، منجر به ایجاد سفامایسین‌ها شده (سفوتان و سفوکسیتین) که نسبت به بسیاری از بتالاکتام‌های پلاسمیدی مقاومند، سفالوسپورین‌های جدیدتر مانند سفنازیدیم و سفوتاکسیم و سفتریاکسون و همچنین آرترونام (مونوباکتام) در برابر بتالاکتامازها مقاومت بهتری دارند و بخاطر طیف وسیع و کمی عارضه، امروزه زیاد بکاربرده میشوند. متأسفانه از سال ۱۹۸۰ مقاومت در برابر ایندارو در باسیل‌های گرم منفی با مکانسیم

درمان و پیش‌گیری در انسان و در دامپزشکی و کشاورزی منجر به ایجاد میکروارگانسیم‌های مقاوم شده است.

از عوامل مهم مقاوم شدن میکروارگانسیم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع و گرانتیمنت تجویز این مواد بوسیله پزشکان در مطب‌ها برای درمان اوتیت و سینوزیت و دیگر عفونت‌های شایع است و همچنین کاربرد زیاد آنتی‌بیوتیک‌ها برای افراد با نقص ایمنی و نیز کاربرد این مواد در ICU<sup>(۱)</sup> سبب پیدایش انواع مقاوم شده است.

این میکروارگانسیم‌ها که معمولاً به چندین آنتی‌بیوتیک مقاومند از علل عفونت‌های شدید بیمارستانی<sup>(۲)</sup> هستند؛ پزشکان در برابر دو موضوع یادو حالت مخالف هم قرار گرفته‌اند. یکی مقاوم شدن میکروبه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها و دیگری کشف و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی که روی میکروبه‌های مقاوم مؤثرند.

در سال‌های اخیر کشف و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جدید کم شده است که بعلت هزینه زیاد آن میباشد. این هزینه از ابتدای مطالعه تا زمانیکه یک دارو وارد بازار میشود، یکصد تا سیصد و پنجاه میلیون دلار آمریکا میباشد و به علاوه چون بسیاری از قسمت‌های حساس میکروارگانسیم که باید مورد هدف داروها قرارگیرند کشف شده و مورد استفاده قرار گرفته‌اند، بدینجهت باید از روشهای جدید (با تلاش فراوان) برای کشف مواد جدید استفاده شود.

باید از سه مکانسیم مقاومت میکروبی که ایجاد مشکلات درمانی در زمان حال و آینده می‌کنند اطلاع داشته باشیم که عبارتند از:

- ۱- پیدایش بتالاکتاماز در باسیلهای گرم منفی
- ۲- انتشار پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین که غالباً به چند دارو مقاومند

۱- ICU: Intensive Care Unit  
۲- Nosocomial

گلیکوپپتیدها تحمل دارند بدینجهت از خاصیت سینترژیستی بین این دو دسته دارو برای درمان عفونت‌های شدید حاصل از این میکروارگانیسم (مننژیت و اندوکاردیت) استفاده می‌کنند (به عنوان مجموعه باکتری‌سیدال) ولی چنانچه مقاومت آنتروکوک زیاد باشد این مجموعه متأسفانه مؤثر واقع نمیشود. مقاومت میکروارگانیسم در مقابل مقادیر زیاد آمینوگلیکوزید معمولاً بعلت آنزیم‌های تغییردهنده این دارو میباشد که این نوع مقاومت در بیش از ۵۰ درصد سوش‌های جداشده وجود دارد. همچنین بسیاری از آنتروکوک‌های جداشده به علت کاهش قدرت پیوسته شدن پنی‌سیلین به پروتئین‌های میکروبی، مقاوم به پنی‌سیلین هستند.

تا این اواخر وانکومایسین تنها دارویی بود که به عنوان داروی مؤثر بر آنتروکوک‌هایی که به چندین دارو مقاومند بکاربرده می‌شد. این دارو بمدت ۳۰ سال بدون ایجاد مقاومت بکاربرده می‌شده است. مصرف وانکومایسین در سالهای اخیر به ۲۰ برابر رسیده است که این خود منجر به مقاوم شدن بعضی از میکروارگانیسم‌ها شده است.

متأسفانه در عفونت‌های بیمارستانی حاصل از آنتروکوک، شیوع انواع مقاوم به وانکومایسین از کمتر از ۰/۵ درصد در سال ۱۹۸۹ به بیش از ۱۰ درصد در سال ۱۹۹۵ رسیده است. این انواع مقاوم که ابتدا از بخش‌های مراقبت‌های ویژه گزارش شده است، امروزه در تمام بیمارستانها پخش میباشد. در بیمارانی که زمینه مساعد دارند و دچار باکتری‌می خطرناک میشوند، آنتروکوک مقاوم به وانکومایسین در حدود ۵۰ درصد موارد علت مرگ میباشد. عواملی که در ایجاد این عفونت در بیمارستان بستری در بیمارستان دخالت

مننژیت پنوموکی استفاده نشود و لازمست وانکومایسین هم به درمان اضافه شود. اضافه نمودن استروئید به رژیم درمانی باعث کاهش نفوذ وانکومایسین در مننژ و مایع نخاع میشود. این اثر در مورد نفوذ سفتریاکسون کمتر است. در مورد ریفامپین، استروئید سبب کاهش نفوذ نمیشود [۴].

علاوه بر این حساسیت پنوموکی به پنی‌سیلین، لازم است که حساسیت پنوموکی بدست آمده از مایع نخاع را نسبت به سفوتاکسیم یا سفتریاکسون تعیین کنیم. چنانچه MIC برابر  $0.5 \mu\text{g}$  در میلی لیتر یا کمتر باشد، نشان دهنده این است که میکروارگانیسم حساس بوده و با درمان ریشه کن میشود. ولی چنانچه MIC بیش از  $0.5 \mu\text{g}$  در میلی لیتر باشد باید میکروب را مقاوم تلقی نموده و داروی دیگری مانند وانکومایسین بکاربرده شود.

به نظر نمی‌رسد که با کشف و ساختن داروهای فاعلتر و مؤثرتر بر پنوموکی مقاوم، مشکل درمان این عفونت حل شود. از این رو باید از طرق ایمن سازی افراد از ایجاد بیماری توسط این میکروبیهای مقاوم جلوگیری نمود.

### ۳- آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین [۵، ۶].

آنتروکوک از جمله عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است. دومین میکروارگانیسم شایع در عفونت‌های جهاز‌اداری ایجاد شده در بیمارستانها و در عفونت‌های زخم‌های بستر میباشد و نیز سومین علت شایع باکتری‌های نوزوکومیال است. به اکثر آنتی‌بیوتیک‌هایی که بطور معمول و جاری در بیمارستانها مصرف میشوند مقاوم است. مکانیسم مقاومت، جهش یا سرایت پلاسمید میباشد. چون اکثر آنتروکوک‌ها نسبت به اثر بتالاکتام‌ها و

بوده‌اند. ۱۴/۱ درصد مقاومت میانه داشته‌اند ( $MIC = 0.1 - 1 \mu\text{g/ml}$ )<sup>(۱)</sup> در ۹/۵ درصد آنها درجه مقاومت بالا بوده است ( $MIC \geq 2 \mu\text{g}$ ). از نظر جغرافیایی درصد مقاومت متفاوت میباشد (از ۲/۱ تا ۵۳ درصد) متأسفانه درصد مقاومت پیوسته در حال افزایش است به ویژه از نوع خیلی مقاوم. بسیاری از این پنوموکی‌های مقاوم به پنی‌سیلین به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومند، از جمله به اریترومایسین و تتراسیکلین و کلرامفنیکل و کوتری موکسازول.

مکانیسم ایجاد مقاومت در پنوموکی نسبت به پنی‌سیلین عبارتست از تغییرات پروتئین‌های اتصال پنی‌سیلین<sup>(۳)</sup> که در سنتز دیواره باکتری مهم است. این تغییر سبب کاهش میزان پیوستن و اتصال پنی‌سیلین و داروهای نظیر به میکروارگانیسم میشود. این مقاومت ممکن است به سایر انواع استرپتوکوک‌ها و همچنین تعدادی از میکروبیهای دیگر هم منتقل شود. مقاومت مذکور در سروتیپ‌های مختلف پنوموکی بویژه در سروتیپ‌هایی که برای بچه‌ها بیماریزا هستند پدید می‌آید و علت آن مصرف زیاد پنی‌سیلین در بچه‌هاست. این سروتیپ‌های مقاوم شده، از بچه‌ها به بالغین سرایت می‌کند. چون پنوموکی خیلی سریع و راحت از شخصی به شخص دیگر میرسد بدینجهت میکروبیهای مقاوم از بیمارستان به افراد سالم و از جمله به پزشکان و پرستاران رسیده و سبب عفونت بیمارستانی مزاحم میشوند و چون در اکثر موارد بزودی و در همه جا حساسیت پنوموکی را تعیین نمی‌کنند بدینجهت اکثر مواقع در مقابل بسط و انتشار انواع مقاوم قرار میگیریم. بزرگترین مشکل از پنوموکی‌های مقاوم در مورد درمان مننژیت پنوموکی است. دستور اینست که بویژه در نقاطی که درصد مقاومت بالاست و MIC بیش از  $1 \mu\text{g}$  در میلی لیتر است حتی از سفتریاکسون هم به تنهایی در درمان

۱- MIC: Minimal Inhibitory Concentration

۲- Penicillin Binding Proteins

دستورات صحیح علمی پزشکان اطاعت نمایند و به دلخواه خود داروها را شروع و قطع نکنند.

۵- برای جلوگیری از عفونت‌های بیمارستانی باید اقدامات مؤثری به عمل آوریم.

۶- مسلماً محققین با صرف عمر گرانبهای خود و صرف هزینه‌های گزاف درصدد تهیه داروهای جدید خواهند بود.

۷- به نظر نمی‌رسد مبارزه با میکروبها به روشی که از بدو پیدایش آنتی‌بیوتیکها تا بحال وجود داشته بتواند کارساز باشد. زیرا با این روش چنانچه ملاحظه میشود به مرور زمان میکروبها مقاوم شده و در واقع از پزشکان و محققین جلوگیری افتاده و پیروز شده‌اند.

۸- مواد دیگری مانند واکسن‌ها، سرم‌ها، گاماگلوبولین‌ها و G.C.S.F و G.M.C.S.F و انتروفرون گاما و غیره را برای درمان عفونت‌ها در موارد خاص بکار می‌برند و مطالعات در این زمینه ادامه دارد و از جمله تلاش می‌شود که با کاربرد موادی بتوان گیرنده‌های سلولهای بدن میزبان را اشغال نمود. به این منظور که دیگر محلی برای اتصال و چسبیدن میکروارگانیسم‌ها به سلولهای مختلف بدن نباشد. ■

با وجود اینکه جواب صددرصد صحیح نیست ولی اشتباه آن کم است. علی‌رغم رژیم‌های درمانی متعدد و متنوعی که برای درمان عفونت‌های آنتروکیکی مقاوم به گلیکوپپتید بکار برده شده ولی دستور قطعی چاپ شده‌ای که مورد قبول اکثر مؤلفین باشد وجود ندارد و انتخاب داروها براساس حساسیت و تجربیات است (آمپی‌سلین + جنتامایسین و یا تئی کوبالین). متأسفانه بسیاری از مؤلفین اظهار میدارند که آنتروکک‌ها نسبت به تمام داروهای ضد میکروبی جاری مقاوم شده‌اند.

حال این سؤال مطرح میشود که «چه باید کرد»؟

۱- واقعیت این است که برای درمان بیماریهای عفونی باکتریایی آنتی‌بیوتیک بکار می‌بریم.

۲- میکروب‌ها با مکانیسم‌های حیرت‌آور نسبت به داروهای ضد میکروبی مقاوم میشوند.

۳- باید در زمینه پیش‌گیری از عفونت‌های باکتریایی اقدامات جدی‌تری انجام داد.

۴- برای جلوگیری از مقاوم شدن میکروارگانیسم‌ها باید توجهی به انتخاب دارو و کاربرد صحیح آن (از نظر مقدار و مدت) داشت که در این زمینه همکاری پزشکان و بیماران ضروری است. پزشکان باید دانش خود را روز آمد نمایند و بیماران باید از

دارند عبارتند از: مدت بستری بودن در بیمارستان، بیماری زمینه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیکها به ویژه انواع باطیف وسیع و مصرف وانکومایسین خوراکی و تزریقی. ممکن است یک سروتیپ خاص آنتروکک مقاوم، مسئول عفونتهای بیمارستانی باشد و در تمام بخش‌ها پخش شود یا سروتیپ‌های مختلف مقاوم به وانکومایسین مسئول باشند. سرچشمه و مبدأ اصلی این میکروارگانیسم‌های مقاوم نامعلوم است، ولی از حیوانات مزارع و بوقلمون و فاضلاب جدا کرده‌اند. کاربرد گلیکوپپتیدها در پرورش دام ممکن است سبب پیدایش آنتروکک مقاوم و پخش آن در محیط شود. مقاومت به وانکومایسین به میکروبهای دیگر مانند ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استرپتوکوک‌ها و لیستریا منوسیتوزن و استافیلوکوک طلایی سرایت می‌کند، همانطوریکه بین انواع مختلف آنتروکک‌ها سرایت کرده و پخش میشود.

بنظر میرسد که مکانیسم مقاوم شدن آنتروکک به گلیکوپپتیدها بر پایه تغییرات ساختمان دیواره میکروب باشد که سبب اختلال در اتصال یا پیوند وانکومایسین می‌شود.

برای تعیین حساسیت آنتروکک به وانکومایسین از همان آزمایش‌های Broth Dilution و Agar Dilution استفاده می‌کنند که

## مراجع

- Kopecko D. Specialized genetic recombination systems in bacteria. Prog. Mol. Subcell Biol. 1980;7:135-243.
- Collis CM, Hall RM. Expression of antibiotics resistance gene in the integrated cassettes of integron. Antimicrob Agents chemother. 1995;39:155-162.
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta Lactamases accelerated by generations of beta - Lactam antibiotics, chin. Intect Dis. 1997;24(supp1) S19-245.
- Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agent. N Engl J Med. 1991;324:601-612.
- Quintiliani R, Evers S, Courvalin P. The van B gene confers various levels of selftransferable resistance to vancomycin enterococci. J. Infect Dis. 1993;146:1220-1223
- Opal SM, Mayer KH, Medeiro AA. Mechanisms of bacterial antibiotics resistance in Mandell GL, Bennett J, Dolin R eds, principles and practice of infectious Disease, New York: churchill Livingstone 2000, 236-253

