

● مقالات مروری (۲)



نکاتی در مورد مقاومت میکروبها در برابر داروهای ضد میکروبی

پنوموکوها و مننگوکوها 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 بواسیله کونژوگاسیون بین میکروب‌های مختلف پخش و منتشر شوند. بعضی از پلاسمیدها دارای عوامل ژنتیکی هستند که موسم به اینتگرون^(۱) بوده و قادرند ژنهای اگزوژن را شکار نمایند. تعدادی از ژنهای شکار شده بواسیله اینتگرون که وارد میکرووارگانیسم شده‌اند سبب مقاومت میکروب در برابر تعداد زیادی از داروهای ضد میکروبی میشوند. اینحالت 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 ژنهای 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 میکرووارگانیسم در برابر آنتی بیوتیک میشود. به عنوان مثال میکوباکتریوم سلی این وضع را در برابر استریتومایسین پیدا کرده است. برای جلوگیری از پیدایش این نوع مقاومت باید از توان 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 میکوباکتریوم‌های مقاوم به چند داروی ضد سل متوجه میشویم که مسئله به این سادگی و راحتی نیست. مثال دیگری درباره جهش که منجر به مقاومت میکرووارگانیسم میشود عبارتست از مقاوم شدن استافیلوک و پسودوماناژروژنیوزا به فلوروکینولون.

تغییرات جهشی ممکن است سبب فعالتر 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 بیلا

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

دکتر مهرناز رسولی بیلا

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

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

متأسفانه گزارش‌هایی مبنی بر مقاوم شدن آنتروپوکتریاسه‌های مهارکننده‌های بتالاکتامازها وجود دارد که علت آنرا زیاد ساخته شدن یا جهش بتالاکتامازها توسط این میکروارگانیسم‌ها میدانند^(۲).

۲- پنوموک‌های مقاوم به پنی سیلین
در سال ۱۹۴۰ پنوموک‌ها نسبت به پنی سیلین بسیار حساس بودند و غلظت کمتر از ۱٪ میکروگرم در میلی لیتر نه تنها رشد آنها جلوگیری می‌کرد بلکه به سرعت سبب لیز آنها می‌شد. در سال ۱۹۶۰ گزارش‌هایی از مقاومت پنوموک به غلظت‌های ۱/۰ تا ۰/۶ میکروگرم داده شد و سپس مقاومت به غلظت‌های خیلی بالا یعنی ۸ تا ۸ میکروگرم در میلی لیتر 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 پنوموک‌های مقاوم به پنی سیلین در تمام نقاط دنیا وجود دارند. در مطالعه‌ای که در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ در آمریکا روی ۱۵۰۰ مورد پنوموک بعمل آمد ۲۳/۶ درصد آنها مقاوم به پنی سیلین

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

۱- مقاومت میکروارگانیسم به علت داشتن بتالاکتاماز

گرچه مکانیسم‌های مقاومت در برابر بتالاکتام چند نوع است ولی مهمترین آن بعلت بتالاکتامازها می‌باشد. این آنزیم‌ها قادر به هیدرولیز حلقه بتالاکتام پینی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و داروهای مناسب به آنها می‌باشند و سبب غیرفعال شدن آنها می‌گردند. کشف و کاربرد بتالاکتام‌های جدید منجر به پیدایش بتالاکتامازهای متعدد توسط میکروارگانیسم‌ها شده است. سفالوسپورین‌های اولیه مانند سفالوتین، حساس به اثر انسواعی از بتالاکتامازهایی هستند که در باسیلهای گرم منفی بطور معمول وجود دارند مانند سفالوسپورین‌های کروموزومی پسودومنا و آنتروپوکتر و انواع دیگر و همچنین حساس به اثر آنزیم‌های ساخته شده بوسیله پلاسمیدهای آنتروپوکتریاسه‌ها می‌باشند. این آنزیم‌های پلاسمیدی به عکس آنزیم‌های کروموزومی معمولاً بوسیله مهارکننده‌های بتالاکتاماز مانند اسید کلوالانیک غیرفعال می‌شوند.

تغییر در ساختمان سفالوسپورین‌ها، منجر به ایجاد سفاما می‌باشند که شده (سفوتان و سفوکسیتین) که نسبت به بسیاری از بتالاکتامازهای پلاسمیدی مقاومند، سفالوسپورین‌های جدیدتر مانند سفتازیدیم و سفوتاکسیم و سفتراکسون و همچنین آزترونام (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 مکانیسم

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

از عوامل مهم مقاوم شدن میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع و گرانقیمت 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^(۱) سبب پیدایش انواع مقاوم شده است.

این میکروارگانیسم‌ها که معمولاً به چندین آنتی‌بیوتیک مقاومند از علل عفونتهای شدید بیمارستانی^(۲) هستند:

پزشکان در برابر دو موضوع یادو حالت مخالف هم قرار گرفته‌اند. یکی مقاوم شدن میکروبها به آنتی‌بیوتیک‌ها و دیگری کشف و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی که روی میکروبها 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 میکروارگانیسم که باید مورد هدف داروها قرار گیرند کشف شده و مورد استفاده قرار گرفته‌اند، بدینجهت باید از روش‌های جدید (با تلاش فراوان) برای کشف مواد جدید استفاده شود.

باید از سه مکانیسم 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 پنوموک‌های مقاوم به پنی سیلین که غالباً به چند دارو مقاومند

۱- ICU: Intensive Care Unit

۲- Nosocomial



گلیکوپیتیدها تحمل دارد بدینجهت از خاصیت سینترزیستی بین این دو دسته دارو برای درمان عفونت‌های شدید حاصل از این میکروارگانیسم (متنزیت واندوکاردیت) استفاده می‌کنند (به عنوان مجموعه باکتریسیدال) ولی چنانچه مقاومت آنتروکک 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 وجوددارد. همچنین بسیاری از آنتروککهای 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 آنتروککهایی که به چندین دارو مقاومند بکاربرده می‌شد. این دارو بمدت ۳۰ سال بدون ایجاد مقاومت بکاربرده می‌شد. 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 آنتروکک، شیوع انواع مقاوم به وانکومایسین از کمتر از ۱۰/۰ درصد در سال ۱۹۸۹ به بیش از ۱۵ درصد در سال ۱۹۹۵ رسیده است. این انواع مقاوم که ابتدا از بخشهای مراقبتها و پیزه گزارش شده است، امروزه در تمام بیمارستانها پخش میباشد. در بیمارانی که زمینه مساعد دارند و دچار باکتری خطرناک میشوند، آنتروکک مقاوم به وانکومایسین در حدود ۵۵ درصد موارد علت مرگ میباشد. عواملی که در ایجاد این عفونت در بیماران بستری در بیمارستان دخالت

متنزیت پنوموککی استفاده نشود و لازمت وانکومایسین هم به درمان اضافه شود. اضافه نمودن استروئید به رُیم درمانی باعث کاهش نفوذ وانکومایسین در متنز و مایع نخاع میشود. این اثر در مورد نفوذ سفتیریاکسون کمتر است. در مورد ریفارمپین، استروئید سبب کاهش نفوذ نمی‌شود.^(۴)

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

به نظرنمی‌رسد که با کشف و ساختن داروهای فعالتر و مؤثرتر بر پنوموکک 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- آنتروککهای مقاوم به وانکومایسین^(۵)

آنتروکک از جمله عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است. دو میان میکروارگانیسم شایع در عفونت‌های جهازادراری ایجاد شده در بیمارستانها و در عفونت‌های رژم‌های بستر میباشد و نیز سومین علت شایع باکتری‌های نزوکومیال است. به اکثر آنتی‌بیوتیکهایی که بطور معمول و جاری در بیمارستانها مصرف میشوند مقاوم است. مکانیسم مقاومت، جهش یا سرایت پلاسمید میباشد. چون اکثر آنتروکک‌ها نسبت به اثر بتالاکتام‌ها و سفتیریاکسون هم به تنها‌یابی در درمان

بوده‌اند. ۱۴/۱ درصد مقاومت میانه داشته‌اند (MIC = $0.1 - 1 \mu\text{g}/\text{ml}$) در ۹/۵ درصد آنها درجه مقاومت بالا بوده است ($\mu\text{g}/\text{ml} \geq 2$). 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 پنوموکک‌های مقاوم به پنی‌سیلین به آنتی بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومند، از جمله به اریترومایسین و تتراسیکلین و کلرامفینیکل و کوتربی‌موکسازول.

مکانیسم ایجاد مقاومت در پنوموکک نسبت به پنی‌سیلین عبارتست از تغییرات پروتئینهای اتصالی پنی‌سیلین^(۶) 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 استرپتوکک‌ها و همچنین تعدادی از میکروبیهای دیگر هم منتقل شود. مقاومت مذکور در سروتیپ‌های مختلف پنوموکک بویژه در سروتیپ‌هایی که برای بچه‌ها بیماریزا هستند پیدامی شود و علت آن مصرف زیاد پنی‌سیلین در بچه‌های است. این سروتیپ‌های مقاوم شده، از بچه‌ها به بالغین سراحت می‌کند. چون پنوموکک خیلی سریع و راحت از شخصی به شخص دیگر میرسد بدینجهت میکروبیهای مقاوم از بیماران 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 پنوموکک را تعیین نمی‌کنند بدینجهت اکثر موقع در مقابل بسط و انتشار انواع مقاوم قرار میگیرند. بزرگترین مشکل از پنوموکک‌های مقاوم در مورد درمان متنزیت پنوموککی است. دستور اینست که بویژه در نقاطی که درصد مقاومت بالاست و MIC بیش از $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ در میلی لیتر است حتی از سفتیریاکسون هم به تنها‌یابی 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 گراف در صدد تهیه داروهای جدید خواهند بود.

۷- به نظر نرمی رسید مبارزه با میکروبها به روی که از بد و 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 جلوافتاده و پیروز شده‌اند.

۸- مواد دیگری مانند واکسن‌ها، سرم‌ها، گاما-گلوبولین‌ها و G.M.C.S.F و G.C.S.F 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 میزان را اشغال نمود. به این منظور که دیگر محلی برای اتصال و چسبیدن میکروگانیسم‌ها به سلولهای مختلف بدن نباشد.

با وجود اینکه جواب صدرصد صحیح نیست ولی اشتباه آن کم است. علی‌رغم رژیم‌های درمانی متعدد و متنوعی که برای درمان عفونت‌های آنتروککی مقاوم به گلیکوپیتید

بکاربرده شده ولی دستور قطعی چاپ شده‌ای که مورد قبول اکثر مؤلفین باشد وجود ندارد و انتخاب داروها براساس حساسیت و تجربیات است (آمپیسیلین + جنتامایسین و یا تئی کوپلانین). 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 جدی تری انجام داد.

۴- برای جلوگیری از مقاوم شدن میکروگانیسم‌ها 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 عبارتنداز: 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 عفونتها بیمارستانی باشد و در تمام بخش‌ها پخش شود یا سروتیپ‌های مختلف مقاوم به وانکومایسین مسئول باشند. سرچشممه و مبدأ اصلی این

میکروگانیسم‌های مقاوم نامعلوم است، ولی از حیوانات مزارع و بوقلمون و فاضلاب جدا کرده‌اند. کاربرد گلیکوپیتیدها در پرورش

دام ممکن است سبب پیدایش آنتروکک مقاوم و پخش آن در محیط شود. مقاومت به وانکومایسین به میکروبها دیگر مناند ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استرپتوبک‌ها و لیستریامنوسیتوژن و

استافیلوبک طلایی سرایت می‌کند، همانطوریکه بین انواع مختلف آنتروکک‌ها سرایت کرده و پخش می‌شود.

بنظر میرسد که مکانیسم مقاوم شدن آنتروکک به گلیکوپیتیدها 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 Agar Dilution و Dilution

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. Infect Dis. 1997;24(suppl) 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 JE , Dolin R eds. principles and practice of infectious Disease , New York: churchill Livingstone 2000,236-253

