



## ● مقالات مروری (۲)

# 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. 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 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 میکوباکتريوم سلی این وضع را در برابر استرپتومایسین پیدا 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 میکوباکتريومهای 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 فلوروکینولون.

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



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

از عوامل مهم مقاوم شدن میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های با طیف وسیع و گرانتیتم 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 شده‌است.

این میکروارگانیسم‌ها 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 میکروبیها به آنتی‌بیوتیک‌ها و دیگری کشف و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی که روی میکروبیهای مقاوم مؤثرند.

در سال‌های اخیر کشف و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جدید کم شده‌است 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 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 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 پنوموکک‌های مقاوم به پنی سیلین که غالباً به چند دارو مقاومند

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

### ۱- مقاومت میکروارگانیسم به علت داشتن بتالاکتاماز

گرچه مکانیسم‌های مقاومت در برابر بتالاکتاماز 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 میباشد و سبب غیرفعال شدن آنها می‌گردند. کشف و کاربرد بتالاکتام‌های جدید منجر به پیدایش بتالاکتامازهای متعدد توسط میکروارگانیسم‌ها شده‌است. سفالوسپورین‌های اولیه مانند سفالوتین، حساس به اثر انواعی از بتالاکتامازهایی هستند که در باسیلهای گرم منفی بطور معمول وجود دارند مانند سفالوسپورین‌های کروموزومی پسدومنا و آنتروباکتر و انواع دیگر و همچنین حساس به اثر آنزیم‌های ساخته شده بوسیله پلاسمیدهای آنتروباکتریاسه‌ها میباشد. 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 بتالاکتامازهای پلاسمیدی مقاومند، سفالوسپورین‌های جدیدتر مانند سفنازیدیم و سفوتاکسیم و سفتریاکسون 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

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 سرطانی وجود داشته و سبب عفونت‌های بیمارستانی شدید می‌شوند. با مطالعات همه‌گیری شناختی مولکولی معلوم شده است که این میکروبیها از یک بیمارستان یا از بخشی به بیمارستانها وبخش‌های دیگر منتشر می‌شوند و همچنین مقاومت توسط پلاسمیدهای قابل انتقال بین میکروبیها پخش می‌شود.

متأسفانه گزارش‌هایی مبنی بر مقاوم شدن آنتروباکتریاسه‌ها به مهارکننده‌های بتالاکتامازها وجود دارد که علت آنرا زیاد ساخته شدن یا جهش بتالاکتامازها توسط این میکروارگانیسم‌ها 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

۱- ICU: Intensive Care Unit  
۲- Nosocomial



بوده‌اند. ۱۴/۱ درصد مقاومت میانه داشته‌اند (MIC= 0.1-1 µg/ml)<sup>(۱)</sup> در ۹/۵ درصد آنها درجه مقاومت بالا بوده‌است (MIC ≥ 2 µg). 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 پنوموک‌های مقاوم به پنی‌سیلین به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومند، از جمله به اریترومایسین و تتراسیکلین و کلرامفنیکل و کوتری موکسازول.

مکانیسم ایجاد مقاومت در پنوموک 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 میکروارگانسیم میشود. این مقاومت ممکن است به سایر انواع استرپتوکوک‌ها و همچنین تعدادی از میکروبیهای دیگر هم منتقل شود. مقاومت مذکور در سروتیپ‌های مختلف پنوموک 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 پنوموک 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 پنوموک را تعیین نمی‌کنند بدینجهت اکثر مواقع در مقابل بسط و انتشار انواع مقاوم قرار میگیریم. بزرگترین مشکل از پنوموک‌های مقاوم در مورد درمان مننژیت پنوموکی است. دستور اینست که بویژه در نقاطی که درصد مقاومت بالاست و MIC بیش از ۱ µg در میلی‌لیتر است حتی از سفتریاکسون هم به تنهایی در درمان

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

علاوه براین حساسیت پنوموک به پنی‌سیلین، لازم است که حساسیت پنوموک بدست آمده از مایع نخاع را نسبت به سفوتاکسیم یا سفتریاکسون تعیین کنیم. چنانچه MIC برابر ۰/۵ µg در میلی‌لیتر یا کمتر باشد، نشان دهنده این است که میکروارگانسیم حساس بوده و با درمان ریشه‌کن میشود. ولی چنانچه MIC بیش از ۰/۵ µg در میلی‌لیتر باشد باید میکروب را مقاوم تلقی نموده و داروی دیگری مانند وانکومایسین بکار برده شود.

به نظر نمی‌رسد که با کشف و ساختن داروهای فاعلتر و مؤثرتر بر پنوموک 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- آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم به وانکومایسین [۵،۶].

آنتی‌بیوتیک‌های مقاوم به عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است. دومین میکروارگانسیم 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 آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به اثر بتالاکتام‌ها و

گلیکوپپتیدها تحمل دارند بدینجهت از خاصیت سینرژیستی بین این دو دسته دارو برای درمان عفونت‌های شدید حاصل از این میکروارگانسیم (مننژیت و اندوکاردیت) استفاده می‌کنند (به عنوان مجموعه باکتری‌سیدال) ولی چنانچه مقاومت آنتروکوک زیاد باشد این مجموعه متأسفانه مؤثر واقع نمیشود. مقاومت میکروارگانسیم در مقابل مقادیر زیاد آمینوگلیکوزید معمولاً بعلت آنزیم‌های تغییردهنده این دارو میباشد که این نوع مقاومت در بیش از ۵۰ درصد سوش‌های جدا شده وجود دارد. همچنین بسیاری از آنتروکوک‌های جدا شده 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 بکار برده می‌شد. این دارو بمدت ۳۰ سال بدون ایجاد مقاومت بکار برده می‌شده‌است. مصرف وانکومایسین در سالهای اخیر به ۲۰ برابر رسیده‌است که این خود منجر به مقاوم شدن بعضی از میکروارگانسیم‌ها شده‌است.

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 رسیده‌است. این انواع مقاوم که ابتدا از بخشهای مراقبت‌های ویژه گزارش شده‌است، امروزه در تمام بیمارستانها پخش میباشد. در بیمارانی که زمینه مساعد دارند و دچار باکتری خطرناک میشوند، آنتروکوک مقاوم به وانکومایسین در حدود ۵۰ درصد موارد علت مرگ میباشد. عواملی که در ایجاد این عفونت در بیماران بستری در بیمارستان دخالت

۱- MIC: Minimal Inhibitory Concentration  
۲- Penicillin Binding Proteins



دارند عبارتند از: مدت بستری بودن در بیمارستان، بیماری زمینه‌ای، مصرف آنتی‌بیوتیکها به ویژه انواع باطیف وسیع و مصرف وانکومايسين خوراکی و تزریقی. ممکن است یک سروتیپ خاص آنتروکوک مقاوم، مسئول عفونتهای بیمارستانی باشد و در تمام بخش‌ها پخش شود یا سروتیپ‌های مختلف مقاوم به وانکومايسين 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 آنتروکوک مقاوم و پخش آن در محیط شود. مقاومت به وانکومايسين به میکروبیهای دیگر مانند ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استرپتوکوک‌ها و لیستریامنوسیتوزن و استافیلوکوک طلایی سرایت می‌کند، همانطوریکه بین انواع مختلف آنتروکوک‌ها سرایت کرده و پخش میشود.

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

برای تعیین حساسیت آنتروکوک به وانکومايسين از همان آزمایش‌های Broth Dilution و Agar Dilution استفاده می‌کنند که

با وجود اینکه جواب صددرصد صحیح نیست ولی اشتباه آن کم است. علی‌رغم رژیم‌های درمانی متعدد و متنوعی که برای درمان عفونتهای آنتروکوکی مقاوم به گلیکوپپتید بکار برده شده ولی دستور قطعی چاپ شده‌ای که مورد قبول اکثر مؤلفین باشد وجود ندارد و انتخاب داروها بر اساس حساسیت و تجربیات است (آمپی‌سیلین + جنتامایسین و یا تئی کوبالین). متأسفانه بسیاری از مؤلفین اظهار میدارند که آنتروکوک‌ها 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

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 جلوافتاده 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 عفونتهای 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. ■

## 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

