

عفونت و تهاجم ارگانسیم های انگلی به بدن، عامل اصلی بیماری و مرگ انسانها از آغاز بشریت بوده است. در حقیقت بسیاری از اشکال حیات بدون غلبه بر ارگانسیم های زنده دیگر، قادر به ادامه زندگی نخواهند بود. انسانها معمولاً مستعد تهاجم ارگانسیم های کوچکتری مانند کرمها، آمیبها، قارچها، باکتریها و ویروسها هستند. این عوامل مکان خاصی را در بدن انتخاب کرده، مواد ضروری لازم برای حیات و تکثیر خود را دریافت نموده و با آسیب وارده به سلولها، برداشت مواد مغذی و تولید توکسین های خود، باعث بیماری و یا حتی مرگ میزبان می شوند.

با شناسایی میکروارگانسیمها، تلاشهای دانشمندان برای تعیین عوامل تخریب کننده میکروبها آغاز گردید. از زمان کشف پنی سیلین در سال ۱۹۲۸، آنتی بیوتیکها برای مبارزه با عفونتهای باکتریایی مورد استفاده قرار گرفته اند و نهایتاً در اواسط قرن بیستم، داروهای بسیاری کشف شدند که بدون خطرات عمده قادر به درمان عفونتها بودند. این پیشرفتها، نوید دهنده آینده ای روشن بودند، اما در سال ۱۹۹۲ متأسفانه ۱۳۳۰۰ بیمار بستری در آمریکا با تشخیص عفونت باکتریایی، به دلیل عدم پاسخ به آنتی بیوتیکها فوت نمودند.

امروزه مقاومت دارویی در بعضی جوامع به صورت یک بحران طبی درآمده و روز به روز بر تعداد افرادی که بعد از چند هفته از شروع درمان، نسبت به آنتی بیوتیکها مقاوم می شوند، در حال فزونی است. بنابراین حتی با ایجاد غلظت کافی دارو در محل عفونت، درمان دارویی نارسا بوده و منجر به مرگ افراد گشته است. با توجه به این آمار، مقاومت باکتریها به انواع مختلف آنتی بیوتیکها، یکی از جدی ترین مشکلات مؤثر بر درمان با آنتی بیوتیکها در دنیای امروز می باشد.

بررسی تحقیقات انجام شده در کشور ما «ایران» نیز نشانگر نیاز به توجه خاص به این مشکل است. همانگونه که قاضی سعیدی و همکاران (۱۳۷۴) طی یک بررسی از

مقاومت دارویی

گردآوری:

مرگان بقایی

کارشناس ارشد پرستاری

عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی رشت

در جهش کروموزومی، تغییر ژنتیکی در یک سلول ممکن است منجر به سنتز پروتئین تغییر یافته شود. اگر این پروتئین جدید، باکتری را در مقابل آنتی بیوتیک خاصی محافظت نماید، باکتری مقاوم خواهد شد. برای مثال تولید یک پروتئین ریبوزومی تغییر یافته، مسئول مقاومت برخی باکتریها در مقابل استرپتومایسین می باشد.

جهش های خود بخودی در حضور آنتی بیوتیکهای غیر مؤثر بر باکتری دارای مزیتی منحصر به فرد هستند. بدین صورت که باکتریهای غیر مقاوم توسط آنتی بیوتیک کشته می شوند، اما انواع مقاوم باکتری با داشتن فضا و غذای کافی، به راحتی رشد و تکثیر می یابند. در نتیجه استفاده از آنتی بیوتیکهایی تواندرشد و تکامل باکتری مقاوم را تقویت نماید. سپس این باکتری به راحتی به بخشهای دیگر بدن بیمار و یا به افراد دیگر منتقل خواهد شد.

مقاومت از طریق پلاسمید، معمولتر از مقاومت کروموزومی بوده و از طریق هریک از سه روش زیر می تواند به سایر باکتریها (از باکتری مقاوم به باکتریهای حساس) منتقل شود:

۱- پیوستگی^۱: این مکانیزم توسط تماس سلولها با یکدیگر انجام می شود و به وسیله آن DNA از باکتری دهنده به باکتری گیرنده (از طریق پل سیتوپلاسمیک) منتقل می شود. بسیاری از باکتریهای گرم منفی و برخی از انواع گرم مثبت، بطور مشخص استرپتوکوک، استافیلوکوک، کلاستریدیوم قادر به جفت شدن و پیوستگی بهم هستند. پیوستگی احتمالاً در انتشار ژنهای مقاوم در میان باکتریهای با تجمع زیاد و بنابراین تماس مکرر با یکدیگر مانند انتروباکترها اهمیت زیادی دارد.

۲- دگرگونی^۲: این مکانیزم، فرایندی است که در آن، باکتری، ژنهای پاتوژن از بین رفته را که در محیط آزاد

سال ۷۲ تا ۱۳۷۴ در مرکز سل و تحقیقات ریوی دارآباد تهران به این نتیجه دست یافتند که مقاومت دارویی به میزان قابل توجهی وجود دارد. این محققان با آزمایش تعیین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیکهای ضد سل (استرپتومایسین، ریفامپین، ایزو نیازید و اتامبوتول) در ۶۵۴ نمونه با کشت مثبت از نظر میکو باکتریوم نتیجه گرفتند که به ترتیب در مورد ایزونیازید مقاومت اولیه ۷/۹ درصد، مقاومت ثانویه ۹/۶ درصد، در مورد استرپتومایسین مقاومت اولیه ۹/۷ درصد و مقاومت ثانویه ۷/۴ درصد، در مورد اتامبوتول مقاومت اولیه ۲/۶۸ و مقاومت ثانویه ۴/۱ درصد و در مورد ریفامپین مقاومت اولیه ۳ درصد و مقاومت ثانویه ۸/۹ درصد بوده است. آنان سپس با مقایسه این یافته با نتایج تحقیق انجام شده در سال ۱۳۶۱ در ایران عنوان می کنند که درصد مقاومت اولیه و ثانویه در حال حاضر روندی رو به افزایش داشته است.

مقاومت پاتوژن ها نسبت به یک فعالیت دارویی، از عوامل محدود کننده تأثیر آنتی بیوتیکها است. مقاومت به معنای توانایی زندگی و رشد میکروارگانیسم، در حضور ماده ضد میکروبی است. بنابراین میکروارگانیسم مقاوم با وجود غلظت های دارویی مناسب در بدن، مهار یا کشته نمی شود. مطالعات نیز نشان داده اند که برخی نمونه های باکتریها به دلیل مستعد نبودن و یا غیر قابل نفوذ بودن نسبت به یک داروی خاص به برخی از رده های آنتی بیوتیکی مقاوم هستند. برای مثال سود و مونا اگزوزوزا همیشه به گلوکزاسیلین مقاوم است. این مقاومت در بعضی از ارگانیسم ها به طور طبیعی و در برخی دیگر به صورت اکتسابی موجود است. در هر حال مکانیزم مقاومت ذاتی و اکتسابی مشابه هم می باشد.

باکتریها می توانند از طریق: ۱- جهش کروموزومی و تکثیر انتخابی (حیات و تکثیر سلولهای مقاوم تر) و ۲- انتقال پلاسمید^۱ (عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی که آنزیم های غیر فعال کننده آنتی بیوتیکها را کد گذاری می کند)، مقاوم شوند.

1- Plasmid.

2- Conjugation.

3- Transformation.

جدول شماره ۱

مکانیزم فعالیتی آنتی بیوتیک ها	
مثال	فعالیت آنتی بیوتیک ها
پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، وانکومایسین	پیشگیری از تشکیل دیواره سلولی
ضد قارچهای پلی ين	تغییر نفوذ پذیری غشاء سلول
آمینو گلیکوزیدها، تتراسیکلین ها، کلرامفنیکل، اریترومایسین	تداخل با سنتز پروتئین
ریفامایسین	تداخل با سنتز اسید نوکلئیک
تریمتوپریم، سولفانامیدها	تداخل با متابولیسم سلول

برای مثال مهار سنتز پروتئین هدف مشترک آنتی-بیوتیک ها است. زیرا باکتری بدون سنتز پروتئین های جدید، قادر به رشد و تکثیر نخواهد بود. ریبوزومها^۴ محل سنتز پروتئین در سلولها هستند.

آمینو گلیکوزیدها و اریترومایسین به ریبوزومهای باکتری متصل شده و سنتز پروتئین را مهار می کنند. در حالیکه در یک باکتری مقاوم، مکان اتصال به گونه ای تغییر می یابد که آنتی بیوتیک ها میل ترکیب چندانی با ریبوزومها نداشته و نمی توانند ساخت پروتئین را مهار کنند.

مثال واضح و مشخص دیگر، استافیلوکوک آئروس مقاوم به متی سیلین (MRSA)^۵ است. این باکتری از آنزیم هایی بنام «پروتئین های متصل به پنی سیلین» استفاده می کند که در مراحل نهایی اتصال بلوکهای سازنده دیواره سلول باکتریها نقش مهمی را ایفاء می کنند. آنتی بیوتیکها، بخصوص پنی سیلین با مهار این آنزیمها فعالیت می کنند. نمونه های مقاوم باکتری مانند MRSA، یک «پروتئین متصل به پنی سیلین» دیگری می سازند که به نسبت آنزیم طبیعی، میل ترکیبی بسیار کمی به آنتی بیوتیکها دارد. در نتیجه

شده، جذب نموده و آن را به ژنوم^۱ خود منتقل می کند. این فرایند بطور طبیعی در برخی نمونه ها اتفاق می افتد. شواهد نشانگران است که گنوکوک هاراکه قابلیت دگرگونی بسیار دارند، می توان در یک محیط کشت آزمایشگاهی، توسط رشد باکتری دهنده و گیرنده به راحتی تغییر داد. البته هنوز اهمیت بالینی دگرگونی در انتشار مقاومت مشخص نشده است. اما متصور است که این مکانیزم گاهای می تواند اجازه ورود ژنهای مقاوم به درون نمونه های جدید را بدهد.

۳- انتقال^۲: این مکانیزم به معنای انتقال ژنها توسط باکتریوفاژها^۳ (ذرات ویروسی آلوده کننده باکتری) است. ویروس، در بخشی از دوره تکثیر خود، می تواند تکه ای از DNA را از یک باکتری برداشته و به باکتری دیگری (معمولاً از نمونه های وابسته) انتقال دهد. شواهد نشانگر آن بوده که مکانیزم انتقال، نقش مهمی در انتقال طبیعی ژنهای مقاوم در بین زنجیره های استافیلوکوک آئروس و استرپتوکوک بیورن بر عهده دارد.

برخی از پلاسمیدها بین باکتریها تبعضی قائل نمی شوند بطوریکه ژنهای مقاوم مشابه را می توان در نمونه های مختلف باکتری مشاهده نمود. برای مثال مطالعات نشان داده اند که ژن خاص مقاومت به تتراسیکلین از باکتری زنده موجود روده در گاوها و گوسفندان به باکتریهای روده ای مجرای گوارشی انسان منتقل شده است.

مکانیزم مقاومت

مکانیزم مقاومت را به ۳ نوع طبقه بندی کرده اند:

- ۱) تغییر در مکان هدف
- ۲) تغییر در امکان دستیابی به مکان هدف
- ۳) تولید آنزیمهای غیر فعال سازنده دارو

۱- تغییر در مکان هدف: آنتی بیوتیک ها به پنج روش موجب صدمه سلولی می شوند (جدول ۱) اما باکتریها می توانند با تغییر مکان اعمال اثر این داروها، دارای مقاومت به آنتی بیوتیکها شوند.

- 1- Genum.
- 2- Transduction.
- 3- Bacteriophage.
- 4- Ribosomes.
- 5- Methicillin-Resistant. Staphylococcus. Aureus.

استفاده نامناسب و یا مصرف بیش از حد آنتی بیوتیکها برای درمان انسانها یا حیوانات ایجاد شده است. آمار نشان داده است که در برخی از نقاط جهان، آنتی بیوتیک کافی در دسترس مردم قرار ندارد. بنابراین باید درمان کامل بیماری صورت نگرفته و این نارسایی در درمان بیماری به ایجاد و گسترش باکتریهای مقاوم کمک کرده است مؤثرترین روش پیشگیری و کنترل مقاومت دارویی، مصرف آنتی بیوتیکها بطور مناسب و به مدت زمان لازم (هرچه کوتاهتر البته با توجه به نیاز بیمار) است. بنابراین از تجویزهای نامناسب، مقادیر ناکافی دارو، آنتی بیوتیکهای جلدی و دوره‌های طولانی و غیر مجاز درمان و یا پیشگیری کننده اجتناب شود. تشخیص سریع ارگانیزمهای مقاوم و پیشگیری از سرایت عفونت، با تأکید بر رعایت بهداشت جهت بهبود فعالیت سیستم ایمنی (که از عفونت جلوگیری نموده و نیاز به آنتی بیوتیکها را کاهش می‌دهد) نیز دارای اهمیتی برابر با موارد فوق است.

منابع:

- ۱- سبحانی، عبدالرسول «سل مقاوم به چند دارو» مجموعه سخنرانی‌های کنگره سراسری سل کشور گیلان ۱۳۷۴. دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت
- ۲- قاضی سعید و همکاران، «گزارش وضعیت مقاومت میکروباکتریوم تویرکلوزیس نسبت به داروهای ضد سل». مجموعه سخنرانی‌های کنگره سراسری سل کشور، گیلان ۱۳۷۴. دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت

- 1- Earoig And Sützel. "Modern Pharmacology" 4Thed Boston Little, Brown And Co 1994.
- 2- Dagan, etal. "Impaired Bacteriologic Response To Cephalosporins". Pediatric Infection Disease Journal. Vol:15, No:11, Nov1996, pp:980-5.
- 3- Kelly And Gwynfurn. "Buitt In Resistance" Nursing Times. Vol:96, No:2, January 1996, pp:50-54.
- 4- Speneer etal. Clinical Pharmacology And Nursing Management 3 thed Lippincot 1989.

باکتری دارای این آنزیم جدید، قادر به ادامه سنتز دیواره سلولی خود می‌باشد.

۲- تغییر در دسترسی به مکان هدف: تغییر در دسترسی به مکان هدف توسط تغییر در میزان ورود دارو به داخل سلول (مانند افزایش نفوذ ناپذیری دیواره سلولی) و یا با خروج دارو از درون سلول امکان پذیر خواهد شد.

این مکانیزم در سلولهای گرم منفی یافت می‌شود. برای مثال پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها توسط دیفوزیون^۱ از طریق کانالهای پروتئینی (پورین‌ها) غشاء خارجی سلول به آنزیم‌های هدف دسترسی می‌یابند. حال اگر موتاسیون ژنهای پورین، منجر به کاهش نفوذپذیری غشای خارجی سلول شود، مقاومت دارویی در آن باکتری ایجاد می‌گردد. زنجیره‌های باکتریایی مقاوم شده از طریق این مکانیزم، می‌توانند مقاومت خود را به آنتی بیوتیکهای دیگر استفاده کننده از همان پورین انتشار دهند.

۳- آنزیم‌های غیر فعال کننده داروها: آنزیم‌ها هدف اصلی آنتی بیوتیکها هستند. بنابراین یکی از مکانیزمهای مقاومت، تغییر آنزیم هدف در باکتری است. آنزیم جدید باید به گونه‌ای ساخته شود که علاوه بر داشتن فعالیت کافی برای تأمین نیازهای متابولیسم خود، دارای جاذبه و میل ترکیبی کمتری با آنتی بیوتیکها باشد. این مکانیزم در مقاومت باکتریها به سولفونامیدها و تریمتوپریم مشاهده می‌شود. از طرف دیگر برخی باکتریها می‌توانند آنزیمهایی تولید کنند که ساختمان شیمیایی دارو را تخریب نموده و دارو را غیر فعال سازند. آنزیم بتا-لاکتاماز^۲ تولید شده توسط بسیاری از استافیلوکوک‌ها، مثالی از این نوع آنزیم‌ها است که بخش فعال بسیاری از پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را تخریب (هیدرولیز) می‌کند.

«مقاومت دارویی از میکروبی به میکروب دیگر و از دارویی به داروی دیگر متفاوت است».

چه باید کرد؟

مشکل مقاومت باکتریها به آنتی بیوتیکها، توسط

1- Diffusion.

2- Beta-Lactamase.