● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی۱۷)، صفحه ۵۵ الی۶۷، زمستان ۱۳۸۱

استافیلوکک های چند مقاومتی به مواد ضد میکروبی و انتقال ژن در باکتری ها

دکتر محمدرضا قبادی نژاد*
استادیار گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه: مصرف زیاد و بی‌رویه موادّ ضدّ میکروبی (آنتی‌بیوتیک‌ها و بیوسایدها)، در محیط بیمارستانی و اجتماع، منجر به ظهور مقاومت جدید باکتری‌ها به موادّ ضدمیکروبی می‌شود. این عوامل کدکننده، در ظهور، تکامل و کسب مقاومت، نقش اساسی و اصلی را بازی می‌کنند؛ که بوسیله مکانسیم‌های ترانس‌داکشن، کنژوگیشن و ترانس‌فورمیشن بین جمعیت‌های باکتریایی (باسیلوس‌ها، استافیلوکک‌ها) ومنابع مختلف مانند خاک، گیاهان، حیوانات و انسان منتقل می‌گردند و نقش مهم و اساسی را در زنده بودن باکتری‌ها دارند. عوامل مقاومت چندگانه بین باکتری‌های یک گونه و گونه‌های مختلف منتقل می‌گردند. مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها، اندکی بعد از مصرف بالینی آنها ظاهر می‌گردد و عمر بعضی عوامل مقاومت خیلی قدیمی‌تر از تاریخ کاربرد با لینی آ نهاست.

روش‌های متعدد انتقال ژن و دیگر فاکتورها، نقش اساسی انفرادی و یا جمعی در تکامل و انتشار عوامل مقاومت ضدّ میکروبی جدید بین استافیلوکک‌ها و دیگر با کتری‌ها دارند؛ که منشاء آنها می‌تواند خاک، گیاهان، حیوانات و انسان باشد. امیّد است که تحقیقات در میکروب شناسی بالینی منجر به کاهش ریسک انتشار عوامل مقاومت و باکتری‌های مقاوم چند دارویی در محیط‌های بیمارستانی و اجتماع در آ ینده گردد.

واژه‌های کلیدی: *استافیلوکک‌ها، چند مقاومتی، انتقال ژن.*

مقدمه

استافیلوکک اورئوس مقاوم به مـوادّ ضدّ میکروبی، اهمیّت کلینیکی دارد و در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، مشکل آفرین است. اولّین گزارش انتقال ژن به روش ترانسفورمیشن بین پنوموکک در سال ۱۹۲۸، ثابت کرد که عوامل کدکننده مقاومت دارویی، پلاسمید، کروموزوم، ترانسپوزوم و قابل انتقال می‌باشند (۴-۱). اولّین گزارش انتقال ژن در استافیلوکک اورئوس به روش ترانس داکشن، ترانسفورمیشن و کنژوگیشن به ترتیب گزارش شده است(۶و۵). پلاسمید به دو صورت کنژوگاتیو و غیرکنژوگاتیو قابل انتقال وجود دارند. این یافته‌ها، ما را در نحوه انتشار سریع و آسان عوامل مقاومت موادّ ضدمیکروبی بین استافیلوکک‌ها کمک می‌نماید. در این مقاله، مکانیسم و اساس ژنتیکی مقاومت آنتی‌بیوتیک‌ها بحث شده است.

۱. استافیلوکک اورئوس چند مقاومتی

مقاومت میکروب‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها و موادّ ضدّ میکروبی، اندکی پس از کشف آنها گزارش گردید(جدول ۱). در سال ۱۹۵۹، بیش از۶۰٪ استافیلوکک اورئوس، به پنی‌سیلین و بیش از ۴۵٪ به متی‌سیلین، استرپتو مایسین، تتراسیکلین، جنتامایسین و موپیروسین، بعد از کار برد بالینی این دارو ها گزارش شده است(۷). بعضی محققین گزارش نمودند، که شیوع باکتری‌های مقاوم به داروهای بتا لاکتام درکشورهای توسعه یافته کاهش، ولی در کشورهای در حال توسعه تا۸۰٪ افزایش یافت. استافیلوکک اورئوس مقاوم چند دارویی، به بیش از ۱۱عوامل ضد میکروبی و همچنین به آکریفلاوین، املاح

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

جدول۱.خصوصیات استافیلو کک اورئوس MRSA GMRSA و GMRSA

انواع استافیلوکک اورئوس/ نوع مقاومت	MRSA	GMRSA	GRSA
مقاومت‌به آنتی‌بیوتیک‌ها	اغلب دارای مقاومت اضافی به Cm، Tc، Pc ، Nm ،G m ، Em و Tp می‌باشد. مقاومت به متی‌سیلین در ^{c} ۲۵ ° نسبت به ^{c} ۳۰ ° بیشتر است .آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می‌کند.	دارای مقاومت اضافی به Ap, AG, Cefa, ceft Em Pc, SH, Tc Tp باکتری در ۲۵ درجه بیشتر از حرارت جه یا ۳۰ درجه مقاوم است.	دارای مقاومت اضافی به آنتی‌بیوتیک های Ak, Em, Km, Lin, Net, Pc, Tc و می‌باشد. مقاومت براثر ایجاد بتالاکتاماز است. ی در ۲۵درجه بیشتر از حرارت۳۷درجه تا ۳۰ مقاوم است.است.
مقاوم به بیوسایدها	مقاومت اضافی به Cl_2Hg, ، NAB دارد	به EB؛ $HgCl_2$ و PMA مقاومت اضافی دارد	باکتری به EB، یون‌های فلزات سنگین و ترکیبات آمونیومی چهار ظرفیتی(QAC) مقاوم است.
آنزیم‌ها	PBP2 مسؤول مقاومت بوده که فقط در محیطهای حاوی5% ClNa در°C ۳۷ تشخیص داده می‌شود.	نا معلوم	بیش از یک آنزیم اصلاح شده عامل مقاومت به جنتامایسن تولید می‌کند
تولید پنی‌سیلیناز	آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می‌کند.	آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می‌کند	آنزیم بتا لاکتاماز تولید می‌کند
مقاومت‌با منشاءپلاسمید	سه نوع پلاسمیدبزرگ، کوچک و کریتیک (مخفی) دارد. مقاومت به متی‌سیلین با حضور پلاسمید کدکننده مقاومت به QACs افزایش می یابد	دارای پلاسمیدهای کریپتیک (مخفی) غیر کونژوگاتیو است.	پنج رده پلاسمید (۳۰/٤ – ۲۲کیلو باز) مسؤول آن هستند. جنتامایسن بوسیله کونژوگیشن با تحریک دیگر پلاسمید منتقل می‌شود(پلاسمید غیر کونژوگاتیو). وقتی که پروپیامیدین بکار رود، انتقال۲۰-۱۰برابر افزایش می‌یابد
از دست دادن پلاسمید	مقاومت به متی‌سیلین را بهمراه مقاومت به Cad, Em, Gm Nm ، pc و Tp از دست می‌دهد	پلاسمید ۳۰/٤ کیلوباز را در $^{°C}$ ٤۲ یا در حضور EB از دست می‌دهد	اغلب مقاومت را بهمراه کادمیوم (Cad) از دست می‌دهد
انتقال عوامل مقاومت	اکثر عوامل مقاومت به متی‌سیلین، قابل انتقال است	نامعلوم	عوامل مقاومت به متی‌سیلین و جنتامایسن قابل انتقال هستند

اختصارات : AG : آمینوگلیکوزاید Ak : آمیکاسین Ap : آمپی‌سیلین Cad : کادمیوم Ceft : سفتی زوکسیم Cefa : سفادروگزیل Cm: کلرآمفنیکل Cl : کلیندامایسین EB : اتیدیوم بروماید Em : اریترومایسین Gm : جنتامایسین $HgCl_2$: کلرور جیوه Km : کاناماسین Lin : لینکا مایسین Nm : نئومایسین QACs : ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم Pc : پنی‌سیلین PMA : فنیل مرکوریک استات SH : اسپکتومایسین Tc : تتراسیکلین TP : تری‌متوپریم، MRSA : استافیلوکک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین GRSA : استافیلوکک اورئوس مقاوم به جنتامایسین GMRSA : استافیلوکک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین ـ جنتامایسن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

ترکیبات چهار آمونیومی (ستریماید) و فلزات سنگین (جیوه، کادمیوم و مس)، اتیدیوم بروماید، کلر هگزیدین دی‌استات و ستریماید نیز مقاومت نشان دادند(۱۱-۸).

استافیلوکک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، نخستین بار در اروپا (۱۹۵۹) و در آمریکا (۱۹۶۸) جدا و از آن تاریخ، انتشار آن بطور مداوم از سراسر جهان گزارش گردید(۱۴-۱۲). در اواسط ۱۹۷۰، استافیلوکک اورئوس مقاوم به جنتامایسین و نیز مقاومت MRSA، به بیش از۲۰ مواد ضدّ میکروبی گزارش گردید (۱۹-۱۵). در سال ۱۹۷۸، کمتر از ۲۲٪ گونه‌های استافیلوکک اورئوس به جنتامایسین، کلرآمفنیکل و متی‌سیلین مقاوم و تا سال ۱۹۷۹ به۳۰٪ افزایش نشان داد(۱۳). بین سال‌های۱۹۶۷-۱۹۴۰ استافیلوکک اورئوس، مقاوم به تتراسیکلین، اریترومایسن، کلرآمفنیکل، آمیکاسین، اریترومایسین، استرپتومایسین، آرسنات، کادمیوم و جیوه از استرالیا گزارش گردید(۱۹). تری متوپریم در سال ۱۹۷۶، کشف و مقاومت استافیلوکک اورئوس به این دارو ۴ سال بعد (۱۹۸۰) گزارش و علیرغم مصرف آن به بیش از۲۰ سال، میزان مقاومت باکتری به آن تقریباً ثابت باقی مانده است(۲۱و۲۰). برای نخستین بار در سال ۱۹۸۶، موپیروسین (پماد ۲٪) بوسیله پزشکان برای بیماران تجویز و متعاقب مصرف بالینی آن، سوش‌های مقاوم سریعاً گزارش گردید(۲۳ و۲۲). گونه‌های استافیلوکک اورئوس به وانکومایسین، تئیکوپلانین، موپیروسین و ریفامپیسین تاکنون حسّاس باقی مانده‌اند، اما وانکومایسین تنها آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان عفونت‌های استافیلوکک اورئوس در مراحل بحرانی است.

۲ . استافیلوکک‌های مقاوم به جنتامایسین

درسال ۱۹۶۵ ،برای اوّلین بار گونه‌های استافیلوکک اورئوس مقاوم به جنتامایسین (GRSA) گزارش، اما تا سال ۱۹۷۵ از نظر بالینی نادر و مقاومت به دیگر آمینوگلیکوزیدها نیز بعد از سال ۱۹۷۵ گزارش گردید(۲۵و۲۴و۱۷).

مکانیسم مقاومت استافیلوکک اورئوس به جنتامایسین

مقاومت به آمینوگلیکوزیدها به سه طریق؛ آنزیمی (آنزیم‌های AMEs)، تغییر آنتی‌بیوتیکی و عدم نفوذپذیری و اصلاح نقاط اهداف ریبوزومی می‌باشد که اهمیّت کلینیکی دارد(۲۵). سه نوع آنزیم AMEs: آمینوگلیکوزیداو- فسفوریل ترانسفراز (APH)، آمینوگلیکوزیداو- آدنیل ترانسفراز (AAD) و آمینوگلیکوزید نوکلئوتیدیل ترانسفراز (ANT) وجود دارند، که به وسیله پلاسمید، ترانسپوزون و کروموزوم کد می‌شوند. این آنزیم‌ها، مکانیسم ثانویه انتقال آمینوگلیکوزیدها از طریق غشاء سیتوپلاسمی را کاهش داده، در نتیجه آنتی‌بیوتیک‌ها قادر به رسیدن به نقاط ویژه اتصال در ریبوزوم نیستند. در استافیلوکک اورئوس، دو نوع مقاومت به جنتامایسین، دوز کم و دوز بالا وجود دارد. مقاومت با دوز کم، کروموزومی بوده، درحالیکه مقاومت با دوز بالا بواسطه پلاسمید (اغلب به وسیله پلاسمیدهای کنژوگاتیو) می‌باشد که مقاومت به آمیکاسین، کانامایسین، توبرومایسین، اتیدیوم بروماید و ترکیبات چهار آمونیومی را نیز کد می‌کند(۲۶). نوع سوم مکانیسم مربوط به موتاسیون است که پروتئین‌های ریبوزومی را کد کرده و منجر به عدم توانایی اتصال دارو به هدف می‌شود. مقاومت تحمّلی (Tolerance resistant)، در اثر مجاورت باکتری به غلظت کم آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین) حاصل می‌شود. این مقاومت، کروموزومی و غیر قابل انتقال و غیر ثابت می‌باشد، زیرا وقتی دارو بر داشته شود، باکتری دوباره حساس می‌گردد(۲۷). زمانی که باکتری در مجاورت با غلظت‌های متوسط یا بالای نئومایسین و کانامایسین قرار گیرد موتانت‌های کروموزومی ظاهر می‌شود(۲۸و۲۵).

۳ . استافیلوکک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

شیوع استافیلوکک‌های چند مقاومتی، بعد از مصرف بالینی متی‌سیلین (۱۹۵۹) از ۹۱٪ به۲۰٪ در سال ۱۹۶۷ کاهش و همچنین بعد از کاربرد بالینی آمینوگلیکوزیدها، شیوع استافیلوکک‌های مقاوم به متی‌سیلین نیز، کاهش نشان داد. سوش‌های جدید MRSA بعد از کاربرد بالینی پنی سیلین جدید و مشتقات سفالوسپورین در اوایل ۱۹۸۰، گزارش گردید. این سوش‌ها که بوسیله خصوصیات مقاومت، فاژ تایپینگ و محلّ ایزولاسیون قابل تشخیص بوده، EMRS (استافیلوکک مقاوم اپیدمیک) نامیده شدند(۳۰و۲۹).

در اواخر دهه گذشته، ظهور مجدد MRSA مقاوم به خیلی از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز گزارش شد و تا اوایل ۱۹۸۰، از سراسر جهان انتشارهای مهمّ آن گزارش و در بسیاری از کشورها، عفونت‌های

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

سخت و مـرگ زا ا یجاد کرد، که درمان آن اغلب بسیار مشکل بود. سوش‌های EMRS پلاسمیدی بوده که به آمینوگلیکوزیدها، تری‌متوپریم، آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، پروپامیدین ایزوتیونات، اتیدیوم بروماید، ستریماید، کلروهگزیدین، کریستال ویوله، آکریدین زرد، سافرانین و پایرونین مقاومت نشان می‌دهند(۲۹و۱۱).

مکانیسم‌های مقاومت استافیلوکک اورئوس به متی‌سیلین

شایع‌ترین مکانیسم‌های مقاومت استافیلوکک اورئوس به متی‌سیلین، مربوط به اتصال پروتئینی پنی‌سیلین بنام۲-PBP، یا PBP2a می‌باشد(۲۹). چهار نوع PBP به اسامی ۱، ۲، ۳ و ۴ وجود دارند که تمام آنها، به استثناء ۳ -PBP در MSSA و MRSA، مشابه هستند. مکانیسم دیگر مقاومت باکتری به متی‌سیلین، متی‌سیلیناز بوده که مقاومت با غلظت کم را کد می‌کند. ژن‌های متعدد کروموزومی از قبیلfem A و fem B می‌توانند در سنتز دیواره سلّولی یا در میزان اتولیز باکتری مؤثر باشند. انتشار سریع عوامل کدکننده مقاومت به جنتامایسین بین گونه‌های MRSA استرالیایی این نظریه را پیشنهاد می‌کند، که مقاومت به متی‌سیلین ممکن است به وسیله پلاسمید کد شود(۳۲و۳۱).

۴. استافیلوکک‌های اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و جنتامایسین

برای اولّین بار در سال۱۹۷۵، گونـه‌های استافیلوکک اورئوس مقاوم به جنتامایسین و متی‌سیلین گزارش شد. Coleman و همکاران (۱۹۸۵) دو نوع MGRSA (تایپ‌های I وII) گزارش کردند. فنو تایپI کروموزومی و مقاومت با دوز بالا به جنتامایسین و تایپII بواسطه پلاسمید و مقاومت به جنتامایسین و دیگر آمینوگلیکوزیدها را کد می‌کند. MGRSA جدید و نادر، که در سال ۱۹۸۵ از بیمارستان دوبلین جدا شده بود EMGSRA نامیده شد (استافیلوکک اورئوس اپیدمیک مقاوم به جنتامایسین ـ متی‌سیلین) و به آن ایزوله فنوتایپ III دوبلین نیز گویند. این فنوتایپ، تعدادی پلاسمید (در اندازه‌های۳۰-۲/۲ کیلو باز) مقاومت به جنتامایسین و متی‌سیلین را کد می‌کند. بعضی گونه‌ها با منشاء کروموزومی، به اتیدیوم بروماید با دوز بالا مقاومت نشان می‌دهند و بعضی گونه‌های دیگر، به توبرمایسین، نتیلمیسین، آمیکاسین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین به آنتی‌سپتیک‌ها (مانند ستریماید) و دزانفکتانت‌ها افزایش مقاومت نشان داده‌اند و بنظر می‌رسد که MRSA مقاومت به جنتامایسین را از طریق انتقال ژن و ترانسپوزون کسب کرده باشد. بعضی گزارشات نشان داد که سوش‌های جدا شده از بریتانیا دوپلاسمید: غیرکنژوگاتیو (۳۶/۵ کیلو بار) و پلاسمیـد کریپتیـک (۲۵ کیلو باز) داشت. بعضی گزارشات نشانگر مقاومت MGSRA به تتراسیکلین، پنی‌سیلین، کادمیوم و یون‌های جیوه با منشاء کروموزومی بوده و مقاومت سوش‌های جدا شده از آمریکا با این مواد ضد میکروبی بواسطه پلاسمید بود(۳۳و۲۳و۲۰). خصوصیات استافیلوکک اورئوس M SRA ، G SRA و M G SRA در جدول ۱ آمده است.

۵. نقش ژن‌ها در مقاومت ضدّمیکروبی استافیلوکک اورئوس

وقتی باکتری در مجاورت موادّ ضد میکروبی قرار گیرد، دارو وارد باکتری شده و به هدف مورد نظرش برسد، ممکن است رشد باکتری متوقف و یا باکتری کشته شود. در این حالت باکتری، حساس نامیده می‌شود و یا دارو داخل باکتری شده، ولی اثر کشندگی بر باکتری ندارد که در این حالت تولرانس یا غیرحساس نامیده می‌شود(۲۶). اصطلاح «مقاوم» وقتی که دارو تجزیه یا تخریب شده باشد و اصطلاح «تولرانس» وقتی که آنتی‌بیوتیک وارد باکتری شده، ولی قادر به توقف رشد باکتری و رسیدن به هدف در باکتری نمی‌باشند، گفته می‌شود. دو مکانیسم مقاومت به ضدمیکروبی ذاتی، بواسطه کروموزومی و اکتسابی وجود دارد، که ممکن است بر اثر موتاسیون کروموزومی یا پلاسمید اکتسابی و یا ترانسپوزو می‌باشد. مقاومت به استرپتومایسین، ریفامپین، نووبیوسین، نالیدیکسیک اسید، اریترومایسین و اسپکتینومایسین ممکن است بواسطه کروموزومی باشد که در مقایسه با باکتری‌های مقاوم با منشاء پلاسمیدی، ویرولانس کمتری دارند(۳۶-۳۳و۱). مقاومت به استرپتومایسین بعلت موتاسیون، مربوط به تغییرات در پروتئین‌های ریبوزومی است که اتصال دارو به هدف را کاهش می‌دهد و این در آزمایشگاه و ایزوله‌های بالینی رخ داده و ثابت است(۲۶و۱۷). مقاومت باکتری به جنتامایسین، کانامایسین، توبرامایسین، نئومایسین و استرپتومایسین با

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

منشاء پلاسمیدی، مربوط به آنزیم‌هایی است که داروها را تغییر می‌دهند(۳۸و۳۷).

بطور واضح، پلاسمیدها یک نقش مهمّ در زنده‌بودن باکتری‌ها و توانایی انتشار ژن‌های مقاوم در جامعه را دارند. ترانسپوزون‌ها (اجزاء قابل انتقال) در انتشار اپیدمیکی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بین جمعیّت‌های باکتریایی نیز نقش دارند. این اجزاء می‌توانند بین پلاسمیدها و کروموزوم‌ها و برعکس حرکت نمایند(۳۹).

۶. انتقال ژن در استافیلوکک‌ها

چهار مکانیسم اصلی انتقال ژن، بنام کنژوگیشن، ترانس‌فورمیشن، کنژوگیشن بواسطه فاژ و ترانس داکشن وجود دارد.

کنژوگیشن(Conjugation)

کنژوگیشن، مکانیسم انتقالی است که به تماس سلول به سلول نیاز دارد و بین استافیلوکک‌ها نیز رخ می‌دهد و DNAase سیترات، EDTA، یون‌های کلسیم و سرم‌های انسانی بر این مکانیسم اثر ندارند(۴۰و۳۷). دو نوع پلاسمید کنژوگیشن و غیر کنژوگیشن وجود دارد. پلاسمیدهای کنژوگیشن خودبخود منتقل می‌شوند ولی پلاسمیدهای غیر کنژوگیشن برای انتقال به برانگیختن بوسیله پلاسمیدهای کنژوگیشن نیاز دارند(۴۱).

پلاسمیدهایی با وزن مولکولی ۵۴–۳۸ کیلو باز کدکننده مقاومت به جنتامایسین، توبرامایسین و کانامایسین با دوز بالا، بین گونه‌های مختلف استافیلوکک‌های اورئوس در سطوح جذب کننده خشک مانند پوست انسان، بافت و گازهای جرّاحی بالاترین سرعت انتقال می‌یابند. عوامل مقاومت بین استافیلوکک‌های یک گونه یا یک جنس و جنس‌های مختلف از طریق کنژوگیشن منتقل می‌شود(۴۲و۲۷).

ترا نسفورمیشن(Transformation)

ترانسفورمیشن، مکانیسمی است که در آن، DNA آزاد و خالص باکتری تهیّه و در ژنوم سلول گیرنده ژن، داخل می‌شود. ترانسفورمیشن موفّق، بستگی به وزن مولکولی پلاسمید حامل و زمان کسب شایستگی دارد که در طبیعت، ترانسفورمیشن نیز رخ می‌دهد. ترانسفورمیشن در استافیلوکک اورئوس به غلظت بالای یون کلسیم یا باکتریوفاژ درحالت پروفاژ یا فعّال نیاز داردکه درصورت فقدان این شرایط، سرعت‌انتقال‌ترانسفورمیشن کاهش‌می‌یابد(۳۶و۳۵).

کنژوگیشن بواسطه‌فاژ(Phage-MediatedConjugation)

کنژوگیشن بواسطه فاژ، مکانیسمی است که به لیزوژن گیرنده یا دهنده پلاسمید نیاز دارد(۳۷). وقتی باکتری گیرنده پلاسمید به حالت لیزوژن باشد، کنژوگیشن بواسطه فاژ بین گونه‌های استافیلوکک‌ها در بدن موجود زنده با سرعت بالا ($\geq 10^{-1}$) خواهد بود و وجود یون‌های دی والان با غلظت بالا و اندازه بزرگ پلاسمید ضرورت دارد. پلاسمیدها به اندازه ۲۹–۲/۷ کیلو باز، با سرعت کم ($1/8\times10^{-8}$) به ازای هر باکتری گیرنده عامل مقاومت) به باکتری گیرنده غیر لیزوژنیک، منتقل می‌شوند؛ اما قادرند با سرعت بالای قابل ملاحظه، به باکتری گیرنده عامل مقاومت در حالت لیزوژنیک ($6/8\times10^{-8}$) بازای هر باکتری گیرنده عامل مقاومت) منتقل شوند(۴۳ و۴۲). بوسیله این مکانیسم، انتقال عوامل مقاومت به جنتامایسین در سرعت بین 10^{-3}و 10^{-6} در بدن موجود زنده(in- vivo) و آزمایشگاه (in-vitro) نیزگزارش گردید(۴۵و۴۴و۱۶و۸و۶).

ترانس داکشن (Transduction)

ترانس‌داکشن، مکانیسمی است که درآن یک قطعه از کروموزوم یا پلاسمید دارای ژن کدکننده عامل مقاومت بوسیله باکتریوفاژ به باکتری گیرنده متنقل می‌گردد(۳۵). دو نوع مکانیسم ترانس‌داکشن عمومی و محدود وجود دارد. در ترانس داکشن عمومی، فاژ، یک قطعه از کروموزوم یا پلاسمید دهنده عامل مقاومت را حمل می‌کند(۴۶). در ترانس‌داکشن محدود، گونه‌های معین فاژ تمپرت فقط می‌توانند تعداد کمی از کروموزوم باکتریایی را منتقل نمایند و این پدیده فقط در باکتریوفاژهایی رخ می‌دهد که در کروموزوم‌های باکتریایی اینتگرت شده باشند. بعضی عوامل از قبیل یون‌های سیترات می‌توانند در فعالیّت فاژ تأثیر داشته باشند(۴۷). سرعت ترانس‌داکشن بستگی به اندازه پلاسمید دارد و حداکثر سرعت با پلاسمید به وزن۴۰–۳۰> کیلو باز بدست آمده است. فاکتورهایی مانند ترکیبات محیط کشت انتقال، نوع فاژ، غلظت عوامل انتخابی، حرارت کشت، آنتی‌بیوتیک‌ها یا بیوساید می‌توانند فعالیّت فاژ را تحت تأثیر قرار دهند(۴۷).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

جدول۲. اهداف، نقاط اثر و مکانیسم های مقاومت داروها در استافیلوکک اورئوس

مکانیسم عمل آنتی بیوتیک‌ها	مکانیسم مقاومت	آنتی بیوتیک‌ها
دارو به رسپتورهای PBP ۳-۶ باکتری متصل و سنتز ترانس‌پپتیداز و پپتیدوگلیکان و نهایتاً ساخته شدن دیواره سلولی متوقف می‌شود	از طریق اتصال به سلول بوسیله PBPs و همچنین اتصال عرضی با D - آلانین ، سنتز AAD(3") ودر نتیجه تولید پپتیدوگلیکان متوقف می‌شود	بتالاکتام‌ها(پنی‌سیلین و سفالوسپورین)
دارو به رسپتورهای PBP (۲ یا ۲a) باکتری متصل و سنتزپپتیدوگلیکان دیواره سلولی را متوقف می‌کند.	با تولیدآنزیم متی‌سیلیناز ، تولید(۲ یا ۲a) PBP تغغیر یافته که موجب کاهش جذب به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتاماز می‌شود	متی‌سیلین
به رسپتورهای پروتئینی (p۱۲) روی واحد فرعی S ۳۰ ریبوزوم‌ها متصل شده و فعالییت نرمال تشکیل اولیه کمپلکس پپتید را بلوکه می‌کند که این امر منتهی به غلط خواندن اتصال mRNA واحد فرعیS۳۰ شده و ترانس لوکیشن را متوقف می‌کند	آنزیم‌های تغییر یافته (آدنیل ترانسفراز، فسفو ترانسفراز و استیل ترانسفراز) ایجاد، دارو غیرفعال می‌شود.	آمینوگلیکوزیدها
به واحد فرعی ریبوزومی S ۳۰ متصل و اتصال آمینو آسیل- tRNA به محل پذیرش رسپتور ریبوزومی (A) از طریق تخریب تداخل کدن- آنتی کدن بین tRNA و mRNA را متوقف می‌کند.	Efflux (کاهش تجمع آنتی بیوتیک مصرفی در داخل سیتوپلاسم باکتری)	تتراسیکلین
به واحد فرعی ریبوزومیS ۵۰ متصل و ترانس لوکیشن پپتیدیل را از طریق اثر بر روی 23S ریبوزومی RNA بلوکه می‌کند	تغییر نقاط هدف (دمتیله کردن RNA 23S ریبوزومی)	ماکرولیدها
فعالییت پپتیدیل ترانسفراز از طریق عمل بر روی 23S ریبوزومی RNA متوقف‌می‌شود. آنتی‌بیوتیک، از تشکیل باند پپتید بوسیله توقف‌واکنش پپتیدیل ترانسفراز جلوگیری می‌کند	ایجاد آنزیمهای اصلاح شده و تغییر در نقاط اهداف کلرآمفنیکل استیل ترانسفراز	کلرآمفنیکل
به فاکتور G متصل و از طریق تشکیل کمپلکس ثابت با EF-C, GDP و ریبوزومی و ترانس لوکیشن را متوقف می کند.	تغییر ترکیب فسفولیپید ، تغییر نفوذ پذیری و Efflux	اسید فوزیدیک
به آستیل D–آلانیل – D –آلانین متصل و در مرحله تشکیل دیواره سلولی جدید مداخله کرده ومرحله ترانس گلیکوزیلاسیون را متوقف می‌کند	تحمل پذیری، تغییر هدف در آستیل D–آلانیل – D –آلانین	وانکومایسن
از عمل DNA وابسته به RNA پلی‌مراز را از طریق توقف پروسه اولیه، جلوگیری می‌کند	غیرحساس کردن هدف(تغییر اهداف)، دگرگونی (موتاسیون) DNA پلی‌مریزه (ژن پلی مراز)	ریفامپیسین
غالباً به واحد فرعی DNA ژیراز متصل و تشکیل واحد فرعی نالیدیکسیک اسید را متوقف می‌کند	اشکال در تشکیل دو زنجیره DNA	کوئی نولون‌ها (نالیدیکسیک اسید)
بطور رقابتی آنزیم‌های موجود در دو مرحله از سنتز اسیدفولیک جلوگیری کرده و در نتیجه تولید دی‌هیدوفولیک اسید ردوکتاز را متوقف می‌کند	تغییر سلول هدف ، احیاء آنزیم جذب(SI type) ، Efflux	تری‌متوپریم و سولفانامید ها×
بطور غیر قابل بر گشت به ایزولوسیل –tRNA متصل و عمل آنزیم ایزولوسین سنتاز را متوقف و در نتیجه ازساخته شدن زنجیره پلی پپتد جلوگیری می‌کند	Efflux	موپیروسین

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

۷. مکانیسم‌های موادّ ضدّ میکروبی در استافیلوکک اورئوس

مقاومت آنتی‌بیوتیکی

انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، هدف‌ها، مکانیسم‌ها و عوامل کدکننده مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول ۲ آمده است. در استافیلوکک اورئوس، دو نوع مکانیسم مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وجود دارد: ۱- غیرفعال شدن دارو از طریق هیدرولیزشدن حلقه بتالاکتام، ۲- تحمّل‌پذیری باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از طریق عدم توانایی فعالیّت آنزیم‌های اتولیتیک(۲۶). در استافیلوکک اورئوس، مقاومت به تتراسیکلین بوسیله پلاسمید وکروموزوم و اغلب ترانسپوزوم کدمی‌شود(۵۰-۴۸).

در استافیلوکک اورئوس، مقاومت به کلرآمفنیکل، اغلب پلاسمیدی یا ترانسپوزومی بوده که غالباً در نتیجه استیله شدن کلرآمفنیکل به وسیله آنزیم کلرآمفنیکل استیل‌رانس فراز (CATs) می‌باشد. مقاومت بواسطه پلاسمیدی، ممکن است بواسطه گروه‌های کوچکی از پلاسمید به اندازه ۵/۱-۲/۹ کیلو باز باشد. مقاومت به کلرآمفنیکل نیز می‌تواند مربوط به دتوکسیفیکاسیون کلرآمفنیکل باشدکه در اثر توکسیفیکاسیون، آنتی‌بیو تیک بوسیله آ نزیم استیل کوآنزیم A استیله می‌شود. در استافیلوکک اورئوس، حداقل پنج نوع آنزیم کلرآمفنیکل استیل ترانسفراز(A-E) گزارش شده است(۵۲و۵۱).

در استافیلوکک اورئوس، دو نوع مقاومت نسبت به فوزیدیک اسید با مکانیسمی متفاوت وجود دارد که یکی از آن‌ها، موتاسیون کروموزومی بنام fusA و دیگری پلاسمیدی بنام fusB می‌باشدکه غیر ثابت هستند. مقاومت به فوزیدیک اسید بواسطه کرموزومی، به سوش‌های حساس به آسانی انتقال نمی‌یابد(۵۳و۵۱).

در استافیلوکک اورئوس سه نوع مقاومت: مقاومت کم، مقاومت متوسط و زیاد به موپیروسین وجود دارد. مقاومت کم و مقاومت متوسط بواسطه کروموزوم و مقاومت بالا بواسطه پلاسمید قابل انتقال است.

علیرغم سه دهه صرف کلینیکی وانکومایسین، مقاومت به آن نادر بوده که ممکن است مربوط به اهداف چندگانه وانکومایسین، توقف مرحله دوم سنتز دیواره سلولی، تغییرات نفوذپذیری غشاء سلولی و توقف انتخابی سنتز اسیدنوکلئوتید باشد(۵۵و۵۴). مقاومت به وانکومایسین ممکن است پلاسمیدی یا کروموزومی باشد(۳۷). در استافیلوکک اورئوس، دو نوع مقاومت به وانکومایسین وجود دارد. نخست، مقاومت با دوز زیاد، پلاسمیدی و از طریق کونژوگیشن قابل انتقال و دوم: مقاومت با دوزکم و کروموزومی و قابل انتقال وجود دارد. در شرایط بحرانی و میان مرگ و ندگی، وانکومایسین تنها داروی انتخابی علیه عفونت‌های استافیلوککی است(۵۶).

تری‌متوپریم، بعنوان بازدارنده‌های رقابتی دهیدروفولات ردوکتاز (DHFR) عمل می‌کنند. این آنزیم، دهیدرو فولات را به تتراهیدرو فولات بر می‌گرداند. در استافیلوکک اورئوس، مقاومت به تری‌متوپریم، ذاتی و بواسطه کروموزومی و همچنین به علت تغییر در DHFR بوده که بوسیله یک پلاسمید بزرگ کد می‌شود(۵۷و۲۸و۲۶ و۵۷). مقاومت بواسطه پلاسمیدی، تنها مربوط به وجود DHFR (تایپ SI) است که جذب تری‌متوپریم را بطور قابل ملاحظه ایی کاهش می‌دهد. عامل مقاومت کروموزومی، بنام dfr B مقاومت با دوز کم به تری‌متوپریم و عامل مقاومت پلاسمیدی بنام dfr A که مقاومت به تری‌متوپریم را کد می‌کند و ممکن است مربوط به وجود آنزیم جدید سنتز کننده دهیدرو پتروآت (DPHS) باشد.

مقاومت به یون‌های فلزات سنگین، آنتی‌سپتیک‌ها و دزانفکتانت‌ها

با وجود این که اکثر این ترکیبات مصرف درمانی ندارند؛ ولی مقاومت میکروارگانیسم‌ها به آنها گزارش شده است. مقاومت به یون‌های املاح جیوه (Hg^{2+}) در استافیلوکک‌ها با منشاء پلاسمیدی ممکن است در نتیجه مصرف زیاد ترکیبات املاح جیوه از قبیل فنیل مرکوریک و تیومرسال بعنوان موادّ ضدعفونی در بیمارستان باشد. مقاومت به ترکیبات غیرآلی جیوه، مربوط به وجود آنزیم ردوکتاز است که این آنزیم، یون‌های Hg^{2+} را به Hg^0 فوق‌العاده فرار، احیاء می‌کند. در ایزوله‌های بالینی استافیلوکک اورئوس، مقا ومت به جیوه بوسیله پلاسمید بتالاکتاماز است که بوسیله تعدادی از ترانسپوزون‌ها مانند Tn21 وTn50، مقاومت به املاح جیوه را نیزکد می‌کنند(۶۲-۵۸و۵۲و۴۴و۳۹).

سه نوع عامل مقاومت به کادمیومCadB, CadA و CadC وجود دارند. CadA، مقاومت با دوز زیاد را کد می‌کند. CadB، ممکن است مربوط به نفوذپذیری یون‌های روی یا کادمیوم بوده که

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

اغلب مقاومت به کادمیوم همراه با پلاسمیدهای بزرگ پنی‌سیلیناز است. CadC، سوّمین عامل کدکننده مقاومت کادمیوم با دوز کم است(۶۲و۳۷و۲۰).

علیرغم کار برد بسیار زیاد به مدّت طولانی آنتی‌سپتیک‌ها و دزانفکتانت‌ها، اکثر گونه‌های استافیلوکک اورئوس هنوز به این موادّ حساّس هستند. سوش‌های MRSA ممکن است به بعضی آنتی‌سپتیک‌ها از قبیل: اکریفلاوین، بنز آلکونیوم کلراید و ستریماید مقاوم باشند. مکانیسم معمولی مقاومت به آنتی سپتیک ها مربوط به کاهش نفوذپذیری دیواره سلولی باکتری بوده که بعضی عوامل مقاومت روی پلاسمید قرار دارند(۵۳و۲۲).

پنج ژن مجزای کدکننده مقاومت به آنتی‌سپتیک‌ها و دزانفکتانت باسامی qac(A-E) وجود دارد. qacA، مقاومت به استیل پیریدینیوم کلراید، پروپامیدین ایزتیونات، آکریفلاوین، بنزآلکونیوم کلراید، ستریماید و دی‌آمینودی فنیل آمینودی هیدرکلراید و مقاومت متوسط به کلر هگزیدین را کد می‌کند. qacB، در ایزوله‌های استرالیایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتاماز یا فلزات سنگین بواسطه پلاسمی وجود داردکه از qacA اندکی تفاوت داشته و ممکن است قابل انتقال باشد. پلاسمیدهای کنژوگاتیو کدکننده مقاومت، qacC نامیده می‌شود. qacD وqacE هر دو در پلاسمیدهای کنژوگاتیو کدکننده مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، وجود دارند. علی‌رغم اختلافات فنوتیپیکی و ژنوتیکی بین ژن‌های مختلف qac، عقیده بر این است که مکانیسم مقاومت همهٔ آن‌ها، مربوط به سیستم efflux است.

مقاومت به اتیدیوم بروماید (EB)، مربوط به کاهش جذب یا سیستم efflux بوده که با مقاومت به تتراسیکلین، کادمیوم و آرسنات آنالوگ است. در استافیلوکک اورئوس، عوامل کدکننده مقاومت به اتیدیوم بروماید، اغلب روی پلاسمید پنی سیلیناز قرار دارد که تعدادی از ترکیبات اتصالی اسید نوکلئوید (NAB) را کد می‌کند(۴۶). عوامل کدکننده مقاومت به اتیدیوم بروماید (EB) بادوز کم، مقاومت به آکر یدین زرد، پایرونینY، استیل متیل آمونیوم بروماید و بنز آلکونیوم کلراید را نیز می‌کند(۴۵و۴۳). دو نوع پلاسمید کدکنندهٔ مقاومت به NAB وجود دارد. اولی، پلاسمیدهای کنژوگاتیو که در گونه‌هایMRSA ، مقاومت به جنتامایسین، کانامایسین، نئومایسین، EB، آکریدین زرد، QACs و پایرونینY و دومی مقاومت به جنتامایسین و ترکیبات NAB را کد می‌کند(۴۵).

۸. منشاء و تکامل عوامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکک اورئوس

مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بعنوان پرو فیلاکسی ممکن است علاوه بر داشتن نقشی مهمّ در منبع دایمی استافیلوکک‌های مقاوم دارویی، منشاء سو ش‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های جدید، نیز باشد.

استافیلوکک اپیدرمیس نیز ممکن است بعنوان منبع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکک اورئوس باشد و ظهور فوری و انتشار مداوم عفونت‌های بیمارستانی استافیلوکک اورئوس مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها را توجیه نماید. بعلاوه، مقاومت ضدّمیکروبی نیز ممکن است از استرپتومیست‌ها یا دیگر میکروارگانیسم‌های خاکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، از طریق پلاسمید ودیگر قطعات قابل انتقال، منتقل شده باشد(۶۲). همچنین دلایلی وجود دارد که عامل کدکنندهٔ مقاومت ضدّ میکروبی قبل از مصرف آنتی‌بیوتیک برای درمان، در میکروب‌های موجود در طبیعت وجود داشته است(۵۲). مقاومت آنتی‌بیوتیکی با منشاء پلاسمیدی در ایزوله‌های مهمّ کلینیکی، نسبت به مقاومت با منشاء کروموزومی شایع‌تر است، که می‌تواند در بین گونه‌های مختلف و در بین یک گونه منتقل گردد.

بعضی پیشنهاد کردند که با احتمال بسیار زیاد انتقال پلاسمید درطبیعت رخ می‌دهد(۳۶). باسیلوس لیجنی فورمیس، باسیلوس سرئوس و استرپتومایسس R1 مقاوم به پنی‌سیلین، آنزیم‌های مشابه آنزیم بتا لاکتاماز مشاهده شده است. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که آنزیم بتالاکتاماز منشاء قدیمی داشته و شاید میلیون‌ها سال عمر داشته باشد. نظر دیگر اینکه، آنزیم بتالاکتاماز در باسیلوس لیجنی فورمیس و استافیلوکک اورئوس از اجداد یک ژن منفرد ظا هر شده و مشابه آنزیم بتالاکتاماز باسیلوس سرئوس است(۶۲). پلاسمیدهای کدکننده مقاومت به آمینوگلیکوزیدها نیز از استافیلوکک اپیدرمیس به استافیلوکک اورئوس قابل انتقال است. این نتیجه نشان می‌دهد، که عوامل ژنتیکی، در استافیلوکک‌های کوآگولاز منفی به استافیلوکک اورئوس قابل انتقال است. به عبارت دیگر، چنین پلاسمیدهای استافیلوککی که مقاومت به نئومایسین را کد می‌کند،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

مشابه پلاسمیدهایی است که در میکروارگانیسم‌های موجود در خاک، وجود دارد. بطور واضح و روشن باید گفت که استافیلوکک‌های بیمارستانی چند مقاومتی جدید در حقیقت همان استافیلوکک‌های قدیمی بوده که باکتری علاوه بر موتاسیون، مقاومت دارویی کروموزومی اضافی را بروش انتقال ژن‌ها، کسب،کرده‌اند(۳۶).

نتیجه‌گیری

مصرف زیاد و فراوان عوامل ضّد میکروبی (آنتی بیوتیک‌ها و بیو سایدها) در محیط بیمارستانی منجر به ظهور مقا ومت باکتری به این مواد می‌شود. مصرف انتخابی با دوز بالا ،نقش مسلّط در ظهور و کسب مقاومت داشته و دارد. این عوامل مقاومت، می‌توانند به وسیله مکانیسم‌های انتقال ژنتیک بین جمعیت‌های متعدد باکتری (مانند باسیلوس‌ها و استافیلوکک‌ها) منتقل گردند، بنابراین، مقاومت‌های چندگانه در یک گونه رخ داده و سپس به دیگر گونه‌ها منتقل می‌گردد.

از این رو، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق انتقال ژن و سازگاری و همچنین از منابع مختلف مانند خاک، گیاهان، حیوانات و انسان نیز می‌باشد. منشاء بعضی عوامل مقاومت، به قبل از کشف و کار برد بالینی دارو ها بر می‌گردد. این مکانیسم های انتقال ژن و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، نقش مهمّی در زنده بودن باکتری در محیط دارند. برای اثبات اینکه مکانسیم های متعدد انتقال ژنتیکی و دیگر فاکتورها، بطور انفرادی یا با همدیگر بین استافیلوکک‌ها و دیگر باکتری‌ها، نقش مؤثری در تکامل و انتشار عوامل مقاوم به موادّ ضد میکروبی دارند، لازم است این مکانسیم‌های ژنتیکی و فاکتورها هم در آزمایشگاه(in-vitro) و هم در بدن موجود زنده (in-vivo) مورد مطالعه قرار گیرند.

****

References

1. Brock TD, Madigan MT. Biology of micro-organisms, 15 th ed. UK, Prentice Hill Inc 1988; 250-60.

2. Reynold PE, Brown DFJ. Penicillin- binding proteins of β-lactam-resistant strains of staphylococcus aureus: effect of growth condition. FEBS Letters 1985; 192: 28-32.

3. Wenzel RP, Donowitz L, Miller JR. Methicillin-resistant staphylococcus aureus in United States. Morbidity and mortality weekly. Report 1981; 30: 140-7.

4. Vanhoof R, Content J, Bossuyt EV, Dewit L, Hannecart Pokorni E. Identification of the aadB gene coding for the aminoglycoside-2"-O-nucleotidylteransferase, ANT (2"), by means of the polymerase chain reaction. J of Antimicrobial Chemotherapy 1992; 29: 365-74.

5. Issa NC. Staphylococcal toxic shock syndrome . J of Postgraduate Medicine 2001; 110(4): 55-62.

6. Naidoo J. Interspecific co-transfer of antibiotic resistance plasmids in staphylococci in-vivo. J of Hygiene, Cambridge 1984; 93: 59-66.

7. Bulger R, Sherris JC. Decreased incidence of antibiotic resistance among staphylococcus aureus. Ann of Intern Med 1968; 69: 1099-1108.

8. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. J Antimicrob Agents 2000; 16: (suppl1) 3:10.

9. Horinouch S, Weisblum B. Nucleotide sequence and functunal map of pC194, a plasmid that specifies inducible chloramphenicol resistance. J of Bacteriology 1982; 150: 815-25.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

10. Lindberg M, Sjostrom JE, Johnson T. Transformation of chromosomal and plasmid characters in staphylococcus aureus. J of Bacteriology 1972; 109: 844-7.

11. Ghobadinejad. Susceptibility and resistance of staphylococcus aureus strains to antibiotics and biocides. Chapte 2 of Thesis in English, 1994; 40-54.

12. Barrett FF, Mcgehee JRF, Finland M. Methicillin-resistant staphylococcus aureus at Boston city hospital: Bacteriological and epidemiological observation. N Eng J of Med 1968;279:441-8.

13. Pattee PA, Baldwin JN. Transduction of resistance to chlortetracycline and novobiocin in staphylococcus aureus. J of Bacteriology 1961; 82: 875-81.

14. Polak J, Novick R. Closely related plasmids from staphylococcus aureus and soil bacilli. Plasmid 1982; 7: 152-62.

15. Lacey RW, Lord VL. Transfer of gentamicin resistance between cultures of staphylococcus aureus in nutrient north, serum, and urine. J of Med Mircobiology1980;13:411-21.

16. Robinson JB, Tuovinen OH. Mechanisms of microbial resistance and detoxification of mercury and organo mercury compounds: physiological, biochemical, and genetic analysis. Micribiology Reviews 1984; 48: 95-124.

17. Simor AE. Containing methicillin-resistant S.aureus. J of Posgraduated Medicine 2001; 110(4) : 43-8.

18. Soussy CJ, Bouanchaud DH, Fouace J, Dublanchet A, Duvial J. A gentamicin-resistance plasmid in Staphylococcus aureus. Paris, Annual Microbiology 1975; 126: 91.

19. Stanisich VA, Bennett PM, Richmond MH. Characterization of a translocation unit encoding resistance to mercuric ions that occurs on a non-conjugative plasmid in pseudomonas aeroginosa. J of Bacteriology 1976; 129: 1227-33.

20. Pavillard R, Harvey K, Douglas D. Epidemic of hospital-acquired infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in major Victoria hospitals. Med J of Australia 1982; 1: 451-4.

21. Young HK, Skurray RA, Amyes SGB. Plasmid-mediated trimethoprim resistance in staphylococcus aureus: Characterisation of the first Gram-positive plasmid dihydrofolate reductase (typeSI). Biochemical of Journal 1987; 243: 309-12.

22. Gillespie MT, May JW, Skurray RA. Plasmid-encoded resistance to acriflavine and quarternary ammonium compounds in methicillin-resistant staphylococcus aureus. FEMS Microbiology Letter 1986; 34: 47-51.

23. Price EH, Brain A, Dickson JAS. An outbreak of infection with a gentamicin and methicillin-resistant staphylococcus aureus in a neonatal unit. J of Hospital Infection 1980; 1: 221-8.

24. Cafferkey MT, Hone R, Falkiner FR, Keane CT, Pomeroy H. Gentamicin and methicillin resistant staphylococcus aureus in Dublin hospitals: Clinical and laboratory studies. J of Medical Microbiology 1983; 16: 117-27.

25. Russell AD, Chopra I. Understanding antibacterial action and resistance. U.K, Ellishor Horwood Chichester 1990; 203.

26. Schmitt R. Molecular biology of transposable elements. J of Antimicrobial Chemotherapy 18 Supplement 1986; C, 25-34.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

۲۷. قبادی نژاد م ر، م.ج، راسل آد. حذف عوامل کد کننده مقاومت به آنتی بیوتیک ها در استافیلوکک اورئوس. خلاصه مقاله ارائه شده در چهارمین کنگره میکروب شناسی، دانشگاه شاهد، تهران، آبان ۱۳۸۰: ص:۳۷.

28.Archer GL, Johnston LJ. Self-transmissible plasmids in staphylococci that encode resistance to aminoglycosides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 24: 70-7.

29. Coleman DC, Pomeroy H, Estridge JK, Keane CT, Cafferkey MT, et al. Susceptibility to antibimicrobial agents and analysis of plasmids in gentamicin-and methicillin-resistant staphylococcus aureus from Dublin hospital. J of Med Microbiology 1985; 20: 157-67.

30. Cookson BD, Phillips I. Epidemic methicillin-resistant staphylococcus aureus. J of Antimicrobial Chemotherapy, Supplement 1988; 21: 57-63.

31. Duckworth GJ, Lothian JLE, Williams JD. Methicillin-resistant staphylococcus aureus : report of an outbreak in a London teaching hospital. J of Hospital Infection 1988; 11: 1-15.

32. Rahman M, Connolly SH, Noble WC, Cookson B, Phillips I. Diversity of staphylococci exhibiting high-level resistance to mupirocin. J of Med Microbiology 1990; 33: 97-100.

33. De Jonge BLM, Tomasz A. Abnormal peptidoglycan produced in a methicillin-resistant strain of staphylococcus aureus grown in the presence of methicillin : Functional role for penicillin-binding protein 2A in cell wal synthesis. J of Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993; 37: 342-6.

34. Bigelow NGLK, Robson HG, Dillon JR. Strategies for molecular characterisation of methicillin and gentamicin-resistant staphylococcus aureus in a Canadian nosocomial outbreak. J of Med Microbiology 1989; 30: 51-8.

35. Jawetz E, Melnick J, Adelbert EA. Review of medical microbiology. Lange Medical Publication, Losaltos, California 1987; 186-91.

36. Lacey RW. Antibiotic resistance in staphylococcus aureus and streptococci. British Medcine Bulletin 1984; 40: 77-83.

37. Rountree PM. History of staphylococcal infection in Australia. Medical J of Australia 1978; 2: 543-6.

38. Townsend DE, Bolton S, Ashdown N, Taheri S, Grubb WB. Comparison of phage-mediated and conjugative transfer of staphylococcal plasmids in vitro and in vivo. J of Med Microbiology 1986; 22: 107-14.

39. Sabath LD, Laverddiere M, Wheeler N, Blazevic D, Wilkinson B. A new type of penicillin resistance of staphylococcus aureus lanceti 1977;443-7.

40. El Sohl N, Allignet J, Bismuth R, Buret B, Fouace JM. Conjugative transferof staphylococcal antibiotic resistance markers in the absence of detectable plasmid DNA. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1986; 30: 1161-9.

41. Townsend DE, Ashdown N, Momoh M, Grubb WB. Distribution of plasmid borne resistance to nucleic acid binding compounds in methicillin-resistant staphylococcus aureus. J of Antimicrobial Chemotherapy 1985; 15: 417-34.

42. Townsend DE, Ashdown N, Greed LC, Grubb WB. Transposition of gentamicin resistance to staphylococcus aureus plasmids encoding resistance to cationic agents. J of Antimicrobial Chemotherapy1984; 20:169-85.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

43. Townsend DE, Grubb WB, Ashdown N. Gentamicin resistance in methicillin resistant staphylococcus aureus. J of Pathology 1983; 15: 169-74.

44. Lacey RW, Chopra I. Evidence for two mechanisms of plasmid transfer in mixed cultures of staphylococcus aureus. J of General Microbiology 1972; 73: 175-80.

45. Toney JH, et al. β-Lactam binding and inhibiiition by non-s β-lactamase using a 96-well format. Annal Biochemistry 1998; 1: 2(1):113-9.

46. Johnston LH, Dyke GH. Ethidium bromide resistance, a new marker on the staphylococcal penicillinase plasmid. J of Bacteriology 1969; 100: 1413-14.

٤٧. قبادی نژاد م ر، دی م ج، راسل آد. اثر بعضی آنتی بیوتیک ها در انتقال پلاسمید PWG^{613} بروش ترانس داکشن در استافیلوکک اورئوس. خلاصه مقاله ارائه شده در چهارمین کنگره میکروب شناسی، دانشگاه شاهد، تهران، آبان ۱۳۸۰؛ ص:۷۸.

48. Noble W, Naidoo J. Evaluation of antibiotic resistance in staphylococcus aureus: the role of the skin. British Journal of Dermatology 1978; 98: 481-89.

49. Archer GL, Couther JP, Johnston JL. Plasmid-encoded trimethoprim resistance in staphylococci. J of Antimiocrobial Agents and Chemotherapy 1986; 29: 733-40.

50. Bastos MCF, Bonaldo MC, Penido EGC. Constitutive erythromycin resistance plasmid in staphylococcus aureus. J of General Microbiology 1980; 121: 513-16.

51. Chopra GL, Howe TGB. Bacterial resistance to the tetracycline. Microbiological Reviews 1978; 47: 707-24.

52. Foster TJ. Pasmid-determined resistance to antimirobial drugs and toxic metal ions in bacteria. Microbiological Review 1983; 47: 361-409.

53. Lacey RW, Lewis EE, Rosdahl VT. Evolution of plasmids in vivo in a strain of staphylococcus aureus. J of Med Microbiology 1974; 7: 117-25.

54. Chopra J. Mechanisms of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus. J of General Microbiology1976; 96: 229-38.

55. Cookson BD. Mupirocin resistance in staphylococci. J of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 25: 497-503.

56. Udo EE, Grubb WB. A new class of conjugative plasmid in staphylococcus aureus. J of Med Microbiology 1990; 31: 207-12.

57. Cooper RG, Given DB. Vancomycin: A comprehensive review of 30 years of clinical experience. In A John Woley & Sons, Medical Group Co 1986; 517-30.

58. Houvinen P. Trimethoprim resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31: 1451-56.

59. Smith K, Novick R. Genetic studies on plasmid-linked cadmium resistance in staphylococcus aureus. J of Bacteriology 1972; 112: 761-72.

60. Kondo I, Ishikawa T, Nakahara H. Mercury and cadmium resistance mediated by the penicillinase plasmid in staphylococcus aureus. J of Bacteriology 1974; 11(7): 1-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]

61. Ritz HL, Baldwin JN. Induction of penicillinase production in staphylococci by bacteriophage. Bacterial proceedings. Lanceti 1958; 443-7.

62. Perry RD, Silver S. Cadmium and manganese transport in staphylococcus aureus: Membrane vesicles. J of Bacteriology 1982; 150: 973-6.

* آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی بابل، بخش میکروب شناسی، تلفن:٤-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.11.0]