

سیده نگار مدرس صدرائی: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
محمد جواهریان: کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت پارس آباد مغان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
پروین پارسانیا: کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان ولیعصر مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (MRSA)

مقاوم به متیسیلین به اختصار MRSA خوانده می شود و اگرچه متیسیلین دیگر تجویز نشد و با فلوکلوکساسیلین جایگزین شد، اصطلاح MRSA همچنان استفاده می شود. با این وجود انواع دیگر آنتی بیوتیک ها هنوز جهت درمان عفونت های حاصل از MRSA استفاده می شود. این داروهای جایگزین، بیشتر به گونه ی قرص در دسترس نیستند و باید به گونه ی قطره قطره وارد ورید شده و یا تزریق شوند.

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین در سال ۱۹۶۱ در انگلستان کشف شد و نخستین بار در سال ۱۹۸۱ در میان معتادان تزریقی در آمریکا گزارش شد. MRSA در رسانه ها به عنوان یک «مشکل بزرگ» نامیده می شود. تعداد عفونت های MRSA در ایالت متحده افزایش قابل توجهی دارد. گزارش سال ۲۰۰۷ در بیماری های عفونی نوظهور منتشر شده از مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) برآورد کرده است که تعداد عفونت های MRSA در سرتاسر بیمارستان ها دو برابر (از حدود ۱۲۷۰۰۰ در سال ۱۹۹۹ به ۲۷۸۰۰۰ در ۲۰۰۵) شده است، درحالی که در همان موقع مرگ سالانه از ۱۱۰۰۰ به بیش از ۱۷۰۰۰ افزایش یافت.

مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی در استافیلوکوکوس اورئوس

مقاومت زمانی رخ می دهد که ارگانیزم دارای ژن *mecA*، تولید پروتئین اتصال به پنی سیلین تغییر یافته، (PBP2a PBP2) نیز شناخته می شود) و هر دو اکسازسیلین MIC 2mg/l متیسیلین MIC 4mg/l کند. بیماران عفونی و دارای کلون باکتری، مخزن MSRA هم در بیمارستان و هم در جامعه هستند. بیشتر، انتقال از راه تماس با کارکنان بهداشتی صورت می گیرد. تشخیص آزمایشگاهی و آزمون حساسیت سریع و مؤثر در درمان، کنترل و

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین (MRSA)، مایه ی چندین عفونت مقاوم به درمان در انسان است. این باکتری، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به چند درمان، و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به اکسازسیلین (ORSA) نیز نامیده می شود. MRSA سویه ای از استافیلوکوکوس اورئوس است که با روند انتخاب طبیعی به آنتی بیوتیک های ضدباکتریایی از جمله (پنی سیلین ها متیسیلین، دیکلواکسازسیلین، نافاسیلین و غیره) و سفالوسپورین ها مقاوم شده است. سویه هایی که به این آنتی بیوتیک ها مقاوم نیستند، به عنوان استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متیسیلین یا MSSA، دسته بندی می شود. البته این مقاومت باعث نمی شود که ارگانیزم به طور ذاتی بیماری زاتر از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس فاقد مقاومت به آنتی بیوتیک باشد، بلکه درمان عفونت های ناشی از MRSA با آنتی بیوتیک های استاندارد را بسیار دشوار ساخته است، از این رو این باکتری ها بسیار خطرناک هستند. MRSA به طور ویژه ای در بیمارستان ها، زندان ها و خانه های سالمندان در سراسر آفرین است و بیماران با زخم های باز، تحت اعمال تهاجمی و دارای سیستم ایمنی ضعیف نسبت به سایر مردم در معرض خطر بیشتری قرار دارند.

در سال ۱۹۴۰ درمان عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس با معرفی آنتی بیوتیک پنی سیلین، دچار دگرگونی شد. با این حال بسیاری از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس اکنون مقاوم به پنی سیلین هستند، زیرا استافیلوکوکوس اورئوس می تواند ماده ای بنام β -لاکتاماز تولید کند که پنی سیلین را تباہ کرده و اثرات ضدباکتریایی آن را از بین می برد. در اوایل ۱۹۶۰، نوع تازه ای از آنتی بیوتیک پنی سیلین بنام متیسیلین ساخته شد. متیسیلین توسط β -لاکتاماز تخریب نمی شود و می توان از آن برای درمان عفونت های برآمده از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس تولیدکننده β -لاکتاماز استفاده کرد. سپس متیسیلین با آنتی بیوتیک های تازه تر و بهتر کلاس پنی سیلین (مانند فلوکلوکساسیلین) جایگزین شد، که آن ها نیز توسط β -لاکتاماز تحت تأثیر قرار نمی گیرند. متأسفانه اندکی پس از معرفی متیسیلین، سویه خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس ظاهر شد که مقاوم به متیسیلین و (همچنین مقاوم به داروهای جدیدتر مثل فلوکلوکساسیلین) بودند. این استافیلوکوکوس اورئوس

پیشگیری از عفونت‌های MRSA بسیار مهم است.

ژنتیک

مقاومت به ضد میکروب‌ها دارای زمینه ژنتیکی است. مقاومت، با کسب عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی دارنده ژن‌های مقاومت، ایجاد می‌شود. نمونه‌هایی از این عناصر ژنتیکی شامل پلاسمیدها، عناصر ژنتیکی با قابلیت جابجایی و جزایر ژنومی است، که از راه انتقال افقی ژن بین باکتری‌ها منتقل می‌شوند.

ویژگی MRSA توانایی رشد آن در حضور آنتی‌بیوتیک‌های شبه‌پنی‌سیلین است، که به‌طور طبیعی با مهار سنتز مواد دیواره سلولی از رشد باکتریایی جلوگیری می‌کنند. این توانایی به علت وجود ژن مقاومت *mecA* است که عمل آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام را متوقف می‌کند. این آنتی‌بیوتیک‌ها آنزیم‌هایی (ترانس‌پپتیدازها) را غیرفعال می‌کنند که جهت سنتز دیواره سلولی حیاتی هستند.

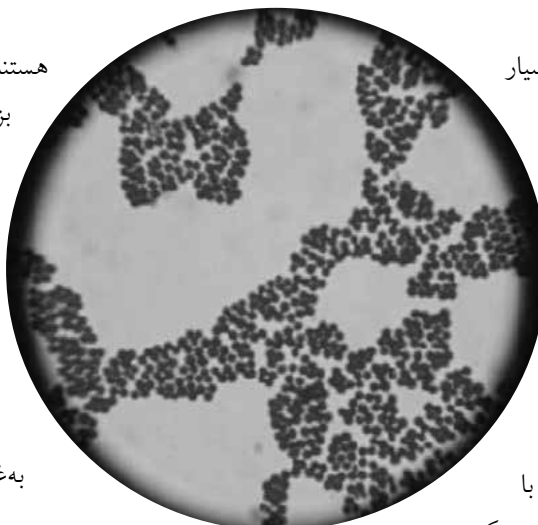
SCCmec

کاست کروموزومی *mec* استافیلوکوکوس (*SCCmec*)، جزیره ژنومی با منشأ ناشناخته حاوی ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک *mecA* است. *SCCmec* علاوه بر *mecA* دارای ژن سیتولیزین *MRSA psm-mec* است که می‌تواند بیماری‌زایی سویه‌های *MRSA ccrA* از بیمارستان را سرکوب کند. *SCCmec* حاوی *ccrB* و *ccrB* نیز هست، هر دو ژن رگامینازی را کد می‌کنند که باعث ورود و خروج اختصاصی به جایگاه عنصر *SCCmec* در کروموزوم استافیلوکوکوس اورئوس می‌شوند.

شش نوع *SCCmec* منحصربه‌فرد با اندازه ۶۷-۲۱ kb شناخته شده است. آن‌ها از انواع I-VI به شمار می‌روند و از راه نوع در کمپلکس‌های ژنی *mec* و *ccr* از هم تشخیص داده می‌شوند. بسته به اندازه عنصر *SCCmec* و محدودیت انتقال افقی ژن، تعداد محدودی کلون مسئول گسترش عفونت‌های MRSA هستند.

ژنوتیپ‌های مختلف *SCCmec*، مشخصات میکروبیولوژیکی متفاوت مثل میزان مقاومت ضد میکروبی مختلف اعطا می‌کنند. ژنوتیپ‌های مختلف با انواع مختلف عفونت‌ها نیز مرتبط

هستند. انواع I تا III از *SCCmec* عناصر بزرگی هستند که به‌طور معمول دارای ژن‌های اضافی مقاومت هستند و به‌طور مشخص از سویه‌های HA-MRSA متمایز می‌شوند. در مقابل، CA-MRSA با انواع IV و V همراه است که آن‌ها کوچک‌تر بوده و فاقد ژن‌های مقاومت به غیر از *mecA* هستند.



mecA

mecA مسئول مقاومت به متی‌سیلین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام است. پس از کسب *mecA*، ژن باید در کروموزوم استافیلوکوکوس اورئوس ادغام شده و جای‌گیری شود. *mecA* پروتئین ۲a اتصال به پنی‌سیلین (*PBP2a*) را کد می‌کند که از دیگر پروتئین‌های اتصال به پنی‌سیلین متفاوت است به طوری که جایگاه فعال آن به متی‌سیلین یا دیگر آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام متصل نمی‌شود، بدین ترتیب *PBP2a* می‌تواند واکنش ترانس‌پپتیداسیون مورد نیاز جهت ایجاد پل عرضی پپتیدوگلیکان را ادامه دهد و امکان سنتز دیواره سلولی را در حضور آنتی‌بیوتیک فراهم می‌کند. مانند پیامد ناتوانی واکنش *PBP2a* باریشه‌های β -لاکتام، بدست آوردن *mecA* مقاومت به تمام آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام علاوه بر متی‌سیلین را اعطا می‌کند.

mecA تحت کنترل دو ژن تنظیمی *mecI* و *mecR1* است. *mecI* معمولاً به پروموتور ژن *mecA* اتصال یافته و فعالیت سرکوبگری دارد. در حضور آنتی‌بیوتیک β -لاکتام، *mecR*، آبخار انتقال پیام را شروع می‌کند که منجر به فعال شدن رونویسی *mecA* می‌شود. این شروع رونویسی با برش *mecI* به واسطه *mecR1* به دست می‌آید که سرکوب *mecI* را مهار می‌کند. کنترل بیشتر *mecA* توسط دو کمک سرکوبگر (کورپرسور) بنام‌های *BlaI* و *BlaR1* حاصل می‌شود. *BlaI* و *BlaR1* به ترتیب همولوگ *mecI* و *mecR* هستند و به‌طور طبیعی عملکرد تنظیمی روی *blaZ* دارند. *BlaZ* مسئول مقاومت به پنی‌سیلین است. توالی DNA اتصال به *MecI* و *BlaI* یکسان است، بنابراین *BlaI* نیز می‌تواند جهت مهار رونویسی *mecA* به اپراتور *mecA* متصل شود.

راه های انتشار باکتری

با افزایش شیوع این پاتوژن، پیشگیری از انتقال افقی MSRA به طور فزاینده‌ای مهم است. انتقال دهانی MSRA می تواند نقش مخزن برای کلونیزاسیون تازه در جاهای دیگر بدن یا در انتقال عفونت به دیگر بیماران یا کارکنان خدمات بهداشتی عمل کند. دست کم دو مورد انتقال عفونت از دندان پزشکی عمومی به بیماران گزارش شده است. شاید پزشک هم در هنگام معاینه بیمار در بیمارستان کلونیزه شده است. خانه سالمندان منبع مهم دیگر کلونیزاسیون و عفونت است. دو نمونه از پاروتیدیت حاد در بیماران مسن گزارش شده که توسط MSRA ایجاد شده‌اند.

تلاش برای ریشه کن کردن انتقال MSRA از بیماران یا کارکنان پزشکی کلونیزه شده با این ارگانیزم همواره انجام می‌شود، با این حال تجربه بالینی نشان داده که انتقال دهانی - حلقی را به سختی می‌توان ریشه کن کرد، بنابراین در هنگام ریشه‌کنی مناسب و بالینی کلونیزاسیون با MSRA، حفره دهانی اهمیت زیادی دارد. موپیروسین به تنهایی در پاک‌سازی کلونیزاسیون

دهانی - حلقی تأثیر اندکی دارد. ریشه‌کنی موفق انتقال حلقی MSRA در کارکنان خدمات بهداشتی علاوه بر موپیروسین موضعی با استفاده از ریفامایسین و اسید فوسیدیک حاصل شده است، با وجود این ریشه‌کنی انتقال حلقی MSRA با استفاده از کلروهکزیدین (۰/۲٪) موضعی به اضافه اقدامات کنترلی طبیعی ایزولاسیون بیمار، موپیروسین بینی و شستشوی بدن با کلروهکزیدین حاصل شده است. در داخل حفره دهانی ممکن است MSRA ترجیحاً در سطوح دندان‌ها کلونیزه می‌شود.

کارکنان و ساکنان کلونیزه شده، منابع انتشار ارگانیزم هستند و می‌توانند به‌عنوان مخازن MSRA عمل کنند و ممکن است برای چندین ماه زیستگاه ارگانیزم باشند. کلونیزاسیون ممکن است پایدار یا دائمی باشد. توصیه شده که هر بیمارستان یا مؤسسه، راهبرد خودش را جهت کنترل عفونت استافیلوکوکوس اورئوس برنامه‌ریزی کند. MSRA اکتسابی از بیمارستان یا مراکز خدمات درمانی،

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین - مرتبط با مراکز خدمات درمانی (HA-MRSA) نامیده می‌شود. در بیشتر موارد فردی که از پیش بیمار بوده یا سیستم ایمنی ضعیفی دارد با HA-MRSA عفونی می‌شود. این عفونت‌ها می‌توانند در زخم‌ها یا پوست، محل‌های سوختگی و IV یا دیگر محل‌هایی که لوله‌ها وارد می‌شوند همچنین در چشم‌ها، استخوان‌ها، قلب یا خون رخ دهند.

افراد آلوده به MRSA در گذشته، کسانی بودند که بیماری‌های مزمن داشتند اما الآن MRSA در افراد سالم نیز بسیار شایع است. این عفونت‌ها می‌تواند در میان افرادی رخ دهد که دارای زخم یا بریدگی بودند و تماس نزدیکی با دیگر افرادی مثل اعضای تیم ورزشی داشته‌اند. این نوع از MRSA را استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین - مرتبط با جامعه (CA-MRSA) می‌گویند.



عفونت‌های ناشی از MRSA

عفونت‌های جدی استافیلوکوکوس در میان افراد دارای ضعف سیستم ایمنی، بسیار شایع است. این بیماران عبارت‌اند از:

- ♦ بیمارانی که در بیمارستان به مدت طولانی خدمات درمانی دریافت می‌کنند.
- ♦ بیمارانی که تحت دیالیز کلیوی هستند (همودیالیز).
- ♦ بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی هستند یا داروهای سیستم ایمنی آن‌ها را تضعیف کرده است.
- ♦ بیمارانی که داروهای غیرمجاز دریافت می‌کنند.
- ♦ بیمارانی که سال گذشته تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند.
- ♦ عفونت‌های MRSA می‌توانند در افراد سالمی که در بیمارستان نبودند نیز رخ دهند. بسیاری از این عفونت‌های MRSA بر روی پوست یا با شیوع کم در ریه ایجاد می‌شوند. افرادی که ممکن است در معرض خطر باشند:
- ♦ ورزشکاران و دیگر افرادی که در وسایلی مثل حوله یا ریش‌تراش مشترک هستند.
- ♦ کودکان در مهدکودک
- ♦ نظامیان
- ♦ افرادی که خال‌کوبی انجام می‌دهند.

عفونت‌های MRSA در بیمارستان

برخی بیماران در برابر خطر بیشتری از لحاظ بروز عفونت هستند، از این میان:

♦ افرادی که دارای آسیب پوستی به علت زخم‌ها یا کاتتر هستند زیرا امکان ورود MRSA به بدن آن‌ها وجود دارد.

♦ افرادی که دارای گونه‌هایی از کمبود در سیستم ایمنی خود دارند، مانند داشتن شمار کم گلبول‌های سفید در خون.

افراد کلونیزه شده با MRSA می‌توانند به‌عنوان مخزن MRSA نیز عمل کرده و آن را به بیماران دیگر گسترش دهند،

برای نمونه اگر کارکنان بیمارستان از بیمار آلوده یا کلونیزه پرستاری کنند، خودشان با MRSA عفونی یا کلونیزه می‌شوند

و باکتری‌ها را به بیماران دیگری منتقل می‌کنند که بعداً با آن‌ها تماس خواهند داشت. این بیماران ممکن است به‌نوبه

خود کلونیزه و یا عفونی شوند. MRSA از طریق تجهیزات آلوده یا محیط نیز به بیماران منتقل می‌شود.

برخی سویه‌های MRSA به گونه‌ی ویژه‌ای میان بیماران و شاید بین بیمارستان‌ها پخش و پراکنده شوند. این سویه‌ها

به‌عنوان MRSA اپیدمیک (به‌اختصار EMRSA) شناخته می‌شوند. در سال ۱۹۹۰ افزایش چشمگیر عفونت‌های MRSA در

بیمارستان‌های بریتانیا به علت ظهور و گسترش دو سویه ویژه‌ای از EMRSA به نام‌های ۱۵-EMRSA و ۱۶-EMRSA گزارش شد.

پیشگیری از گسترش MRSA بین بیماران

♦ کارکنان بیمارستان باید دست‌هایشان را، پیش و پس از تماس فیزیکی با بیمار با استفاده از صابون یا محلول‌های الکلی ضدباکتریایی، به‌دقت بشویند.

♦ بیماران کلونیزه شده یا عفونی با MRSA از بیماران دیگر دور نگه داشته شوند. در این حالت می‌توان بیمار را به‌تنهایی

یا با دیگر بیمارانی که MRSA دارند، در اتاق جداگانه قرار داد. دسترسی به چنین اتاقی باید محدود به کارکنان اصلی باشد.

♦ کارکنان بیمارستان باید قبل از تماس فیزیکی با بیمار آلوده به MRSA، دستکش و لباس‌های یک‌بار مصرف بپوشند.

پیش از ترک اتاق، این دستکش و لباس‌ها را به‌طور ایمن دور انداخته و دست‌هایشان را بشویند.

♦ ملاقات‌کنندگان و مراقبین که تماس فیزیکی زیادی با بیماران داشته‌اند، نیز باید از دستکش و لباس یک‌بار مصرف استفاده کنند.

تمام ملاقات‌کنندگان باید پیش از ترک اتاق دست‌هایشان را بشویند.

♦ MRSA می‌تواند بر روی اشیاء و سطوح بی‌جان مانند: کتان، ظرف‌شویی‌ها، کف‌ها و حتی جاروهای مورد استفاده برای تمیز کردن، زنده بمانند. بدین دلیل، محل‌های نگهداری بیماران مبتلا به MRSA باید به خوبی و با استفاده از ضدعفونی‌کننده‌ها تمیز شود.

منابع:

1. Batabyal Biswajit, K.R. Kundu Gautam, Biswas Shibendu: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: A Brief Review. International Research Journal of Biological Sciences:1(7):2012.
2. Martin M.V. and Hardy P., Two cases of oral infection by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Br Dent J., 170, 63-64 (1991)
3. Rousseau P., Acute suppurative parotitis, J Am Geriat Soc., 38, 897-898 (1991)
4. Working Party Report, Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospital, J Hosp Infect, 39, 253-290 (1998)
5. Lessing M.P.A., Jordens J.Z. and Bowler I.C.J., When should healthcare workers be screened for methicillin-resistant Staphylococcus aureus? J Hosp Infect, 34, 205-210 (1996)
6. Balfour A., Higgins J., Brown M. and Gallacher G., Eradication of throat carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, J Hosp Infect, 35, 320-321 (1997)
7. Tawara Y., Honma K. and Naito Y., Methicillin resistant Staphylococcus aureus and Candida albicans on denture surfaces, Bull Tokyo Dent Coll, 37, 119-128 (1996)
8. Miyake Y., Iwai M., Sugai M., Miura K., Suginaka H. and Nagasaka N., Incidence and characterisation of Staphylococcus aureus from the tongues of children, J Dent Res., 70, 1045-1047 (1991)
9. Millar M.R., Walsh T.R. and Linton C.J., Carriage of antibiotic resistant bacteria by healthy children, J Antimicrob Chemother, 47, 605-610 (2001)
10. Suzuki J., Komatsuzawa H., Sugai M., Suzuki T., Kozai K. and Miyake Y., A long-term survey of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the oral cavity of children, Microbiol Immunol, 41, 681-686 (1997)
11. Hiramatsu K., Kuroda M. and Ito T., The emergence and evolution of MRSA Trend, Microbiology, 9, 486-493 (2001)
12. Sanford M.D., Widmer A.F. and Bale M.J., Efficient detection and long term persistence of the carriage of MRSA, Clin Infect Dis., 19, 1123-1125 (1994)
13. Frank U., Lenz W. and Damrah E., Hospital staff and nasal carriage, In: JWM van der Meer, editor, Nasal carriage of Staphylococcus (a round table discussion), Amsterdam: Excerpta Medica; 15-19 (1990)
14. Hizah K., Emekdap G. and Aktap F., Staphylococcus aureus in hospital personnel, carriage and antibiotic susceptibility, Gazi Medical Journal, 8, 23-26 (1997)
15. Salaria M. and Singh M., Methicillin resistant Staphylococcus aureus, Indian Pediatr, 38, 29-36 (2001)
16. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology; Betty A. Forbes, Daniel F. Sahm, Alice S. Weissfeld; 12th Edition; Mosby Elsevier; 172-214 & 254-264
17. Mc Donald M., The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: surgical relevance 20 years on, Aust N Z J Surg, 67, 682-685 (1997)
18. Florman S. and Nicholas R.L., Current approaches for the prevention of surgical site infections, Am J Infect Dis, 3(1), 51-61 (2007)
19. Jensen S.O. and Lyon B.R., Genetics of antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus, Future Microbiol, 4(5), 565-582 (2009)
20. Lowy F.D., Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus, J. Clin. Invest., 111(9), 1265-1273 (2003)
21. Pantosti A., Sanchini A. and Monaco M., Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus, Future Microbiol, 2(3), 323-334 (2007)
22. Kaito C., Saito Y. and Nagano G., Transcription and translation products of the cytolsin gene psm-mec on the mobile genetic element SCCmec regulate Staphylococcus aureus virulence, PLoS Pathog., 7(2), e1001267 (2011)
23. Kuo S.C., Chiang M.C. and Lee W.S., Comparison of microbiological and clinical characteristics based on SCCmec typing in patients with community-onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia, Int. J. Antimicrob. Agents, 39(1), 22-26 (2012)
24. Berger-Bächli B., Genetic basis of methicillin resistance in Staphylococcus aureus, Cell. Mol. Life Sci., 56(9-10), 764-770 (1999)
25. Francois P. and Schrenzel J., Rapid Diagnosis and Typing of Staphylococcus aureus, Staphylococcus: Molecular Genetics, Caister Academic Press (2008).