

دانشگاه تهران " ۲۳۲۲ "

دانشکده بهداشت

پایان نامه :

برای دریافت درجه فوق لیسانس علوم بهداشتی (M.S.P.H.)

در رشته پاتوبیولوژی

موضوع :

شیوع مقاومت دارویی قابل انتقال در باکتریهای
گرم منفی لاکتوز مثبت جدا شده از فاضلاب قبل

و بعد از تصفیه

نماینده :

سرکار خانم دکتر کناریک بدلیان دانشیار محترم

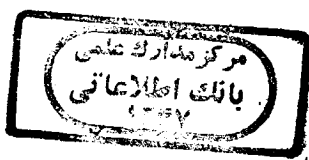
دانشکده بهداشت

نگارنده :

علی جلالی

سال تحصیلی :

۲۶ - ۲۵۳۵



۲۳۲۲

تقدیم به :

روان پاک پدرم که یادش همیشه برایم گرمی است.

۲۳۲۲

تقدیم به

همسر مهربانم که در تمام لحظات زندگی یار

و مددکارم بوده است .

تقديم به

استاد دانشمند سرکار عليه خانم دكتور كناريك بدليان

بزرگترين مشوق و راهنماي من در تحصيل دانش ميكروبيولوژي كه

عليرغم اشتغالات فراوان و مطالعات مفصل خود زحمت هدايت

اين رساله را تقبل فرمودند .

تقديم به :

هيئت محترم قضات .

با تشکر فراوان از همکاریهای ذیقیمت سرکار خانم مارینا ترسوکیسین

(فهرست مندرجات)

صفحه	عنوان
۱ - ۴	۱- مقدمه
۴ - ۹	۲- فاکتور مقاومت و ژنتیک فاکتور مقاومت
۹ - ۱۸	۳- اپیدمیولوژی فاکتورهای مقاومت
۱۸ - ۲۰	۴- هدف
۲۰ - ۳۰	۵- مواد و طرز کار
۳۱ - ۳۵	۶- نتایج
۳۶ - ۴۰	۷- بحث
۴۱ - ۴۲	۸- خلاصه فارسی
۴۳ - ۴۴	۹- خلاصه انگلیسی
۴۴ - ۴۸	۱۰- رفرنس
-	۱۱- جداول

مقدمه :

بهدایش مقاومت‌های دارویی باکتریها :

دارودرمانی و همچنین پیشگیری دارویی محدود در عفونت‌های باکتریایی و بیماریهای عفونی انسان - حیوانات و همچنین بطورافزاینده ای در مورد گیاهان ، الزاما از جهت بهداشت و اقتصاد ضروری میباشد . ضمنا استفاده از داروها بمقیاس وسیع همراه بامواد غذایی برای پرورش چهار پامان اهلی حائز اهمیت است . (۱)

پس از کشف و توسعه آنتی بیوتیک ها ملاحظه گردید که اغلب باکتریها نسبت بآنها حساس هستند ولی بتدریج از اثرات آنتی بیوتیک ها بر روی باکتریها کاسته شد و روز بروز بر تعداد باکتریهای مقاوم افزوده گردید . کاهش اثرات سولفامید ها در درمان با سیسل دیسانتری پس از جنگ جهانی دوم در ژاپن باعث شد که علاوه بر استرین های شیکلاشی که بداروهای سولفامید مقاومت داشتند استرین های مقاوم به استرپتوماپسین - کلرآمفنیکل و تتراسیکلین نیز جدا شود .

در حقیقت ۱۰٪ از شیگلا هائی که در سال ۱۹۵۹ در ژاپن جدا شده
بود به داروهای استرپتومايسين ، کلرامفنیکل ، تتراسیکلین و سولفانامید
مقاوم بودند و معمولاً "سوش های مقاوم چند دارو بهیستراز سوش هائی بود
که به يك ياد و دارو مقاوم بودند .

همچنین ملاحظه گردید که در بعضی موارد تجویز یکی از داروهای فوق

مثلاً "تتراسیکلین به بیمارانی که از آنها شیگلای حساس جدا شده بود سبب میگردید
که از بیمار شیگلای دفع شود که نه تنها نسبت بآن دارو بلکه نسبت به چند
دارو نیز مقاوم باشند (۲)

و همکارانش حدس زدند که افزایش
Uchiai (۱۹۵۹) Akiba

شیگلا های مقاوم چند دارو ناشی از انتقال مقاومت اشیریشیاکلی های
موجود در روده انسان است که این مقاومت به شیگلاهای حساس منتقل شد فاست .
سپس آنها کوشش نمودند که مقاومت را به سوشهای حساس منتقل
نمایند و در این کار از طریق آزمایشات *Invitro* موفق گردیدند .
و بالاخره نشان دادند که مکانیسم انتقال مقاومت دارویی قابل انتقال از يك سوش

مقاوم بیک سوش حساس بدلیل تماس یک سلول باکتری با سلول دیگر ، Conjugation

میباشد (۳)

این کشف بوسیله دانشمندان ژاپنی بعداً منجر بمطالعه بر روی ژنتیک

مقاومت دارویی گردید و متوجه شدند که مقاومت دارویی بوسیله یک اپیزم

Episom قابل حمل و انتقال میباشد . (۵۴)

ژاکوب و والمن - Jacob , Wollman اپی زوم را اینطور تعریف مینمایند .

اپیزم عبارتست از عنصری که به ترکیبات اصلی سلول باکتری بستگی ندارد زیرا

سلول باکتری بدون آن نیز بحیات طبیعی خود ادامه میدهد و چنانچه در داخل

سلول باکتری موجود باشد بد و صورت دیده میشود :

الف : حالت متصل به کروموزوم ، Integrate

ب : حالت یا شکل آزاد در سیتوپلاسم Autosome

اپیزم در حالت اتونوم بدون آنکه بستگی بخود باکتری داشته باشد از پاد

حاصل مینماید و ممکن است بتناوب بین حالت اتصال بکروموزوم و اتونوم

قرارگیرد . معمولاً عامل مقاومت دارویی قابل انتقال در حالت اتونوم مشاهده ^{میشود} (۶)

عواملی که خصوصیات اپی زوم را دار هستند عبارتند از :

۱ - باکتريوفاژ تصيريت *Temperate phages*

۲ - فاکتور جنسی *E.coli(F.Factor)* در باکتریهای نر

۳ - عوامل کلی سینوزتيك

۴ - پلاسمید های مقاومت داروئی (۷)

فاکتور مقاومت (R-factor) و ژنتيك فاکتور مقاومت :

بررسی فاکتور مقاومت و قابلیت انتقال مقاومت اولین بار در ژاپن توسط

Ochiai و Akiba و همکارانش در سال ۱۹۵۹ انجام گردید .

عامل مقاومت داروئی قابل انتقال بنام فاکتور R نامیده میشود و عنصری

از جنس DNA است که معمولاً "مستقل از کروموزوم باکتری میزبان منتقل میشود ،

بازکر این مطلب که انتقال بستگی به الحاق جنسی ندارد و مقاومت داروئی

قابل انتقال درست مثل يك واحد مستقل منتقل میشود . (۸)

فاکتور R از دو قسمت تشکیل یافته است :

یکی RTF یا Resistant Transfer Factor .

که بنام عامل انتقال مقاومت نامیده میشود و دیگری :

R-determinant که تعیین کننده مقاومت (ژنهای مسئول بوجود

آمدن مقاومت دارویی) نامیده میشود و وجود این دو عامل توأماً سبب

انتقال مقاومت دارویی میگردد و وجود آنها در اصل بوسیله Watanabe

عنوان شده است . (۲)

بیشتر ارگانیزم های گرم منفی میتوانند واجد فاکتور π باشند و آنها بیشتر

شامل باکتریهای رود های مثل سالمونلا - شیگلا - اشریشیاکلی - کلبسیلا

سراسیا - پروتئوس - ویبریون کلرا - پseudomonas و استرین های مختلف

پاستورلا هستند .

Harada و همکارانش و همچنین Nakamura , Nakaya

در سال ۱۹۶۰ متوجه شدند که مقاومت دارویی چندگانه بسیاری باکتریهای

خانواده آنتروباکتریاسه بوسیله مخلوط کردن کشت این باکتریها قابل

انتقال است .

Watanabe و Fukasawa مطالعات ژنتیکی در مورد فاکتور π

را اینطور بیان داشته اند . (۹)

۱ - مقاومت در محیط های کشت معمولی فقط بوسیله تماس يك سلول باکتری

با سلول باکتری دیگر منتقل میشود .

۲ - انتقال مقاومت میتواند همچنین بوسیله ، Transduction در سالمونلا

تیفی موریوم استرین IT-2 با فاج P-22 و نیز در E.coli k₁₂

با فاج Pl kc انجام گیرد (۱۰)

۳ - اکثر مقاومت های حاصل بوسیله ، Transduction در سالمونلاتیفی

موریوم استرین IT-2 که با فاج P-22 تولید میشود قادر نیست که مقاومت

مزبور را بوسیله Conjugation بیک باکتری حساس منتقل نمایند . و حال

آنکه مقاومت های حاصل بوسیله Transduction در E.coli k₁₂

که با فاج Pl kc تولید میشود قادر است مقاومت مزبور را بوسیله Conjugation

بیک باکتری حساس منتقل نماید ذکر این مطلب لازم است که سلول باکتری های

E.coli k₁₂ و سالمونلاتیفی موریوم IT-2 هنگامیکه مقاومت را بوسیله

Conjugation بدست میآورند قادرند مجدداً این مقاومت را بیک سوش

حساس منتقل نمایند .

۴ - انتقال فاکتورهای مقاومت بوسیله Conjugation حداقل به پانزده

دقیقه وقت نیازمند است .

۵ - در عمل انتقال پذیری مقاومت دارویی بوسیله Conjugation فاکتورهای

مقاومت باید یکدیگر منتقل میشوند و حال آنکه در انتقال مقاومت بوسیله transduction

فاکتورهای مقاومت ممکن است بطور مجزا منتقل شوند .

۶ - همفاکتورهای مقاومت دارویی میتوانند با معالجه بوسیله رنگهای آکریدین

(Acridine dyes) حتی بوسیله میزان اندک این رنگها از بین بروند (۱۱)

۷ - کثرت انتقال پذیری فاکتورهای مقاومت دارویی بوسیله Conjugation

ممکن است از یک باکتری حساس به باکتری حساس دیگر فرق داشته باشد .

۸ - چنانچه سلولهای باکتری واجد فاکتورهای مقاومت قبل از عمل انتقال پذیری

مقاومت بوسیله Conjugation در معرض اشعه اولتراویوله قرارگیرد ، کثرت

انتقال همه فاکتورهای مقاومت بیک اندازه افزایش مییابد .

۹ - چنانچه سلولهای باکتری واجد فاکتورهای مقاومت قبل از معالجه بوسیله

رنگهای آکریدین در معرض اشعه اولتراویوله قرارگیرد ، تأثیر این رنگها

در از بین بردن فاکتورهای مقاومت افزایش خواهد یافت .

از یافته های فوق چنین برمیآید که فاکتورهای مسئول انتقال پذیری مقاومت دارویی که بحث آن با جمال گذشت عناصری سیتوپلاسمیک هستند از طرف دیگر تجارب Fukasaw , watanabe در مورد Transduction با سالمونلا تیمی موربوم روشن گر آنست که فاکتورهای مقاومت میتوانند به کروموزوم باکتری میزبان به پیوندند .

Fukasaw , watanabe در سال ۱۹۶۰ اصطلاح RTF را
Resistant Transfer Factor را برای فاکتورهای مقاومت قابل انتقال

پیشنهاد مینمایند (۱)

همچنین قبل از آنکه ساختمان ژنتیکی اپیزوم و Epison فاکتورهای

مقاومت روشن شود Iseki اصطلاح R-Factor را برای فاکتورهای

مقاومت بکار برد . ضمناً Murata, Nakamura, Nakaya فاکتور مقاومت را

RTA یا Resistant Transfer Agent نام نهادند (۲)

امروزه کاربرد اصطلاح R-factors برای فاکتورهای مقاومت قابل انتقال