

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 بی رویه مواد ضد میکروبی (آنتی بیوتیک ها و بیوسایدها)، در محیط بیمارستانی و اجتماع، منجر به ظهور مقاومت جدید باکتری ها به مواد ضد میکروبی می شود. این عوامل کدکننده، در ظهور، تکامل و کسب مقاومت، نقش اساسی و اصلی را بازی می کنند؛ که بوسیله مکانسیم های ترانس داکشن، کنژوگیشن و ترانس فورمیشن بین جمعیت های باکتریایی (باسیلوس ها، استافیلوکک ها) و منابع مختلف مانند خاک، گیاهان، حیوانات و انسان منتقل می گردند و نقش مهم و اساسی را در زنده بودن باکتری ها دارند. عوامل مقاومت چندگانه بین باکتری های یک گونه و گونه های مختلف منتقل می گردند. مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها، اندکی بعد از مصرف بالینی آنها ظاهر می گردد و عمر بعضی عوامل مقاومت خیلی قدیمی تر از تاریخ کاربرد با لینی آنهاست. روش های متعدد انتقال ژن و دیگر فاکتورها، نقش اساسی انفرادی و یا جمعی در تکامل و انتشار عوامل مقاومت ضد میکروبی جدید بین استافیلوکک ها و دیگر باکتری ها دارند؛ که منشأ آنها می تواند خاک، گیاهان، حیوانات و انسان باشد. امید است که تحقیقات در میکروب شناسی بالینی منجر به کاهش ریسک انتشار عوامل مقاومت و باکتری های مقاوم چند دارویی در محیط های بیمارستانی و اجتماع در آینده گردد.

واژه های کلیدی: استافیلوکک ها، چند مقاومتی، انتقال ژن.

مقدمه

استافیلوکک اورئوس مقاوم به مواد ضد میکروبی، اهمیت کلینیکی دارد و در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، مشکل آفرین است. اولین گزارش انتقال ژن به روش ترانسفورمیشن بین پنوموکوک در سال ۱۹۲۸، ثابت کرد که عوامل کدکننده مقاومت دارویی، پلاسمید، کروموزوم، ترانسپوزوم و قابل انتقال می باشند (۴-۱). اولین گزارش انتقال ژن در استافیلوکک اورئوس به روش ترانس داکشن، ترانسفورمیشن و کنژوگیشن به ترتیب گزارش شده است (۵-۶). پلاسمید به دو صورت کنژوگاتیو و غیر کنژوگاتیو قابل انتقال وجود دارند. این یافته ها، ما را در نحوه انتشار سریع و آسان عوامل مقاومت مواد ضد میکروبی بین استافیلوکک ها کمک می نماید. در این مقاله، مکانسیم و اساس ژنتیکی مقاومت آنتی بیوتیک ها بحث

شده است.

۱. استافیلوکک اورئوس چند مقاومتی

مقاومت میکروب ها به آنتی بیوتیک ها و مواد ضد میکروبی، اندکی پس از کشف آنها گزارش گردید (جدول ۱). در سال ۱۹۵۹، بیش از ۶۰٪ استافیلوکک اورئوس، به پنی سیلین و بیش از ۴۵٪ به متی سیلین، استرپتو مایسین، تتراسیکلین، جنتامایسین و موپیروسین، بعد از کار برد بالینی این دارو ها گزارش شده است (۷). بعضی محققین گزارش نمودند، که شیوع باکتری های مقاوم به داروهای بتا لاکتام در کشورهای توسعه یافته کاهش، ولی در کشورهای در حال توسعه تا ۸۰٪ افزایش یافت. استافیلوکک اورئوس مقاوم چند دارویی، به بیش از ۱۱ عوامل ضد میکروبی و همچنین به آکریفلاوین، املاح

جدول ۱. خصوصیات استافیلوکوک اورئوس MRSA و GMRSA

انواع استافیلوکوک اورئوس / نوع مقاومت	MRSA	GMRSA	GRSA
مقاومت به آنتی بیوتیک ها	اغلب دارای مقاومت اضافی به Cm, Tc, Pc, Nm, Gm, Em و Tp می باشد. مقاومت به متی سیلین در ° ۲۵ نسبت به ° ۳۰ بیشتر است. آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می کند.	دارای مقاومت اضافی به Ap, AG, Cefa, ceft Em Pc, SH, Tc Tp باکتری در ۲۵ درجه بیشتر از حرارت ۳۰ یا ۳۰ درجه مقاوم است.	دارای مقاومت اضافی به آنتی بیوتیک های Ak, Em, Km, Lin, Net, Pc, Tc می باشد. مقاومت بر اثر ایجاد بتا لاکتاماز است. در ۲۵ درجه بیشتر از حرارت ۳۷ درجه تا ۳۰ مقاوم است.
مقاوم به بیوسایدها	مقاومت اضافی به NAB, Cl ₂ Hg دارد	به EB, HgCl ₂ و PMA مقاومت اضافی دارد	باکتری به EB, یون های فلزات سنگین و ترکیبات آمونیومی چهار ظرفیتی (QAC) مقاوم است.
آنزیم ها	PBP2 مسؤول مقاومت بوده که فقط در محیط های حاوی ۵% CINA در ° ۳۷ تشخیص داده می شود.	نا معلوم	بیش از یک آنزیم اصلاح شده عامل مقاومت به جنتامایسن تولید می کند
تولید پنی سیلیناز	آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می کند.	آنزیم بتا لاکتاماز ایجاد می کند	آنزیم بتا لاکتاماز تولید می کند
مقاومت با منشاء پلاسمید	سه نوع پلاسمید بزرگ، کوچک و کریتیک (مخفی) دارد. مقاومت به متی سیلین با حضور پلاسمید کد کننده مقاومت به QACs افزایش می یابد	دارای پلاسمید های کریتیک (مخفی) غیر کونزوگاتیو است.	پنج رده پلاسمید (۳۰/۴ - ۲۲ کیلو باز) مسؤول آن هستند. جنتامایسن بوسیله کونزوگیشن با تحریک دیگر پلاسمید منتقل می شود (پلاسمید غیر کونزوگاتیو). وقتی که پروپیامیدین بکار رود، انتقال ۲۰-۱۰ برابر افزایش می یابد
از دست دادن پلاسمید	مقاومت به متی سیلین را به همراه مقاومت به Tp و pc, Cad, Em, Gm Nm از دست می دهد	پلاسمید ۳۰/۴ کیلو باز را در ° ۴۲ یا در حضور EB از دست می دهد	اغلب مقاومت را به همراه کادمیوم (Cad) از دست می دهد
انتقال عوامل مقاومت	اکثر عوامل مقاومت به متی سیلین، قابل انتقال است	نامعلوم	عوامل مقاومت به متی سیلین و جنتامایسن قابل انتقال هستند

اختصارات: AG: آمینو گلیکوزاید Ak: آمیکاسین Ap: آمپی سیلین Cad: کادمیوم Ceft: سفتی زوکسیم Cefa: سفادروگزیل Cm: کلرآمفنیکل Cl: کلیندامایسن EB: اتیدیوم بروماید Em: اریتروماایسن Gm: جنتامایسن HgCl₂: کلرور جیوه Km: کانامایسن Lin: لینکا مایسن Nm: نئوماایسن QACs: ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم Pc: پنی سیلین PMA: فیل مرکوریک استات SH: اسپیکنوماایسن Tc: تراسیکلین TP: تری متوپریم, MRSA: استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین GRSA: استافیلوکوک اورئوس مقاوم به جنتامایسن GMRSA: استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین - جنتامایسن

AMEs: آمینوگلیکوزیدادو- فسفوریل ترانسفراز (APH)، آمینوگلیکوزیدادو- 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 استافیلوکوک 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 تحملی (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 (۲۸ و ۲۵).

۳. استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

شیوع استافیلوکوک‌های چند مقاومتی، بعد از مصرف بالینی متی‌سیلین (۱۹۵۹) از ۹۱٪ به ۲۰٪ در سال ۱۹۶۷ کاهش و همچنین بعد از کاربرد بالینی آمینوگلیکوزیدها، شیوع استافیلوکوک‌های 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 (استافیلوکوک مقاوم اپیدمیک) نامیده شدند (۳۰ و ۲۹).

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

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

استافیلوکوک 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، استافیلوکوک اورئوس مقاوم به جنتامایسین و نیز مقاومت MRSA، به بیش از ۲۰ مواد ضد میکروبی گزارش گردید (۱۹-۱۵). در سال ۱۹۷۸، کمتر از ۲۲٪ گونه‌های استافیلوکوک اورئوس به جنتامایسین، کلرامفنیکل و متی‌سیلین مقاوم و تا سال ۱۹۷۹ به ۳۰٪ افزایش نشان داد (۱۳). بین سال‌های ۱۹۶۷-۱۹۴۰ استافیلوکوک اورئوس، مقاوم به تتراسیکلین، اریترومایسین، کلرامفنیکل، آمیکاسین، اریترومایسین، استرپتومایسین، آرسنات، کادمیوم و جیوه از استرالیا گزارش گردید (۱۹). تری متوپریم در سال ۱۹۷۶، کشف و مقاومت استافیلوکوک اورئوس به این دارو ۴ سال بعد (۱۹۸۰) گزارش و علیرغم مصرف آن به بیش از ۲۰ سال، میزان مقاومت باکتری به آن تقریباً ثابت باقی مانده است (۲۱ و ۲۰). برای نخستین بار در سال ۱۹۸۶، موپروسین (پماد ۲٪) بوسیله پزشکان برای بیماران تجویز و متعاقب مصرف بالینی آن، سوش‌های مقاوم سریعاً گزارش گردید (۲۳ و ۲۲). گونه‌های استافیلوکوک اورئوس به وانکومایسین، تیکوپلانیل، موپروسین و ریفامپیسین تاکنون حساس باقی مانده‌اند، اما وانکومایسین تنها آنتی‌بیوتیک انتخابی برای درمان عفونت‌های استافیلوکوک اورئوس در مراحل بحرانی است.

۲. استافیلوکوک‌های مقاوم به جنتامایسین

در سال ۱۹۶۵، برای اولین بار گونه‌های استافیلوکوک 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 (۲۵ و ۲۴ و ۱۷).

مکانیسم مقاومت استافیلوکوک اورئوس به جنتامایسین

مقاومت به آمینوگلیکوزیدها به سه طریق؛ آنزیمی (آنزیم‌های AMEs)، تغییر آنتی‌بیوتیکی و عدم نفوذپذیری و اصلاح نقاط اهداف ریبوزومی می‌باشد که اهمیت کلینیکی دارد (۲۵). سه نوع آنزیم

همچنین به آنتی‌سپتیک‌ها (مانند ستریماید) و دزافکتانت‌ها 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 پلاسمید کریپتیک (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 (۲۰۳۳ و ۲۰۳۴). خصوصیات استافیلوکوک اورئوس M SRA، G SRA و M G SRA در جدول ۱ آمده است.

۵. نقش ژن‌ها در مقاومت ضد میکروبی استافیلوکوک اورئوس

وقتی باکتری در مجاورت مواد 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 ضد میکروبی ذاتی، بواسطه کروموزومی و اکتسابی وجود دارد، که ممکن است بر اثر موتاسیون کروموزومی یا پلاسمید اکتسابی و یا ترانسپوزومی باشد. مقاومت به استرپتومایسین، ریفامپین، نوویوسین، نالیدیکسیک اسید، اریترومایسین و اسپکتینومایسین ممکن است بواسطه کروموزومی باشد که در مقایسه با باکتری‌های مقاوم با منشاء پلاسمیدی، ویرولانس کمتری دارند (۳۶-۳۳ و ۱). 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 (۲۶ و ۱۷). مقاومت باکتری به جنتامایسین، کانامایسین، توبرامایسین، نتومایسین و استرپتومایسین با

سخت و مرگ‌زا ایجاد 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 (۲۹ و ۱۱).

مکانیسم‌های مقاومت استافیلوکوک اورئوس به متی‌سیلین

شایع‌ترین مکانیسم‌های مقاومت استافیلوکوک اورئوس به متی‌سیلین، مربوط به اتصال پروتئینی پنی‌سیلین بنام PBP-۲، یا PBP2a می‌باشد (۲۹). چهار نوع PBP به اسامی ۱، ۲، ۳ و ۴ وجود دارند که تمام آنها، به استثناء PBP-۳ در MRSA و MSSA، مشابه هستند. مکانیسم دیگر مقاومت باکتری به متی‌سیلین، متی‌سیلیناز بوده که مقاومت با غلظت کم را کد می‌کند. ژن‌های متعدد کروموزومی از قبیل fem A و fem B می‌توانند در سنتز دیواره سلولی 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 (۳۲ و ۳۱).

۴. استافیلوکوک‌های اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و جنتامایسین

برای اولین بار در سال ۱۹۷۵، گونه‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به جنتامایسین و متی‌سیلین گزارش شد. Coleman و همکاران (۱۹۸۵) دو نوع MGRSA (تایپ‌های I و II) گزارش کردند. فنو تایپ I کروموزومی و مقاومت با دوز بالا به جنتامایسین و تایپ II 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 (استافیلوکوک اورئوس اپیدمیک مقاوم به جنتامایسین - متی‌سیلین) و به آن ایزوله فنو تایپ III دوبلین نیز گویند. این فنو تایپ، تعدادی پلاسمید (در اندازه‌های ۳۰-۲/۲ 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 توبرامایسین، نتیلیمیسین، آمیکاسین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها و

کلسیم یا باکتریوفاژ در حالت پروفاژ یا فعال نیاز دارد که در صورت فقدان این شرایط، سرعت انتقال ترانسفورمیشن کاهش می‌یابد (۳۶ و ۳۵).

کنژوگیشن بواسطه فاژ (Phage-Mediated Conjugation)

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 استافیلوکوک‌ها در بدن موجود زنده با سرعت بالا ($\geq 10^{-1}$) خواهد بود و وجود یون‌های دی‌والان با غلظت بالا و اندازه بزرگ پلاسمید ضرورت دارد. پلاسمیدها به اندازه ۲۹-۲ کیلو باز، با سرعت کم ($10^{-8} \times 1/8$ 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 ($10^{-8} \times 6/8$ به ازای هر باکتری گیرنده عامل مقاومت) منتقل شوند (۴۳ و ۴۲). 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) نیز گزارش گردید (۴۵ و ۴۴ و ۱۶ و ۸ و ۶).

ترانس داکشن (Transduction)

ترانس‌داکشن، مکانیسمی است که در آن یک قطعه از کروموزوم یا پلاسمید دارای ژن کدکننده عامل مقاومت بوسیله باکتریوفاژ به باکتری گیرنده منتقل می‌گردد (۳۵). دو نوع مکانیسم ترانس‌داکشن عمومی و محدود وجود دارد. در ترانس‌داکشن 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 فعالیت فاژ تأثیر داشته باشند (۴۷). سرعت ترانس‌داکشن بستگی به اندازه پلاسمید دارد و حداکثر سرعت با پلاسمید به وزن ۴۰-۳۰ کیلو باز بدست آمده است. فاکتورهایی مانند ترکیبات محیط کشت انتقال، نوع فاژ، غلظت عوامل انتخابی، حرارت کشت، آنتی‌بیوتیک‌ها یا بیوساید می‌توانند فعالیت فاژ را تحت تأثیر قرار دهند (۴۷).

منشاء پلاسمیدی، مربوط به آنزیم‌هایی است که داروها را تغییر می‌دهند (۳۸ و ۳۷).

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

۶. انتقال ژن در استافیلوکوک‌ها

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

کنژوگیشن (Conjugation)

کنژوگیشن، مکانیسم انتقالی است که به تماس سلول به سلول نیاز دارد و بین استافیلوکوک‌ها نیز رخ می‌دهد و DNAase سیترات، EDTA، یون‌های کلسیم و سرم‌های انسانی بر این مکانیسم اثر ندارند (۴۰ و ۳۷). 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 استافیلوکوک‌های اورئوس در سطوح جذب کننده خشک مانند پوست انسان، بافت و گازهای جراحی بالاترین سرعت انتقال می‌یابند. عوامل مقاومت بین استافیلوکوک‌های یک گونه یا یک جنس و جنس‌های مختلف از طریق کنژوگیشن منتقل می‌شود (۴۲ و ۲۷).

ترانسفورمیشن (Transformation)

ترانسفورمیشن، مکانیسمی است که در آن، DNA آزاد و خالص باکتری تهیه و در ژنوم سلول گیرنده ژن، داخل می‌شود. ترانسفورمیشن موفق، بستگی به وزن مولکولی پلاسمید حامل و زمان کسب شایستگی دارد که در طبیعت، ترانسفورمیشن نیز رخ می‌دهد. ترانسفورمیشن در استافیلوکوک اورئوس به غلظت بالای یون

جدول ۲. اهداف، نقاط اثر و مکانیسم های مقاومت داروها در استافیلوکوک اورئوس

مکانیسم عمل آنتی بیوتیک ها	مکانیسم مقاومت	آنتی بیوتیک ها
دارو به رسپتورهای ۳-۶ PBP باکتری متصل و سنتز ترانس پپتیداز و پپتیدوگلیکان و نهایتاً ساخته شدن دیواره سلولی متوقف می شود	از طریق اتصال به سلول بوسیله PBPs و همچنین اتصال عرضی با D - آلانین ، سنتز AAD(3") و در نتیجه تولید پپتیدوگلیکان متوقف می شود	بتالاکتام ها (پنی سیلین و سفالوسپورین)
دارو به رسپتورهای PBP (۲ یا ۲a) باکتری متصل و سنتز پپتیدوگلیکان دیواره سلولی را متوقف می کند.	با تولید آنزیم متی سیلیناز ، تولید (۲ یا ۲a) PBP تغییر یافته که موجب کاهش جذب به آنتی بیوتیک های بتالاکتاماز می شود	متی سیلین
به رسپتورهای پروتئینی (p1۲) روی واحد فرعی ۳۰ S ریبوزومها متصل شده و فعالیت نرمال تشکیل اولیه کمپلکس پپتید را بلوکه می کند که این امر منتهی به غلط خواندن اتصال mRNA واحد فرعی ۳۰S شده و ترانس لوکیشن را متوقف می کند	آنزیم های تغییر یافته (آدنیل ترانسفراز، فسفو ترانسفراز و استیل ترانسفراز) ایجاد، دارو غیرفعال می شود.	آمینوگلیکوزیدها
به واحد فرعی ریبوزومی ۳۰ S 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 می کند.	Efflux (کاهش تجمع آنتی بیوتیک مصرفی در داخل سیتوپلاسم باکتری)	تتراسیکلین
به واحد فرعی ریبوزومی ۵۰ S متصل و ترانس لوکیشن پپتیدیل را از طریق اثر بر روی 23S ریبوزومی RNA بلوکه می کند	تغییر نقاط هدف (دمتیله کردن RNA 23S ریبوزومی)	ماکرولیدها
فعالیت پپتیدیل ترانسفراز از طریق عمل بر روی 23S ریبوزومی RNA متوقف می شود. آنتی بیوتیک، از تشکیل باند پپتید بوسیله توقف واکنش پپتیدیل ترانسفراز جلوگیری می کند	ایجاد آنزیم های 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 استیل D-آلانین - D - آلانین متصل و در مرحله تشکیل دیواره سلولی جدید مداخله کرده و مرحله ترانس گلیکوزیلاسیون را متوقف می کند	تحمل پذیری، تغییر هدف در استیل D-آلانین - D - آلانین	وانکومايسن
از عمل DNA وابسته به RNA پلی مرز را از طریق توقف پروسه اولیه، جلوگیری می کند	غیر حساس کردن هدف (تغییر اهداف)، دگرگونی (موتاسیون) DNA پلی مرز (ژن پلی مرز)	ریفامپیسین
غالباً به واحد فرعی DNA ژیراز متصل و تشکیل واحد فرعی نالیدیکسیک اسید را متوقف می کند	اشکال در تشکیل دو زنجیره DNA	کوئی نولون ها (نالیدیکسیک اسید)
بطور رقابتی آنزیم های موجود در دو مرحله از سنتز اسیدفولیک جلوگیری کرده و در نتیجه تولید دی هیدوفولیک اسید ردوکتاز را متوقف می کند	تغییر سلول هدف ، احیاء آنزیم جذب (SI type) ، Efflux	تری متوپریم و سولفانامید ها x
بطور غیر قابل برگشت به ایزولوسیل tRNA- متصل و عمل آنزیم ایزولوسین سنتاز را متوقف و در نتیجه از ساخته شدن زنجیره پلی پپتید جلوگیری می کند	Efflux	موپیروسین

۷. مکانیسم‌های مواد ضد میکروبی در استافیلوکوک

اورئوس

مقاومت آنتی‌بیوتیکی

انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، هدف‌ها، مکانیسم‌ها و عوامل کدکننده مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در جدول ۲ آمده است. در استافیلوکوک اورئوس، دو نوع مکانیسم مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وجود دارد: ۱- غیرفعال شدن دارو از طریق هیدرولیز شدن حلقه بتالاکتام، ۲- تحمل‌پذیری باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از طریق عدم توانایی فعالیت آنزیم‌های اتولیتیک (۲۶). در استافیلوکوک اورئوس، مقاومت به تتراسیکلین بوسیله پلاسمید و کروموزوم و اغلب ترانسپوزوم کد می‌شود (۵۰-۴۸).

در استافیلوکوک اورئوس، مقاومت به کلرآمفنیکل، اغلب پلاسمیدی یا ترانسپوزومی بوده که غالباً در نتیجه استیل 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 باشد که در اثر توکسیفیکاسیون، آنتی‌بیوتیک بوسیله آنزیم استیل کوآنزیم A استیل می‌شود. در استافیلوکوک اورئوس، حداقل پنج نوع آنزیم کلرآمفنیکل استیل ترانسفراز (A-E) گزارش شده است (۵۲ و ۵۱). در استافیلوکوک 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* می‌باشد که غیر ثابت هستند. مقاومت به فوزیدیک اسید بواسطه کروموزومی، به سوش‌های حساس به آسانی انتقال نمی‌یابد (۵۳ و ۵۱).

در استافیلوکوک 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 (۵۵ و ۵۴). مقاومت به

وانکومایسین ممکن است پلاسمیدی یا کروموزومی باشد (۳۷). در استافیلوکوک اورئوس، دو نوع مقاومت به وانکومایسین وجود دارد. نخست، مقاومت با دوز زیاد، پلاسمیدی و از طریق کونژوگیشن قابل انتقال و دوم: مقاومت با دوز کم 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، دهیدروفولات را به تتراهیدروفولات بر می‌گرداند. در استافیلوکوک اورئوس، مقاومت به تری‌متوپریم، ذاتی و بواسطه کروموزومی و همچنین به علت تغییر در DHFR بوده که بوسیله یک پلاسمید بزرگ کد می‌شود (۵۷ و ۲۸ و ۲۶ و ۵۷). مقاومت بواسطه پلاسمیدی، تنها مربوط به وجود DHFR (تایپ SI) است که جذب تری‌متوپریم را بطور قابل ملاحظه‌ای 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 دهیدروفولات (DPHS) باشد.

مقاومت به یون‌های فلزات سنگین، آنتی‌سپتیک‌ها و

دزآنفکانت‌ها

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 استافیلوکوک‌ها با منشاء پلاسمیدی ممکن است در نتیجه مصرف زیاد ترکیبات املاح جیوه از قبیل فیل مرکوریک و تیومرسال بعنوان مواد ضد عفونی 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 استافیلوکوک اورئوس، مقاومت به جیوه بوسیله پلاسمید بتالاکتاماز است که بوسیله تعدادی از ترانسپوزون‌ها مانند Tn21 و Tn50، مقاومت به املاح جیوه را نیز کد می‌کنند (۶۲-۵۸ و ۴۴ و ۳۹).

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

EB، آکریدین زرد، QACs و پایرونین Y و دومی مقاومت به جنتامایسین و ترکیبات NAB را کد می‌کند (۴۵).

۸. منشاء و تکامل عوامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوک اورئوس

مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بعنوان پرو فیلاکسی ممکن است علاوه بر داشتن نقشی مهم در منبع دایمی استافیلوکوک‌های مقاوم دارویی، منشاء سوش‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های جدید، نیز باشد.

استافیلوکوک اپیدرمیس نیز ممکن است بعنوان منبع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوک اورئوس باشد و ظهور فوری و انتشار مداوم عفونت‌های بیمارستانی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها را توجیه نماید. بعلاوه، مقاومت ضد میکروبی نیز ممکن است از استرپتومیسیت‌ها یا دیگر میکروارگانیسم‌های خاکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، از طریق پلاسمید و دیگر قطعات قابل انتقال، منتقل شده باشد (۶۲). همچنین دلایلی وجود دارد که عامل کدکننده مقاومت ضد میکروبی قبل از مصرف آنتی‌بیوتیک برای درمان، در میکروب‌های موجود در طبیعت وجود داشته است (۵۲). مقاومت آنتی‌بیوتیکی با منشاء پلاسمیدی در ایزوله‌های مهم 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 در طبیعت 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 بتا لاکتاماز منشاء قدیمی داشته و شاید میلیون‌ها سال عمر داشته باشد. نظر دیگر اینکه، آنزیم بتا لاکتاماز در باسیلوس لیجنی فورمیس و استافیلوکوک اورئوس از اجداد یک ژن منفرد ظاهراً هر شده و مشابه آنزیم بتا لاکتاماز باسیلوس سرئوس است (۶۲). پلاسمیدهای کدکننده مقاومت به آمینوگلیکوزیدها نیز از استافیلوکوک اپیدرمیس به استافیلوکوک اورئوس قابل انتقال است. این نتیجه نشان می‌دهد، که عوامل ژنتیکی، در استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی به استافیلوکوک اورئوس قابل انتقال است. به عبارت دیگر، چنین پلاسمیدهای استافیلوکوکی که مقاومت به نئومایسین را کد می‌کند،

اغلب مقاومت به کادمیوم همراه با پلاسمیدهای بزرگ پنی‌سیلیناز است. CadC، سوئمن عامل کدکننده مقاومت کادمیوم با دوز کم است (۳۷ و ۲۰).

علیرغم کار برد بسیار زیاد به مدت طولانی آنتی‌سپتیک‌ها و دزافکتانت‌ها، اکثر گونه‌های استافیلوکوک اورئوس هنوز به این مواد حساس هستند. سوش‌های MRSA ممکن است به بعضی آنتی‌سپتیک‌ها از قبیل: اکریفلاوین، بنز آلکونیوم کلراید و ستریماید مقاوم باشند. مکانیسم معمولی مقاومت به آنتی‌سپتیک‌ها مربوط به کاهش نفوذپذیری دیواره سلولی باکتری بوده که بعضی عوامل مقاومت روی پلاسمید قرار دارند (۲۳ و ۲۲).

پنج ژن مجزای کدکننده مقاومت به آنتی‌سپتیک‌ها و دزافکتانت باسامی qac(A-E) وجود دارد. qacA، مقاومت به استیل پیریدینیوم کلراید، پروپامیدین ایزتیونات، آکریفلاوین، بنز آلکونیوم کلراید، ستریماید و دی‌آمینودی فیل آمینودی هیدرکلراید و مقاومت متوسط به کلر هگزیدین را کد می‌کند. qacB، در ایزوله‌های استرالیایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتاماز یا فلزات سنگین بواسطه پلاسمی وجود دارد که از qacA اندکی تفاوت داشته و ممکن است قابل انتقال باشد. پلاسمیدهای کنژوگاتیو کدکننده مقاومت، qacC نامیده می‌شود. qacD و qacE هر دو در پلاسمیدهای کنژوگاتیو کدکننده مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، وجود دارند. علی‌رغم اختلافات فنوتیپیکی و ژنوتیپیکی بین ژن‌های مختلف qac، عقیده بر این است که مکانیسم مقاومت همه 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 استافیلوکوک اورئوس، عوامل کدکننده مقاومت به اتیدیوم بروماید، اغلب روی پلاسمید پنی‌سیلیناز قرار دارد که تعدادی از ترکیبات اتصال اسید نوکلئوید (NAB) را کد می‌کند (۴۶). عوامل کدکننده مقاومت به اتیدیوم بروماید (EB) بادوز کم، مقاومت به آکریدین زرد، پایرونین Y، استیل متیل آمونیوم بروماید و بنز آلکونیوم کلراید را نیز می‌کند (۴۵ و ۴۳). دو نوع پلاسمید کدکننده مقاومت به NAB وجود دارد. اولی، پلاسمیدهای کنژوگاتیو که در گونه‌های MRSA، مقاومت به جنتامایسین، کانامایسین، نئومایسین،

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 مهمی در زنده بودن باکتری در محیط دارند. برای اثبات اینکه مکانیسم های متعدد انتقال ژنتیکی و دیگر فاکتورها، بطور انفرادی یا با همدیگر بین استافیلوکوک‌ها و دیگر باکتری‌ها، نقش مؤثری در تکامل و انتشار عوامل مقاوم به مواد ضد میکروبی دارند، لازم است این مکانیسم‌های ژنتیکی و فاکتورها هم در آزمایشگاه (in-vitro) و هم در بدن موجود زنده (in-vivo) مورد مطالعه قرار گیرند.

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

نتیجه گیری

مصرف زیاد و فراوان عوامل ضد میکروبی (آنتی بیوتیک‌ها و بیو ساپدها) در محیط بیمارستانی منجر به ظهور مقاومت باکتری به این مواد می‌شود. مصرف انتخابی با دوز بالا، نقش مسلط در ظهور و کسب مقاومت داشته و دارد. این عوامل مقاومت، می‌توانند به وسیله مکانیسم‌های انتقال ژنتیک بین جمعیت‌های متعدد باکتری (مانند باسیلوس‌ها و استافیلوکوک‌ها) منتقل گردند، بنابراین، مقاومت‌های

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-nucleotidyltransferase, 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.

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 Mircobiology 1980;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 aeruginosa. 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.

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 antimicrobial 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 transfer of 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 Chemotherapy* 1984; 20: 169-85.

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 inhibition by non- 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.
۴۷. قبادی نژاد م ر، دی م ج، راسل آد. اثر بعضی آنتی بیوتیک ها در انتقال پلاسمید ⁶¹³PWG⁶¹³ 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 Antimicrobial 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. Plasmid-determined resistance to antimicrobial 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 Microbiology 1976; 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.

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: ۴-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.