

# Antimicrobial Resistance (1)

## NDM-1

### دکتر بابک ولی زاده

آزمایشگاه بهار -  
کمیته مقاومت های میکروبی آزمایشگاه مرجع سلامت

Babak\_Valizadeh@hotmail.com

### مقدمه:

• چرا روز هفتم آوریل و شعار سال ۲۰۱۱ از سوی سازمان جهانی بهداشت (WHO)، مقاومت به داروهای ضد میکروبی (Antimicrobial Resistance) و یا مقاومت های دارویی (Drug Resistance) اعلام شد؟ (شکل ۱)



شکل ۱: WHO-Drug Resistance

اما توافق فعلی بر آن است که در زمان حال مقاومت در باکتری های گرم منفی رو به فزونی است، بدان سبب که تعداد و شیوع این گونه از عفونت های مقاوم ناشی از باکتری های گرم منفی، زیاد شده است.

مشکل دیگر آن است که تعدادی از این مقاومت ها از جمله NDM-1 در کشورهای در حال توسعه و پر جمعیت ایجاد شده اند. امکان جابجایی سریع بین جوامع انسانی و مسافرت های هوایی، به انتقال این گونه مقاومت ها و گسترش آن به سایر کشورها کمک کرده است. تعدادی از این مسافران، ناقلین بدون علامتی هستند که باکتری های دارای ژن های مقاومت دارویی در دستگاه گوارش و سطوح مخاطی آن ها کلنیزه شده است.

استفاده زیاد، نادرست و نابجا از داروهای ضد میکروبی چه در جوامع انسانی و چه در صنایع پرورش دام و طیور از دیگر دلایل بروز مقاومت های دارویی است.

باید توجه داشت، در حالی که تعداد و شیوع مقاومت های دارویی در حال افزایش است، متأسفانه تعداد آنتی بیوتیک های جدید تولید شده، بویژه برای عفونت های مقاوم ناشی از باکتری های گرم منفی، بسیار محدود است و در بیشتر موارد این داروها بسیار گران هستند و امکان استفاده از آن ها برای اکثر بیماران مقدور نیست.

**جدیدترین مقاومت با اهمیت، NDM-1 است.**

• NDM-1 مخفف عبارت:

1- New Delhi metallo-beta-lactamase

• NDM-1 آنزیمی است که داروهای ضد میکروبی گروه کارباپنم را تخریب می کند.

• **کارباپنم ها** Carba-penems مانند ایمپی پنم Imipenem و مروپنم Meropenem، داروهایی مهم و با طیف اثر بسیار گسترده ای هستند که در درمان مقاومت های دارویی، بویژه در گرم منفی ها کاربرد دارند.

• **کارباپنم ها** آخرین داروهایی هستند که باید در موارد خاصی از مقاومت، که امکان استفاده از سایر داروها وجود ندارد، بکار روند.

• **کارباپنم ها** در کلاس داروهای بتالاکتام قرار می گیرند که در ساختمان شیمیایی آن ها حلقه بتالاکتام وجود دارد (تصویر ۲).

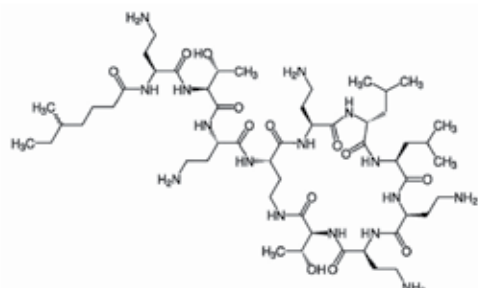
• الکساندر فلمینگ Alexander Fleming در سال ۱۹۲۸ پنی سیلین را کشف کرد و کاربرد وسیع این دارو از دهه ۱۹۴۰ و جنگ جهانی دوم آغاز شد.

در بیش از ۷۰ سال گذشته، آنتی بیوتیک ها جان میلیاردها انسان را نجات داده اند، اما مقاومت های ایجاد شده در برابر آنتی بیوتیک ها طی این سال ها به چالشی بزرگ تبدیل شده است. در دهه گذشته افزایش مقاومت های دارویی در جهان، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۰ سازمان جهانی بهداشت در این باره هشدار داد و توصیه هایی را در ارتباط با کنترل و پیشگیری این مقاومت ها، اعلام کرد. متأسفانه همزمانی اعلام راهبرد WHO با وقایع سپتامبر ۲۰۰۱، منجر به آن شد که توجه از مقاومت های دارویی و خطرات ناشی از آن به بیوتروریسم و امنیت معطوف گردد. اکنون پس از ۱۰ سال مقاومت های دارویی همچنان رو به ازدیاد است.

۱۰ سال پیش، توجه جوامع پزشکی بیشتر بر مقاومت های دارویی در باکتری های گرم مثبت مانند MRSA و VRE، متمرکز بود،

*spp. Citrobacter freundii* , *Morganella morganii* , *Providencia spp*

• بیشتر باکتری های تولید کننده NDM-1 ، به کلیستین (Colistin) (شکل ۳) و Tigecycline حساسند و در مقابل بیشتر آنتی بیوتیک ها مقاومند.

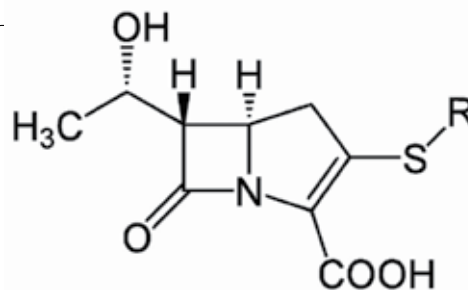


Structure of colistin, one of the few antibiotics able to treat NDM-1 positive bacterial infections.

شکل ۳: Colistin

- جنس های *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* به داروی کلیستین (Colistin) مقاومت ذاتی دارند.
- در ۱/۳ بیماران که با کلیستین (Colistin) درمان می شوند، آثار سمی دارو در کلیه مشاهده شده است.
- حداقل یک مورد از هر ۱۰ مورد باکتری تولید کننده NDM-1، در برابر تمام آنتی بیوتیک ها از جمله کلیستین (Colistin)، مقاوم است و در حال حاضر دارویی برای درمان آن وجود ندارد.
- برای تشخیص ژن  $bla_{NDM-1}$  از روش های مولکولی استفاده می شود.
- NDM-1 نام خود را از شهر دهلی نو (در لاتین دهلی: Delhi)، پایتخت دومین کشور پرجمعیت جهان، کسب کرده است. (شکل ۴)
- این شیوه نام گذاری به محل کسب اولین مورد مقاومت شناخته شده، اشاره دارد. از این شیوه نام گذاری پیش از این نیز استفاده شده است، مانند -VIM-1, Verona, Italy (for Verona integron-related metallo-beta-lactamase-1)

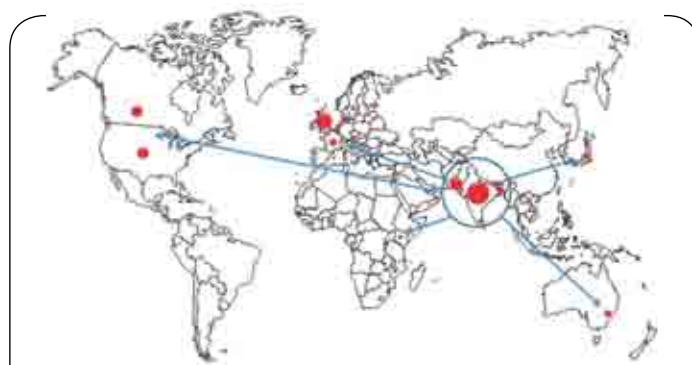
کارباپنم ها باعث جلوگیری از ساخته شدن دیواره سلولی و مرگ باکتری ها می شوند.



Structure of the carbapenem backbone.

شکل ۲: Carbapenem

- مقاومت به کارباپنم ها از سال ۲۰۰۰ در حال افزایش است.
- کارباپنمازها Carbapenemases آنزیم هایی هستند که بوسیله تعدادی از باکتری ها ساخته می شوند و داروهایی مانند ایمی پنم و مروپنم را تخریب و بی اثر می کنند.
- NDM-1 یک نوع کارباپنماز است و آنزیمی است از کلاس B کارباپنمازها یا همان Metallo-Beta-Lactamases, MBLs.
- NDM-1 آنزیمی است که بوسیله ژن  $bla_{NDM-1}$  تولید می شود.
- ژن  $bla_{NDM-1}$  اغلب بر روی پلاسמיד قرار دارد و می تواند در میان جنس ها و گونه های مختلف باکتری های گرم منفی بویژه انتروباکتریاسه انتقال یابد.
- بیشترین موارد جداسازی ژن  $bla_{NDM-1}$  از باکتری های گرم منفی شایع است، مانند *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae*.
- این مسئله خطر گسترش و پاندمی این گونه مقاومت را در میان باکتری های خانواده انتروباکتریاسه، دو چندان می کند.
- باکتری های دارای ژن  $bla_{NDM-1}$  و یا موارد مشابه را به عنوان ابرمیکروارگانیزم های مقاوم (Superbugs) نام گذاری می کنند.
- NDM-1 در سایر جنس های انتروباکتریاسه نیز تشخیص داده شده است مانند *Enterobacter cloacae*, *Proteus*



شکل ۴: Global spread of the New Delhi metallo-beta-lactamase encoding gene (NDM-1)

تا کنون مورد توجه استادان و پژوهشگران محترم ایرانی قرار گرفته است.

• نگارنده تا ماه جولای ۲۰۱۱ / مرداد ماه ۱۳۹۰، گزارش منتشر شده ای از انتروباکتریاسه تولید کننده NDM-1 (NDM-1-producing Enterobacteriaceae) را در ایران مشاهده نکرده است.

## References:

1. Detection of *bla* NDM-1 Carbapenem Resistance in a Clinical Isolate of *Providencia stuartii* in a U.S./Coalition Medical Facility — Afghanistan, 2011. MMWR; Vol. 60 / No. 22, June 10, 2011
2. Detection of Enterobacteriaceae Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase — United States, 2010. MMWR; Vol. 54 / No. 29, June 25, 2010
3. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. (August 2010). "Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study". *Lancet Infect Dis*, 2010; 10 (9): 597–602
4. Conly j. "Antimicrobial resistance: revisiting the "tragedy of the commons". *Bull World Health Organ* 2010; 88:805–806 / doi:10.2471/BLT.10.031110
5. Kus JV, Tadros M, Simor A. "New Delhi metallo-β-lactamase-1: local acquisition in Ontario, Canada, and challenges in detection". *CMAJ*, 2011. DOI:10.1503/cmaj.110477

• NDM-1 اولین بار در سال ۲۰۰۸ در باکتری *Klebsiella pneumoniae* تشخیص داده شد. این باکتری از بیماری سوئدی مبتلا به عفونت ادراری جدا شد که از شهر دهلی نو مراجعت کرده بود.

• NDM-1 از باکتری های مدفوع این بیمار نیز جدا شد که نشان دهنده کلنیزه شدن دستگاه گوارش بیمار با باکتری های دارای ژن *bla*<sub>NDM-1</sub> است.

• در مطالعه ای که در مارس ۲۰۱۰ در بیمارستانی در بمبئی (Mumbai) هندوستان انجام شد، مشخص گردید که بیشتر باکتری هایی که نسبت به کاربپنم ها مقاوم هستند، ژن *bla*<sub>NDM-1</sub> را دارند.

• در ژوئن ۲۰۱۰ (خرداد- تیر ۱۳۸۹)، CDC سه مورد NDM-1 جدا شده را در ایالات متحده گزارش کرد.

• در جولای ۲۰۱۰ در دهلی نو از سه باکتری *Acinetobacter baumannii*، ژن *bla*<sub>NDM-1</sub> جدا شد.

• در مطالعه ای بین المللی که نتایج آن در اوت ۲۰۱۰ منتشر شد، NDM-1 در ۳۷ بیمار در بریتانیا گزارش شد، (تعداد مسافرت های هوایی میان بریتانیا و هندوستان زیاد است). اغلب بیماران از هندوستان و پاکستان مراجعت کرده بودند و تعدادی از آنها در این کشورها بستری شده بودند. (تصویر ۵)

• در سپتامبر ۲۰۱۰، NDM-1 از ژاپن گزارش شد.

• از ماه سپتامبر تا اکتبر ۲۰۱۰، باکتری های دارای ژن *bla*<sub>NDM-1</sub> از ۵۰ نمونه آب از مجموع نمونه های آب آزمایش شده در نواحی دهلی نو و اطراف آن جدا شد.

• در ماه می ۲۰۱۱، دو مورد NDM-1 در تورنتو کانادا گزارش شد.

• در ژوئن سال ۲۰۱۱، CDC یک مورد NDM-1 را در *Providencia stuartii* گزارش کرد. این باکتری از کشت خون سربازی دچار سوختگی در بگرام افغانستان جدا شد.

• با توجه به اهمیت این گونه مقاومت و همسایگی ایران با کشورهای که در آن ها NDM-1 را تشخیص داده اند، قطعاً بررسی این مقاومت

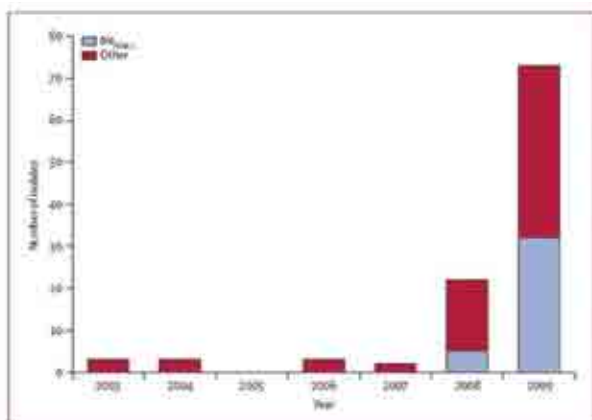


Figure 2. Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009. The predominant gene is *bla*<sub>NDM-1</sub>, which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

شکل ۵:

Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories-2003-2009 (2)