

مقاومت‌های آنتی بیوتیکی نوظهور

بنابر دلایل مختلفی نظیر استفاده گسترده و بی رویه آنتی بیوتیک‌ها توسط انسان، استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ویروسی، کامل نکردن دوره درمان آنتی بیوتیکی، مقاومت‌های آنتی بیوتیکی به سرعت گسترش یافته است.

بررسی پژوهشگران دانشگاه کالیفرنیا نشان داده است که دود سیگار سبب مقاوم تر شدن باکتری‌ها در برابر انواع آنتی بیوتیک می‌شود. در این مطالعه باکتری‌های MRSA (باکتری‌هایی که سبب عفونت‌های کشنده در نقاط مختلف بدن از جمله پوست، جریان خون و محل جراحی می‌شود) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بررسی‌ها نشان داده که این گروه از باکتری‌ها زمانی که در برابر دود سیگار قرار می‌گیرد، در مقابل انواع آنتی بیوتیک‌ها بسیار مقاوم‌اند. باید گفت دود سیگار برای این باکتری‌ها مانند سوختی است که آن‌ها را مهاجم تر می‌کند. همچنین محققان دانشگاه اکستر انگلیس طی تحقیقاتی که روی رودخانه‌ها و جویبارها انجام داده‌اند، دریافتند که رودخانه‌ها و جویبارها یکی از مهمترین منابع باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک هستند. در این گزارش آمده است که انواع باکتری‌های بیماری‌زا و مقاوم، از راه فاضلاب خانگی و فعالیت‌های کشاورزی (کودهای شیمیایی و حیوانی) به طور مستقیم و یا از راه باران شسته شده و وارد رودخانه‌ها می‌شوند. آب رودخانه‌ها بیشتر دارای فلزاتی مانند روی، فسفر و سیلیکون است که باکتری‌هایی که توان رشد در این محیط باشند بیشتر نسبت به انواع آنتی بیوتیک مقاوم‌اند. همچنین این نگرانی راجع به امپیک ۲۰۱۶ ریو نیز وجود داشت، که محققان با آزمایش آب این رودخانه‌ها پی به آلودگی آن‌ها بردند و توصیه شده که ورزشکاران المپیک مراقب سلامت خود باشند. جایگاه هدف این باکتری‌ها روده است که پس از ورود به بدن باعث بیماری‌های مختلفی می‌شود.

آنتی بیوتیک‌ها ابزارهای توانمندی برای انسان است که بهره‌مندی از آن‌ها پزشکی مدرن را وام‌دار خود کرده است. بیشتر آنتی بیوتیک‌ها از میکروارگانیسم‌ها به دست می‌آید. آنتی بیوتیک‌ها به ویژه در جنگ‌های جهانی از مرگ هزاران آسیب دیده‌ی جنگی جلوگیری کرده‌است. اما افسوس که میکروارگانیسم‌ها راه پایدار ماندن و گریز از آنتی بیوتیک‌ها را به خوبی می‌آموزند، آنها بسیاری از ژن‌های پایدار به آنتی بیوتیک‌ها در سالیان دراز با خود به همراه داشته‌اند.

هدف و ضرورت انجام کار

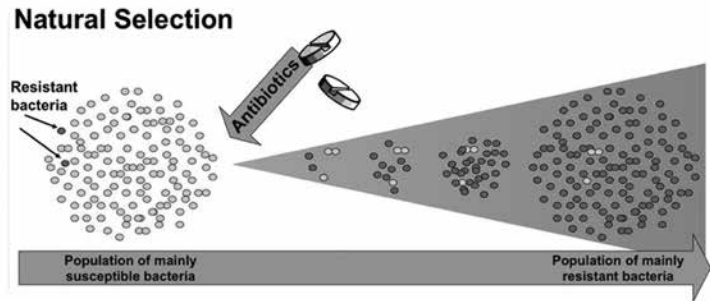
سال‌هاست که پژوهش‌هایی در باره‌ی پایداری میکروب‌ها در برابر آنتی بیوتیک‌ها و ناکارایی آنتی بیوتیک‌های نوپیدا در جهان و ایران آغاز شده است. این بررسی‌ها گویای نیاز هرچه بیشتر به انجام پژوهش‌هایی در این زمینه است. استفاده‌ی نادرست از آنتی بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌ها، زمینه‌ی است برای انباشته شدن ژن‌هایی که در برابر آنتی بیوتیک مقاومند. همچنین در این زمینه پدیده شناسایی راه‌های تازه مقابله با آنتی بیوتیک از سوی میکروارگانیسم‌ها فراهم می‌شود. امروزه در عصر حاضر مقاومت آنتی بیوتیکی یک چالش بزرگ پیش روی پژوهشگران است. به گونه‌ای که این پدیده تا آنجا پیش رفته که هم‌اکنون گونه‌هایی از باکتری‌هایی مانند RSVAV گزارش شده‌است که به همه‌ی آنتی بیوتیک‌هایی که ما می‌شناسیم مقاوم‌اند و با آنتی بیوتیک‌ها درمان آنها ناشدنی است.

مقاومت آنتی بیوتیکی

پایداری باکتری‌ها در برابر آنتی بیوتیک‌ها بیشتر برپایه‌ی مکانیسم‌هایی همانند تولید آنزیم‌های تخریب کننده دارو، کاستن نفوذپذیری دارو، تغییر در گیرنده‌های دارو در سطح باکتری، تغییر در ساختار دیواره سلولی باکتری و دست‌یابی به گذرهای متابولیکی فرعی که جبران‌کننده‌ی واکنش مهار شده از سوی دارو هستند، انجام می‌شود.

مکانیسم های مقاومت

مهم ترین عامل ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی انتخاب طبیعی است. باکتری هایی که مقاوم تر از بقیه هستند، در اثر موج آنتی بیوتیکی از بین نرفته اند و یا در حین از بین رفتن، باکتری های ضعیف با ایجاد کلونی نسل مقاوم تری در برابر آنتی بیوتیک ایجاد می کنند (شکل ۱).



شکل ۱ نقش انتخاب طبیعی در مقاومت آنتی بیوتیکی

مکانیسم های دیگر مقاومت آنتی بیوتیکی که به شکل تیتروار به آن اشاره می شود.

۱. جلوگیری از نفوذ آنتی بیوتیک
۲. غیر فعال سازی و دستکاری آنتی بیوتیک
۳. دستکاری هدف آنتی بیوتیک
۴. بیوفیلیم، جلوگیری از نفوذ آنتی بیوتیک
۵. سد آلزینات
۶. سد غشایی خارجی

غیر فعال سازی و دستکاری آنتی بیوتیک

یکی از مکانیسم های مهم آنتی بیوتیکی است. بتالاکتاماز یکی از مهم ترین آنزیم های مربوط به مقاومت آنتی بیوتیکی است. بتالاکتاماز با هدف قرار دادن آنتی بیوتیک های بتالاکتام مانند پنی سیلین موجب غیر فعال سازی آن ها می شود. باکتری ها بتالاکتاماز را به بیرون سلول ترشح می کنند.

ژن *ampC* موجب القای بیان ژن کروموزومی بتالاکتاماز می شود. این ژن توسط *ampR* کنترل می شود که *ampR* موجب بیان بیش از حد *ampC* و در نتیجه مقاومت آنتی بیوتیکی می شود. استفاده از داروهای مهار کننده بتالاکتاماز بر علیه بعضی از آنزیم های تولید شده توسط پلازمید ها موثر است. اما در مورد بتالاکتاماز وابسته *ampC* بی اثر است. همچنین سوبه های مقاوم به مهار کننده های بتالاکتاماز نیز گزارش شده اند.

بیوفیلیم ها

بهترین سد دفاعی و همچنین مشخصه بروز مقاوم ترین باکتری ها، تشکیل بیوفیلیم است. مهم ترین اتفاق در تشکیل بیوفیلیم فعال شدن مکانیسم ارتباطی *quorum sensing* است که بیان مکانیسم های دفاعی مختلف در باکتری ها را القا می کند و همچنین وظایف اختصاصی گروه های سلولی لایه های مختلف بیوفیلیم را به آن ها دیکته می کند. به طر خلاصه بیوفیلیم از راههای زیرموجب تاثیر گذاری روی مقاومت آنتی بیوتیکی می شود:

۱. مهار کردن انتشار: بیوفیلیم ها انواع گوناگونی از لایه های پلی ساکارییدی از جمله آلزینات را ایجاد می کنند.
۲. ریز محیط تغییر یافته: محیط بیوفیلیم دارای فاکتورهای غیر فعال کننده آنتی بیوتیک ها است.
۳. رشد آهسته: اثر آنتی بیوتیک ها تنها بر روی باکتری های در حال رشد می باشد. باکتری های موجود در بیوفیلیم رشد آهسته تری دارند و این خود اثر آنتی بیوتیک بر روی بیوفیلیم ها را کاهش می دهد.

۴. پاسخ های سازگار ساز: این پاسخ ها به ویژه در اثر *quorum sensing* ایجاد می شود. از جمله این پاسخ ها: پاسخ های حرارتی، پاسخ های استرس اکسیداتیو، پاسخ به کم آبی، پاسخ به گرسنگی و پاسخ به آسیب DNA است.
۵. وجود سلول های نهفته: این سلول ها از لحاظ متابولیکی غیر فعال بوده و در صورت کشته شدن سایر باکتری ها، باقی می ماند و می توانند دوباره فعال شده و جمعیت جدیدی از باکتری های مقاوم را ایجاد کنند (شکل ۲)

روش اجرا (نحوه جستجو)

جستجو را با کلماتی همچون *Antibiotic, resistance, emerging resistance* در پایگاه های *pubmed* و *springer* و موتور جستجوی *google schola* آغاز کردم. تعداد ۱۲ مقاله را خواندم، که از این شمار ۸ مقاله را برگزیده و بررسی کردم. نتایج آنها را در این مقاله به شکل تیتروار جمع بندی کرده ام.

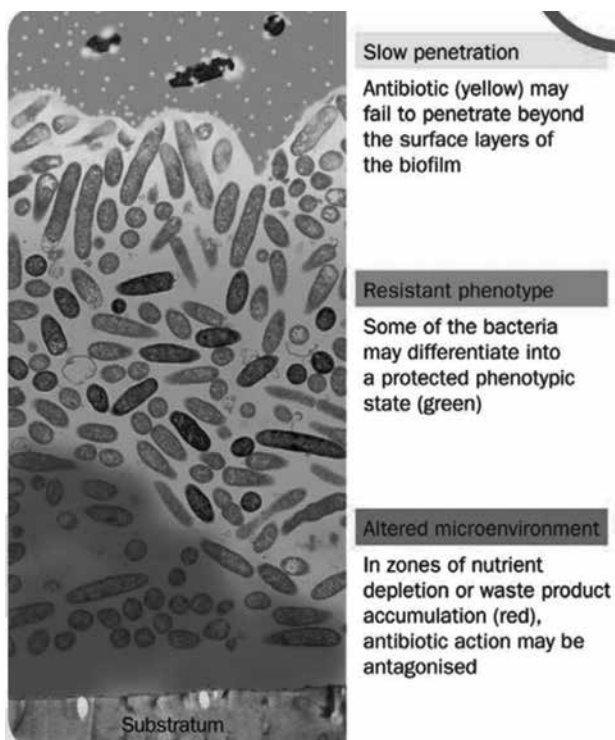
نتیجه گیری

مقاومت آنتی بیوتیکی یک چالش پیش روی نسل امروزی و آینده بشر است که با گذشت زمان این نگرانی بیش از پیش احساس می شود. لذا برای جلوگیری از



شکل ۳) راه‌های گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی

مقاومت آنتی بیوتیکی راهکارهای زیادی گزارش شده است. یکی از راهکارهای اصولی و موثر جهت مقابله با پدیده ی مقاومت آنتی بیوتیکی جلوگیری از انتقال عرضی ژن است که به راحتی و با رعایت بهداشت فردی از انتقال باکتری ها بین افراد جلوگیری شده و از تسریع این فرآیند پیش گیری می شود. همچنین در بررسی هایی که در بیمارستان ها برای جلوگیری از مقاومت آنتی بیوتیک های وسیع الطیف انجام شده است. رعایت بهداشت بیماران، تغییر در استراتژی



شکل ۲) تصویری از مکانیسم‌های مقاومتی بیوفیلم

مصرف آنتی بیوتیک، تکمیل دوره مصرف آنتی بیوتیک و ایجاد شرایط استریل در بخش هایی که بیماران در آن به مدت طولانی بستری می شوند، همچنین جلوگیری از مصرف آنتی بیوتیک و تجویز در مواقع ضروری از راهکارهای اصلی و مهمی که نقش کلیدی در جلوگیری از پیدایش عفونت های ناشی از آنتی بیوتیک های نوظهور دارند. (شکل ۳)

منابع

- 1:Lambert,PA((Mechanism of Antibiotic Resistance in Pseudomonas Aeruginosa.))Jurnal of The Royal Society of Medicine (2002)
- 2:Stewart. Philips and j.William Costerton ((Antibiotic Resistance of Bacteria in Biofilms))The Lancet (2001)
- 3:Ziha Zarifi,Isabelle,Et All.((In vivo Emergence of Multidrug Resistance Mutans of Pseudomonas Aeruginosa Overexpressing the Active Efflux System.Antimicrobial Agents and Chemotrapy(1999)
- 4:Hughes Jm:Preserving the Lifesaving Power of Antimicrobial Agents.Jama(2011)1763-1770
- 5:Carlet j,Marinardi J l:Antibacterial Agents:Hack to the Future.Can We Live With Only colistin.infect (2011)
- 6:Pidok lj:The Crisis of no New Antibiotics-what is the Forward? Lancet infect Dis(2011)
- 7:Wright GD.Something New.Revisiting Natural Pruducts in Antibiotic Drug Discovery.Can j Microbial (2014)60(3)147-154
- 8:Wang H,Gou P,Sun H,Wang H,Yang Q,Chen M,et all.Molecular Epidemiology of Clinical Isolate of Carbapenem-Resistant Acinetobacter spp.From Chinise Hospitals.ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 2007.51(11):4022-4028