

مقاومت های آنتی بیوتیکی نوظهور

بنابر دلایل مختلفی نظیر استفاده گسترده و بی رویه آنتی بیوتیک ها توسط انسان، استفاده از آنتی بیوتیک ها در درمان عفونت های ویروسی، کامل نکردن دوره درمان آنتی بیوتیکی، مقاومت های آنتی بیوتیکی به سرعت گسترش یافته است.

بررسی پژوهشگران دانشگاه کالیفرنیا نشان داده است که دود سیگار سبب مقاوم تر شدن باکتری ها در برابر انواع آنتی بیوتیک می شود. در این مطالعه باکتری های MRSA (باکتری هایی که سبب عفونت های کشنده در نقاط مختلف بدن از جمله پوست، جریان خون و محل جراحی می شود) مورد مطالعه قرار گرفته اند. بررسی ها نشان داده که این گروه از باکتری ها زمانی که در برابر دود سیگار قرار می گیرد، در مقابل انواع آنتی بیوتیک ها بسیار مقاوم اند. باید گفت دود سیگار برای این باکتری ها مانند سوختی است که آن ها را مهاجم تر می کند. همچنین محققان دانشگاه اکستر انگلیس طی تحقیقاتی که روی رودخانه ها و جویبارها انجام داده اند، دریافتند که رودخانه ها و جویبارها یکی از مهمترین منابع باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک هستند. در این گزارش آمده است که انواع باکتری های بیماری زا و مقاوم، از راه فاضلاب خانگی و فعالیت های کشاورزی (کودهای شیمیایی و حیوانی) به طور مستقیم و یا از راه باران شسته شده و وارد رودخانه ها می شوند. آب رودخانه ها بیشتر دارای فلزاتی مانند روی، فسفر و سیلیکون است که باکتری هایی که توان رشد در این محیط باشند بیشتر نسبت به انواع آنتی بیوتیک مقاوم اند. همچنین این نگرانی راجع به امپیک ۲۰۱۶ ریو نیز وجود داشت، که محققان با آزمایش آب این رودخانه ها پی به آلودگی آن ها بردند و توصیه شده که ورزشکاران المپیک مراقب سلامت خود باشند. جایگاه هدف این باکتری ها روده است که پس از ورود به بدن باعث بیماری های مختلفی می شود.

آنتی بیوتیک ها ابزارهای توانمندی برای انسان است که بهره مندی از آن ها پزشکی مدرن را وام دار خود کرده است. بیشتر آنتی بیوتیک ها از میکروارگانیسم ها به دست می آید. آنتی بیوتیک ها به ویژه در جنگ های جهانی از مرگ هزاران آسیب دیده ی جنگی جلوگیری کرده است. اما افسوس که میکروارگانیسم ها راه پایدار ماندن و گریز از آنتی بیوتیک ها را به خوبی می آموزند، آنها بسیاری از ژن های پایدار به آنتی بیوتیک را در سالیان دراز با خود به همراه داشته اند.

هدف و ضرورت انجام کار

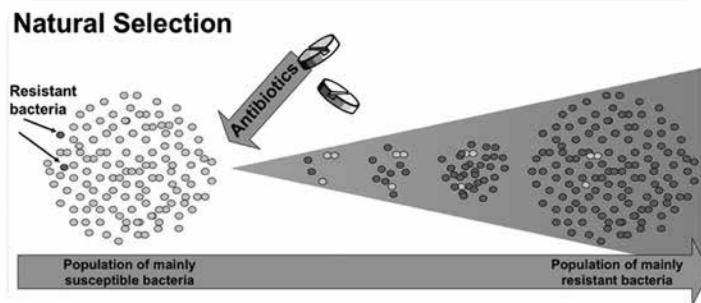
سال هاست که پژوهش هایی در باره ی پایداری میکروب ها در برابر آنتی بیوتیک ها و ناکارایی آنتی بیوتیک های نوپیدا در جهان و ایران آغاز شده است. این بررسی ها گویای نیاز هر چه بیشتر به انجام پژوهش هایی در این زمینه است. استفاده ی نادرست از آنتی بیوتیک ها در درمان بیماری ها، زمینه ی است برای انباشته شدن ژن هایی که در برابر آنتی بیوتیک مقاومند. همچنین در این زمینه پدیده شناسایی راه های تازه مقابله با آنتی بیوتیک از سوی میکروارگانیسم ها فراهم می شود. امروزه در عصر حاضر مقاومت آنتی بیوتیکی یک چالش بزرگ پیش روی پژوهشگران است. به گونه ای که این پدیده تا آنجا پیش رفته که هم اکنون گونه هایی از باکتری هایی مانند RSVAV گزارش شده است که به همه ی آنتی بیوتیک هایی که ما می شناسیم مقاوم اند و با آنتی بیوتیک ها درمان آنها ناشدنی است.

مقاومت آنتی بیوتیکی

پایداری باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها بیشتر برپایه ی مکانیسم هایی همانند تولید آنزیم های تخریب کننده دارو، کاستن نفوذپذیری دارو، تغییر در گیرنده های دارو در سطح باکتری، تغییر در ساختار دیواره سلولی باکتری و دست یابی به گذرهای متابولیکی فرعی که جبران کننده ی واکنش مهار شده از سوی دارو هاست، انجام می شود.

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.

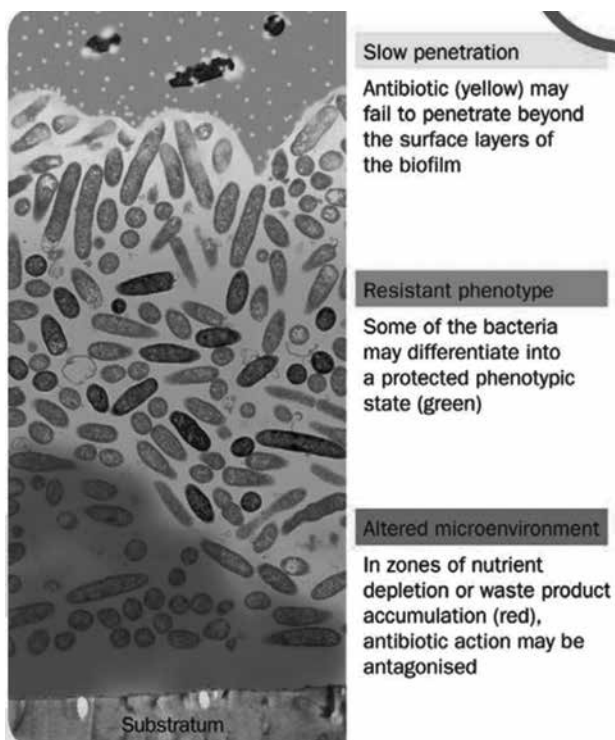
نتیجه گیری

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