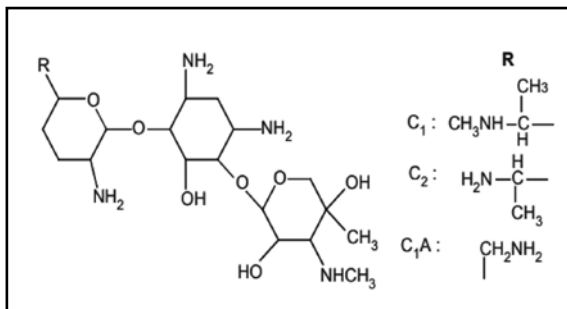


گرد آورندگان:

کاظم بدرزاده - کارشناس علوم آزمایشگاهی و کارشناس ارشد سم شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، شبکه بهداشت و درمان شهرستان اهر
سمیه شیرین زاده - کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

گذری بر آنتی بیوتیک های مورد مصرف در درمان عفونت های ناشی از سودوموناس ائروجینوزا

۲- باعث القا اشتباه در کدون Mrna گشته و سبب قرار گرفتن آمینواسیدهای اشتباه در زنجیره پلی پپتیدی می گردند.
۳- باعث شکستن پلی زوم ها به مونومرهای فاقد عمل می گردند.
از دسته آمینوگلیکوزیدها سه داروی آمیکاسین، جنتامایسین و تو برامایسین در درمان عفونت های ناشی از سودوموناس ائروجینوزا مطرح هستند.



شکل ۱: ساختمان شیمیایی جنتامایسین

پلی میکسین ها

آنتی بیوتیک های پلی پپتیدی بزرگی هستند که دارای اسیدهای چرب با بارهای مثبت چندگانه و یک زنجیره آلکیل طویل جانبی بوده که بصورت دترجنت های کاتیونیک عمل می کنند و ترجیحاً به لیپوپلی ساکارید و فسفاتیدیل اتانل آمین اتصال می یابند. پلی میکسین ها بر علیه باکتری های گرم منفی موثر هستند زیرا یکپارچگی غشای خارجی را که فقط این گروه باکتریها آن را دارا می باشند به هم می ریزند و باکترسیدال هستند. دو پلی میکسین به نام های

تعداد محدودی از مواد ضد میکروبی با فعالیت موثر روی سودوموناس ائروجینوزا وجود دارند که شامل پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کارباپنم ها، آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون ها هستند. آمینوگلیکوزیدها به عنوان قسمتی از داروی ترکیبی برای درمان عفونت های جدی سودوموناس به کار می روند ولی به عنوان یک داروی موثر توصیف نشده اند. برای هر عامل دارویی اهمیت بروز مقاومت در طول درمان توصیف شده است که به عنوان یک شکست در درمان در نظر گرفته شده است. آنتی بیوتیک های مورد مصرف برای درمان عفونت های ناشی از سودوموناس ائروجینوزا در ۴ دسته جداگانه آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون ها، پلی میکسین ها و بتالاکتام ها قرار می گیرند.

آمینوگلیکوزیدها

از داروهای باکتریوسیدال هستند که از گونه های استرپتومایسس به دست می آیند. این داروها در درمان باکتریایی و آندوکاردیت به کار گرفته می شوند. آمینوگلیکوزیدها در آب قابل حل و در pH قلیایی بیشتر از pH اسیدی فعال بوده و دارای یک هسته آمینوسیتول هستند، که یک مولکول حلقوی است، که در آن به جای گروه های هیدروکسیل قندهای آمینی جایگزین شده اند. اثر باکتریوسیدالی آمینوگلیکوزیدها روی ارگانیسم های حساس بطور غیر قابل برگشت از طریق مهار سنتز پروتئین ها انجام می شود. اولین رویداد نفوذ دارو از غشا سلول بدرون آن می باشد که یا از طریق انتقال فعال یا انتقال پسیو صورت می پذیرد. آمینوگلیکوزیدها بعد از ورود به سلول در ساب یونیت 30s ریبوزوم باکتریایی به رسپتور خود متصل می گردند و سنتز پروتئینهای سلول باکتری از سه طریق زیر مهار می شود:
۱- با کمپلکس آغاز کننده سنتز پروتئین واکنش نشان می دهند.

بتالاکتام ها

وجه تسمیه این گروه از آنتی بیوتیک ها وجود حلقه بتالاکتام چهار عنصری یکسان در همه آنهاست. این داروها بطور کلی در سه مرحله باعث تخریب سل وال باکتریایی می گردند:

۱- با اتصال به (Penicillin Binding Proteins) PBP_s که در روی باکتری به عنوان گیرنده دارو مستقر هستند.

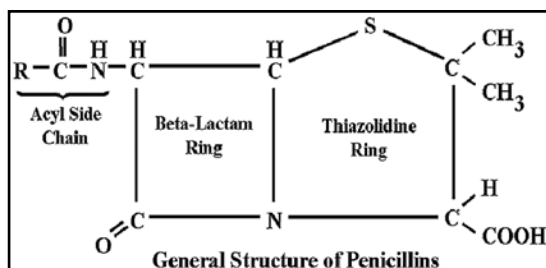
۲- سنتز دیواره سلول باکتریایی را با بلوکه کردن عمل ترانسپتیداسیون پپتیدوگلیکان مهار می کنند.

۳- آنزیم های اتولیتیک موجود در غشای سلول باکتریایی را فعال نموده که باعث ایجاد ضایعه در باکتری و مرگ آن می گردند.

بتالاکتام ها به دو گروه مهم پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها طبقه بندی می شوند.

پنی سیلین ها

در این داروها یک حلقه تیازولیدین A وجود دارد که به یک حلقه بتالاکتام که خود دارای یک گروه آمینی نوع دوم است متصل می گردد. رادیکال های R به گروه آمینی می توانند متصل شوند. پنی سیلین های وسیع الظیف شامل کاربنی سیلین، پپراسلین، ایمی پنم و آزترونام در درمان عفونت های ناشی از سودوموناس اتروجینوزا مورد استفاده قرار می گیرند.

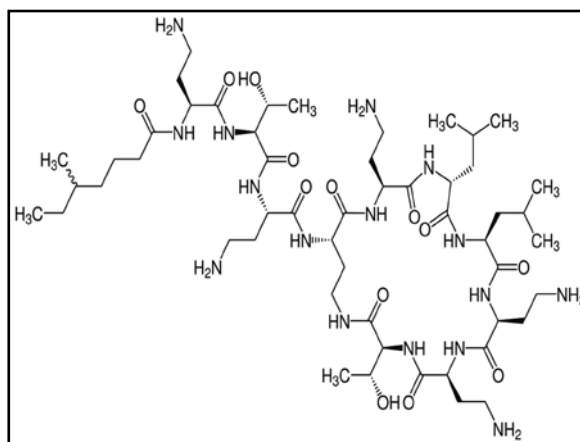


شکل ۴: ساختمان عمومی پنی سیلین ها

سفالوسپورین ها

این داروها از نظر شیمیایی، مکانیسم عمل و سمیت مشابه پنی سیلین ها هستند. البته سفالوسپورین ها نسبت به بسیاری از بتالاکتام های باکتریایی پایدارتر از پنی سیلین ها هستند لذا معمولاً طیف عمل گسترده تری دارند. هسته سفالوسپورین ها بنام ۷-آمینوسفالوسپورانیک اسید شباهت زیادی به هسته

polymixin B و polymixin E (Colistin) مورد توجه است و به خاطر سمی بودن فقط به عنوان داروی خط دوم برای درمان عفونت های تهدیدکننده زندگی یا شدید ناشی از سودوموناس اتروجینوزا مورد استفاده قرار می گیرند.

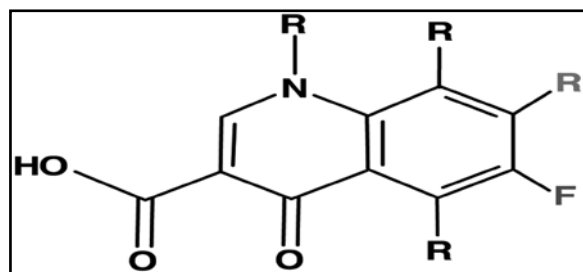


شکل ۲: ساختمان شیمیایی پلی میکسین ها

کینولون ها

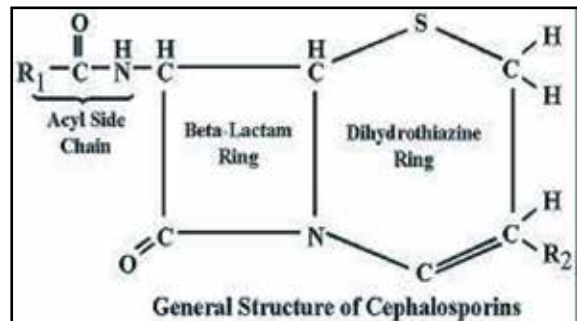
کینولون های مهم آنالوگ های صنعتی فلورئودار نالیدیکسیک اسید هستند. کینولون ها بر مجموعه متنوعی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی موثر هستند. کینولون ها ساخت DNA سلول باکتریایی را از طریق مهار Topoisomerase II (DNA gyrase) باکتریایی و Topoisomerase IV متوقف می کنند. مهار DNA gyrase از باز شدن حلقه های supercoiled DNA جلوگیری می کند این باز شدن برای نسخه برداری و تکثیر طبیعی لازم است. مهار Topoisomerase IV احتمالاً مانع از این می شود که در حین تقسیم سلولی DNA کروموزومی که تکثیر شده است برای ورود به سلول های دختر از همدیگر تفکیک شوند.

از دسته فلوروکینولون ها سیپروفلوکساسین و افلوکساسین در درمان عفونتهای ناشی از سودوموناس اتروجینوزا مطرح می باشند.



شکل ۳- ساختمان عمومی فلوروکینولون ها

پنی سیلین ها دارد که ۶-آمینوپنی سیلینیک اسید نام دارد.



شکل ۵: ساختمان عمومی سفالوسپورین ها

• غیرفعالسازی و تغییر آنتی بیوتیک ها: در اثر بتالاکتامازهای تولید شده توسط باکتری

• تغییر در اهداف داروها: بعنوان مثال از طریق موتاسیون در ژن gyrA که زیرواحد A آنزیم هدف را کد می کند، فعالیت کینولون ها مهار می شود.

• نقش بیوفیلیم ها در مقاومت: جمعیت سلول های داخل یک بیوفیلیم هتروژن هستند، که شامل سلول هایی با رشد تند و رشد کند می باشند. شماری از آنها با بیان آنزیم های غیرفعال ساز و سیستم افلوکس به داروها مقاوم می باشند. سایر سلول ها به طور آشکار چنین سیستم هایی را بیان نمی کنند، بنابراین در کل مقاومت به یک میانکنش بین جمعیت کلی سلول ها بستگی دارد و درمان آنتی بیوتیکی باید علیه یک جمعیت چندسلولی انجام می شود.

منابع:

1. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Medical microbiology. Lamge, twenty second edition. Mc Grow Hill, New York, 29-231 and 144-175, 2002.
2. Walker TS: Microbiology, saners text and review series W.B saunders, Philadelphia, 76-107 and 173-181, 1998.
3. Kovaks K, Paterson DL, Victor LY: Antimicrobials therapy for Pseudomonas aeruginosa: Therapeutic issues, resistance, pneumoniaeT endocarditis and infections of the GI tract, bones and joint and urinary tract. Infect Med, 15: 385-394, 1998.
4. Lambert PA: Mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Journal Royal Society of Medicine, 95:22-26, 2002.

سفالوسپورین ها را می توان بر اساس فعالیت ضد میکروبی به چهار گروه یا نسل های اصلی طبقه بندی نمود. به عنوان یک قانون کلی سفالوسپورین های نسل اول اثر بهتری روی ارگانیسم های گرم مثبت دارند و نسل های بعدی روی ارگانیسم های گرم منفی موثر تر هستند. از سفاسوسپورین های نسل سوم سفتازیدیم در درمان عفونت های ناشی از سودوموناس آئروجینوزا کاربرد دارد.

اشاره ای بر مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی در سودوموناس آئروجینوزا

- نقش آلزینات به عنوان یک سد: که به عنوان مثال مانع عبور آمینوگلیکوزیدها می شود.
- نقش غشاء خارجی به عنوان یک سد: به عنوان مثال مقاومت به آمینوگلیکوزیدها و کولیسیتین در سوبه های آزمایشگاهی در نتیجه بیان بیش از حد پروتئین غشاء خارجی omp H مشاهده شده است که مانع از اتصال LPS به این آنتی بیوتیک ها می شود.
- نقش پمپ های افلوکس در مقاومت: تمام کلاس های آنتی بیوتیک به جز پلی میکسین ها به خارج سازی توسط یک یا چند تا از این سیستم های افلوکس حساس می باشند.

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی را در فضای مجازی دنبال کنید:

📍 @Tashkhis_Magazine

📷 Tashkhis_Magazine

🌐 www.tashkhis.ir

📌 tashkhis magazine