

مقاومت باکتری ها درمقابل آنتی بیوتیک Bacterial resistance to antibiotics

مونا اسکندرانی^۱

۱. دانشجوی میکروبیولوژی، گروه علوم پایه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

چکیده مقاله:

باکتری ها برای خنثی کردن اثر آنتی بیوتیک ها استراتژی های مختلفی به کار می گیرند شامل: جهش یا تغییر هدف دارو، ترشح آنزیم های غیر فعال کننده، کاهش نفوذ پذیری سلول، پمپ های افلاکس (خروج دارو)، پروتئین های محافظت کننده از درون، تغییر شکل سلولی، ورود به حالت خواب، مقاومت های جمعی در بیوفیلم. تجمع این سازوکارها باعث افزایش نرخ بقای باکتری ها و ایجاد باکتری های چند دارویی (MDR) شده است.

کلمات کلیدی: مقاومت، آنتی بیوتیک، باکتری

مقدمه:

مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها به طور مداوم در حال افزایش است. سالانه حدود ۳۳ هزار مرگ در اروپا به دلیل عفونت های مقاوم رخ می دهد. مقاومت آنتی بیوتیکی هم قدیمی است (ژن های مقاوم حتی در DNA باستانی وجود دارد) و هم با مصرف زیاد آنتی بیوتیک ها در انسان، حیوانات و کشاورزی تشدید میشود. برای مقابله با این موضوع رویکرد One Health لازم است (ارتباط انسان، حیوان، محیط زیست). (۱)

مکانیزم مقاومت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک شامل ۹ سازوکار اصلی است:

۱- تغییر هدف دارو یا جهش: باکتری ها با تغییر ساختار هدف دارو مانع اتصال آنتی بیوتیک می شوند نرخ جهش خود به خودی مقاومت 10^{-8} تا 10^{-9} است. جهش ها در جمعیت های بزرگ باکتریایی سریع غالب میشوند مثال: مقاومت MTB به ریفامپیسین از طریق جهش در rpoB (منطقه RRDR).

MRSA با دریافت ژن mcca تولید PBP2a با کاهش اتصال β -لاکتام ها تغییر هدف در ونکوماسیون، ماکرولیدها، لینکوزامیدها نیز مشابه است. تغییر هدف یکی از شایع ترین و پایدارترین مکانیسم های مقاومت است.

۲- کاهش نفوذپذیری غشا (Permeability Reduction): ویژگی باکتری های گرم منفی است داروهای هیدروفیل برای ورود از پورین ها (OmpF, OmpC) عبور می کنند. حذف یا تغییر پورین ها باعث کاهش ورود دارویی شود. مثال مهم: از دست رفتن OprD در Pseudomonas aeruginosa باعث مقاومت ذاتی به چندین β -لاکتام می شود. با کاهش مسیرهای ورودی، دارو قبل از رسیدن به هدف خنثی می شود.

۳- پمپ های افلاکس (Efflux Pumps): یکی از موثرترین و سریع ترین مکانیسم ها است، پمپ ها دارو را فعالانه از سلول خارج می کنند پنج خانواده مهم: RND/MFS/MATE/SMR/ABC مثل MexAB_OprM مهم ترین در گرم منفی ها RND. بسیاری غیر اختصاصی اند که باعث مقاومت چند دارویی (MDR) می شود. افزایش کارایی پمپ ها سطح داخل سلولی دارو را پایین نگه می دارد.

۴- آنزیم های غیر فعال کننده یا هیدرولیتیک (Hydrolases/ Inactivating Enzymes): باکتری ها با ترشح آنزیم، دارو را قبل از رسیدن به هدف تخریب می کنند: مهم ترین ها β -لاکتامازها

- modifying enzymes (ESBL/Carbapenemases)، آمین گلیکوزید acetyl_phospho_adenyl_transferases، کلرامفنیکل استیل ترانسفراز.
مثال: کربانپم هیدرولاز در CPE، NAD_dependent inactivators برای ریفامپیسین، تجزیه مستقیم آنتی بیوتیک یکی از قوی ترین مکانیسم های مقاومت است.
- ۵_ تغییر مسیرهای متابولیک یا اگزوتروفی (Metabolic Alteration/Auxotrophy): مکانیسم جدیدتر و کمتر شناخته شده: جهش در مسیرهای مرکزی متابولیک (مثل suca) باعث کاهش تنفس پایه و کاهش سمیت دارو؛ باکتری ها می توانند مواد مورد نیاز (مثل فولیک اسید) را از بیرون جذب کنند. این موضوع باعث کاهش اثر داروهای متابولیک مثل سولفونامیدها می شود. دست کاری متابولیسم، اثر دارو را کم و بقای باکتری را در حضور دارو افزایش می دهد.
- ۶_ پروتئین های محافظ هدف (Target_TPPs_Protective Proteins): سه نوع اصلی شامل: نوع I: پروتئین های RPP ریبوزومی باعث تغییر کانفورماسیون ریبوزوم ها و جدا کردن تتراسایکلین .
نوع II: پروتئین های ABC_F باعث جلوگیری غیر مستقیم از اتصال ماکرولید، لینکوزامید، استرپتوگرامین.
نوع III: پروتئین های FusB باعث جدا کردن EF_G حتی در حضور فوزیدیک اسید.
بدون نیاز به تغییر هدف، هدف را "محافظت" و دارو را بی اثر می کنند.
- ۷_ فعال سازی سیستم های خود ترمیمی (Self_Repair Systems): باکتری ها با تنظیم بیان ژن، آسیب دارو را کاهش میدهند: محرواصلی: اپرون mar(MarR_MarA).
نقش ها: تقویت پمپ های افلاکس، کاهش پورین ها، افزایش تعمیر DNA، یکی از دلایل مقاومت متقاطع به تتراسایکلین، کینولون، β -لاکتام است. به جای حذف دارو، تاثیر آن را با ((مقاومت فیزیولوژیک)) کم می کنند.
- ۸_ تغییر مورفولوژی سلول (Morphological Changes): باکتری ها با تغییر شکل، اندازه، میزان ورود دارو را کنترل می کند: افزایش حجم سلول باعث رقیق شدن آنتی بیوتیک، کاهش نسبت سطح به حجم باعث کاهش ورود دارو مثل: C در حضور آنتی بیوتیک ها به شکل C.crescentus در می آید و سپس بعد از برداشت دارو به حالت قبل باز می گردد. تغییرات فیزیولوژیکی باعث تحمل بالاتر آنتی بیوتیک می شود.
- ۹_ مقاومت اجتماعی و بیوفیلم (Biofilm&Community Resistance): باکتری ها در بیوفیلم به صورت دسته جمعی مقاومت ایجاد میکنند.(۲)

سه نوع مقاومت جمعی:

1. Collective resistance: کل جمعیت MIC افزایش
 ۲. Collective tolerance MIC: کاهش سرعت مرگ و میر بدون تغییر
 ۳. Contact protection: تجزیه آنتی بیوتیک برای محافظت از سایر باکتری ها (۳)
- آنتی بیوتیک:

آنتی بیوتیک ها داروهای درمان کننده عفونت های باکتریایی هستند. مصرف نادرست آنتی بیوتیک ها باعث مقاومت ضد میکروبی (Antibiotic Resistance)، مقاومت آنتی بیوتیکی باعث مشکل بزرگ سلامت عمومی که سبب افزایش مرگ و میر، طول درمان، هزینه های بالا می شود.

استفاده و مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها در ۹۰ سال گذشته باعث توسعه مقاومت باکتریایی شده است و شکستی های درمانی روزبه روز گزارش می شود: تا اوایل قرن ۲۱ تصویری شد که می توان با ساخت آنتی بیوتیک های جدید این مشکل را حل کرد، اما طی دو دهه اخیر توسعه مولکول های جدید به دلیل هزینه بالا عملاً متوقف شده است در نتیجه نیاز فوری به رویکرد های نوین برای مقابله با باکتری های مقاوم وجود دارد. (۴)

آنتی بیوتیک ها از نیمه اول قرن ۲۰ جان میلیون ها نفر را نجات دادند. مقاومت زمانی رخ میدهد که باکتری در برابر چند یا یک کلاس آنتی بیوتیکی مقاوم شود. سالانه بیش از ۳۵ هزار مرگ در آمریکا مربوط به عفونت های مقاوم است و پیش بینی شده و ممکن است تا سال ۲۰۵۰ به ۱۰ میلیون مرگ برسد. آنتی بیوتیک ها از طریق فاضلاب بیمارستانی، دامداری، فاضلاب شهری و بازی پروری وارد محیط می شوند. مقاومت محیطی تهدیدی برای سلامت انسان اقتصاد و اکوسیستم است. (۵)

مکانیزم های مقاومت آنتی بیوتیکی:

مقاومت می تواند ذاتی یا اکتسابی باشد. چهار مکانیزم اصلی:

۱. کاهش نفوذپذیری: کاهش بیان پورین ها
۲. پمپ های دفع کننده (Efflux Pumps): پمپ های گسترده هدف که مقاومت چند دارویی (MDR) ایجاد می کند.
۳. تغییر ساختار سایت هدف: از طریق موتاسیون یا آنزیم ها.
۴. غیر فعال سازی آنتی بیوتیک: نمونه کاسیک است β -lactamase.

آنتی بیوتیک های فعلی اکوسیستم میکروبی بدن را تخریب می کنند. در حالی روش های جدید مثل: فازدرمانی، CRISPR-Cas، نقطه زن (targeted) و دقیق هستند. (۶)

در این شرایط دوباره توجه ها به فازتراپی جلب شده است؛ روشی که بیش از یک قرن قدمت دارد. فازها و ویروس هایی هستند که به طور اختصاصی باکتری ها را آلوده کرده و از متابولیسم آنها برای تکثیر استفاده می کنند. آن ها فراوان ترین موجودات زیستی روی زمین بوده و نقش مهمی در تنظیم جمعیت باکتری ها دارند. (۷)

مزایای فاز شامل: تکثیر در محل عفونت (خود تقویتی)، اختصاصیت بالا، عوارض جانبی اندک، قابل استفاده در بیماران حساس به آنتی بیوتیک، هزینه تولید پایین، امکان تجویز از مسیر های مختلف.

جالب این است که فاز در ترکیب با آنتی بیوتیک ها عملکرد بهتری دارند؛ پدیده ای که هم افزایشی فاز-آنتی بیوتیکی (PAS) نام دارد. ترکیب این دو می تواند فعالیت آنتی بیوتیک های موجود را افزایش داده یا حتی باز گرداند. (۸)

اهمیت ترتیب تجویز فاز و آنتی بیوتیک:

مطالعات نشان می دهد تجویز همزمان می تواند بهتر باشد. تجویز آنتی بیوتیک پس از فاز معمولاً اثر بهتری دارد. تجویز آنتی بیوتیک قبل از فاز ممکن است فعالیت فاز را کاهش دهد. (۹)

مکانیسم های هم افزایشی فاز-آنتی بیوتیک:

۱. باز یابی اثر آنتی بیوتیکی در برابر باکتری مقاوم: فاز باعث می شود باکتری نسبت به آنتی بیوتیک هایی که قبلاً مقاوم بوده دوباره حساس شود.

۲. اثر بر جایگاه های متفاوت باکتری: فاژآنتی بیوتیک هر کدام مسیری متفاوت را هدف قرار می گیرند مقاومت همزمان دشوارتر می شود.

۳. تغییر مورفولوژی سلول: برخی آنتی بیوتیک ها موجب کشیده شدن باکتری می شوند و فاژ بهتر تکثیر می کنند.

۴. افزایش تولید فاژ: برخی آنتی بیوتیک ها باعث افزایش تکثیر فاژ و در نتیجه تقویت اثر درمانی می شوند.

۵. نفوذ بهتر آنتی بیوتیک در بیوفیلم: فاژ با تجزیه ماتریکس بیوفیلم راه برای نفوذ آنتی بیوتیک ها باز می کند. (۱۰)

مواد و روش:

برای مطالعه مقاله مروری با استفاده از سایت Google Scholar و با سرچ کلماتی همچون: مقاومت باکتری، آنتی بیوتیک، مقاومت آنتی بیوتیک و با قراردادن سال به تاریخ ۲۰۲۱ به بعد مقاله های زیادی یافته و مطالعه کردم.

بحث و نتیجه گیری:

سرعت ایجاد مقاومت در باکتری بسیار بیشتر از سرعت توسعه آنتی بیوتیک های جدید است. بسیاری از عفونت ها به درمان های خط اول ناکارآمد شده اند.

مقاومت آنتی بیوتیکی نیز یکی از بحران های درون سلامت جهانی محسوب می شود برای کنترل مقاومت بسته ای از اقدامات لازم است: آموزش بهبود محیط تجویز، استفاده از تشخیص سریع، دستورالعمل های کوتاه مدت درمان.

مطالعات نشان می دهد که ترکیب فاژآنتی بیوتیک می تواند: اثر بخشی آنتی بیوتیک ها را افزایش دهد.

مقاومت باکتری هارا کاهش می دهد. مسیر جدیدی برای درمان عفونت های مقاوم ارائه کند.

اما هر ترکیب باید به طور اختصاصی آزمایش شود تا هم افزایی یا آنتاگونیسم مشخص شود. ترتیب تجویز اهمیت زیادی دارد. فناوری های جدید می توانند آینده درمان های ترکیبی را متحول کند.

منابع:

1. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*. 2019;6(2):109-19.
2. Zahraei SM, Eshtrati B, Asl HM, Pezeshki Z. Epidemiology of four main nosocomial infections in Iran during March 2007–March 2008 based on the findings of a routine surveillance system. *Archives of Iranian medicine*. 2012;15(12):0-.
3. Ghanbari F, Ghajavand H, Behshod P, Ghanbari N, Khademi F. Prevalence of hospital-acquired infections in hospitalized patients in different wards of Shariati Hospital of Isfahan, 2014. *J Health*. 2018;8(5):511- 17.
4. Baghaei R, Mikaili P, Nourani D, Khalkhali HR. An epidemiological study of nosocomial infections in the patients admitted in the intensive care unit of Urmia Imam Reza Hospital: An etiological investigation. *Ann Biol Res*. 2011;2(5):172-8.
5. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn wound colonization, infection, and sepsis. *Surgical infections*. 2021;22(1):44-8.
6. Manjhi M, Das S, Pal M, Saha I, Reddy S. Incidence, risk factors, clinico-microbiological profile, change in ventilator settings needed and outcome of 135 ventilator associated pneumonia cases in pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary care centre in Eastern India. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2018;7(1):e070122-e.
7. Kumar A, Chaudhry D, Goel N, Tanwar S. Epidemiology of Intensive Care Unit-acquired Infections in a Tertiary Care Hospital of North India. *Indian Journal of Critical Care Medicine*:

Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine.
2021;25(12):1427.

8. Tosi M, Roat E, De Biasi S, Munari E, Venturelli S, Coloretti I, et al. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. Focused Issue: Infections in ICU Guest Editors: George Dimopoulos, MD, PhD Yuetian Yu, MD Zhongheng Zhang, MD, MM. 2019.

9. Sarin M, Vadivelan M, Bammigatti C. Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit. 2013.

10. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*. 2019;6(2):109-19.