

محاضرة مضادات حيوية - ١٣-١٤

المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية

## المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية

عرفت مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية منذ استعمال أول مضاد ميكروبي في العلاج

وجد أن أكثر من 20 % من سلالات بكتيريا السيلان أصبحت مقاومة لمضاد السلفوناميد بعد عشر سنوات من استعماله عام ١٩٥٣ م .

وسجلت زيادة مماثلة في نسبة مقاومة مضادات السلفوناميد بين أنواع بكتيريا *Streptococcus* و *Coliform*

لاحظ ألكسندر فيلمنج سنة 1929 م أن بعض البكتيريا من بينها *Bacillus coli mutabile (E. coli)* ، كانت مقاومة للبنسلين

استعمل البنسلين في العلاج لأول مره عام ١٩٤١ م ، وكانت نسبة المقاومة له بين سلالات بكتيريا *S. aureus* بحدود ١% ، وفي عام 1974 م وجد أن 38 % من سلالات هذه البكتيريا أصبحت مقاومة للبنسلين .  
وتصل نسبة المقاومة في الوقت الحاضر بحدود ٩٠ %

وجد أن 43 % من اصابات هذه البكتيريا خلال سنة ١٩٩٩ م في الولايات المتحدة الأمريكية كانت بسبب سلالات مقاومة لمضاد الميثسليين، كذل وجد أن مقاومة مضاد سبروفلووكساسين تصل إلى ٣٠ % في بعض الأنواع البكتيرية علماً بأن هذا المضاد استعمل في العلاج لأول مره سنة ١٩٨٧ م

قد تكون مقاومة المضادات ذاتية **Intrinsic** أو مكتسبة **Acquired**

### المقاومة الذاتية للمضادات الحيوية **Intrinsic Resistance**

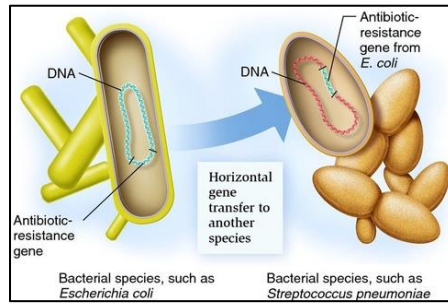
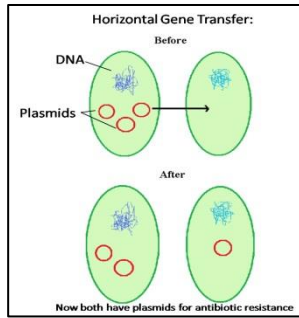
فهناك مضادات تكون فعالة ضد البكتيريا الموجبة لصبغة جرام بينما لا يكون لها تأثيراً ضد البكتيريا السالبة لصبغة جرام والعكس صحيح.

ترتبط هذه المقاومة مع الغشاء الخارجي **Outer membrane** الذي يكون غائباً في البكتيريا الموجبة، إذ يمنع هذا الغلاف مضادات معينة من الوصول إلى موقع الهدف داخل الخلية.  
تكون متوسطة بالكروموسومات

### المقاومة المكتسبة للمضادات الحيوية **Acquired Resistance**

تحصل عندما تتحول البكتيريا من حساسة للمضاد الحيوي إلى مقاومة يحصل هذا عادة - ليس دائماً - بعد تعرضها للمضادات

تحدث المقاومة المكتسبة بواسطة حدوث الطفرات في الكروموسوم أو باكتساب جينات مشفرة للمقاومة من مصادر خارجية عن طريق البلازميدات **Plasmids** أو الترانزوبوزونات **Transposons**.



و تبين الدراسات أن للبيئة دور في تطور مقاومة البكتيريا للمضادات ...

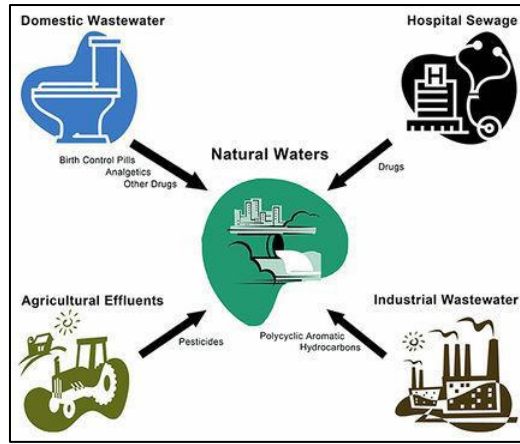
تستعمل المضادات الحيوية على نطاق واسع في علاج المرضى الذين ثبت أو من يحتمل إصابتهم بالعدوى، إذا تسهم بحوالي 41 % من الوصفات الدوائية الصادرة من مراكز الرعاية الصحية

إضافة لكونها تستعمل في علاج الحيوانات و محفزات لنمو الحيوانات في الزراعة، إذ تستعمل ملايين من الباوندات Pounds من المضادات سنويا

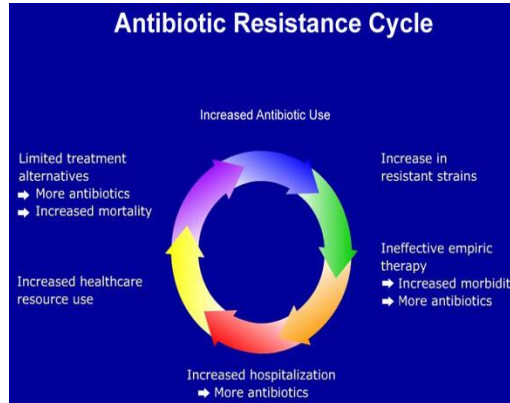
من جانب آخر فإن جزء من المضادات تفرز بدون تغيير من الإنسان و الحيوان لذا فإن كميات كبيرة من المضادات تدخل المجاري Sewage و من خلالها يمكن أن تصل إلى الأنهار و البحيرات و بذلك يتعرض عدد هائل من الخلايا البكتيرية لتراكيز كبيرة من المضادات الحيوية سنوياً، أي أن المضادات تكون منتشرة بشكل واسع في البيئة

في دراسة أجراها فريق المسح الجيولوجي في أمريكا حديثاً وجد أن 22 % من نماذج مياه الجداول و الأنهار تحوي كميات من المضادات الحيوية، علماً أن البكتيريا يمكن أن تطور المقاومة حتى إذا تعرضت لتراكيز منخفضة من المضادات. إن الإكثار من استعمال المضادات الحيوية لا يؤدي فقط إلى مجرد مقاومة البكتيريا لنفس المضاد الحيوي بل يمتد الأمر ليشمل قائمة المضادات من نفس الفئة أو المجموعة، و يعد سوء استعمال المضادات الحيوية أمراً مكلفاً إذ أنه يؤدي إلى أن تصبح الميكروبات الموجودة في بيئة المستشفيات مقاومة للمضادات الحيوية .

و ينتج عن ذلك أيضاً أن يصبح بعض المرضى حاضنين لمستعمرات الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية و التي تمثل مصدراً لانتقال العدوى إلى مجموعة أخرى من المرضى داخل المستشفيات، و حينما تنتشر عدوى الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية ترتفع آنذاك نسبة الوفيات، خاصة بين المرضى المصابين بأمراض أخرى تؤثر في مناعتهم أو المصابين بفشل في وظائف الكثير من أعضاء الجسم. و يعد العامل المؤثر على انتشار الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية هو سوء استعمال تلك العقاقير في المستشفيات أو على مستوى الأفراد.



بالرغم من التطور العلمي في إيجاد مضادات حيوية جديدة إلا أن الصراع يبقى مستمراً نتيجة لظهور سلالات بكتيرية مقاومة، الأمر الذي يتطلب استراتيجيات جديدة لمنع أو تأخير تطور المقاومة البكتيرية .



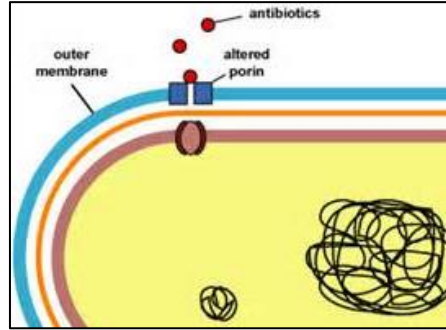
**من الطرق البسيطة الواجب اتباعها للسيطرة على انتشار السلالات البكتيرية المقاومة مثل:**

عزل المريض المصاب بالسلالة المقاومة  
ضرورة اهتمام الكادر الصحي بنظافة و غسل الأيدي بالمعقمات و التخلص من فضلات المريض بشكل صحي. الدقة في وصف المضادات الحيوية  
ضرورة التمييز بين الإصابات البكتيرية و الفيروسية لتجنب الاستعمال غير الضروري للمضادات الحيوية التي تؤدي إلى نشوء المقاومة.

## الايات البكتيرية المختلفة للتخلص من تأثير المضادات الحيوية، تتلخص فيما يلي:

### أ. امتلاك حاجز النفاذية Permeability barrier

تكون هذه الآلية من المقاومة خاصة بالبكتيريا السالبة لصبغة جرام إذ يحصل تغيرات في الغشاء الخارجي Outer membrane (OM) الذي يغلف الخلية البكتيرية، يحوي هذا الغشاء على قنوات بروتينية تدعى البورينات Porines وهي قنوات تسمح بمرور المواد ذات الأوزان الجزيئية الأقل من 600 دالتون بشكل انتقائي من خارج الخلية إلى الفراغ البريبلازمي Periplasmic space و بالعكس. تسمح البورينات بمرور المركبات الذائبة في الماء (المحبة للماء)، حيث يكون مرور الجزيئات المحبة للدهون أكثر صعوبة من المحبة للماء. تحصل المقاومة للمضادات الحيوية من خلال تقليل عدد قنوات البورينات أو جعل أقطارها ضيقة جداً بحيث تمنع المضاد الحيوي من دخول الخلية، تعد هذه المقاومة من أخطر الأنواع فعند حصول تغير في القنوات البروتينية فسوف يتم منع أكثر من نوع من المضادات الحيوية من الدخول إلى داخل الخلية البكتيرية أي تكون المقاومة عامة و مشتركة.



### ب . التثبيط الإنزيمي للمضادات الحيوية Enzyme Inhibition

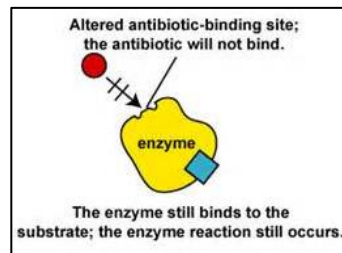
تستطيع بعض الأنواع البكتيرية مقاومة المضادات الحيوية من خلال إنتاجها إنزيمات محورة أو محطمة للمضاد الحيوي . و قد تم تصنيفها حسب العالم Bush, Jacoby and Medeiros إلى أربع مجموعات:

**المجموعة الأولى :** السيفالوسبورينز المشفرة كروموسومياً و التي تكون ضعيفة التثبيط بحامض الكلافيولوني

**المجموعة الثانية :** البنسلينيز و السيفالوسبورينيز و الانزيمات واسعة التخصص، و التي تثبط الكلافيولوني و مثبطات أخرى للبيتالاكتيميز.

**المجموعة الثالثة metallo $\beta$ -lactamases :** و هي إنزيمات لا تتأثر بجميع مثبطات البيتاالاكتيميز.

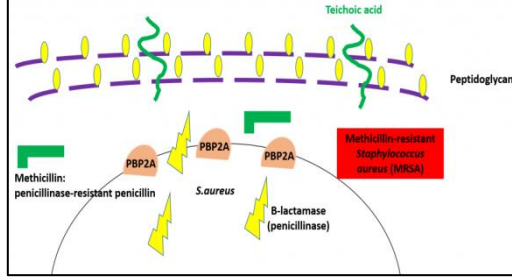
**المجموعة الرابعة :** تضم عدداً من إنزيمات البنسلينيز غير الموصوفة التي لا تثبط بحامض الكلافيولوني.



### ج. تحويل الموقع الهدف لعمل المضاد الحيوي

من الطرق الأخرى لمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية هي تغيير موقع هدف المضاد الحيوي. فمثلاً يتم تغيير موقع هدف إنزيمات PBP's المخصصة لارتباط هذه المضادات فيصبح المضاد غير فعال توجد هذه المقاومة في البكتيريا الموجبة و السالبة لصبغة جرام .

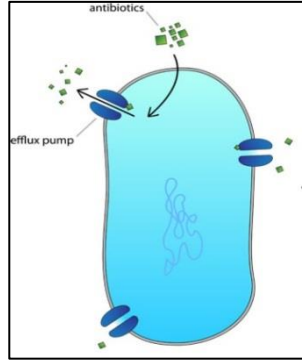
حيث تشفر جينات معينة لإنزيمات PBP's تقلل الألفة للبيتا لكتام في بكتيريا *S. aureus* المقاومة للمثيسيلين MRSA



*S. aureus* (MRSA) produce unique PBP (PBP2A), methicillin cannot bind to the target PBP

### د . مضخات الدفق Drug efflux pumps

هناك أنواع معينة من البكتيريا تستطيع مقاومة المضادات الحيوية من خلال آلية تعرف ب **Efflux** وهي آلية يتم من خلالها دفع المواد السامة و المضادات الحيوية إلى خارج الخلية البكتيرية بواسطة **Efflux pumps** الخاصة. تعتبر هذه الآلية مهمة في مجال الطب نظراً لمساهمتها في مقاومة البكتيريا. بعض أنظمة ال **Efflux** محددة لمضادات حيوية معينة في حين أن بعضها تستوعب مضادات حيوية عديدة، و نتيجة لذلك فإن هذا النظام يساهم في خلق بكتيريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية.



### هـ . زيادة إنتاج المواد التنافسية

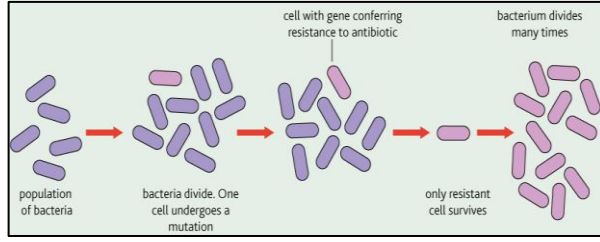
بعض أنواع البكتيريا لديها القدرة على التحكم بإنتاج بعض مركباتها وذلك عند استهداف المضاد الحيوي لأحد إنزيماتها، فمثلاً قد تعمل على رفع مستوى الانتاجية لأحد المركبات كي تتلافى وقف انتاجه الناتج عن ارتباط المضاد الحيوي بأحد الإنزيمات الهامة في مسار تكوين المركب.

### و . فقدان فعالية المضاد

#### • الطفرة Mutation

- تعرف الطفرات البكتيرية بأنها تغيرات تلقائية تطرأ على ترتيب قواعد البيورينات والبريميديات في المادة الوراثية لتحدث بها تغيير دائم في الصفات الوراثية للخلية البكتيرية.
- الطفرات التلقائية من الظواهر النادرة و القليلة الحدوث بمعنى أن خليه واحده لكل عشرة ألف خليه معرضه لتكوين طفره
- من العوامل التي تزيد من معدل التطفر :

الإشعاعات، العوامل الكيميائية مثل الصبغات و بعض المضادات الحيوية.

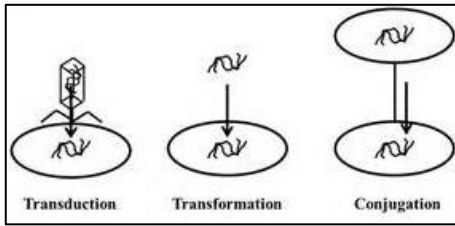


### التدمير أو التعطيل Destruction or Inactivation

- تمثل العديد من الأنواع البكتيرية الجينات التي تسمح لها بإنتاج إنزيمات تعمل على تحليل المضاد الحيوي أو إلغاء نشاطه مما يجعله غير فعال ضد البكتيريا.

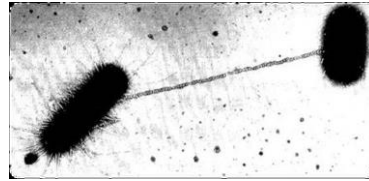
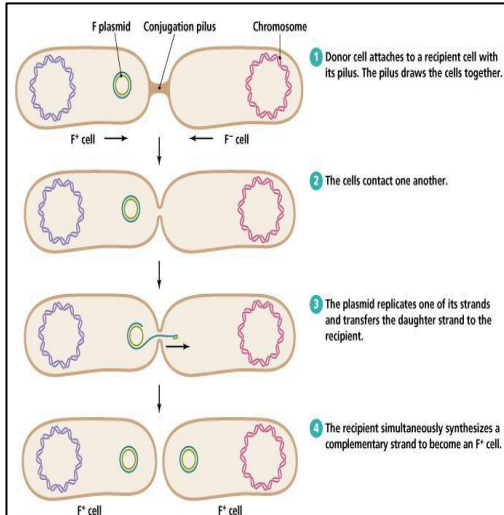
### النقل الوراثي: Genetic Transfer

- يحدث الانتقال الوراثي بين الأنواع البكتيرية بعدة طرق من أهمها:



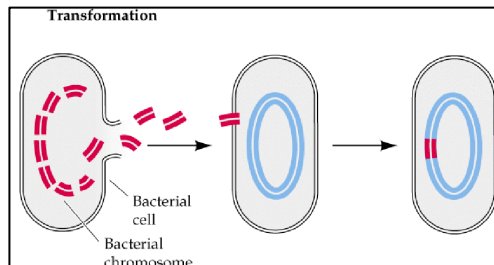
### ١. الإقتران البكتيري Bacterial Conjugation

- انتقال المادة الوراثية بين الخلايا البكتيرية من خلال الإقتران في البكتيريا عن طريق انتقال نوع من الحمض النووي الحلقي يعرف بالبلازميد Plasmid من خلية بكتيرية إلى أخرى نتيجة للاتصال المباشر بينهما.
- تسمى عملية الإقتران هذه بالتزاوج الجنسي
- يمكن للخلايا البكتيرية أن تكتسب بواسطتها جينات تحمل صفات وراثية جديدة،
- تتم هذه الطريقة باتصال خليتين بكتيريتين بواسطة الشعرة الجنسية Sex pilus
- حيث تكون إحدى الخلايا تحمل عامل الخصوبة (البلازميدة) Plasmid ، و يطلق على هذا النوع من الخلايا +F و الأخرى لا تحمل عامل الخصوبة أي أنها -F .



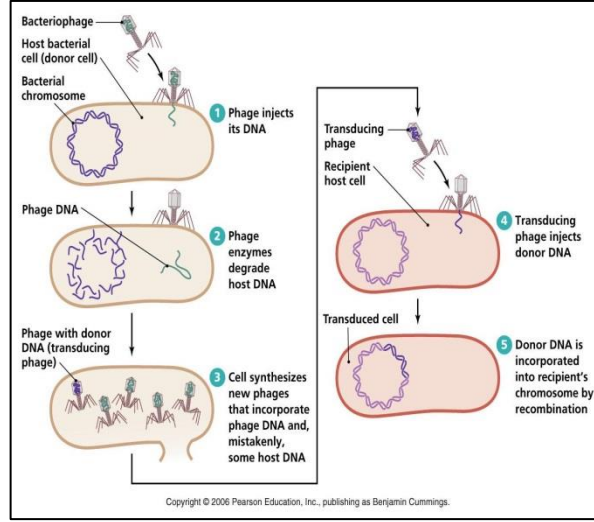
### ٢. التحول الوراثي Transformation

- هو تغيرات وراثية تحدث للبكتيريا نتيجة اكتسابها لوحدات وراثية أو قطع DNA عارية Naked DNA تصل إليها عن طريق البيئة النامية عليها و ليس عن طريق التزاوج الجنسي، حيث تنتقل الجينات من خلية بكتيرية لأخرى



### ٣. النقل الوراثي Transduction

هو تغيرات وراثية تحدث للبكتيريا نتيجة انتقال المادة الوراثية من بكتيريا لأخرى بواسطة عامل فيروسي يسمى Bacteriophage



### (ميكانيكات مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية)

