

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة محاضرة 4 \ Mechanisms of microbial resistance

ليات مقاومة الاحياء المجهرية للعوامل المضادة للجراثيم

Mechanisms of microbial resistance of antimicrobial agent

	INTRODUCED	RESISTANCE OCCURRED
Sulfonamides	1930s	1940s
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1948
Bacitracin	1945	1953
Chloramphenicol	1947	1959
Cephalosporin	1960s	late 1960s
Neomycin	1949	1950
Tetracycline	1948	1953
Erythromycin	1952	1988
Vancomycin	1956	1988
Kanamycin	1957	1966
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Gentamicin	1963	1969
Carbenicillin	1964	1974
Clindamycin	1969	1970
Amoxicillin	1972	1975
Piperacillin	1980	1981
Augmentin	1984	1984
Aztreonam	1984	1985
Imipenem	1985	1985
Ciprofloxacin	1987	1987
Quinupristin-Dalfopristin	1999	2000
Linezolid	2000	2002

كرد فعل لعمل مضادات الجراثيم (Antimicrobials) طورت الاحياء المجهرية الياتها الخاصة لغرض التخلص من عمل هذه المركبات كما يلاحظ في الجدول-1، تظهر المقاومة للمضاد بعدة فترة وجيزة من الاستخدام، و يمكن القول بأنه توجد حالياً عزلات بكتيرية مقاومة بشكل ملفت للنظر لمجموعة كبيرة من المضادات الجرثومية وحتى الانواع الحديثة منها والسبب يعود في ذلك الى الاستعمال الواسع والعشوائي لهذه المركبات.

قدر المركز الأمريكي لمكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC) أن مقاومة المضادات الحيوية مسؤولة عن أكثر من 2 مليون إصابة و 23000 حالة وفاة كل عام في الولايات المتحدة، بتكلفة مباشرة تبلغ 20 مليار دولار وخسائر إنتاجية إضافية تبلغ 35 مليار دولار (CDC2013). في أوروبا ، قدرت الوفيات الناجمة عن العدوى المقاومة للمضادات الحيوية بحوالي 25000 حالة وفاة ، وتكلف 1.5 مليار يورو سنوياً من التكاليف المباشرة وغير المباشرة (ECDC 2009). وتختلف أنماط البكتيريا المقاومة لمضادات حيوية معينة على مستوى الأقاليم والبلدان، الذي يعكس أنماط الأمراض المعدية واستخدام المضادات الحيوية.

تاريخ ظهور البكتيريا المقاومة **History of the Emergence of Resistant Bacteria** واهم انواعها.

بكتريا المكورات العنقودية الذهبية. *S. aureus* البكتريا المقاومة الأكثر شيوعاً في المؤسسات الطبية. اكتسبت هذه البكتيريا مقاومة للسلفوناميدات بسرعة عندما كانت قيد الاستخدام. كان البنسلين فعالاً في البداية لهذا الكائن الدقيق، لكن السلالات المقاومة التي تنتج البنسليناز (penicillinase) زادت في الخمسينات. لذلك ، تم تطوير methicillin غير المتأثر بالبنسليناز في عام 1960. ومع ذلك، في وقت مبكر من العام التالي، 1961، تم عزل البكتيريا العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) في المملكة المتحدة. ومنذ حوالي عام 1990، أصبحت عدوى المستشفيات (nosocomial infection) بلا MRSA مشكلة اجتماعية. وفي السنوات الاخيرة انخفض معدل حدوث البكتيريا العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) في أوروبا والولايات المتحدة وكندا على مدى السنوات الثماني الماضية ، إلى 18% ، 44% ، و 16% على التوالي (2015). كما بدأت في الانخفاض في جنوب أفريقيا (إلى 28%) ، حيث

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة \ محاضرة 4 Mechanisms of microbial resistance

تتولى الإشراف على المضادات الحيوية. اما في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى ، والهند ، وأمريكا اللاتينية ، وأستراليا، لا يزال هذا الرقم في ارتفاع ، وسجلت 47% في الهند في عام 2014 ، و 90% في مستشفيات أمريكا اللاتينية في عام 2013. خلال تلك الفترة، تحول هدف العوامل المضادة للجراثيم الجديدة (بما في ذلك الجيل الثاني والثالث من cepheids)، من البكتيريا إيجابية الغرام إلى البكتيريا سالبة الجرام ، واستخدمت على نطاق واسع العوامل ذات الأطياف الواسعة ولكن ذات النشاط الأضعف ضد البكتيريا موجبة الجرام (الشكل 1). وقد اكتسبت هذه الجرثومة مقاومة ضد معظم مضادات البتالاكتام من خلال اكتساب النوع الثاني لجين البروتين المرتبط بالبنسلين PBP2'. الـ PBP2' هو إنزيم ينخرط في تخليق الجدار الخلوي يمتاز بألفة ارتباط منخفضة (low binding affinity) لمضادات البتالاكتام. و بين التحليل الوراثي لسلاسل MRSA المسببة لعدوى المستشفيات، على مستوى العالم انها نسيلة سبعة أنواع فقط. ومن جانب اخر لوحظت بكتيريا العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين المسببة للعدوى في المجتمع (خارج المستشفى) وسميت (community associated methicillin-resistant *S. aureus* [CAMRSA])، في الولايات المتحدة في عام 1997، وكانت نوع مختلف عن جرثومة المستشفيات MRSA. ومع النصف الأخير من التسعينات 1990 ، تم الإبلاغ عن المكورات العنقودية الذهبية وسطية المقاومة للفانكوميسين (*Vancomycin-intermediate S. aureus* [VISA]) في هذا البلد. ويعتقد أن سماكة جدار الخلية يساهم في انخفاض الحساسية لهذا الدواء. من ناحية أخرى ، يبدو أن بكتيريا *S. aureus* المقاومة للفانكوميسين (VRSA) التي تم الإبلاغ عنها في الولايات المتحدة، اكتسبت جينات المقاومة أفضياً من المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين (Vancomycin-resistant enterococci [VRE]). وهناك مؤشرات على ظهورها في العراق ايضا.

Microorganisms	Drugs	Resistant bacteria	Mechanism of resistance
<i>Staphylococcus aureus</i>	β -lactam (methicillin)	MRSA	Production of an additional enzyme that avoids drug binding (PBP2')
	Vancomycin	VISA (VRSA)	Thickening of cell wall Consequent changes in target (<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , etc.)
<i>Enterococcus</i>	Vancomycin	VRE	Consequent changes in target (<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , etc.)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin	PISP/PRSP	Mutation in target (PBP)
	Macrolide	Macrolide-resistant <i>S. pneumoniae</i>	Modification of target (<i>erm</i>) Drug efflux pump (<i>mef</i>)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin	BLNAR	Mutation in target (PBP)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Multiple drugs	MDRP	Multiple factors including loss of porin, drug efflux pump, and drug-modifying enzyme
		Metallo- β -lactamase-producing bacteria	Drug-degrading enzyme
Enterobacteriaceae (e.g., <i>Escherichia coli</i>)	β -lactam (carbapenem)	ESBL-producing bacteria	Drug-degrading enzyme
	Quinolone	Quinolone-resistant <i>E. coli</i>	Mutation in target (<i>gyrA</i> , <i>parC</i>)
Gonococci	Quinolone	Quinolone-resistant gonococci	Mutation in target (<i>gyrA</i> , <i>parC</i>)

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة \ محاضرة 4 Mechanisms of microbial resistance

على الرغم من كون المكورات السبحة *S. pneumoniae* أصلاً حساسة للبنسلين، إلا أنه تم العثور على سلالات وسطية المقاومة للبنسلين (*penicillin-intermediate S. Pneumoniae [PISP]*) في النصف الأخير من الستينيات من القرن العشرين، و سلالات مقاومة البنسلين في النصف الأخير من السبعينيات (*penicillin-resistant S. pneumoniae [PRSP]*). وفي اليابان، تم العثور على PRSP في الثمانينات، وازداد الكشف عن هذه السلالات بحدود التسعينيات. ويبدو أن الاستخدام المتكرر للمضاد الحيوي cephem الذي يعطى فمويا مسؤول عن هذه الزيادة. هناك أيضا زيادة ملحوظة في مقاومة الماكروليد macrolide في هذا النوع، والذي يبدو أيضا بسبب الاستخدام المتكرر للماكروليدات في هذا البلد.

أصبحت الإشريكية القولونية *E. coli* والبكتيريا ذات الصلة *Escherichia coli (E. coli) and related bacteria* مقاومة للجيل الثالث الحديث من السيفالوسبورينات، مما يشير إلى أنها منتجة للبيتالاكميز واسع الطيف (ESBL) الذي يصعب علاجه. إذ كانت في عام 2013 نسبة 85 إلى 100% من عزلات *E. coli* منتجة لـ ESBL في أوروبا. أما في آسيا (2009 و 2010) ، كان 28% من للعائلة المعوية المعزولة من التهابات المسالك البولية منتجة ESBL، و تراوحت مقاومة سيفالوسبورينات الجيل الثالث والرابع بين 26 و 50%. أما في أمريكا اللاتينية، تراوحت المقاومة في *Klebsiella pneumoniae* من 19% في بيرو إلى 87% في بوليفيا في عام 2014. في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وصل معدل انتشار مقاومة الجيل الثالث من السيفالوسبورينات إلى 47% في العائلة المعوية. أفراد العائلة المعوية المقاومة للكاربنيم (CRE) أصبحت مقاومة حتى لأحدث نوع من carbapenems.

كان الأمبيسلين فعال في البداية للمستدمية النزلية (*Haemophilus influenzae*). في الثمانينات، تم العثور على بعض هذه السلالات المنتجة لأنزيم اللاكتيميز، وبالتالي أصبحت مقاومة للأمبيسلين. وانخفضت السلالات المنتجة للاكتاميز في تسعينيات القرن العشرين، و بدلاً من ذلك، زادت السلالات التي اكتسبت مقاومة عالية لمضادات البتالاكتم من خلال الطفرات في جينات PBP. وتسمى هذه السلالات باسم السلالات السالبة للاكتاميز المقاومة للأمبيسلين (BLNAR) ، وهي أكثر شيوعاً في اليابان منها في الدول الغربية الأخرى. وقد تم التكهن بأن زيادة استخدام المضادات الحيوية oral cephem عن طريق الفم هي أيضا مسؤولة.

على الرغم من أن الزائفة الزنجارية *P. aeruginosa* مقاومة بشكل جوهري للعديد من العوامل المضادة ، فإن ظهور سلالات *P. aeruginosa* المقاومة لجميع الفئات الثلاثة من مضادات الميكروبات، أي quinolones ، carbapenems ، aminoglycosides هو مصدر قلق جديد. حيث تسبب الزائفة ذات مقاومة الأدوية المتعددة (*P. aeruginosa [MDRP]*) في بعض الأحيان تغشيات مرضية. تحتوي الزائفة متعددة المقاومة MDRP على آليات معقدة لمقاومة الدواء، بما في ذلك انخفاض نفاذية الغشاء بسبب قلة بروتين الغشاء الخارجي (D2 porin)، و التعبير الزائد لمضخات الدفع efflux pump، و طفرات تحور هدف مضادات الكوينولون quinolone (إنزيم DNA gyrase) وإنتاج إنزيم محور الكلايكوسيدات الامينية aminoglycoside، وإنتاج إنزيمات اللاكتيميز المعدنية metallo-β-lactamase التي تحلل الكاربانيمات (carbapenems-hydrolysing enzyme). بعض جينات المقاومة تنقل أفقياً عبر البلازميدات المقترنة conjugative plasmids.

كانت المكورات البنية Gonococci (المسببة للسيلان) حساسة للبنسلين و الكوينولون، ولكنها في الوقت الحالي مقاومة لكلاهما. على وجه الخصوص، كان الكينولون هو الخيار الأول لعلاج عدوى المكورات البنية في الثمانينيات بسبب الميزة المحتملة في حالة الإصابة المشتركة مع *Chlamydomphila*. وبما أن جميع السلالات تقريبا أصبحت مقاومة للكوينولونات، فإن الدلائل الإرشادية لعام 1999 أعلنت عدم استخدام الكينولون لعلاج عدوى بالمكورات البنية.

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة محاضرة 4 Mechanisms of microbial resistance

يمكن تقسيم اليات المقاومة الى ما يلي :

1- انتاج الانزيمات المحورة و المحطمة للمضاد الجرثومية Production of modifying enzymes

تقوم هذه الانزيمات بإيقاف عمل المضاد الجرثومي قبل وصوله الى الموقع الهدف (Target site) والعمل يكون اما بوساطة :

1. التحلل المائي (Hydrolysis) للمضاد

2. اضافة تركيب او مجموعة كيميائية

3. الارتباط بالمضاد ومنعه من الوصول الى موقع الهدف

ومن هذه الانزيمات :

انزيمات البييتالاكتاميز β -lactamase : تعد من اهم المجاميع الانزيمية المنتجة من قبل البكتريا الموجبة Gve^+ والسالبة Gve^- لملون غرام و معظم البكتريا تستطيع انتاجها. يقوم الانزيم بكسر اصرة الامايد في حلقة البييتالاكتام الموجودة في كل من البنسيلينات او السيفالوسبورينات لتحويلها الى مركبات فاقدة الفعالية, اذ يطلق على المركب الناتج من تكسير البنسيلينات Penicillonic acid اما المركب الناتج من تكسير السيفالوسبورينات فيدعى Cephalosporanic acid, معظم عزلات بكتريا *Staphylococcus aureus* تقاوم البنسيلينات بوساطة هذه الانزيمات. يعد مصطلح β -Lactamase تسمية عامة, إذ يمكن تسمية الانزيمات العاملة على البنسيلينات ب Pencillinase وعلى السيفالوسبورينات Cephalosporinase. يشفر لهذه الانزيمات بلازميدياً او كروموسومياً. وجد حالياً نوع اخر من هذه الانزيمات اطلق عليها Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) تكون متخصصة لإيقاف فاعلية المضادات الحديثة من البنسيلينات والأجيال الحديثة من السيفالوسبورينات .

الانزيمات المحورة للكورامفينكول: يطلق عليها Chloramphenicol acetyl transferase (CAT) ، يقوم بتحويل المضاد الى مركب 3-Acetroxy Chloramphenicol الذي يفقد فاعلية وقابلية الارتباط مع الرايبوسومات. الانزيم مشفر بلازميدياً. امثلة على البكتريا المنتجة لهذا النوع من الانزيمات *E. coli* و *Salmonella*.

الانزيمات المحورة للمجموعة الامينوكلايكوسيدية: تقوم بتحويل المضاد الجرثومي بإضافة مجاميع كيميائية له وتجعله فاقد الفاعلية وتمنعه من الارتباط بموقع الهدف في الرايبوسومات وهي على انواع وكما يلي:

أ. Aminoglycoside acetyltransferase (AAC) : هذه الانزيمات مسؤولة عن تحفيز عملية الأستلة بإضافة مجموعة Acetyl الى مجموعة أمين بالمضاد الجرثومي.

ب. Aminoglycoside adenyl transferase (AAD): مسؤولة عن التحفيز الادنلة بإضافة مجموعة Adenyl الى مجموعة هيدروكسيل بالمضاد الجرثومي.

ج. Aminoglycoside phosphotransferase (APH) : يحفز عملية الفسفرة بإضافة مجموعة phosphate الى جزيئة المضاد الجرثومي.

2- المقاومة بوساطة تغيير حاجز النفاذية للغشاء الخارجي changing of permeability barrier of outer membrane

هذه الالية خاصة بالبكتريا السالبة لملون غرام كون التغيير يحصل في الاغشية الخارجية (OM) Outer membranes التي تغلف البكتريا وتحيط بالجدار الخلوي, يحوي الغشاء الخارجي قنوات تدعى البورينات (Porins) تسمح بمرور المواد ذات الاوزان

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة \ محاضرة 4 Mechanisms of microbial resistance

الجزئية الواطئة (اقل من 600 دالتون) وبشكل اختياري ومنظم من خارج الخلية الى الفسحة قبل البلازمية (Periplasm) و بالعكس. هذه القنوات البروتينية على نوعين Outer membrane protein F (OMP) و Outer membrane protein C (OmpC). تستطيع المضادات الجرثومية التابعة لمجموعة البييتالاكتام و مركبات السلفا و البوليميكينات و مجموعة الأمينوكلايكوسيد العبور من خلال هذه البروتينات.

تحدث المقاومة بعدة اشكال هي :

1. جعل اقطار هذه القنوات ضيقة جدا بحيث تمنع دخول المضاد الجرثومي الى داخل الخلية.

2. تقليل عدد القنوات وبذلك ستختزل جزيئات المضاد المارة الى داخل الخلية

3. حصول تغير شكلي في القنوات سوف يمنع دخول المضاد الى داخل الخلية.

وتعد هذه المقاومة من اخطر الأنواع لكون القنوات البروتينية اذا حصل بها تغير سوف يتم منع دخول اكثر من نوع من المضادات الجرثومية الى داخل الخلية البكتيرية اي ان المقاومة هنا تكون عامة ومشتركة.

تعد بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* في مقدمة البكتريا التي تمتلك هذا النوع من المقاومة خاصة السلالات المعزولة من المستشفيات (Nosocomial strains) والتي تمتلك النوعين من القنوات OmpC, OmpF، و الجينات المشفرة لهذا النوع من المقاومة محمولة على الكرموسوم. هناك بكتريا اخرى تمتلك هذا النوع من المقاومة مثل *E. coli* و *Klebsiella* و *Proteus*

3- المقاومة بواسطة تغير موقع الهدف لعمل المضاد الجرثومي Alteration of target site

من المعلوم يوجد في البكتريا موقع الهدف لعمل المضاد الجرثومي، وان تعديل التغير في موقع الهدف سيؤدي الى فقدان الارتباط بينه وبين المضاد الجرثومي. هذا يحدث في واحدة من طريقتين. الشكل الاول، تحدث طفرة في الجين الذي يشفر هدف مضاد حيوي. في الشكل الآخر، يعدل الإنزيم كيميائياً هدف المضاد الحيوي. وقد تم اكتشاف العديد من الأمثلة على كلا أشكال المقاومة:

1. تغير في انزيمات Penicillin binding protein (PBPs) المخصصة لارتباط مجموعة البييتالاكتام β -lactam، التغيير هنا كيميائي او شكلي وبذلك يصبح المضاد غير فعال توجد هذه الانزيمات في بكتريا Gve^+ و Gve^- كما في البكتريا *S. aureus* و *E. coli*.

2. في العديد من المضادات الحيوية التي ترتبط بالرايبوسوم، إضافة مجموعة مثيل، CH3 الى جزيئة رنا رايبوسومية معينة يمنع المضادات الحيوية من الارتباط لكن تسمح للرايبوسوم بالاستمرار في العمل في صنع البروتينات، امثلة الرايبوسوم Ribosomal methylation آلية مقاومة ضد الستربتومايسين streptomycin، الارثرومايسين erythromycin، الستربتوكرامينات streptogramins، والمضادات الحيوية الأخرى. (حصول تحويل في الوحدة الفرعية الرايبوسومية الصغيرة 30S بسبب فقدان عمل المجموعة الامينوكلايكوسيدية مثل Streptomycin). إضافة مجموعة مثيل (methylation) الى الوحدة الفرعية الكبيرة 50S تحديدا في الجزء 23S (23S ribosomal RNA) منها يسبب مقاومة المضاد الجرثومي Erythromycin.

3. يمكن أن تؤدي الطفرات في إنزيم DNA gyrase (هدف السايبروفلوكساسين و المضادات الحيوية ذات الصلة) إلى جعل الخلايا البكتيرية مقاومة لتلك المضادات الحيوية. وبالمثل، يمكن أن تسبب الطفرات في انزيم بلمرة الرنا RNA polymerase مقاومة للريفامبسين Rifampicin والأدوية ذات الصلة. تحدث هذه الطفرات بمعدل مرتفع بما يكفي (واحد في المليون إلى واحد في 10

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة \ محاضرة 4 \ Mechanisms of microbial resistance

مليون خلية بكتيرية) لذلك غالباً ما تتطور مقاومة هذه الأدوية بسهولة. نضع في اعتبارنا أنه ، في بعض أنواع العدوى البكتيرية، قد يحمل الشخص أكثر من مليار بكتيريا. من بين تلك البكتيريا، من المتوقع أن يكون ما بين 100 و 1000 طفرة قد تؤدي إلى مقاومة هذا المضاد الحيوي.

4- المقاومة بواسطة أنظمة الدفق Efflux system

من اليات المقاومة التي اكتشفت حديثاً وتسمى ايضا الية الضخ الخارجي Pump out تسبب حدوث مقاومة ذاتية من خلال قذف المضاد الجرثومي من داخل الخلية الى الخارج، ويتم ذلك بمساعدة بروتينات خاصة في الفسحة قبل البلازمية (Periplasm) وبمساعدة الغشاء الداخلي والغشاء الخارجي وهي مسيطر عليها كروموسومياً، وكلما زادت المضخات ودفعها الى الخارج كلما زادت المقاومة. يوجد هذا النوع من المقاومة في افراد العائلة المعوية Enterobacteriaceae وبكتريا *Pseudomonas aeruginosa* ويُعد المضاد الجرثومي Tetracycline من الامثلة على المضادات الجرثومية التي تقاوم بهذه الطريقة.

5- تغيير المسارات الايضية Alteration of metabolic pathways

من المعروف ان اي مادة مهمة للخلية يتم انتاجها بخطوات متتالية وان كل خطوة مسيطر عليها من قبل انزيم معين، تعمل البكتريا على تجاوز الخطوة التي يعمل عليها المضاد الجرثومي وذلك بإنتاج انزيم جديد ومن ثم يرجع المسار الايضي الى مساره الاصلي وصولاً لتكوين المادة النهائية. يوجد هذا النوع من المقاومة في البكتريا Gve+ اكثر من Gve-، توجد هذه المقاومة عادة ضد مركبات السلفا (sulfa) التي توقف تكوين حامض الفوليك Folic acid الذي يعد بادئ (Precursor) في تخليق الاحماض النووية 0

6- زيادة إنتاج المواد التنافسية Increase production of competitive compounds

كما اشرفنا سابقاً بان هناك تشابهاً بين مركبات السلفا مثل sulfanilamide ومركب PABA الذي يدخل في المسار الايضي لتخليق حامض الفوليك، وعليه يتنافس عقار السلفا مع PABA لدخول المسار الايضي وبذلك يثبط تصنيع حامض الفوليك، وتلافياً لعمل هذا العقار تقوم البكتريا بزيادة تصنيع مادة PABA لزيادة فرصة دخول الاخير المسار الايضي لتصنيع حامض الفوليك. هذا النوع من المقاومة خاص بمركبات السلفا و التريمثوبريم (Trimethoprim).

منشأ مقاومة العوامل المضادة للجراثيم : Origin of resistance to antimicrobial agents

منشأ او اصل المقاومة يكون على نوعين إما 1- وراثي Genetic او 2- غير وراثي Non genetic

1- المنشأ الوراثي Genetic origin

ان الغالبية العظمى من مقاومة الاحياء المجهرية للمضادات الحيوية هي نتيجة تغيير بالجينات اي تغيير وراثي ويكون على انواع:
أ. المقاومة بواسطة مورثات (جينات) كروموسومية : تنشأ هذه المقاومة نتيجة طفرة تلقائية (Spontaneous mutation) في مواقع السيطرة الحساسة لمضاد جرثومي معين. ان احتمالية حدوث مثل هذه الطفرات يتراوح ما بين 10^{-10} و 10^{-7} و تحدث نتيجة تعرض البكتيرية لمضاد جرثومي معين يقتل معظم الخلايا البكتيرية وتبقى خلية او خليتين تقاوم هذا المضاد الجرثومي، بعدها تبدأ هذه الخلايا المقاومة بالتكاثر لتكون جيل جديد مقاوم وخير مثال على ذلك هو استعمال الستربتومايسين Streptomycin لعلاج مرض السل (T.B.) لكون العلاج يستمر لفترات طويلة.

ب. المقاومة بواسطة مورثات (جينات) خارج كروموسومية: تمتلك البكتريا عوامل مقاومة فعالة متمثلة بالبلازميدات (Plasmids) وهي عبارة عن DNA دائري مزدوج مغلق يشفر بما يملكه من جينات لمقاومة مشتركة لعدد من المضادات

قسم علوم الحياة \ المرحلة الرابعة محاضرة 4\ Mechanisms of microbial resistance

الجرثومية. يُعد R. factor (Resistance factor) من انواع البلازميدات الحاملة لجينات مقاومة مشتركة للمضادات الجرثومية فضلاً عن مقاومة المعادن الثقيلة. غالباً ما تحمل هذه البلازميدات جينات تشفر لمقاومة أكثر من مضاد جرثومي مثل Ampicillin و Tetracycline و Gentamicin و Chloramphenicol و Cephalosporin.

تكون المقاومة نتيجة إنتاج انزيمات مثل الجينات المشفرة لأنزيمات β -Lactamase التي تكون محمولة على البلازميد وكذلك انزيمات مقاومة Chloramphenicol ومجموعة Aminoglycoside. ان الذي يجعل من المقاومة بوساطة الجينات البلازميدية اخطر من تلك الكروموسومية هو احتمالية انتقال البلازميد من الخلية الى اخرى وهذا وارد جدا في الطبيعة, فهناك البلازميدات الاقترانية التي تنتقل لمضاييف جديدة لتنتقل معها الجينات المشفرة لكل انواع المقاومة التي تحملها.

2- المنشأ الغير الوراثي Non genetic

يحصل هذا اشبه ما يكون بالتكيف نتيجة طبيعة الاصابة الميكروبية لتلافي عمل المضاد فمثلا البكتريا المسببة للتدرن الرئوي *Mycobacterium tuberculosis* تبقى داخل انسجة الجسم للشخص المصاب ومحاطة بجدار واقى اي تعيش فترة سكون وفي هذه الحالة ممكن ان تتجنب فعل المضاد لكون ان عمل المضاد يتطلب الارتباط بموقع الهدف للخلية الميكروبية, وطالما البكتريا بهذه الحالة فان المضاد لا يمكن ان يصل اليها. و في حالة ضعفت مناعة جسم المصاب تشط هذه البكتريا وتبدأ بالانقسام بعد كسر الجدار الواقى عندها يتمكن المضاد الجرثومي من العمل على الموقع المخصص له في الخلية البكتيرية, حالات اخرى من الاصابات البكتيرية مثل البكتريا المسببة لحمى مالطا Brucellosis والبكتريا المسببة للتيفوئيد Salmonellosis, اذ تكون الاصابة هنا داخل خلوية (Intracellular) اي داخل خلايا الجسم, وجودها بهذا الشكل يجعل من الصعب وصول المضادات الحيوية اليها إلا في حالة خروجها من داخل خلايا الجسم.

كيفية منع تطور المقاومة للمضادات الحيوية

اوضحت بيانات مقنعة أن الحد من استخدام المضادات الحيوية يحد من مقاومة المضادات الحيوية. وقد ظهر ذلك على عدة مستويات، من المريض إلى المستشفى، إلى المستوى القطري. لسوء الحظ، لكل من هذه المستويات وجهة نظر مختلفة. يريد المرضى أن يتحسنوا وقد لا يعرفون أن المضاد الحيوي الذي يطلبونه لا يحتمل أن يعمل على عدوى الجهاز التنفسي الفيروسي. تهتم المستشفيات بكل من نتائج المرضى وتكاليفهم، ويشجع عدم اليقين التشخيصي على استخدام الكثير من المضادات الحيوية التجريبية empiric antibiotic use. ويخشى العديد من الأطباء أن تقوتهم العدوى المحتملة وينتهي بهم المطاف باستخدام المضادات الحيوية لمرضى غير مصابين في الواقع. فقط وجهة نظر المجتمع هي عالية المستوى بما يكفي للنظر إلى الاستخدام الشامل للمضادات الحيوية وكيف يؤثر على مقاومة المضادات الحيوية. التوجيهات العامة لاستخدام المضادات الحيوية للمساعدة في الحد من المقاومة:

1- تجنب استخدام المضادات الحيوية لعلاج الاستعمار أو التلوث أو Avoid Using Antibiotics to Treat Colonization or Contamination

Contamination

2- استخدم المضاد الحيوي ذو طيف الفعالية الاضيق المناسب لإصابة المريض Use the Most Narrow-Spectrum Agent Appropriate for the Patient's Infection

Agent Appropriate for the Patient's Infection

3- استخدم الجرعة المناسبة Use the Proper Dose

4- استخدم أقصر مدة فعالة من العلاج Use the Shortest Effective Duration of Therapy