



كلية : التربية الاساسية – حديثة

القسم او الفرع : العلوم العامة فرع الاحياء

المرحلة: الثانية

أستاذ المادة : لما دلي ابراهيم

اسم المادة باللغة العربية :احياء مجهرية

اسم المادة باللغة الإنكليزية : **Microbiology**

اسم المحاضرة الثانية عشر باللغة العربية: مقاومة المضادات الحيوية

اسم المحاضرة الثانية عشر باللغة الإنكليزية **Antibiotic resistance**

مقاومة المضادات الحيوية هو قدرة البكتيريا على تطوير آليات تمكنها من مقاومة تأثيرات المضادات الحيوية. تتميز الكائنات الدقيقة المقاومة بكونها أصعب في العلاج، احتياجها إلى جرعات أعلى أو ضرورة اللجوء إلى علاجات بديلة والتي ربما تكون أكثر سمية، وكذلك أكثر تكلفة. يطلق على الكائنات الدقيقة القادرة على مقاومة العديد من المضادات الحيوية أنها عديدة المقاومة. جميع أنواع الكائنات الدقيقة تستطيع تطوير تلك القدرة على المقاومة؛ فالفطريات تطور مقاومة ضد مضادات الفطريات، الفيروسات تطور مقاومة ضد مضادات الفيروسات، الكائنات الأولية تطور مقاومة ضد مضادات الكائنات الأولية، وعلى نفس النمط فالبكتيريا تطور مقاومة ضد المضادات الحيوية.

تنشأ المقاومة إما بصورة طبيعية عن طريق الطفرات الجينية وإما عن طريق انتقال المقاومة من جنس اكتسبها إلى جنس آخر لم يكتسبها بعد. [1] كما أنها قد تظهر لحظيا نتيجة للطفرات الجينية، إلا أن استعمال المضادات الحيوية لفترات طويلة يبدو أنه يحفز ظهور الطفرات في الجينات المسببة للمقاومة على وجه الخصوص. وبناءا عليه يعد تقليل سوء استخدام المضادات الحيوية عن طريق عدم استخدامها إلا حين الحاجة الحقيقية إليها أمرا ملحا. [2][3] كما أن استخدام المضادات الحيوية ضيقة المدى مفضل على المضادات الحيوية واسعة المدى لكون الأولى تستهدف الكائن الدقيق المسئول عن المرض بكفاءة أكبر ناهيك عن أعراضها الجانبية الأقل. [4][5] أما بالنسبة للمرضى الذين يتناولون تلك العقاقير بالمنزل دون استشارة الطبيب فيعد تثقيفهم عن الطريقة الصحيحة لإستخدامها أمرا في غاية الأهمية.

بإمكان العاملين بالمجال الصحي المساعدة في تقليل هذه المشكلة عن طريق إتباع إجراءات النظافة العامة والتعقيم الطبي والتي يتمثل أبسطها في إجراء غسل اليدين المتكرر وتشجيع المرضى وأقاربهم والمحيطين بهم على تكرار ذلك. [6]

غير أنه بالإمكان هندستها بتطبيق ضغط نشوئي على مجموعة الكائنات الحية الدقيقة. عندما يتم تكوّن الجينة الجديدة، تستطيع البكتيريا تحويل المعلومات الوراثية بطريقة أفقية ما بين الكائنات الدقيقة بواسطة تبادل البلازميد الحمض النووي الدائري. إذا كانت البكتيريا تحمل عدة جينات مقاومة، يتم تسميتها بكتيريا متعددة المقاومة أو بلغة أخرى البكتيريا المتفوقة.

[الأسباب]عدل

تظهر مقاومة المضادات الحيوية نتيجة النشوء عن طريق الاصطفاء الطبيعي. يشكل المضاد الحيوي ضغطا بيئيا على البكتيريا لكن الطفرات التي تظهر في بعض الخلايا البكتيرية تجعلها تنجو من مفعول المضاد الحيوي. بعد ذلك، تنتقل هذه الميزة إلى النسل التالي الذي يتميز بكونه جيلا ذا مقاومة كاملة للمضاد الحيوي. بينت عدة دراسات أنّ طريقة استعمال المضادات الحيوية تؤثر بصفة كبيرة على تطوّر عدد الكائنات الحية الدقيقة المقاومة. فرط استعمال المضادات الحيوية ذات الطيف الواسع، مثل سيفالوسبورين من الجيل الثاني والثالث، يسرّع عملية تطوّر مقاومة المتيسلين. هناك عوامل أخرى تتمثل في التشخيص الطبي غير الدقيق، وصف الطبيب أدوية غير ضرورية،

الاستعمال غير المناسب للمضادات الحيوية من طرف المريض، إلى جانب استعمال المضادات الحيوية كمواد إضافية لطعام المواشي لتشجيع نموها.

أكد العلماء مؤخراً أنّ البروتين البكتيري LexA يلعب دوراً هاماً في التغير الوراثي البكتيري.^[7]

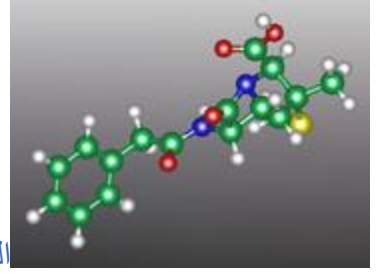
بعض الحقائق عن مقاومة المضادات]

تشكل الجراثيم الممرضة التي صارت مقاومة للعلاج بالأدوية مشكلةً صحيةً متفاقمةً وعمامةً، فعلى سبيل المثال تمثل أمراض السل والسيلان والملاريا والتهابات الأذن عند الأطفال بعض الأمثلة للأمراض التي يزداد علاجها صعوبةً بالمضادات الحيوية.

يعود جزء من المشكلة إلى أن البكتريا والعضويات الدقيقة الأخرى المسببة للأخماج شديدة التكيف وبإمكانها تطوير طرق للنجاة من الأدوية التي تستهدف قتلها أو إضعافها.

بعض الحقائق:

- تعطى الحيوانات المنتجة للغذاء مضادات حيوية للعلاج أو الوقاية من الأمراض أو حتى لزيادة الإنتاج. وغني عن الشرح الأثر السيئ لهذا الاستخدام في جعل الجرثوم مقاوماً للأدوية المستخدمة لعلاج الحيوان وبالتالي يصبح علاج أمراض البشر أصعب.
 - 70% من الجراثيم المسببة للأخماج في المشافي مقاومة على الأقل لنوع واحد من الصادات الشائعة في علاج الأخماج.
 - بعض الجراثيم مقاوم لجميع الأدوية المسموح باستخدامها ويلجأ الأطباء لعلاجها إلى استخدام الأدوية قيد التجربة أو الشديدة السمية.
 - تشير الدراسات ألي أن المرضى يُعطون المضادات الحيوية بتكرار أكثر مما تجيزه توصيات السلطات الصحية ومنظمات رعاية الصحة.
 - كثيراً ما يطلب المرضى من أطبائهم مضاداً حيوياً لأمراض مثل الزكام أو السعال أو الكريب وكلها أمراض فيروسية لا تتجارب مع المضاد الجرثومي.
 - وأيضاً، لا يلتزم المرضى بأخذ كامل الجرعة الموصوفة لهم من المضادات الحيوية مما يسهم في زيادة مقاومة الجراثيم للدواء.
 - وما لم يتم متابعة حالات مقاومة الدواء حين تنشأ ومن ثم اتخاذ اللازم من الإجراءات لاحتوائها فهناك احتمال كبير أن يواجه العالم أمراضاً تستعصي على العلاج مجدداً رغم أنها كانت قابلة للعلاج في السابق، وهو ما يعيد إلى الأذهان الفترة التي سبقت تطور المضادات الحيوية حين كانت الأخماج غير قابلة للعلاج.
- آلية عملية مقاومة المضادات الحيوية



البنسلين ج

مقاومة المضادات الحيوية تتم عبر أربع طرق:

1. تثبيط أو تغيير المضاد الحيوي: مثل التثبيط الإنزيمي للبنسلين ج Penicillin G عند البكتيريا المقاومة للبنسلين عن طريق تصنيع بيتا لكتاميز β -lactamases
 2. تغيير موقع الهدف (موقع فعالية المضاد الحيوي): مثل تغيير ال-PBP موقع فعالية البنسلين- عند نوع من البكتيريا يدعى العنقوديات الذهبية المقاومة للمثسلين MRSA ، كذلك عند بكتيريا أخرى مقاومة للبنسلين.
 3. تغيير الطّريق الأيضي: بارا أمينو بنزويك أسيد PABA هو عامل مهم لصنع حمض الفوليك والأحماض النووية لدى البكتيريا، يمكن تثبيط هذا العامل عن طريق السلفوناميد. غير أنّ بعض البكتيريا المقاومة للسلفوناميد تستغني عن هذا العامل الأساسي عن طريق استعمال حمض الفوليك الجاهز (بأخذه مباشرة من محيطها مثلا)، تماما مثل الخلايا الحيوانية.
 4. التقليل من تراكم المضاد الحيوي: عن طريق التقليل من نفاذية المضاد الحيوي إلى داخل الخلية و/أو تسريع التدفق النشط (الضخّ إلى المحيط) للأدوية عبر الغشاء الخلوي البكتيري.
لكائنات المجهرية وعلاقتها بالحيوانات
- العنقوديات الذهبية المقاومة للميثيسيلين معروفة على أنّها كائنات متعايشة مع الإنسان وفي نفس الوقت ممرضة له. وجدت العنقوديات الذهبية المقاومة للميثيسيلين في القطط والكلاب والأحصنة حيث تتسبب في نفس أعراض المرض التي تظهر بالإنسان. يمكن لعدوى العنقوديات الذهبية المقاومة للميثيسيلين أن تنتقل من الإنسان إلى الحيوان أو العكس، لكنّ الشائع هو أنّ هذه العدوى انتقلت من الإنسان إلى الحيوان.
- حاليا، توجد نسبة معتبرة من المضادات الحيوية المدمجة في طعام الحيوانات مثل الدجاج، الخنازير والمواشي لأغراض غير طبيّة بالولايات المتحدة الأمريكية. تمّ الرّبط بين استعمال المضادات الحيوية في طعام الحيوانات وظهور فصائل بكتيرية مقاومة للمضادات الحيوية مثل: السلّمونيلة، العطيفة، الإشريكية القولونية والمكورات المعوية.

هناك دلائل هامّة من الولايات المتحدة الأمريكية والاتحاد الأوروبي تؤكد على أنّ البكتيريا المقاومة تسبب العدوى المقاومة للمضادات الحيوية في الإنسان. دعت كل من الجمعية الأمريكية للمكروبيولوجيا، الاتحاد الأمريكي للصحة

العامّة والاتّحاد الطّبيّ الأمريكي إلى تقييد استعمال المضادّات الحيويّة في طعام الحيوانات مع وضع نهاية لكلّ الاستعمالات غير العلاجيّة.

غير أنّ الشّركات الصّيدلانيّة وشركات صنع طعام الحيوانات احتجّت على هذه القوانين الجديدة التي تحدّ من استعمال المضادّات الحيويّة في طعام الحيوانات. مثلاً في عام 2000م، أعلنت الإدارة الأمريكيّة للأغذية والأدوية عزمها على إلغاء التّصديق على استعمال الفلوروكوينولون لدى الدّواجن لأنّه وجدت أدلّة قويّة تربط بين هذا الاستعمال وظهور عدوى العطيفة المقاومة للفلوروكوينولون لدى الإنسان. القرار الأخير لمنع استعمال الفلوروكوينولون لدى الدّواجن لم يتمّ تطبيقه إلّا بعد 5 سنوات من إصداره بسبب التّحدّيات من طرف الشّركات الصّيدلانيّة وشركات صنع طعام الحيوانات.

الوقاية من مقاومة المضادّات الحيويّة

يمكن لاجتناب استعمال المضادّات الحيويّة، في بعض الحالات، أن يخفّض من فرص الإصابة بالعدوى ببكتيريا مقاومة للمضادّات الحيويّة. أثبتت إحدى الدّراسات أنّ استعمال الفلوروكوينولون مرتبط بشكل واضح بعدوى المطثيّة العسيرة التي تعدّ المسبّب الرّئيسي للإسهال المستشفوي بالولايات المتّحدة الأمريكيّة والمسبّب الخطير للموت في العالم.

ليس للّقاحات مشاكل فيما يخصّ المقاومة لأنّ اللّقاح يزيد من المناعة الطّبيعيّة للجسم بينما يعمل المضادّ الحيوي بمعزل عن هذه المناعة. ومع ذلك، فإنّ فصائل بكتيريّة جديدة تتطوّر بحيث تفلت من المناعة النّاتجة عن اللّقاح.

بعض اللّقاحات المضادّة للعنقوديّات أظهرت فعاليّة محدودة بسبب التّعير المناعي ما بين سلالات العنقوديّات المختلفة إضافة إلى مدّة الفعاليّة المحدودة للأجسام المضادّة النّاتجة. تطوير واختبار لقاحات أكثر فعاليّة في طور الإنجاز.

العلاج بالعائية

العلاج بالعائية

تمّت عدّة أبحاث لدراسة هذه الطّريقة العلاجيّة بشكل شامل وتمّ استعمالها لمدّة تزيد عن 60 عاما خاصّة بالاتّحاد السّوفيتي. العلاج بالعائية يمكن استعماله بدل المضادّات الحيويّة وبالتالي التّقليل من مشاكل المقاومة.

استعمل العلاج بالعائنية بشكل واسع في الولايات المتحدة الأمريكية حتى تم اكتشاف المضادات الحيوية في أوائل الأربعينيات.

العائيات عبارة عن فيروسات تغزو الخلايا البكتيرية، وفي حالة العائيات المحدثة لانحلال الخلايا، فإن العملية الأيضية لدى البكتيريا تتعطل فيما يتسبب في انحلال البكتيريا.

يعدّ العلاج بالعائنية طريقة بديلة مهمّة عن المضادات الحيوية في عصر كثرت فيه الكائنات المجهرية المتعدّدة المقاومة. مراجعة بعض الدراسات التي تناولت الاستعمال الطبي للعلاج بالعائنية من عام 1966م إلى 1996م وبعض أحدث المشاريع حول العلاج بالعائنية أظهرت أنّ العائيات استعملت عن طريق الفم، الطّريق الموضعيّ إضافة إلى الاستعمال الشّامل (غير الموضعيّ) في دراسات بولندية وسوفيّاتية. قدّرت نسبة النّجاح في هذه الدراسات ب 80% إلى 95% مع وجود بعض الأعراض الجانبية مثل المعدموية والحساسية.

بيّنت الأبحاث البريطانية فعالية معتبرة للعائيات ضدّ الإشريكية القولونية، فصائل الرّاكدة، فصائل الرّانفة والعنقوديات الذهبية. أمّا الأبحاث الأمريكية فقد ركّزت على تحسين التّوافر البيولوجي للعائيات.

تطبيقات مفيدة لمقاومة المضادات الحيوية

بلازميد

تستعمل مقاومة المضادات الحيوية كأداة مفيدة في مجال الهندسة الوراثية. مثلاً يتمّ صنع بلازميد يحتوي على مورثة مقاومة المضادات الحيوية إضافة إلى المورثات المرغوب في ترجمتها، بهذه الطريقة يتمكّن الباحث من التّأكد من أنّ عند تكاثر الخلايا البكتيرية فإنّ فقط البكتيريا الحاملة للبلازميد يمكنها العيش أمّا الأخرى فتموت بسبب تأثير المضادّ الحيويّ. وهكذا يمكن لهذه الطريقة أن تؤكّد أنّ الجينات المرغوب في ترجمتها تنتقل عبر الخلايا عند تكاثرها. في الغالب، المضادات الحيوية المستعملة في مجال الهندسة الوراثية قديمة كما أنّها لم تعد تستعمل لمعالجة المرضى مثل: الأنبيسلين، كاناميسين، تتراسيكلين، كلورامفينيكول. يعدّ استعمال طريقة مقاومة المضادات الحيوية طريقة غير مفضّلة في المجال الصّناعيّ إذ أنّها تستهلك كمّيّات هائلة من المضادات الحيوية. بدلا عن ذلك، يمكن استعمال الفصائل البكتيرية الأكسوتروفية (غير قادرة على صنع مركّب عضوي مهمّ لنموها).