8-2

المضادات الحيوية

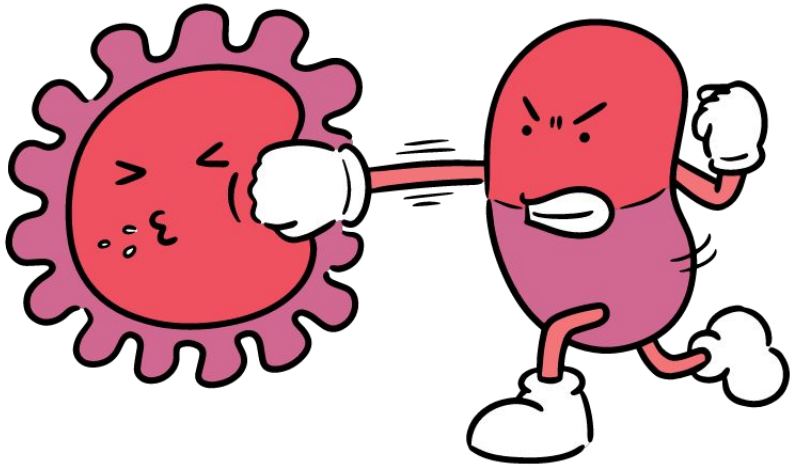
أحياء الصف 12

الأهداف:

٨- ٥ يلخص كيف يعمل البنسلين على البكتيريا وسبب عدم تأثير المضادات الحيوية على الفيروسات.

٨- 6 يناقش عواقب مقاومة المضادات الحيوية والخطوات الواجب اتخاذها للحد من تأثيرها.

ما هو المضاد الحيوي ؟



- دواء يقتل البكتيريا أو يوقف نموها من دون أن يضر بخلايا الكائن الحي المصاب.

- المضادات الحيوية مشتقة من كائنات حية.

على الرغم من أنها تصنع غالبًا بشكل أكثر فاعلية بواسطة عمليات كيميائية متنوعة.

توجد مجموعة واسعة من المضادات الحيوية لعلاج العدوى البكتيرية

وتوجد أدوية أخرى اصطناعية (تصنع في المختبرات) مضادة للميكروبات مثل آيزونيازيد Isoniazid المستخدم في علاج TB

المضاد الحيوي
Antibiotic

مادة مشتقة من كائن حي يمكنها قتل أو تثبيط نمو كائن حي دقيق.

كيف تعمل المضادات الحيوية؟

تتداخل المضادات الحيوية مع بعض جوانب نمو أو أيض الغذاء للبكتيريا المستهدفة

1 بناء جدران الخلايا البكتيرية.

مثبطات بناء جدار الخلية:

- بنسلين b
- سيفالوسبورينb
- فانكومايسين b

2 نشاط البروتينات في غشاء سطح الخلية

مثبط غشائي: بوليميكسين b

3 عمل الإنزيم

تتداخل مع تفاعلات الأيض:

- أدوية السلّفا

4 بناء DNA

تتداخل مع تضاعفDNA

- الكينولونات a و b
- بحسب التركيز

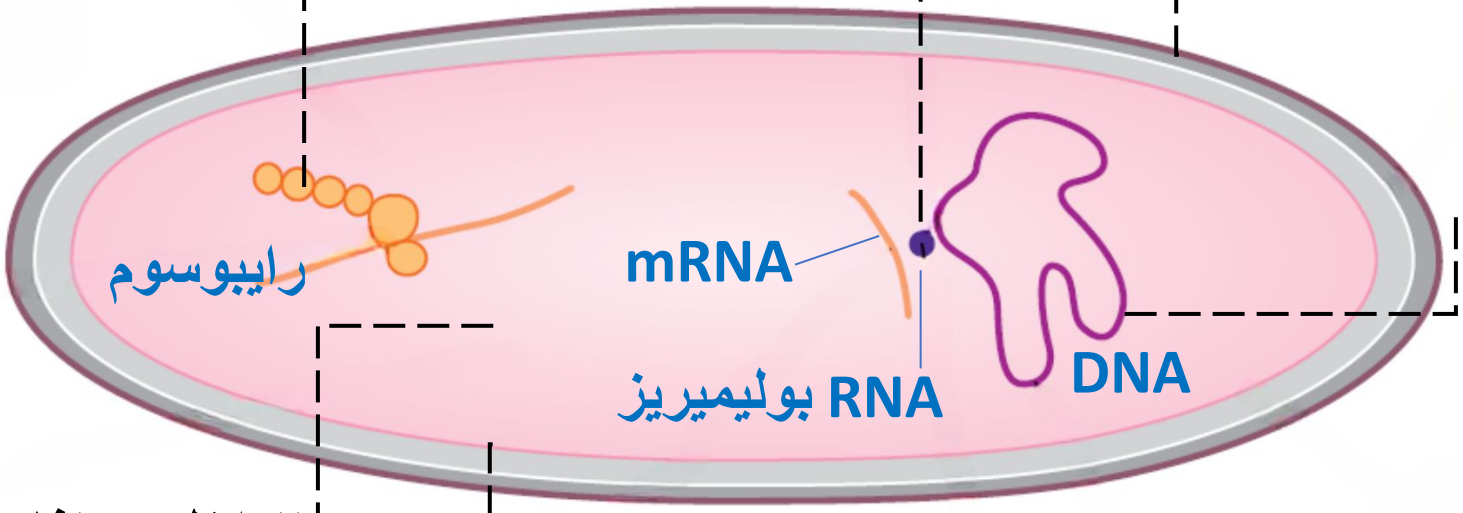
5 بناء البروتين

مثبطات بناء البروتين:

- كلورامفينيكول a
- أريثرومايسين b
- تتراسايكلين a
- ستربتومايسين b

مثبط النسخ:

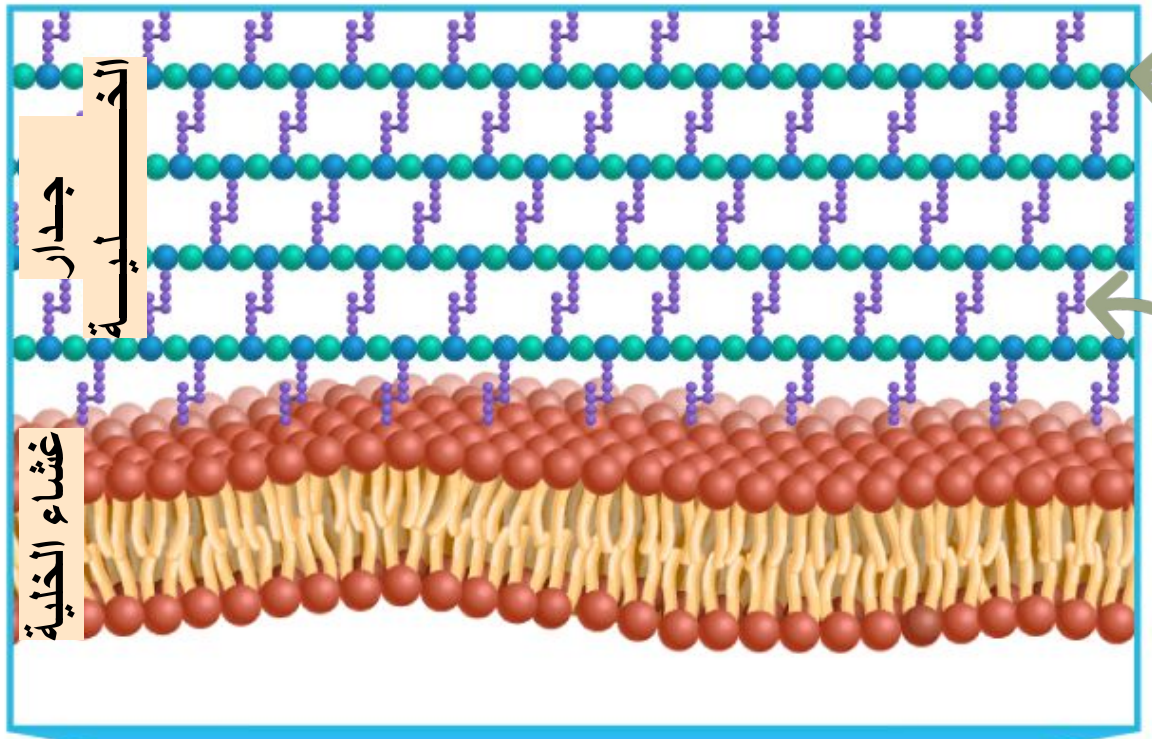
- ريفامبيسين b



a= كابح البكتيريا(يوقف نمو البكتيريا)
b= مبيد البكتيريا (يقتل البكتيريا)

كيف تعمل المضادات الحيوية؟

للخلايا البكتيرية جدران مكوّنة من ببتيدوجلايكان



ما هي ال: (ببتوجلايكان)؟

هي جزيئات طويلة تحتوي على ببتيدات (سلاسل من الأحماض الأمينية) والسكريات.

تترابط سلاسل الببتيدوجلايكان في جدار الخلية البكتيرية ببعضها بروابط عرضية Cross-links تتكوّن فيما بينها

يمنع البنسلين بناء هذه الروابط العرضية بين سلاسل الببتيدوجلايكان في جدران خلايا البكتيريا

كيف ؟

عن طريق تثبيط الإنزيمات التي تبني هذه الروابط العرضية.

ما يعني أن يكون البنسلين نشطًا فقط ضد البكتيريا أثناء نموها.

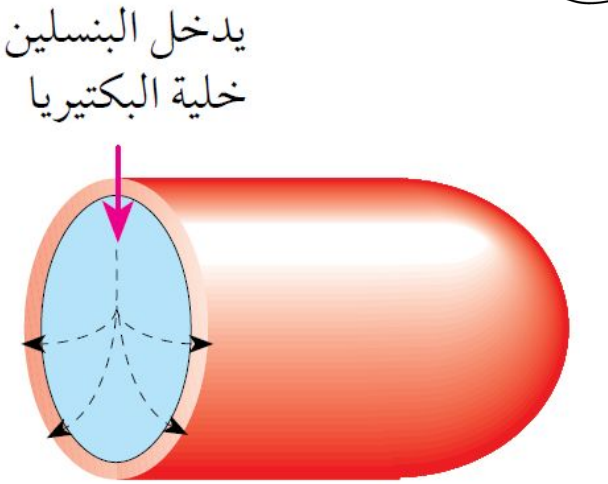
كيف تعمل المضادات الحيوية؟

"ما دورها ؟"

عندما تنمو خلية بكتيرية حديثة التكوين تفرز إنزيمات تسمّى
أوتوليزينات Autolysins

تُحدث ثقوبًا صغيرة في جدارها الخلوي، فتوفر للجدار إمكانية التمدد بحيث يمكن لسلاسل الببتيدوجلايكان الجديدة أن تترابط ببعضها

يمنع البنسلين ارتباط سلاسل الببتيدوجلايكان معًا



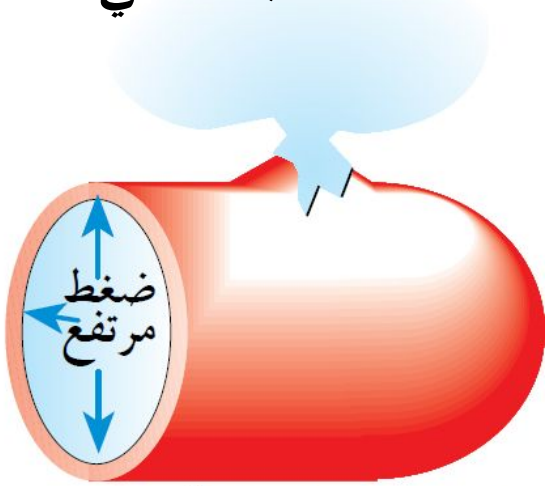
يثبط البنسلين تمدد جدار الخلية

وبالتالي

لكن

الأوتوليزينات
تواصل إحداث ثقوب جديدة

يصبح جدار الخلية أضعف بشكل تدريجي ما يجعل الخلية غير قادرة على تحمّل ضغط الامتلاء الداخلي، فتنفجر

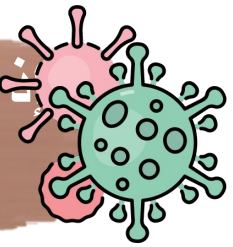


ينفجر جدار الخلية لأنه لم يعد قادرًا على تحمل الضغط الداخلي

كيف تعمل المضادات الحيوية؟

فسر سبب عدم تأثير البنسلين على خلايا الإنسان والفيروسات

- ✓ خلايا الإنسان لا تحتوي على جدران خلوية
- ✓ وهذا يفسر أيضًا سبب عدم تأثير البنسلين والمضادات الحيوية الأخرى على الفيروسات لأنها لا تحتوي على خلايا ولا جدران خلوية



لا تمتلك الفيروسات المواقع المستهدفة الموضحة في الشكل 8-4

- يستخدم الفيروس عندما يتضاعف آليات خلية العائل للنسخ والترجمة
- ولا ترتبط المضادات الحيوية بالبروتينات التي تستخدمها الخلايا العائل في هذه العمليات

لماذا

تحتوي الخلايا حقيقية النواة على بروتينات تختلف عن تلك الموجودة في البكتيريا، لذا لا تتأثر بهذه المضادات الحيوية

تستخدم أدوية أخرى لمكافحة العدوى الفيروسية، تسمى الأدوية المضادة للفيروسات، ويوجد عدد قليل منها مقارنة بالمضادات الحيوية.

سؤال 15

اشرح: لماذا لا تكون المضادات الحيوية فاعلة ضد الفيروسات؟

لا تحتوي الفيروسات على المواقع المستهدفة / مواقع العمل للمضادات الحيوية. على سبيل المثال، الفيروسات ليست خلايا، لذا ليس لها جدران خلوية. وهي لا تحتوي على آليات خلوية لبناء بروتينات، بل تستخدم الرايبوسومات وإنزيمات من خلايا العائل لبناء بروتيناتها. لا تتداخل المضادات الحيوية المستخدمة لمقاومة العدوى البكتيرية مع بروتينات الإنسان، لذا فإنها لا تثبط تكاثر الفيروسات.

البنسلين

- متاحًا لأول مرة لعلاج الأمراض في الأربعينات من القرن العشرين
- واعتبر دواءً رائعًا يمكن استخدامه للقضاء على جميع الأمراض التي تسببها البكتيريا.

لماذا

بدا الأمر صحيحًا في البداية، لكن سرعان ما تبدلت المفاهيم وحلت مكانه مضادات حيوية أخرى مثل ستربتومايسين!

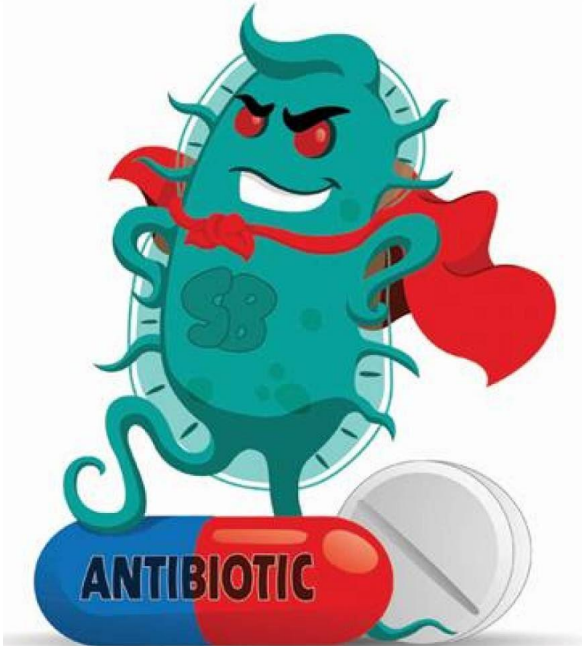
البنسلين ليس فاعلًا ضد بكتيريا المُتَفطِّرة السُلِّيّة

مقاومة المضادات الحيوية

أنواع البكتيريا

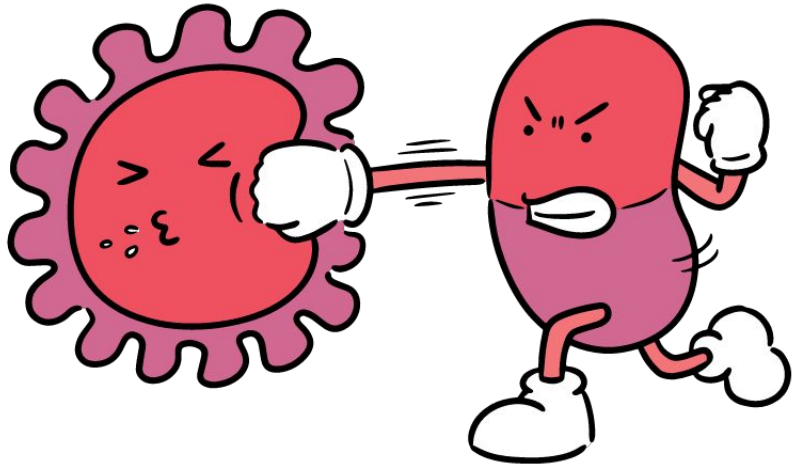
غير الحساسة للمضاد الحيوي

المضاد الحيوي غير فعّالٌ ضدها



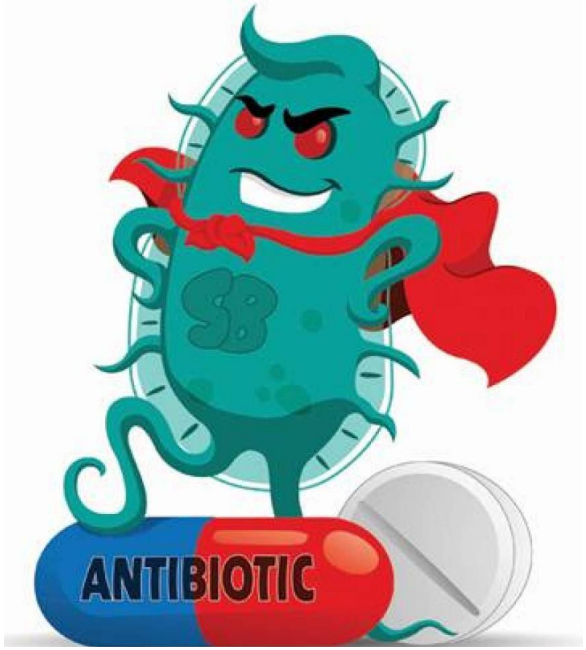
الحساسة للمضاد الحيوي

المضاد الحيوي فعّالٌ ضدها



غير الحساسة للمضاد الحيوي

المضاد الحيوي غير فعّالٌ ضدها



لماذا

البنسلين ليس فاعلًا ضد بكتيريا المُتَفطِّرة السُلِّيّة

- لأن جدار خلية هذه البكتيريا السميك ليس منفذًا جدًا
- وجود جين في هذه البكتيريا يشفر لإنزيم يحفز تكسير البنسلين

بعض الأنواع الأخرى من البكتيريا :

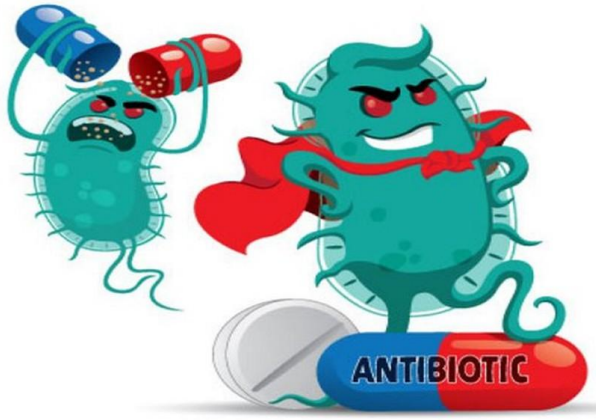
- تحتوي أغشيتها على بروتينات يمكنها تعطيل نشاط المضادات الحيوية فلا يكون لها أي تأثير
- كما تحتوي أغشية البكتيريا أيضًا على بروتينات تضخ المضادات الحيوية التي تدخل السيتوبلازم إلى الخارج
- وفي بعض الحالات، لا يستطيع المضاد الحيوي الارتباط بموقع العمل المستهدف في الخلية البكتيرية.

أنواع البكتيريا

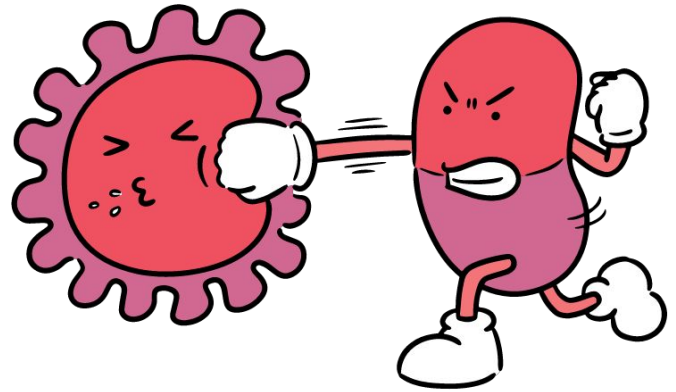
غير الحساسة للمضاد الحيوي

المضاد الحيوي فعّالٌ ضدها

تمتلك بكتيريا التربة العديد من آليات المقاومة، حيث إنها تنمو في بيئة يوجد فيها العديد من الجزيئات التي تتداخل مع عمليات أيضها. تشبه آليات المقاومة هذه كثيرًا تلك الموجودة في بعض البكتيريا الممرضة..



بكتيريا مقاومة للمضاد الحيوي



لكن قد تصبح لها مقاومة إذا وجد فيها جين يشفر لبروتين يحميها منه.

إنزيمات بيتا (β)-لاكتاميز Beta (β)-lactamase

لم تكن الإنزيمات بيتا β -لاكتاميز Beta (β)-lactamase شائعة بين البكتيريا المسببة للأمراض قبل ظهور المضادات الحيوية؛ وقد انتشرت جينات هذه الإنزيمات في العديد من أشكال البكتيريا المختلفة، ويعتقد أنها أتت من بكتيريا التربة.

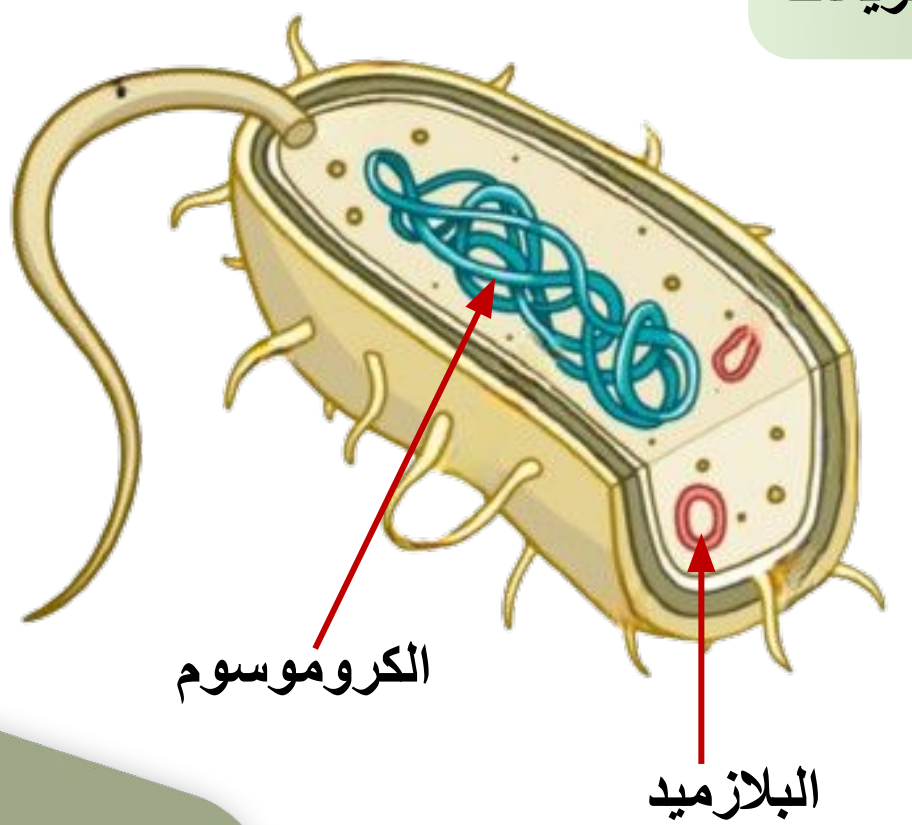
يحتوي البنسلين على تركيب يمكن لإنزيمات بيتا β - لاكتاميز (بنسلينيز Penicillinase) تكسيره.

ماذا سيحدث إذا اكتسبت البكتيريا الجينات التي تشفر لهذه الإنزيمات

تصبح البكتيريا المسبّبة للأمراض المعدية مقاومة للبنسلين

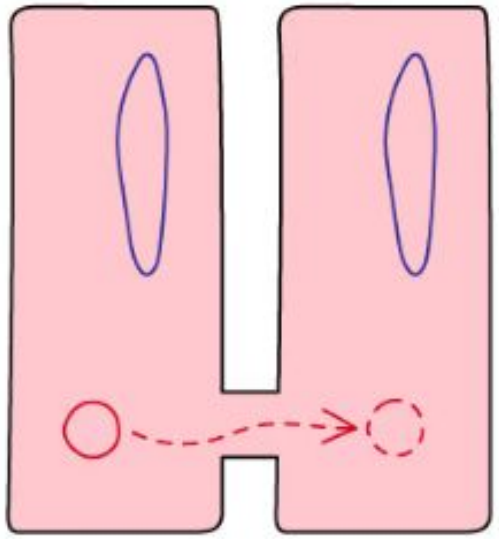
أين توجد جينات مقاومة المضادات الحيوية غالبًا

في البلازميدات، والتي هي حلقات صغيرة من DNA المزدوج.



مقاومة المضادات الحيوية

تنتقل البلازميدات كثيرًا من خلية بكتيرية إلى أخرى



متى يحدث الانتقال ؟ يحدث الانتقال أثناء عملية الاقتران

عندما تتكوّن أنبوبة بين خليتين بكتيريتين يمر عبرها البلازميد، من خلية مانحة إلى خلية مستقبلة.

هل من الممكن أن يحدث الانتقال بين الأنواع المختلفة من البكتيريا ؟

نعم

وبذلك، يمكن ظهور مقاومة لمضاد حيوي معيّن في نوع من البكتيريا ثم تنتقل إلى نوع آخر منه

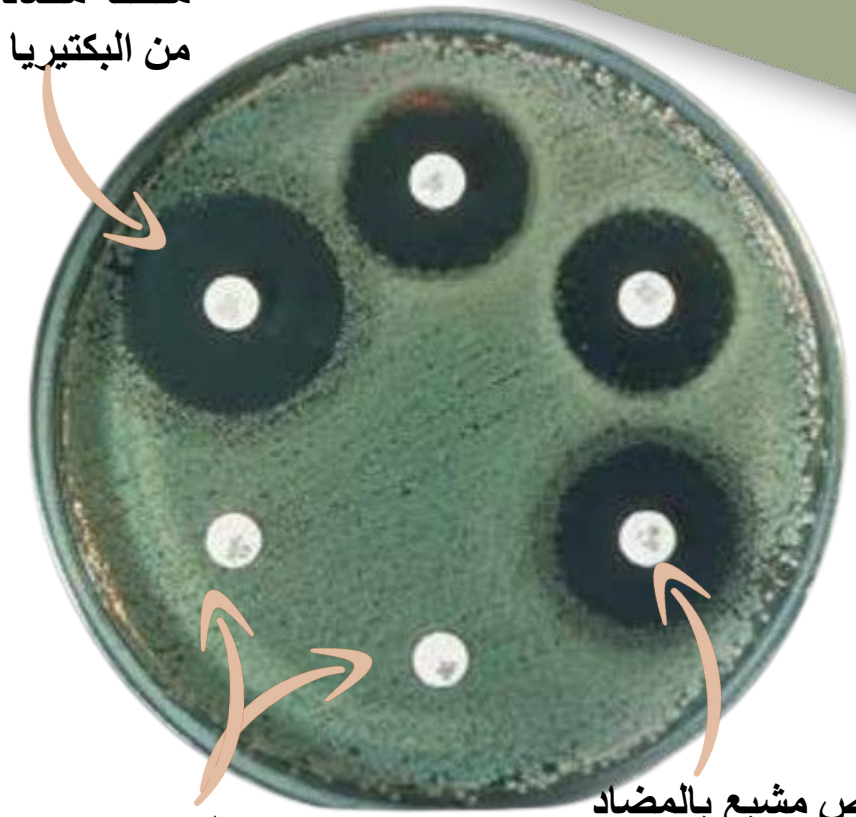
مقاومة المضادات الحيوية

قدرة البكتيريا أو الفطريات على النمو بوجود مضاد حيوي، والذي يمكنه عادة إيقاف نموها أو قتلها. تنشأ مقاومة المضاد الحيوي بفعل طفرة، وتنتشر عند الإفراط في استخدام المضادات الحيوية.

عواقب مقاومة المضادات الحيوية

مع إساءة استخدام المضادات الحيوية:

- ✓ تظهر باستمرار سلالات من البكتيريا مقاومة لهذه المضادات
- ✓ وتزيد العدوى المقاومة للمضادات الحيوية من مخاطر الوفاة
- ✓ وتستدعي علاجًا طويل الأمد في المستشفى
- ✓ وتنذر بمضاعفات خطرة أحيانًا.



الصورة ٨- ١٠ تمثل المناطق الرمادية على هلام الآجار في طبق بتري مستعمرات لبكتيريا الإشريكية القولونية. الأقراص البيضاء مشبعة بمضادات حيوية مختلفة. وتمثل المناطق الصافية حول الأقراص مضادات حيوية تمنع نمو البكتيريا. ومع ذلك، يمكن ملاحظة أن سلالة الإشريكية القولونية هذه تقاوم اثنين من المضادات الحيوية على الأقراص في الأسفل، وأنها قادرة على النمو وصولًا إلى الأقراص.

عواقب مقاومة المضادات الحيوية

تنتشر مقاومة المضادات الحيوية بسرعة بين أنواع البكتيريا المختلفة، مع انتشار استخدام المضادات الحيوية على نطاق واسع كما في المستشفيات أو المزارع

هل من الممكن أن تظهر المقاومة في بكتيريا غير ممرضة ثم تنتقل بعد ذلك إلى الأنواع المسببة للأمراض؟

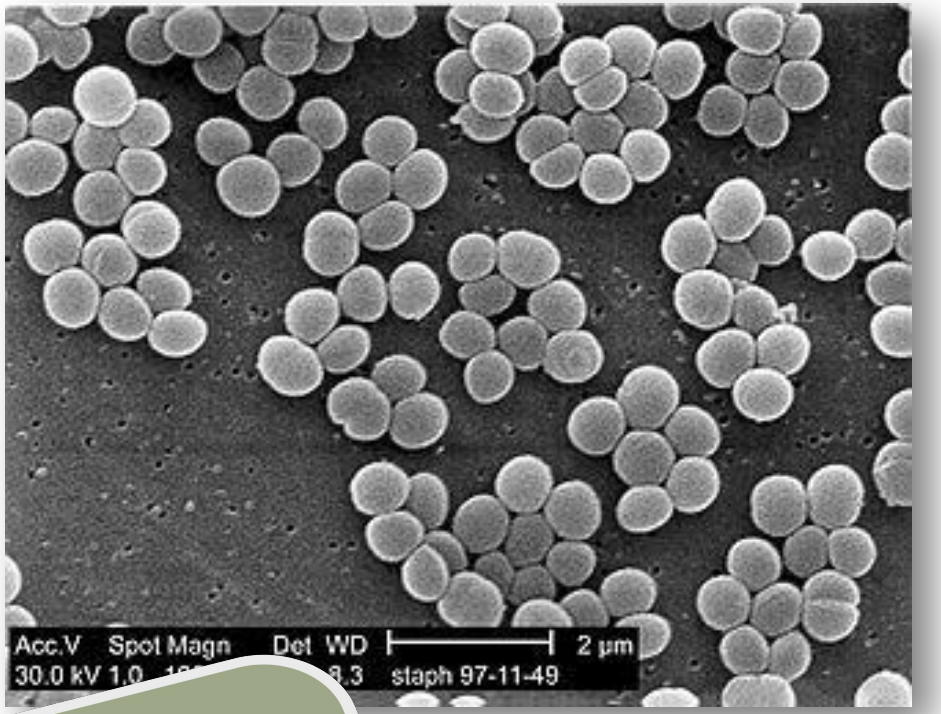
نعم للأسف !

متى يكون لدى البكتيريا مقاومة متعددة لأنواع مختلفة من المضادات الحيوية ؟

- تعيش البكتيريا في بيئة تستخدم المضادات الحيوية بشكل واسع
- إذا احتوت البكتيريا على بلازميدات تتضمن جينات مقاومة لعدة أنواع مختلفة من المضادات الحيوية

عواقب مقاومة المضادات الحيوية

أصبحت بكتيريا المكورة العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus المقاومة للميثيسيلين (MRSA) Methicillin resistant تمثل مشكلة في المستشفيات في جميع أنحاء العالم، وفي سجون الولايات المتحدة الأمريكية



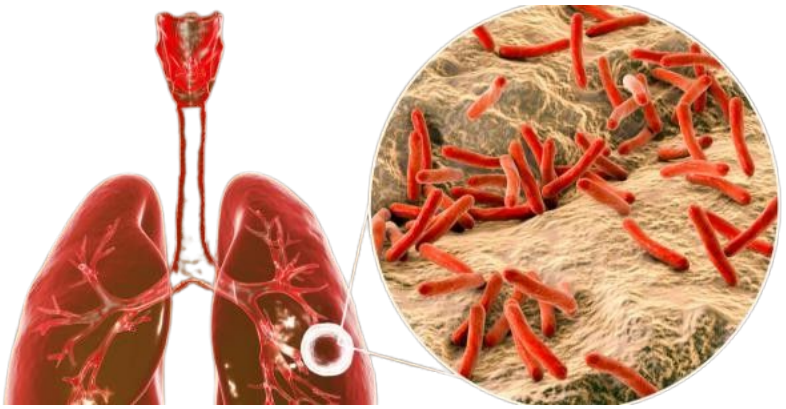
- بكتيريا MRSA تسبب عدوى خطرة بعد الجراحة
- تعالج غالبًا بالمضاد الحيوي فانكومايسين Vancomycin
- يُعدّ فانكومايسين الملاذ الأخير في علاج الأمراض المعدية، بعد أن يفشل كل علاج آخر، ويقلل بالتالي من احتمال ظهور المزيد من هذه الكائنات الحية المقاومة .

وقد طورت بكتيريا أخرى شائعة في المستشفيات هي البكتيريا الكروية العنقودية المعوية مقاومة للمضاد الحيوي فانكومايسين!

وانتقلت مقاومة المضاد الحيوي فانكومايسين إلى MRSA

بكتيريا MRSA مقاومة للميثيسيلين ولفانكومايسين

TB
المقاوم للأدوية



تم تحديد سلالات من المُتَفطِّرة السُلِّيّة مقاومة للأدوية عندما بدأ العلاج بالمضادات الحيوية في الخمسينيات من القرن العشرين.

؟ تعمل المضادات الحيوية كعوامل انتقائية , فسر ذلك .

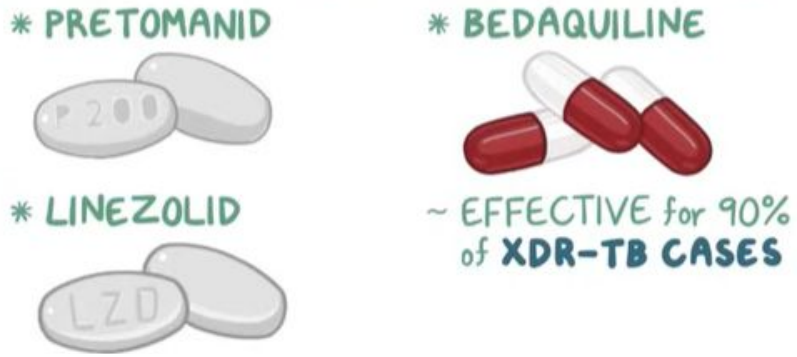
تقتل السلالات الحساسة للأدوية، وتترك تلك المقاومة لها.

- تحدث مقاومة الأدوية بفعل طفرة في DNA البكتيري وهي حدث عشوائي يتكرر مرة تقريبًا من كل ألف بكتيريا

؟ لماذا يقوم الأطباء باستخدام ثلاثة أدوية معا في علاج TB

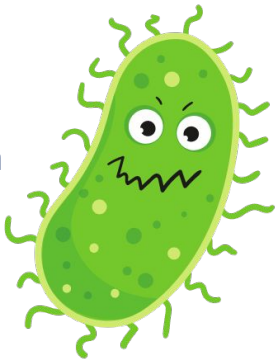
ينخفض احتمال حدوث المقاومة لجميع هذه الأدوية الثلاثة الناشئة عن طريق الطفرة إلى واحد من كل ألف مليون.

- ويقل الاحتمال إلى واحد بالبليون عند استخدام أربعة أدوية معًا.



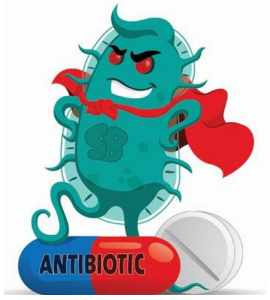
TB
المقاوم للأدوية

ماذا سيحدث إذا لم تتم معالجة TB، أو توقف المريض عن تناول العلاج قبل القضاء على جميع البكتيريا تمامًا ؟



سوف تنتشر البكتيريا في كل الجسم

ما يؤدي إلى زيادة احتمال ظهور الطفرات، مع بقاء البكتيريا لفترة طويلة وتكاثرها

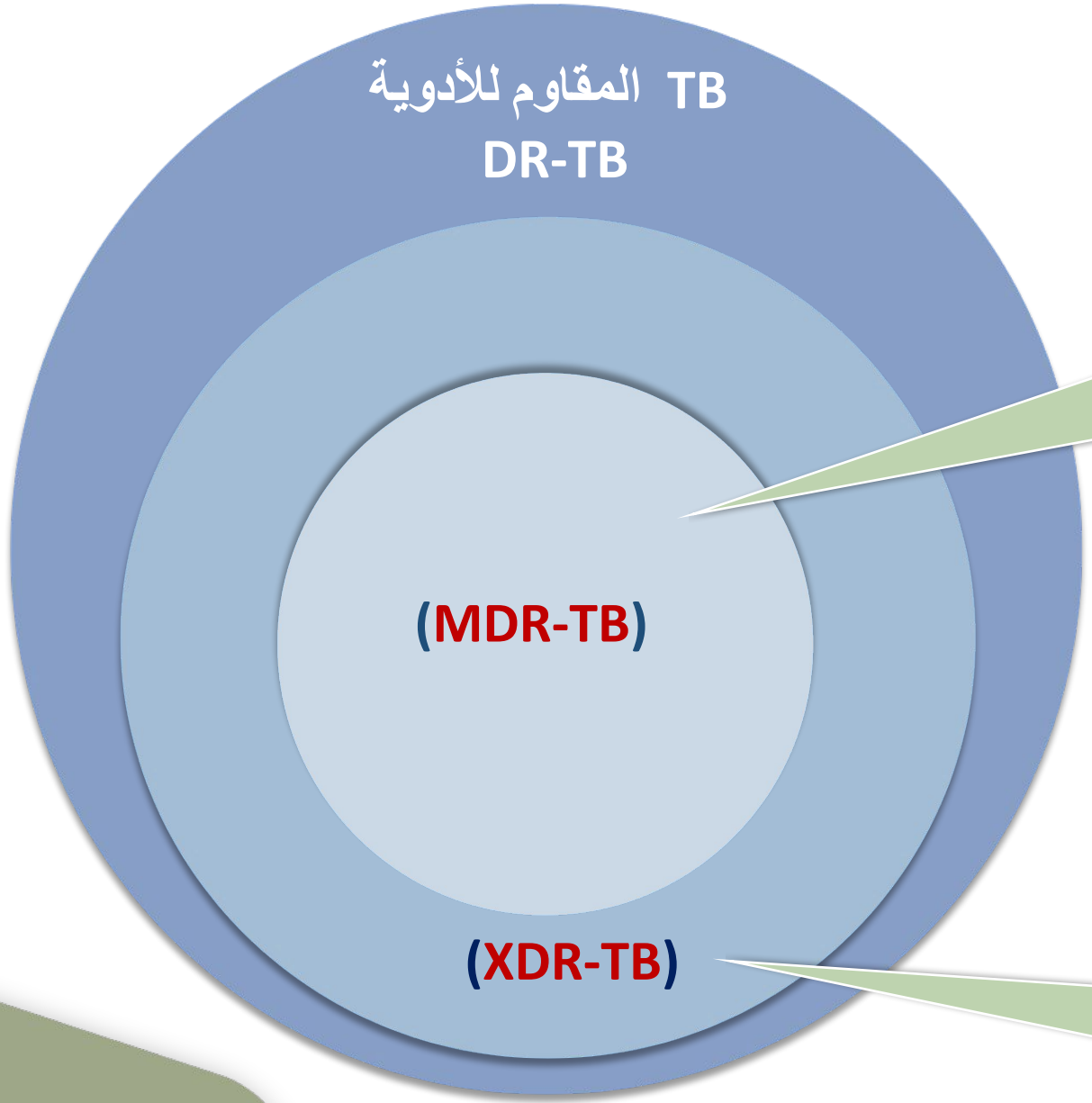


بكتيريا المُتَفطِّرة السُلِّيّة تُطوِّر مقاومة لجميع الأدوية المستخدمة

ويكون الناس الذين لا يكملون فترة العلاج أكثر احتمالًا لنقل عدوى TBالمقاومة للأدوية للآخرين

ويقدر أن شخصًا واحدًا ينقل المرض إلى 10 - 15 شخصًا آخر، بخاصة إذا كان الشخص يعيش في أماكن مزدحمة

سلالات TB المقاومة للأدوية



TB المقاوم للأدوية المتعددة

(MDR-TB) Multiple-drug-resistant

مقاوم لدواءين وهما من خط العلاج الدوائي الأول :
أيزونيازيد + ريفامبيسين

TB المقاوم للأدوية على نطاق واسع

(XDR-TB) Extensively drug-resistant

مقاوم لأدوية الخط الأول المضادة ل TB + للأدوية المستخدمة في علاج MDR-TB

خطر جدًا على الصحة، خاصة للأشخاص المصابين ب + HIV

سلالات TB المقاومة للأدوية

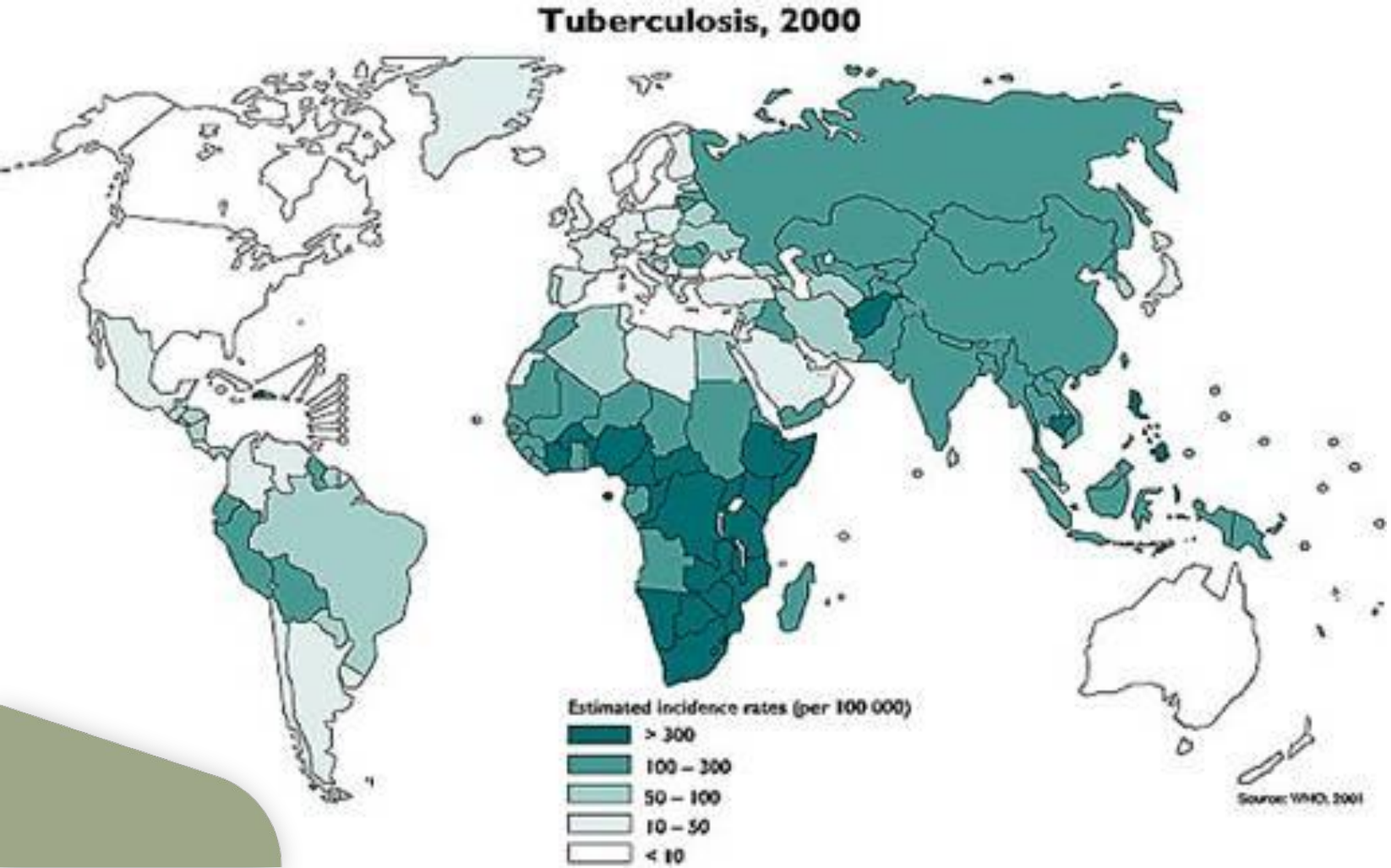
- وهذه السلّالات المقاومة لTB لا تستجيب لفترة العلاج القياسية لمدة ستة أشهر بأدوية الخط الأول المضادة ل TB , ويمكن أن يستغرق علاجها بالأدوية الأقل فاعلية والأكثر كلفة بكثير مدة عامين أو أكثر.

- يستغرق علاج MDR-TB وقتًا أطول، ويستخدم أدوية أكثر سمية وأغلى ثمنًا.

- ويتوافر الآن دواء جديد لعلاج MDR-TB يسمى بيداكويلين Bedaquiline

سلالات TB المقاومة للأدوية

- يمثل TB المقاوم للأدوية أزمة صحية عامة، ويشار إلى أن 450 000 شخص في جميع أنحاء العالم، طوروا في عام 2021 م (TB المقاوم لريفامبيسين) RR-TB، وهو الدواء الأكثر فاعلية حاليًا



- 3.6 % تقريبًا من حالات TB الجديدة و 18 % من حالات TB الموجودة في عام 2021 م، كانت لأشخاص مصابين ب RR-TB أو MDR-TB وهذا يزيد عن تقديرات العام السابق!

لماذا

قد يكون راجعًا إلى الزيادة في العدد الإجمالي لحالات TB في عام 2021 م بعد تأثير جائحة كوفيد- 19 على كشف حالات

سلالات TB المقاومة للأدوية

وأظهرت نتائج دراسة مراجعة منهجية نشرتها مجلة عمان الطبية التابعة للمجلس العماني للاختصاصات الطبية، في 2022 م عن فاعلية وسلامة نظام قصير المدى في علاج MDR-TB، من حيث :

- ✓ معدل نجاح العلاج
- ✓ وقصر مدة العلاج
- ✓ ويُعدّ آمنًا نسبيًا
- ✓ وله آثار جانبية ضئيلة يتحمّلها معظم المرضى.

سؤال 16

صف الطرائق التي يمكن للبكتيريا فيها مقاومةتأثيرات المضادات الحيوية.

بعض الطرائق التي يمكن للبكتيريا أن تقاوم بها آثار المضادات الحيوية:

- ✓ **جدار خلوي سميك غير منفذ للمضادات الحيوية.**
- ✓ **بروتينات الغشاء التي تعطل نشاط المضادات الحيوية.**
- ✓ **الإنزيمات التي تحفز تفكك / تكسير المضادات الحيوية (مثل إنزيمات بيتا β-لاكتاميز، بما في ذلك البنسيلينيز).**
- ✓ **بروتينات الغشاء التي تضخ المضادات الحيوية إلى خارج الخلية.**
- ✓ **تغير جزء البروتين الذي يرتبط به المضاد الحيوي فتجعل الارتباط غير ممكن.**

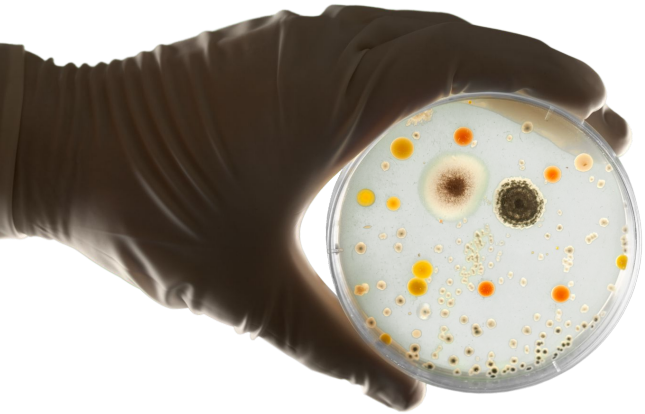
سؤال 17

اقترح سبب اكتساب الكائن الحي مقاومة للعديد من المضادات الحيوية في المستشفيات، وشيوعها في السجون.

تنتشر مقاومة المضادات الحيوية بسرعة بين أنواع البكتيريا المختلفة، مع انتشار استخدام المضادات الحيوية على نطاق واسع، كما في المستشفيات وفي السجون. فقد تطورت بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين MRSA بسبب استخدام المضادات الحيوية في المستشفيات وشكلت ضغطًا انتقائيًا. كما تم نقل جينات بين مختلف أنواع البكتيريا؛ على سبيل المثال، طورت البكتيريا الكروية العنقودية المعوية مقاومة للمضاد الحيوي فانكومايسين، والتي انتقلت إلىMRSA بكتيريا المكورات المعوية مصدر مقاومة الفانكومايسين في المكورة العنقودية الذهبية.

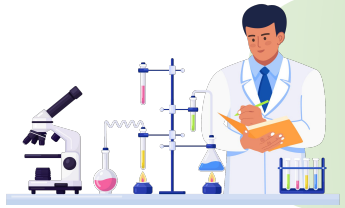
MRSA شائعة أيضًا في السجون لأن كثيرًا من المحتجزين فيها يكونون متقاربين وينتقل المرض بسهولة بمجرد وجوده في مثل هذه الأماكن.

التقليل من تأثير مقاومة المضادات الحيوية



يجب اختيار المضادات الحيوية بعناية, كيف؟

اختبار هذه المضادات ضد سلالة البكتيريا المأخوذة من الناس
وبالتالي يمكن استخدام المضاد الحيوي الأكثر فاعلية في العلاج.



إذا استطاع الكيميائيون إجراء تغيير طفيف في التركيب الكيميائي للمضاد الحيوي المقاوم (المضادات الحيوية شبه الاصطناعية) فهل سيجدي ذلك نفعا ؟

نعم لحسن الحظ، فربما لا تكون البكتيريوم المقاومة لمضاد حيوي معيّن، قادرة على مقاومته عند إجراء تغيير طفيف في تركيبه الكيميائي

لكن يعتقد العديد من الخبراء أنه لا يمكن مواكبة ذلك، وأنه لن توجد قريبًا مضادات حيوية متبقية لعلاج الأمراض. وهذه الحال سرعان ما تتطور مع الالتهاب الرئوي وتسمم الدم والسيلان وبعض أشكال TB .

لهذا يجب محاولة تقليل عدد الظروف التي تطور فيها البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية

كيف؟

لهذا يجب محاولة تقليل عدد الظروف التي تطور فيها البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية

- استخدام المضادات الحيوية فقط عند الحاجة، وعدم وصفها للعدوى الفيروسية.
- تقليص عدد البلدان التي تباع فيها المضادات الحيوية بدون وصفة طبية.
- تجنب استخدام ما يسمى المضادات الحيوية واسعة الطيف Wide-spectrum antibiotics ، واستخدام مضاد حيوي لعدوى محددة يسمى ضيق الطيف Narrow spectrum
- التأكد من إكمال المرضى لفترة العلاج، وهذا ضروري في حالة علاج TB
- التأكد من عدم الاحتفاظ بالمضادات الحيوية غير المستخدمة للتداوي الذاتي مستقبلًا أو لإعطائها لشخص آخر.
- تغيير نوع المضادات الحيوية الموصوفة لأمراض معيّنة بحيث لا يوصف دائمًا نفس المضاد الحيوي للمرض نفسه.
- تجنب استخدام المضادات الحيوية في الزراعة لمنع العدوى، بدلًا من علاجها.

سؤال 18

اشرح: لماذا لا تكون المضادات الحيوية فاعلة ضد الفيروسات؟

اقترح كيف يخفض كل ممّا يأتي احتمال تطور سلالة بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية:

✓ أ. حصر استخدام المضادات الحيوية في الحالات التي تحتاج إليها فعلًا.

كلما زاد استخدام المضادات الحيوية زادت قدرة البكتيريا المقاومة على البقاء حية وزاد تكاثرها. وفي حالة ندرة / قلة استخدامها ستكون عوامل بيئية أخرى أكثر أهمية في جماعات البكتيريا، ما يقلل من احتمال بقاء البكتيريا المقاومة على قيد الحياة.

✓ ب . تغيير نوع المضادات الحيوية التي توصف لمرض معيّن بانتظام.

تغيير المضاد الحيوي يغير من العوامل البيئية. ستبقى سلالات مختلفة من البكتيريا حية وتتكاثر عندما يُستخدم مضاد حيوي مختلف، الأمر الذي يقلل من احتمال انتشار السلالة المقاومة لكل مضاد حيوي على نطاق واسع.

سؤال 18

اشرح: لماذا لا تكون المضادات الحيوية فاعلة ضد الفيروسات؟

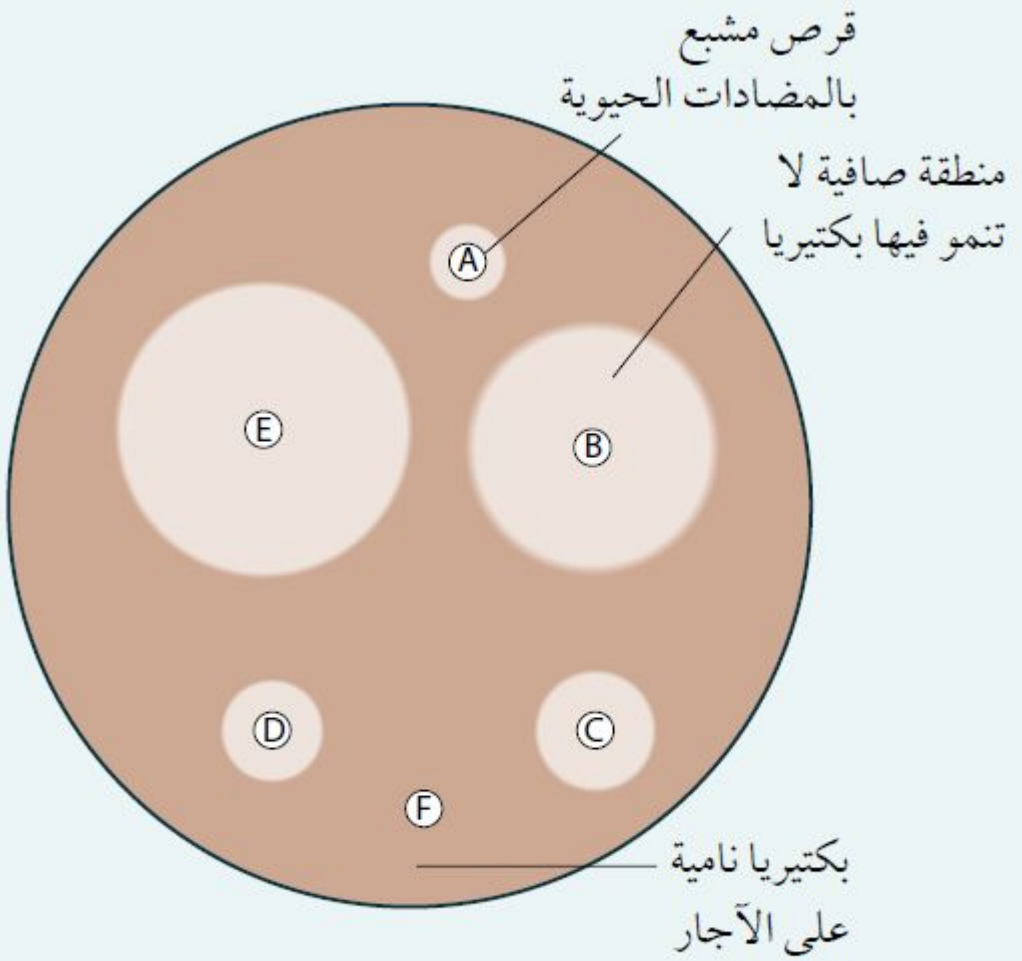
اقترح كيف يخفض كل ممّا يأتي احتمال تطور سلالة بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية:

✓ ج. استخدام نوعين أو أكثر من المضادات الحيوية معًا لعلاج العدوى البكتيرية.

وجود أي بكتيريوم مفردة مقاومة لنوعَين من المضادات الحيوية هو أقل احتمالً بكثير من أي مضاد حيوي واحد، بالتالي استخدام مضادَين حيويَّين معًا يقلل من احتمال بقاء أي بكتيريا مقاومة حية.

سؤال 19

يبيّن الشكل ٨- 6 نتائج اختبار حساسية مضاد حيوي أجري على سلالة مسبب مرضي من بكتيريا أمعاء الإنسان الإشريكية القولونية *Escherichia coli O157* , جمعت البكتيريا من البراز والطعام والماء وتمّت تنميتها في وسط من آجار. ثم وضعت أقراص من ورق ترشيح مشبعة بمضادات حيوية مختلفة على طبق الآجار. بعد ذلك تم احتضان الطبق في حاضنة، وقيست أقطار مناطق التثبيط التي لا تنمو فيها بكتيريا.



الشكل ٨- ٦ اختبار حساسية المضادات الحيوية لسلالة من الإشريكية القولونية *E. coli*. المسببة للمرض.

سؤال 19

المضاد الحيوي	قطر منطقة التثبيط/ mm	
	مقاومة	حساسة
A	≤ 11	≥ 14
B	≤ 12	≥ 18
C	≤ 9	≥ 14
D	≤ 11	≥ 22
E	≤ 12	≥ 15
F	≤ 14	≥ 19

يبيّن الجدول ٨-٦ أقطار مناطق التثبيط للمضادات الحيوية التي جرى اختبارها في الشكل ٨-٦.

إذا كان قطر منطقة التثبيط لمضاد حيوي يساوي أو أقل من (≤) الرقم الوارد في العمود الأول من الجدول 8-6، تكون البكتيريا مقاومة له. وإذا كان القطر يساوي أو أكبر من (≥) الرقم في العمود الثاني، تكون البكتيريا حساسة، ويمكن اختيار المضاد الحيوي للعلاج.

أي من المضادات الحيوية في الشكل 8- 6 والجدول 8-6 سيتم اختياره لعلاج مريض بسلالة الإشريكية القولونية *O157* الممرضة؟ اشرح إجابتك.

B وE منطقتا تثبيط أكبر من الحد الأدنى المطلوب ليكون في النطاق الحساس. يمكن استخدام هذين المضادَين الحيويَين معًا.