

مقاومت های آنتی بیوتیکی

عوامل پیشران، اپیدمی، خطرات و انواع مقاومت



پیش گفتار

آنتی‌بیوتیک‌ها از زمان کشف‌شان، نقشی محوری و اساسی در گسترش و رونق صنعت دام و طیور ایفا کرده‌اند. باور بر این است که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در جیره اثرات مثبتی بر عملکرد رشد داشته و شاخص‌های تولید را بهبود می‌بخشد، با این حال مصرف مستمر و بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به پدید آمدن مشکلاتی مانند بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، وجود باقی‌مانده‌های دارویی و بهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده شده است. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌هایی که در دام و طیور استفاده می‌شود مشابه و یا یکسان با آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در حوزه انسانی است. مقالات متعددی به وجود رابطه میان مصرف آنتی‌بیوتیک در صنایع دام و طیور و افزایش عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک پاتوژن انسانی مانند سالمونلا و اشریشیاکلی و انتشار این سویه‌های مقاوم از طریق فرآورده‌ها و کود حیوانی و در نهایت انتقال آن‌ها به انسان می‌گردد. این سویه‌های مقاوم و بیماری‌زا در انسان‌ها سبب ناکارآمدی خطوط اولیه درمان و طولانی شدن دوره بیماری و افزایش هزینه‌های درمانی می‌گردد. افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان از مشکلات سلامت و ایمنی غذایی باعث رشد تقاضا برای محصولات بدون آنتی‌بیوتیک و حتی ممنوعیت مصرف آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد در بسیاری از کشورهای اتحادیه اروپا گشته است.

تاریخچه مقاومت آنتی‌بیوتیکی

مقاومت ضد میکروبی رویدادی طبیعی است ولی مصرف روزافزون آنتی‌بیوتیک‌ها در سیستم بهداشت و درمان، کشاورزی و صنایع دام و طیور منجر به برتری و بقای گونه‌ها یا ژن‌های مقاوم نسبت به گونه‌های حساس شده و در نتیجه شاهد افزایش نسبی گونه‌های مقاوم باکتری در جمعیت میکروبی هستیم. اولین مورد ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در حیوانات پرورشی در سال ۱۹۵۱ به دنبال مصرف استرپتومایسین در خوراک بوقلمون گزارش شد. از آن زمان به بعد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر تتراسایکلین‌ها، سولفانامیدها، بتالاکتام‌ها و پنی‌سیلین در حیوانات مکرراً گزارش شد. به دلیل افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در حیوانات و انسان‌ها، سیاست‌های جهانی در جهت کاهش و یا ممنوعیت مصرف برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها در پیش گرفته شد. سوئد به عنوان اولین کشور اروپایی در سال ۱۹۸۶ استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد را ممنوع اعلام کرد. در سال ۱۹۹۵، دانمارک استفاده از آووپاراسین را به عنوان محرک رشد در خوراک ممنوع کرد. یکسال بعد کشور آلمان مصرف این آنتی‌بیوتیک را به عنوان افزودنی خوراک طیور ممنوع اعلام کرد. متعاقب آن در سال ۱۹۹۷ مصرف آووپاراسین به عنوان محرک رشد در اتحادیه اروپا به‌طور کامل ممنوع شد. در سال ۱۹۹۹، ممنوعیت استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر شامل آسپیرامایسین، تایلوزین، ویرجینیامایسین، باسیتراسین در خوراک طیور ممنوع اعلام شد. در سال ۲۰۰۰، دانمارک به‌طور کل استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد را ممنوع کرد و در نهایت در سال ۲۰۰۶ استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در اتحادیه اروپا ممنوع اعلام شد. این ممنوعیت منجر به کاهش سطح انتروکوکسی‌های مقاوم به ونکومایسین در طیور گردید. همچنین مشاهده شده است که درکشورهایی که مصرف آنتی‌بیوتیک خاصی (مثلاً فلوروکوئینولون‌ها) در پرورش دام و طیور ممنوع شده، سطح مقاومت به این داروها در جمعیت حیوانات کاهش یافته است. اگرچه در سال‌های اخیر استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشورهای مرفه و توسعه یافته کاهش چشم‌گیری داشته است، داده‌ها مبتنی بر آن است که طی دهه‌های آینده مصرف آنتی‌بیوتیک در دام و طیور در کشورهای کم‌درآمد و در حال توسعه به دلیل تقاضای فزاینده برای پروتئین حیوانی بیشتر خواهد شد. در حال حاضر میانگین جهانی مصرف سالیانه آنتی‌بیوتیک‌ها به ازای هر کیلوگرم تولید در گاو ۴۵ و در مرغ ۱۴۸ mg/kg است. تخمین می‌زنند که مصرف جهانی آنتی‌بیوتیک‌ها تا سال ۲۰۳۰، ۶۷ درصد افزایش یافته و به بیش از ۱۰۵ هزارتن خواهد رسید. چین، در سال ۲۰۱۸ حدود ۳۰ هزارتن آنتی‌بیوتیک در صنایع دامی مصرف کرده که از این مقدار بیش از ۵۳٪ آن آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد بوده‌اند. ثابت شده است که مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌هایی که در دهه‌های اخیر انسان‌ها و حیوانات را تحت تاثیر قرار داده‌اند، عمدتاً ناشی از مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها به مقاصد درمانی و غیر درمانی در صنایع دام و طیور بوده است.

آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد

یکی از دلایل عمده و مستدل بروز مقاومت، مصرف مکرر و طولانی مدت آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد با دز تحت درمانی در گروه‌های بزرگ حیوانات است که متأسفانه همچنان در برخی کشورها امری رایج است. باور بر این است که استفاده بلند مدت از آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد به صورت افزودنی غذا یا آب در سیستم‌های پرورش صنعتی میکروبیوتای روده را بهبود داده و ضریب تبدیل و رشد را بهبود می‌دهد. افزودن آنتی‌بیوتیک در خوراک در راستای بهبود سطح سلامت گله و تولید بیشتر عملی رایج است، با این حال مصرف بیش از حد و طولانی مدت آن‌ها در خوراک دام و طیور منجر به افزایش شیوع و سرعت بروز مقاومت می‌شود و در نتیجه این حیوانات مانند یک مخزن برای گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک عمل کرده و موجب انتقال این گونه‌ها به جمعیت انسانی می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد در بسیاری از کشورها بدون نیاز به تجویز و نظارت دامپزشک مصرف می‌شوند. البته کارایی و میزان اثرگذاری آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد مورد تردید بوده و مکانیسم اثر آن همچنان تا حد زیادی ناشناخته است. مهم است بیان شود که اثرگذاری آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد بر تولید، در شرایطی که تغذیه، بهداشت و سلامت گله نیز ارتقا یابد، حدود یک درصد یا حتی کمتر است. اگرچه دستیابی به این سطح خصوصاً در کشور های توسعه نیافته و کم درآمد با توجه به کمبود امکانات امری دشوار است.

خطرات انسانی

سازمان بهداشت جهانی (WHO) فلوروکوئینولون‌ها، سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم، ماکرولیدها، گلاایکوپپتیدها و پلی‌میکسین‌ها را آنتی‌بیوتیک‌های با بالاترین اولویت و اهمیت حیاتی در پزشکی اعلام کرد. پنی‌سیلین، ماکرولیدها و فلوروکوئینولون‌ها رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در انسان هستند، از آن سو در حیوانات بیشتر تتراسایکلین‌ها، پنی‌سیلین و سولفانامیدها مورد استفاده قرار می‌گیرند. مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک‌ها در صنایع دام و طیور، منجر به ایجاد شرایط ایده آل جهت ایجاد و گسترش سویه‌های مقاوم می‌گردد. انتقال این سویه‌ها به انسان به صورت مستقیم یا غیر مستقیم از طریق غذا، آب و فضولاتی که به عنوان کود استفاده می‌شوند، اتفاق می‌افتد. در واقع، شواهد غیر قابل انکاری مبنی بر وجود مقادیر بالای باکتری‌های مقاوم در غذاهایی با منابع مختلف حیوانی وجود دارد. رابطه همولوگ میان باکتری‌های مقاوم انسان و حیوان در پاتوژن‌های شایع مواد غذایی نظیر ای کلای و سالمونلا، انواع مختلف انتروکوکوسی و استافیلوکوکوسی اورئوس مقاوم به متیسیلین (MRSA) شناسایی شده است. همچنین به تازگی مقاومت به کلیستین، آنتی‌بیوتیکی که به عنوان آخرین راه در درمان عفونت‌های مقاومت چند دارویی در انسان‌ها به کار می‌رود، در چین و به دنبال آن در بقیه کشورها، در حیوانات، فرآورده‌های گوشتی و همچنین انسان‌ها مشاهده شده است. سالانه بیش از دو میلیون مورد عفونت و مرگ ۲۳ هزار نفر در آمریکا و ۲۵ هزار نفر در اروپا در نتیجه پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک گزارش شده است. همچنین در حدود ۳۰٪ موارد خط اول درمانی در این عفونت‌ها ناکام بوده است. پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۵۰ مرگ و میر ناشی از مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی از سرطان پیشی گرفته و سالانه منجر به ۶۶ تریلیون پوند هزینه و مرگ بیش از ۱۰ میلیون نفر خواهد شد.

آنفلانزا

عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک

سل

HIV (AIDS)

در اروپا میزان عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک قابل مقایسه با مجموع عفونت‌های ناشی از ایدز، سل و آنفلانزا است.

تکامل ژن های مقاومت

مقاومت چند دارویی بروز می دهند. مقاومت چند دارویی (Multidrug resistance) پدیده ای است که طی آن یک پاتوژن به بیش از یک ترکیب مقاوم می گردد. این پدیده علاوه بر صنایع دامی، بهداشت و سلامت انسان ها را به مخاطره انداخته و درمان های بالینی مرسوم و رایج را بی اثر می کند. این باکتری ها می توانند ژن مقاومت را به گونه های دیگر که حتی از نظر تکاملی و ژنتیکی با آن ها قرابت چندانی ندارند منتقل کنند. سرعت بروز مقاومت ضد میکروبی در یک اکوسیستم نظیر روده انسان یا حیوان، ارتباط مستقیم با مقدار، زمان و دفعات مصرف آن آنتی بیوتیک دارد.

در اکوسیستم های طبیعی، بیان ژن مقاومت می تواند به عنوان یک مکانیسم دفاعی علیه رقبا تولید کننده توکسین و ضد میکروب در همان محیط و یا به عنوان مکانیسم بقا در باکتری های تولید کننده آنتی بیوتیک عمل کند. از آنجایی که نقش ضد میکروب ها در فیزیولوژی و اکولوژی میکروبی تا حد زیادی ناشناخته است و تنها فرضیاتی از نقش آن ها در تنظیم رشد سلولی و یا عملکردشان به عنوان سیگنال محیطی وجود دارد، در نتیجه نقش و منشا تکاملی ژن های مقاومت نیز شناخته شده نیست. گفته شده است باکتری هایی که توانایی متابولیز ضد میکروب ها و استفاده از آن ها به عنوان منبع مغذی را دارند

انواع مقاومت و مکانیسم های انتقال آن

باکتری می تواند به صورت طبیعی در برابر گروه آنتی بیوتیکی یا ماده خاصی مقاوم باشد. به این نوع مقاومت **مقاومت ذاتی** می گویند. مثال بارز آن مقاومت اکثر باکتری های گرم منفی به پنی سیلین G در نتیجه وجود یک دیواره خارجی است که در باکتری های گرم مثبت غایب است. در مقابل برخی باکتری ها ژن مقاومت آنتی بیوتیکی را توسط مکانیسم های مختلفی نظیر جهش ژنتیکی کسب می کنند. به این نوع مقاومت، **مقاومت اکتسابی** می گویند. انتقال ژن مقاومت به دو صورت عمودی (Vertical Gene Transfer) و افقی (Horizontal Gene Transfer) رخ می دهد. در **انتقال عمودی**، بین ژنوم به صورت طبیعی از طریق تقسیم دوتایی از یک نسل به نسل بعد منتقل می شود. جهش های کروموزومی به ندرت رخ می دهند ولی می توانند در نتیجه انتقال عمودی منجر به تشکیل کلنی باکتری های مقاوم شوند. جهش های تکی شایع ترین نوع موتاسیونی است که پس از ورود آنتی بیوتیک به محیط رخ می دهد مانند مقاومت گونه های کمپیلوباکتر به کوئینولون ها و ماکرولید ها. جهش در ژن های تنظیمی معمولا مکانیسم های بروز ژن را تحت تاثیر قرار می دهند و غیر قابل پیش بینی اند و این پتانسیل را دارند که مقاومت چنددارویی در برابر آنتی بیوتیک های غیر مرتبط ایجاد کنند. **انتقال افقی** ژن وقتی است که ژن های یک سلول مستقل از رویداد تولید مثلی به سلول دیگری منتقل می شوند. انتقال افقی ژن اصلی ترین روش بروز و گسترش مقاومت در جمعیت باکتری است. انتقال افقی ژن بین دو باکتری مختلف رخ می دهد و نقش شایان توجهی در گسترش سریع مقاومت دارد. انتقال افقی ژن بیشتر بین گونه های مختلف باکتری که در یک محیط زندگی می کنند (مانند فلور روده) و حتی بین باکتری های گرم مثبت، باکتری های گرم منفی و اکتینوباکترها، باکتری های هوازی و غیرهوازی، باکتری های پاتوژن و غیرپاتوژن انسانی، حیوانی و گیاهی روی می دهد. انتقال افقی ژن از طریق سه مکانیسم اتفاق می افتد: **ترانسفورماسیون** یا دریافت DNA آزاد توسط سلول باکتری که این توانایی را دارد؛ **ترانسداکشن** یا انتقال DNA باکتری از یک باکتری به باکتری دیگر توسط باکتریوفاژ و **کانژوگاسیون** یا هم یوگی که انتقال DNA از باکتری دهنده به باکتری گیرنده در نتیجه کانژوگه شدن و تماس مستقیم است. انتقال افقی ژن می تواند شامل انتقال یک ژن مقاومت یا ترکیبی از ژن ها در یک ساختار متحرک باشد: کاست های ژنتیکی در کنار هم اینتگرون (integron) را تشکیل می دهند، اینتگرون ها ساختار تشکیل دهنده ی ترانسپوزون ها (transposons) هستند که به نوبه خود تشکیل پلاسمیدها را می دهند. ترانسپوزون ها انتقال ماده ژنتیکی بین یک یا چند مولکول DNA، یا حتی بین ارگانیسم های مختلف را تسهیل می کنند. پلاسمیدها ساختارهای DNA هستند که قابلیت انتقال افقی و یا عمودی در سطح کلونی را دارند. البته تمام واحد های ژنی قابلیت انتقال یا بیان موثر مقاومت بین دو باکتری را ندارند. برای مثال برخی باکتری های گرم مثبت توانایی بیان ژن های منتقل شده از باکتری های گرم منفی را ندارند. ژن های مقاومت معمولا به همراه ژن های بروز حدت منتقل می شوند که این خود باعث ایجاد پاتوژن های مقاوم خطرناک و بیماری زایی و حدت بالا می شود. ژن مقاومتی که در اثر انتقال افقی و یا موتاسیون به دست آمده است، باعث برتری و مزیت تکاملی باکتری نسبت به دیگر رقا در همان محیط می شود البته مشروط بر اینکه ژن مقاومت اثر منفی بر فیزیولوژی باکتری نگذارد. در این شرایط امکان دارد باکتری برای کم کردن خسارت فیزیولوژیک ناشی از ایجاد مقاومت "موتاسیون های جبرانی" انجام دهد. در صورتی که در یک محیط فشار گزینشی ناشی از آنتی بیوتیک ها برداشته شود، امکان از دست دادن توانایی مقاومت وجود دارد.

مکانیسم‌های ایجاد مقاومت در باکتری

مکانیسم‌هایی وجود دارند که منجر به مقاومت باکتری در برابر یک یا چند آنتی‌بیوتیک می‌شوند. این مکانیسم‌ها به طور عمده در پنج گروه جای می‌گیرند:

- کاهش انباشت آنتی‌بیوتیک در سلول در نتیجه کاهش نفوذپذیری و یا خارج کردن فعال آنتی‌بیوتیک توسط دیواره باکتری
- تغییر یا تجزیه آنزیمی آنتی‌بیوتیک
- ایجاد مسیرهای متابولیک جایگزین برای مسیرهایی که توسط آنتی‌بیوتیک محدود شده اند
- بهبود یا محافظت از ژن‌های هدف ضد میکروبی
- تولید بیش از اندازه آنزیم‌های هدف ضد میکروبی

نتیجه‌گیری

در راستای کاهش بروز و گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مهمترین اقدام این است که مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها محدود به مصارف درمانی شده و دستورالعمل‌های اجرایی در رابطه با آن اعمال گردد. در کلیه سیستم‌ها خصوصاً سیستم‌های تولیدی صنعتی و فشرده، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد باید محدود و در نهایت ممنوع شود و اقدامات مدیریتی نظیر واکسیناسیون، جلوگیری از ازدحام حیوانات، تهویه مناسب و کنترل دما، رعایت اصول بایوسکیوریتی، تغذیه و نگهداری مناسب و پایش منظم گله به منظور کاهش ریسک ورود و گسترش عفونت اعمال شود. کاهش و قطع مصرف آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد و پروفیلاکتیک لزوماً به معنی کاهش بازدهی یا افزایش حساسیت گله نیست. فیتوبیوتیک‌ها، ترکیبات و عصاره‌های گیاهی، آنزیم‌ها، پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها علاوه بر اینکه جایگزین مناسبی بوده و به طور موثری مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهند، در بسیاری موارد عملکرد بهتر و موثرتری در سلامت و بهبود عملکرد رشد و تولید گله دارند. علاوه بر تامین سلامت و کاهش هزینه‌های تولید، مزیت این ترکیبات نسبت به داروهای شیمیایی این است که به دلیل دارا بودن چندین ترکیب موثره، مقاومت میکروبی نسبت به آن‌ها صورت نمی‌گیرد، اثرات باقیمانده در تولیدات حیوانی و دوره پرهیز از مصرف نداشته و قابل استفاده در دوران تولید و شیردهی هستند. از این رو ضروری است که آنتی‌بیوتیک‌ها با داروها و افزودنی‌های خوراک کارآمد، طبیعی و ایمن که توانایی بهبود پتانسیل رشد و تولید و تامین سلامت دام بدون در خطر انداختن سلامت عمومی جامعه را دارند، جایگزین شوند.

Makian Dam Pars Company

(Knowledge-Based)

Tohid St, Tehran, Iran

manager@makiandampars.com

+982166597230-31

شرکت ماکیان دام پارس (دانش بنیان)

تهران، توحید، نیایش شرقی

کد پستی ۱۴۵۷۸۸۶۸۵۱

فکس ۰۲۱۶۶۹۱۸۵۴۲

تلفن ۰۲۱۶۶۵۹۷۲۳۰-۳۱

