

روش‌های درمانی هدفمند علیه میکروارگانیزم‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها مواد شیمیایی هستند که از میکروارگانیزم‌هایی مانند قارچ‌های میکروسکوپی و باکتری‌ها گرفته می‌شوند و از ادامه زندگی سلول‌های زنده جلوگیری نموده و یا مانع تکثیر آن‌ها می‌شوند. اجزای سازنده آنتی‌بیوتیک‌ها بسته به کاری که انجام می‌دهند، متفاوت است. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی هر دو نوع سلول پروکاریوتها و یوکاریوتها اثر می‌کنند و به همین دلیل نمی‌توان همه آن‌ها را از نظر درمانی برای انسان مورد استفاده قرار داد. آنتی‌بیوتیک‌ها روی واکنش‌های بنیادی یک سلول اثر می‌کنند. بعضی از آن‌ها خاصیت ضد سرطانی دارند، زیرا اثر آن‌ها بیشتر روی سلول‌هایی است که در حال تقسیم سریع هستند و به همین دلیل باکتری‌ها و سلول‌های مغز استخوان که سازنده گویچه‌های سفید خون و گویچه‌های قرمز خون هستند و همچنین سلول‌های سرطانی در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها حساسیت بیشتری دارند. تقریباً تمامی آنتی‌بیوتیک‌های شناخته‌شده را از کشت قارچ‌ها و باکتری‌ها به دست می‌آورند. از بین باکتری‌ها، استرپتومایسس‌ها و باسیلوس‌ها و از میان قارچ‌ها، پنی‌سیلیوم‌ها و آسپرژیلوس‌ها بیشتر مولد آنتی‌بیوتیک هستند. انواع مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها از لحاظ خصوصیات شیمیایی، فیزیکی، داروشناسی، طیف ضد میکروبی و مکانیسم عمل با هم متفاوت هستند.

مواد دارویی یا آنتی‌بیوتیک‌ها موادی هستند که در درمان بیماری‌های عفونی یا پیشگیری از رویداد بیماری به کار می‌روند. تفاوت مواد دارویی یا آنتی‌بیوتیک‌ها با مواد ضد عفونی‌کننده آن است که آنتی‌بیوتیک‌ها، سمیت انتخابی دارند، یعنی ضمن از بین بردن عوامل ایجادکننده بیماری، هیچ‌گونه آسیبی به میزبان نمی‌رسانند یا آسیب ناشی از آن‌ها بسیار مختصر است و هنگامی که وارد بدن شوند، تغییری در مکانیسم‌های دفاعی طبیعی میزبان ایجاد نمی‌کنند. مواد ضد عفونی‌کننده مانند دزانتکتانت و آنتی‌سپتیک‌ها، فاقد سمیت انتخابی هستند و به همین دلیل، هم بر روی سلول‌های میزبان و هم بر روی میکروارگانیزم‌ها خاصیت سمی دارند. بنابراین، این مواد را برای اشیاء بی‌جان و در شرایط خاص برای ضد عفونی کردن پوست استفاده می‌کنند.

مواد ضد میکروبی حدود ۲۰۰۰ سال است که مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مصریان و یونانیان قدیم از کپک‌های خاص و عصاره گیاهان برای درمان عفونت‌ها استفاده می‌کردند. مدت‌ها قبل از کشف پنی‌سیلین بشر آموخته بود به‌طور تجربی بعضی مواد خام را به‌عنوان عامل ضد میکروب مورد استفاده قرار دهد. در حدود ۶۰۰ یا ۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح، چینی‌ها شیره کپک‌زده لوبیای شور را برای درمان عفونت‌ها بکار می‌بردند. میکروبیولوژیست‌هایی مانند لوئیس پاستور و جوزف فرانکویز ژوبرت، خاصیت آنتاگونیستی را در بین برخی از باکتری‌ها مشاهده کردند و ارزش آن‌ها را در کنترل واکنش‌های پزشکی نشان دادند. در سال ۱۸۸۵ بایس مشاهده کرد بعضی از میکروب‌های هوازی ساپروفیت موادی ترشح می‌کنند که باکتری‌های بیماری‌زا را می‌کشند. در سال ۱۸۹۶ رو، پنی‌سیلیوم را برای از بین بردن باسیل حصبه و کلی باسیل بکار برد. در سال ۱۹۲۸، الکساندر فلمینگ، اولین کاشف ماده ضد میکروبی طبیعی از قارچی بنام پنی‌سیلیوم شناخته شد. وی ماده حاصل از عصاره قارچ را پنی‌سیلیوم نامید که در سال ۱۹۴۲ به‌طور موفقیت‌آمیزی در درمان عفونت‌های استرپتوکوک مورد استفاده قرار گرفت. بیماری‌هایی نظیر سوزاک، گلودرد و پنومونی قبلاً کشنده بوده‌اند، اما در حال حاضر مواد ضد میکروبی فراوانی وجود دارد که برای درمان بیماری‌های عفونی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

خصوصیات آنتی بیوتیک مناسب و موفق

یک آنتی بیوتیک وقتی می تواند برای درمان بیماری ها با موفقیت بکار رود که دارای خصوصیات زیر باشد:

- آنتی بیوتیک نباید هیچ گونه اثر جانبی داشته یا اثر جانبی آن بسیار مختصر باشد. این امر به عنوان اصول سمیت انتخابی شناخته شده است.
- وسیع طیف باشد و بر روی انواع مختلفی از باکتری ها مؤثر واقع شود.
- قابلیت استفاده زیستی و فارموکینتیک مناسب داشته باشد.
- باید به حد کافی پایدار باشد، به طوری که بتوان آن را از محیط کشت جدا کرد و برای مدت معقولی بدون کاهش اثر آن ذخیره کرد.
- دفع دارو به حد کافی سریع و کامل باشد و پس از قطع مصرف دارو به طور کامل دفع گردد.
- هزینه آن مناسب و دارو در دسترس باشد.

طبقه بندی آنتی بیوتیک ها

تعداد و اهمیت آنتی بیوتیک ها به حدی است که طبقه بندی های متعددی را ایجاد می کند. طبقه بندی آنتی بیوتیک ها می تواند برحسب منشأ تولید، پایگاه فعالیت، ساختمان شیمیایی و دامنه فعالیت باشد. ۱- طبقه بندی آنتی بیوتیک ها برحسب منشأ تولید: برحسب مبدأ، ممکن است سنتز آن شیمیایی یا توسط میکروارگانیسم باشد. از حدود ۲۵۰۰ آنتی بیوتیک شناخته شده تقریباً ۷۰٪ توسط میکروارگانیسم ها و از این تعداد ۶۰٪ توسط اکتینومیسیت ها ساخته می شود.

۲- طبقه بندی آنتی بیوتیک ها برحسب پایگاه فعالیت: در برخی از طبقه بندی ها، آنتی بیوتیک را برحسب پایگاه اثر (جدار، غشاء، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین ها و...)، تقسیم بندی می کنند.

۳- تقسیم بندی بر اساس دامنه فعالیت: برخی از آنتی بیوتیک ها فقط بر روی گروه خاصی از میکروارگانیسم ها مؤثرند. برخی فقط بر روی باکتری های گرم منفی مؤثر هستند. برخی فقط بر روی باکتری های گرم مثبت مؤثرند. برخی از آنتی بیوتیک ها ضد قارچ، ضد تومور و یا ضد پروتوزوئرها هستند و برخی از آنتی بیوتیک ها دامنه فعالیت وسیعی دارند و بر روی انواع مختلف میکروارگانیسم ها مؤثرند.

۴- طبقه بندی آنتی بیوتیک ها برحسب ساختمان شیمیایی: این طبقه بندی بیش از همه متداول است و بر پایه ساختمان شیمیایی آنتی بیوتیک ها قرار دارد. بنابراین همان طور که ملاحظه می شود داشتن یک طبقه بندی کامل برای آنتی بیوتیک ها مشکل به نظر می رسد، ولی به طور کلی می توان آنتی بیوتیک ها را به دو دسته تقسیم کرد:

اول: آنتی بیوتیک هایی که از راه سنتز به دست می آیند.

دوم: آنتی بیوتیک های طبیعی که از راه میکروارگانیسم های زنده مانند باکتری ها و قارچ ها به دست می آیند. این نوع آنتی بیوتیک ها ممکن است از باکتری ها، قارچ ها و اکتینومیسیت ها به دست آیند که به ترتیب به ذکر آنها می پردازیم.

آنتی بیوتیک های سنتزی

برخی از آنتی بیوتیک ها مانند فلوروکینولین ها به طور کامل سنتزی هستند، یعنی این آنتی بیوتیک ها با مطالعات ارتباط ساختمان-فعالیت (SARs) بر روی موارد اولیه به دست آمده اند که با روش شیمیایی آلی، سنتز شده اند. امروزه دانشمندان در تلاش یافتن راه های جدیدی برای کشف آنتی بیوتیک های جدید سنتزی هستند. اولین اقدام، شیمی ترکیبی بوده است. مواد مختلف شیمیایی را به صورت تصادفی به ساختمان هسته مرکزی ماده شیمیایی خاص، اضافه کرده تا انواع مختلفی از مشتقات آنتی بیوتیکی حاصل شود. سپس این بانک مواد را در برابر پروتئین های خاصی از باکتری ها قرار می دهند و موادی را جستجو می کنند که هدفی را در باکتری، غیرفعال می سازد که این هدف در پستانداران وجود ندارد.

همچنین، دانشمندان ساختمان کریستالی مولکول هدف را به عنوان راهنما برای طراحی مهار مکان اتصال پروتئین هدف با استفاده از کامپیوتر مورد استفاده قرار می دهند و سپس، مواد شیمیایی را سنتز می کنند که به مولکول هدف اتصال می یابد و آن را غیرفعال می سازد. این روش را که طرح منطقی دارو نامیده اند، به عنوان پیروزی کمپانی های دارویی، اعلام شده است.

آنتی بیوتیک های طبیعی

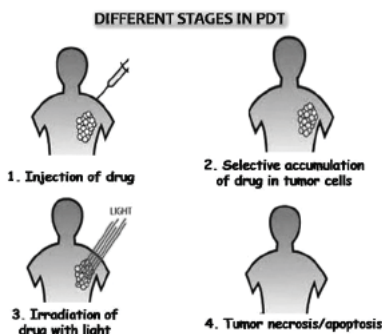
بسیاری از آنتی بیوتیک ها از باکتری ها یا قارچ های جداسازی شده از خاک و سایر منابع محیطی به دست آمده اند. این آنتی بیوتیک ها را اغلب تولیدات طبیعی می نامند که آنها را از موادی که از سنتز مواد شیمیایی حاصل شده اند، متمایز می سازد. تقریباً تمام آنتی بیوتیک های طبیعی، مواد حاصل از متابولیسم بوده که اغلب در پاسخ میکروارگانیسم به فشارهای محیطی یا رقابت با سایر میکروب ها تولید می شوند.

مصرف آنتی بیوتیک هایی که از باکتری ها به دست می آیند، امروزه کم است. اولین آنتی بیوتیکی به دست آمده، پپوسیاناز نام داشت. مثال های دیگر این نوع آنتی بیوتیک ها شامل تیروتیرسین (اولین مرتبه از باسیلوس برویس به دست آمد (باسیتراسین)، استخراج شده در سال ۱۹۴۵ از باسیلوس سویتلیس)، پلی میکسین ها (استخراج شده از باسیلوس پلی میکسا) و... هستند.

دسته ای دیگر از آنتی بیوتیک ها از قارچ ها به دست می آیند مانند پنی سیلین که برای اولین مرتبه توسط فلمینگ از پنی سیلیوم نوتاتم استخراج شد و یا سفالوسپورین که از قارچی بنام سفالوسپوریوم آکرومونویوم توسط آبراهام پیدا شد. حتی برخی دیگر از آنتی بیوتیک های طبیعی توسط اکتینومیسیت ها تولید می شوند.

درمان ضد میکروبی فتودینامیک

درمان‌های فتودینامیک (PDT) با استفاده از رنگ‌های غیر سمی و یا مواد حساس به نور در ترکیب با نور مرئی است که با بکار بردن نور در طول موج خاصی می‌تواند فتوسیستم‌ها را تحریک کند. در حضور اکسیژن این فتوسیستم‌های تحریک‌شده، الکترون را به اکسیژن انتقال می‌دهد که سبب ایجاد محصولات اکسیژن تحریکی می‌شود. این ترکیبات باعث از بین رفتن سلول‌ها می‌شوند. این روش جدید می‌تواند برای از بین بردن عوامل پاتوژن مورد استفاده قرار گیرد. ۵، ۱۰، ۱۵- تریس (۱-متیل پیریدینیوم-۴-یل)-۲۰- (پنتافلوروفنیل)-پورفیرین تری پداید (Tri-Py+-Me-PF) به‌عنوان یک حساسگر نوری عمل می‌کند که در ویبریو فیشری و اشریشیا کولی نوترکیب مورد مطالعه بودند. برای تخمین میزان بقای باکتری بعد از آزمایش، غلظت ۵ میلی مولار Tri-Py+-Me-PF به سوسپانسیون باکتری اضافه‌شده و سپس نمونه با نور سفید برای ۲۷۰ دقیقه نوردی می‌شود، پس از آن بیولو مینسانس نمونه اندازه‌گیری می‌شود. برای ارزیابی پیشرفت مقاومت بعد از آزمایش سوسپانسیون باکتری به مدت ۲۵ دقیقه در حضور غلظت ۵ میکرومولار Tri-Py+-Me-PF در معرض نور روشن قرار می‌گیرد. بعد از اولین دوره نورافشانی کلنی‌های باقی‌مانده از سطح پلیت جمع‌آوری شده و دوباره سوسپانسیون می‌شوند. سپس پروتکل مورد نظر برای هر کدام از باکتری‌ها ۱۰ بار تکرار می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که این روش با استفاده از Tri-Py+-Me-PF باکتری‌ها را به‌طور قابل قبولی از بین برده و بعد از اولین آزمایش باکتری نمی‌تواند قدرت بقای خود را به دست آورد، به‌طوری‌که با تولید ۱۰ نسل از سلول‌های حساس شده با نور، هیچ‌کدام از باکتری‌ها نمی‌توانند نسبت به پروسه فتودینامیک مقاومت نشان دهند.



شکل ۲. مراحل درمان ضد میکروبی فتودینامیک

درمان انگل‌ها

داروهای درمان بیماری‌های انگلی شامل کلروکوئین برای مالاریا، دی‌یدو هیدروکسی کوئین برای آمیب روده‌ای، مترونیدازول برای کولیت روده بزرگ آمیبی، کوئیناکرین برای بیماری ژیرادیا، کوئینین پیری سولفادایزین برای مالاریا مقاوم به کلروکوئین و تری متوپریم - سولفامتوکسازول برای پنوموسیستیس پنومونیا است. نیتازوکساید بر اساس ساختار نیکلوز آمید سنتز شده است در *In vitro* بر ضد تعداد



شکل ۱. انواع آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی

روش‌های عمل آنتی‌بیوتیک‌ها

اهداف مواد ضد میکروبی بر روی سلول باکتری شامل سنتز دیواره سلول، غشاء سلول، سنتز پروتئین و سنتز DNA و RNA است. روش‌های متفاوت مواد ضد میکروبی در جدول ۱ به‌طور خلاصه نشان داده شده است.

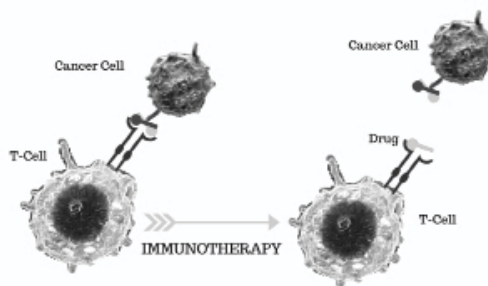
نوع ماده ضد میکروبی	مکانیسم عمل	طیف فعالیت
آنتی‌بیوتیک‌ها مانند جنتامیسین، تیرامایسین، آمپیکسین، نئیل، استرپتوگامین و کلدامین	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به زیر واحد 30S ریبوزوم	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، بر روی باکتری‌های بی‌هوازی موثر نیست.
تتراکسولها مانند پی‌سی‌سی‌سی، امپیسین، مرامولیسین، پایراسین، سفورولین، سفوتام، سفترایکسون، سفوتاکسیم، سفازیدیم، آرتوام و ایسی‌سیم	ممانعت از سنتز دیواره سلول با اتصال به آنزیم‌های دخالت‌کننده در تولید پپتیدوگلیکان (پروتئین‌های متصل شونده به پی‌سی‌سی‌سی یا PBPs)	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، اما طیف آن منکم است یا نوع آنتی‌بیوتیک تغییر یابد
کلرامفنیکل	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی
فلوروکینولون‌ها مانند سیروفلوکساسین، آفلوکساسین، نوفلوکسازین	ممانعت از سنتز DNA با اتصال به زیر واحد DNA	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، اما طیف آن منکم است یا نوع آنتی‌بیوتیک تغییر یابد
گلیکوپپتیدها مانند ونگوماسین	ممانعت از سنتز دیواره سلول به دلیل واکنش با پیش‌سازها و تخریب آن‌ها در دیواره در حال رشد	باکتری‌های گرم مثبت
ماترولیدها - لیکورامیدها مانند اریتروماسین، اریتروماسین، کلاریترومایسین و کلیندامایسین	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم	اکثر باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی
مترونیدازول	مکانیسم واقعی آن شناخته‌شده است، تخریب DNA	باکتری‌های گرم منفی و برخی از باکتری‌های مثبت مانند گونه‌های کلوستریدیوم و باکتری‌های بی‌هوازی
تترافلووراتونین	مکانیسم واقعی آن شناخته‌شده است. ممکن است چندین اهداف آنزیمی باکتری داشته باشد و به‌طور مستقیم به DNA آسیب می‌رساند	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی
اکسازولیدین‌ها مانند لیزولید	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم	انواع مختلفی از باکتری‌های گرم مثبت شامل باکتری‌های مقاوم به سایر مواد ضد میکروبی
پلی‌میکسین‌ها مانند پلی‌میکسین B و کلینتین	تخریب غشاء سلول	باکتری‌های گرم منفی، به‌طور عمیق، بر روی اکثر باکتری‌های گرم مثبت
ریفامپین	ممانعت از سنتز RNA با اتصال به پلیمراز RNA وابسته به DNA	باکتری‌های گرم مثبت و برخی از باکتری‌های گرم منفی مانند نایسریا منتریتیدیس
استرپتوگرامین‌ها مانند گینوپرستین-1، دافلوپریستین	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به دو مکان مجزا بر روی زیر واحد 50S ریبوزوم	به‌طور عمده باکتری‌های گرم مثبت
سولفونامیدها	دخالت در مسیر سنتز فولیک با اتصال به آنزیم دی‌هیدروپیروات سنتز	باکتری‌های گرم مثبت و بسیاری از باکتری‌های گرم منفی
تتراسایکلین‌ها	ممانعت از سنتز پروتئین با اتصال به زیر واحد 30S ریبوزوم	باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی و چندین پایزون باکتری درون‌سلولی مانند کلایدیا
تری‌متوپریم	دخالت در مسیر سنتز فولیک با اتصال به آنزیم دی‌هیدروپولات ردوکتاز	باکتری‌های گرم مثبت و بسیاری از باکتری‌های گرم منفی

جدول ۱: خلاصه‌ای از مکانیسم عمل داروهای ضد میکروبی مورد استفاده

وسیع‌تری از انگل‌ها به‌علاوه چند باکتری اثر می‌گذارد. پدیده مقاومت دارویی در مورد داروهای درمانی بیماری‌های انگلی از جمله مالاریا هم وجود دارد که برای پلاسمودیم فاسیپاروم نسبت به داروی کلروکوئین وجود دارد، که ترکیب این دارو با فانسیدر برای درمان‌های خوراکی مؤثر است.

شیمی درمانی علیه میکروب‌ها

هر داروی شیمیایی که برای درمان مورد استفاده قرار گیرد، شیمی درمانی اتفاق افتاده است. شیمی درمانی خاص سرطان نیست. شیمی درمانی به معنای استفاده از هر دارویی برای درمان هر بیماری است. به‌طور مثال آدنوزین آرابینوزید، ویروس‌ها را مهار می‌کند. این عامل در سلول‌های آلوده فسفوریله است و به‌عنوان آنالوگ رقابتی با dATP عمل می‌کند و مانع الحاق ATP در ساختار DNA می‌شود. سنتز استرول‌های غشاء پلاسمایی قارچ توسط آفوترسین مهار می‌شود و یا سنتز دیواره سلولی به‌وسیله بتالاکتام‌ها از قبیل پنی‌سیلین مهار می‌شود. داروهای شیمی درمانی که برای درمان سرطان استفاده می‌شوند برای سلول‌های طبیعی و سلول‌های سرطانی به‌طور انتخابی عمل نمی‌کنند و در نتیجه برای ایجاد تعادل میان از بین بردن سلول‌های سرطانی و ایجاد سلول‌های طبیعی و کاهش عوارض ناخواسته شیمی درمانی در بازه‌های زمانی خاصی صورت می‌گیرد. در کنار شیمی درمانی و تشعشع درمانی روش درمانی دیگری نیز بکار گرفته می‌شود که با استفاده از داروهای خاصی غیر از داروهای شیمی درمانی سیستم ایمنی بیمار را تحریک می‌کنند تا علیه سلول‌های سرطانی بیشتر عمل کند که به این روش درمانی، ایمن درمانی گفته می‌شود. در مورد ایمنی درمانی معمولاً سرم یا بخش‌های از ایمونوگلوبولین انسان یا اسبی که با آنتی‌ژن خاصی تلقیح شده است، ایزوله می‌شود. این آنتی‌بادی‌های خاص را می‌توان به فرد تزریق نمود و محافظت محدود را در برابر عفونت‌هایی ایجاد کرد که آنتی‌ژن‌ها، نقش مهمی را در ایجاد بیماری به عهده‌دارند.



شکل ۳ ایمن درمانی در یک نگاه

پپتیدهای ضد میکروبی

پپتیدهای ضد میکروبی (AMP) یکی از گروه‌های متنوع ضد میکروبی هستند که به دلیل پیدایش مقاومت باکتری‌های پاتوژن به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. این مولکول‌های شبه‌پروتئینی، اغلب حاوی اسیدآمینه‌های تغییر شکل یافته و اصلاح‌شده‌ای هستند که در پلی‌پپتیدهای ساخته‌شده توسط ریبوزوم‌ها یافت نمی‌شوند. این

ترکیبات شامل دو گروه باکتریوسین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های پپتیدی هستند که اساس این طبقه‌بندی بر پایه مکانیزم بیوسنتز آن‌هاست. باکتریوسین‌ها ترکیبات سنتز شده توسط ریبوزوم‌ها می‌باشند که در باکتری‌ها تولید شده و علیه باکتری‌هایی که خویشاوندی نزدیکی با باکتری تولیدکننده دارند، فعال هستند. پپتیدهای آنتی‌بیوتیکی به‌وسیله ریبوزوم‌ها سنتز نشده و در عوض طی واکنش‌های فشرده‌سازی مرحله‌به‌مرحله و پیچیده‌ای که از سنتزهای پپتیدی غیر ریبوزومی بزرگ (NRPS) بهره می‌گیرند، ساخته می‌شوند. مانع اصلی در استفاده از AMPs به‌عنوان آنتی‌بیوتیک، توانایی آن‌ها در لیز سلول‌های یوکاریوتی است. پتانسیل بالایی در زمینه استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی وجود دارد. تحقیقات بیشتر می‌تواند در این زمینه به نتایج بسیار خوبی منجر شود که اثرات قابل توجهی در صنایع غذایی و پزشکی خواهد داشت.

گیاهان ضد میکروبی

با توجه به خواص ضد میکروبی که در عصاره و اسانس بعضی از گیاهان وجود دارد، می‌توان از این فرآورده‌ها به‌عنوان جایگزین طبیعی برای آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده کرد. همچنین می‌توان از آن‌ها برای حفاظت مواد دارویی و غذایی در برابر فساد میکروبی بهره گرفت. گیاهان خانواده نعناع جزو گیاهان آروماتیک هستند که از نظر روغن‌های اسانسی غنی بوده و اغلب خاصیت ضد میکروبی از خود نشان می‌دهند. خاصیت ضد میکروبی عصاره آبی، ۳ نوع عصاره الکلی (اتانولی، متانولی و اتانولی-متانولی) و اسانس گیاهان مرزنجوش، پونه و نعناع فلفلی از خانواده نعناع در غلظت‌های مختلف بر روی باکتری‌های استلافیلوکوکوس اورئوس، اشیریشیا کلی و مخمر کاندیدا آلبیکنس به روش انتشار دیسک مورد بررسی قرار گرفت. حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) گیاهان مذکور بر روی میکروارگانیسم‌ها به روش رقیق‌کردن متوالی کشت محیط مایع اندازه‌گیری گردید، سپس جهت ارزیابی بهتر، تأثیر اسانس گیاهان با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر باکتری‌ها، مورد مقایسه قرار گرفت. در مرحله بعد ترکیبات شیمیایی مهم اسانس گیاهان به روش T.L.C شناسایی شد.

فاژها

پیدایش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک سبب بروز تلاش‌هایی برای تنوع در داروهای مرسوم شده است. یکی از این موارد، استفاده از باکتریوفاژها به‌عنوان عوامل ضد باکتریایی است. در مطالعات گذشته از فاژهای دهانی و موضعی از طریق سیستم بدن برای از بین بردن باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک استفاده شده است. تحقیقات گذشته، درمان موفقیت‌آمیز ۸۰ تا ۹۵ درصدی توسط فاژ را گزارش کرده‌اند که به‌ندرت اثرات جانبی از جمله اثرات آلرژیک را نشان می‌دهد. این اثر فاژها منحصراً با تشخیص کیفی بالینی بیماران تعیین شده است. شش مطالعه از فاژها روی مدل‌های حیوانی توسط انگلیسی‌ها صورت گرفته است که در همه آن‌ها اثر فاژها بر ضد پاتوژن‌های خاص گزارش شده است. اثر آن قابل شرح بوده و اثبات بر ضد اشیریشیا، اسیتوباکتر، سودوموناس، استافیلوکوکوس‌ها در این مطالعات گزارش شده است.

لیبدها

لیبدهای خاصی وجود دارند که سبب توقف رشد میکروب‌ها می‌شوند و یا باعث از بین بردن آن‌ها می‌شوند. به دلیل فقدان وجود ارتباط سیستماتیک بین ساختار لیبدها و فعالیت ضد باکتریایی، توضیح چگونگی عملکرد آن‌ها دشوار است. اما دو مکانیسم مفروض برای این مکانیسم وجود دارد: (۱) برهم‌کنش خاص با جایگاه‌هایی در درون میکروارگانیزم و تأثیر روی عملکردهای بیوشیمیایی و فقدان حیات (۲) برهم‌کنش غیراختصاصی که از طریق مهار عملکردهای فیزیولوژیک، ساختار میکروارگانیزم را به هم می‌ریزد. مطالعات گذشته خاصیت ضد باکتریایی چربی‌های ضروری علیه لیستریا مونوسایتوزنز، سالمونلا تیفی موریوم، اش‌ریشیا کولی O157:H7، شیگلا دیستریا، باسیلوس سرئوس و استافیلوکوکوس اورئوس در سطح بین ۰/۲ تا ۱۰ میکرولیتر در میلی‌لیتر از باکتری را ثابت کرده است. باکتری‌های گرم منفی دارای حساسیت کمتری نسبت به باکتری‌های نوع گرم مثبت هستند. از جمله این چربی‌ها می‌توان کارواکرول، تیمول، اوژنول، پریل‌آلدئید، سینام‌آلدئید و سینامیک اسید را نام برد. هیدروفوبیسیته این روغن‌های ضروری به آن‌ها کمک می‌کند که در غشای سلولی میزبان نفوذ کرده و باعث نشت محتویات سلول شوند. شرایط فیزیکی که سبب بهبودی عملکرد این روغن‌ها می‌شود شامل pH پایین، دمای پایین و میزان اکسیژن پایین است. گاهی اوقات این روغن‌ها با همکاری هم اثر ضد باکتریایی خود را اعمال می‌کنند.

پلاسمیدها

چندین پاتوژن باکتریایی مقاوم به چندین دارو وجود دارند که حاوی پلاسمیدهای بزرگی هستند. این پلاسمیدها پروتئین‌هایی را بیان می‌کنند که سبب مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک می‌شود. با این وجود، این امکان وجود دارد که پلاسمیدها سبب قابلیت آسیب‌پذیری نیز شوند که می‌توان از این قابلیت در روش‌های درمانی ضد باکتریایی استفاده شود. روش‌هایی که برای از بین بردن باکتری‌های حامل این قبیل پلاسمید وجود دارد شامل جلوگیری از کانژوگیشن پلاسمید، جلوگیری از بیان پلاسمید، بهره‌برداری از سیستم‌های توکسین و آنتی‌توکسین کد شده به‌وسیله پلاسمید هستند.

هدف‌گذاری و پروانسلول

هدف‌گذاری و پروانسلول به‌عنوان یک مسیر در تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید مورد توجه اغلب پژوهشگران قرار گرفته است. از جمله آن‌ها می‌توان به شناسایی اهداف جدید در مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند کروموسوم‌سنینگ، مهار مسیرهای تولید و ترشح توکسین، هدف‌گذاری اتصالات سلولی همچون اتصال با سلول میزبان، مهار مسیرهای دفاعی باکتری در مقابل سیستم دفاعی میزبان مانند مهار استافیلوگزانتین که استافیلوکوکوس اورئوس را در مقابل گونه‌های فعال اکسیژن محافظت می‌کند، اشاره کرد.

بیوسایدها

آنتی‌سپتیک‌ها و دزائفکتانت‌ها مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، مواد شیمیایی بیوساییدی هستند که باکتری‌ها و سایر میکروارگانیزم‌ها را می‌کشند یا از رشد آن‌ها ممانعت می‌کنند. آنتی‌سپتیک‌ها، مواد ضد میکروبی هستند که برای پوست و مواد بهداشتی دست با آب کم و برای بافت‌های زنده استفاده می‌شوند. آنتی‌سپتیک‌ها اغلب شامل موادی تقریباً رقیق یا ضعیف‌شده از دزائفکتانت‌ها مانند الکل، پراکسید هیدروژن، ید، مواد کلردار و ترکیبات چهارتایی آمونیوم یا اسیدهای ضعیف (مثل سرکه، اسید سالیسیلیک و اسید سوربیک) هستند. آنتی‌سپتیک‌ها بر روی میکروارگانیزم‌های در حال تکثیر بسیار مؤثر هستند. به‌طور کلی، برخی اسپورهای باکتری، به این مواد مقاوم بوده، اگرچه می‌توانند از جوانه‌زدن اسپورها جلوگیری کنند. با این وجود، آنتی‌سپتیک‌ها و دزائفکتانت‌ها در برابر طیف گسترده‌ای از قارچ‌ها، پروتوزوا، ویروس‌ها و باکتری‌ها مؤثرند و گرایش دارند که به اهداف چندگانه در میکروب‌ها حمله کنند.

بحث و نتیجه‌گیری

در قرن نوزدهم، عمل جراحی بسیار خطرناک بود و بیمارانی که تحت ساده‌ترین عمل جراحی قرار می‌گرفتند، در خطر بسیار زیادی از عفونت‌ها بودند. زیرا عمل جراحی در شرایط استریل یا فاقد آلودگی انجام نمی‌شد. اتاق جراحی، دست جراح، وسایل و ابزار جراحی، مملو از باکتری‌ها بودند که گاهی موجب عفونت و مرگ بیمار می‌شدند. جراحان در اواسط سال‌های ۱۸۰۰، اغلب هنگام جراحی لباس معمولی می‌پوشیدند و دست‌های خود را کاملاً با دقت نمی‌شستند. از نخ معمولی خیاطی برای بخیه‌زدن زخم‌ها و از پارچه‌های نخی یا کفنی باقی‌مانده از کارخانه‌های پنبه برای پانسمان جراحی استفاده می‌کردند. به‌مرور زمان، پیشرفت‌های وسیعی در تکنیک‌های جراحی و کنترل رشد میکروارگانیزم‌ها صورت پذیرفت.

کنترل رشد میکروبی در بسیاری از موارد، عملی ضروری است و پیشرفت‌های عمده‌ای در پزشکی، کشاورزی و صنایع غذایی از طریق مطالعه این بخش از میکروبیولوژی فراهم شده است. با توجه به مقاومت میکروبی در برابر عوامل ضد میکروبی، نیاز به گزینه‌ها و روش‌های درمانی غیرمعمول، ضروری است. روش‌های درمانی جدید علیه عوامل میکروبی، برای طیف وسیعی از عوامل بیماری‌ها و میکروبی بکار می‌روند. برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها، فاژها به‌طور کلی فقط یک‌گونه باکتری را هدف قرار می‌دهند. این امر می‌تواند آن‌ها را به‌عنوان درمانی برای عفونت‌های کلسترییدیوم سخت (C-diff) مؤثر واقع کند. این در حالی است که درمان با آنتی‌بیوتیک وقتی با تعادل فلور نرمال در روده تداخل کند، خطرناک می‌شود. فاژها، سلول‌های باکتری را عفونی کرده و DNA خود را درون سلول تکثیر می‌کنند. این کار نه‌تنها موجب مرگ باکتری می‌شود، بلکه فاژهای جدیدی که از سلول مرده آزاد می‌شوند، برای کشتن دیگر سلول‌های باکتری گسترش می‌یابند. تصویر ترسناکی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، بازگشت

۱. نوروزی، ج، ۱۳۹۳، آنتی بیوتیک ها بیوساید و مقاومت، تهران، ایران: انتشارات حیدری. ۳۵۷.
2. H, C., The kingdoms of organisms. Quarterly review of biology, 1938: p. 13: 383-420. doi:10.1086/394568.
3. É, C., TitresetTravauxScientifiques. Sette, Sottano, Italy, 1906-1937.
4. É, C., Pansporellaperplexa. Réflexionssur la biologie et la phylogénie des protozoaires. Ann. Sci. Nat. Zool, 1925: p. 10-VII: 1-84.
5. C., L., SystemaeNaturae, sive regna trianaturae, systematics proposita per classes, ordines, genera & species. . 1735.
6. E, H., GenerelleMorphologie der Organismen. Reimer, Berlin, 1866.
7. .Newton, B.A., Mechanisms of antibiotic action. Annual Reviews in Microbiology, 1965: p. 19(1), 209-240.
8. Michel-Briand, Y., Mechanism of action of antibiotics: some examples. Comptesrendus des seances de la Societe de biologieet de sesfiliales, 1977: p. 172(4), 609-627.
9. Walsh, C., Where will new antibiotics come from? Nature Reviews Microbiology, 2003. 1(1): p. 65-70.
10. Truhlar, D.G., et al., Rational Drug Design. Vol. 108. 2012: Springer Science & Business Media.
11. Dewick, P.M., Medicinal natural products: a biosynthetic approach. 2002: John Wiley & Sons.
12. Amyes, S.G., & Young, H. K. , Mechanisms of antibiotic resistance. Acinetobacter: Microbiology, Epidemiology, Infections, Management, 1995: p. 185.
13. Alisky, J., Iczkowski, K., Rapoport, A., & Troitsky, N. , Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. Journal of Infection, 1998: p. 36(1), 5-15.
14. Peters, B.M., Shirliff, M. E., & Jabra-Rizk, M. A. , Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? PLoS pathogens, 2010: p. 6(10), e1001067.
15. Zaiou, M., Multifunctional antimicrobial peptides: therapeutic targets in several human diseases. Journal of Molecular Medicine, 2007: p. 85(4), 317-329.
16. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. , Biological effects of essential oils-a review. Food and chemical toxicology, 2008: p. 46(2), 446-475
17. Fox, J.L., Antimicrobial peptides stage a comeback. Nature biotechnology, 2013: p. 31(5), 379-382.
18. Hancock, R.E., & Sahl, H. G. , Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nature biotechnology, 2006: p. 24(12), 1551-1557.
19. Parisien, A., Allain, B., Zhang, J., Mandeville, R., & Lan, C. Q. , Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. Journal of Applied Microbiology, 2008: p.

به دنیایی مشابه سالهای ۱۸۰۰ را نشان می‌دهد که در آن زمان آنتی‌بیوتیکی وجود نداشت و افراد جامعه به دلیل بیماری‌های ساده جان خود را از دست می‌دادند. احتمال دارد که باکتری‌ها، بالاخره به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شوند. دلیل اینکه تعداد کمی از باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس مانده‌اند، روشن نیست. اما جای امیدواری است که این بیماری‌ها هنوز قابل درمان هستند. در هر صورت، به غیر از آنتی‌بیوتیک‌ها، نیاز به روش‌های درمانی جدید برای کنترل رشد میکروارگانیسم‌ها وجود دارد.

پیشرفت‌هایی که در علوم و تکنولوژی رخ داده است به نحو چشمگیری اطلاعات در مورد مکانیسم فعالیت میکروبی و چگونگی توسعه مقاومت آن‌ها را بیشتر کرده است. اگرچه در ابتدا، استفاده از شیمی ترکیبی دارو، طراحی بر اساس ساختار ژنتیکی و غربالگری روباتی برای کشف آنتی‌بیوتیک، با موفقیت همراه نبوده است، اما این اقدام‌ها در مراحل بسیار ابتدایی بوده و هنوز پتانسیل عظیمی برای کشف آنتی‌بیوتیک‌های جدید، اصلاح آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی و روش‌های درمانی جدید وجود دارد. مدت‌هاست بسیاری از محصولات طبیعی قدیمی که با فعالیت آنتی‌بیوتیکی شناخته شده‌اند، مورد توجه قرار گرفته‌اند. اشتراک چندین آنتی‌بیوتیک، امیدهای جدیدی را ارائه کرده است. دانشمندان نمی‌خواهند آنتی‌بیوتیک‌ها را از دست بدهند؛ بلکه بجای آن، به دنبال حفظ این منبع گران‌بها با کنترل شدید استفاده بی‌مورد و بیش از حد آن هستند. لازم است تصاویر روشنی به بیماران، پزشکان و کارخانه‌ها داده شود و آنتی‌بیوتیک‌ها برای نسل‌های آینده، حفظ شوند. آنتی‌بیوتیک‌ها و واکنش‌های جدید باید به‌طور دوره‌ای عرضه شوند تا در مسابقه تحولات و انتشار مقاومت باکتری‌ها موفق شوند.

104(1), 1-13.

20. Chatton, É.P.L., Titres et travaux scientifiques (1906-1937) de Edouard Chatton. 1938: Impr. E. Sottano.
21. Pirnay, J.P., Verbeken, G., Rose, T., Jennes, S., Zizi, M., Huys, I., ...& De Vos, D. , Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. Future Virology, 2012: p. 7(4), 379-390.
22. Gordon, Y.J., Romanowski, E. G., & McDermott, A. M. , A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. Current eye research, 2005: p. 30(7), 505-515.
23. Heath, R.J., White, S. W., & Rock, C. O. , Lipid biosynthesis as a target for antibacterial agents. Progress in lipid research, 2001: p. 40(6), 467-497.
24. Russell, A., et al., Possible link between bacterial resistance and use of antibiotics and biocides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998. 42(8): p. 2151-2151.