الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

مقاومة الصادات الحيوية (الاسباب والنتائج)

Antibiotic resistance

(Causes and consequences)

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب:

رجاء يوسف مربية **سارة أحمد باكير**

ياسمين هيثم حافظ

إشراف الدكتور:

عصام قاسم

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.المقدمة:	5
2.عواقب مقاومة المضادات الحيوية:	7
3.الحاجة إلى تقليل وصف المضادات الحيوية:	8
1.3. تطبيق القوانين الحكومية المانعة لبيع المضادات الحيوية دون وصفة طبية	9
2.3. الحملات التوعوية:	9
3.3. تأجيل وصف المضادات الحيوية:	10
4.آليات عمل المضادات الحيوية:	11
5.آليات مقاومة المضادات الحيوية:	12
1.5. تعديل نفاذية الغشاء الخلوي:	14
2.5. نظام مضخات الإخراج النشطة:	14
3.5. تعديل مواقع التعرف على الدواء:	14
4.5. إنتاج إنزيمات مرتبطة بإبطال مفعول الأدوية:	15
6.استراتيجيات لتعزيز فعالية المضادات الحيوية ضد البكتيريا المقاومة:	15
1.6. تثبيط الإنزيمات المقاومة للمضادات:	15
2.6. زيادة تراكم المضادات الحيوية داخل الخلية:	16
3.6. تنشيط الحالة الاستقلابية للبكتيريا:	18
7.الجمع بين المضادات الحيوية والمركبات الأخرى:	19
1.7. المضادات الحيوية والمكونات النباتية الفعالة:	19
2.7. العلاج المشترك بالمضادات الحيوية والمستقلبات:	20
3.7. المضادات الحيوية والببتيدات المضادة للميكروبات (AMPs):	21
4.7. المضادات الحيوية والجسيمات النانوية المعدنية:	22

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
8.استراتيجيات بديلة غير مضادة للحيوية لمكافحة العوامل الممرضة المقاومة:	23
1.8. الببتيدات المضادة للميكروبات المشتقة من الخلايا الجذعية:	23
2.8. أجهزة ترشيح الدم:	24
3.8. مثبطات استشعار النصاب (Quorum-Sensing Inhibitors):	25
4.8. نظام كريسبر-كاز لمكافحة العوامل الممرضة المقاومة للمضادات:	27
5.8. تطوير واستخدام العلاجات المناعية واللقاحات:	28
6.8. العلاج بالعاثيات:	29
الاستبيان:	31
الحالة السريرية	36
المراجع	39

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): آليات عمل المضادات الحيوية.	11
الشكل (2): آليات مقاومة المضادات الحيوية.	13
الشكل (3): جهاز ترشيح الدم	25
الشكل (4): مثبطات استشعار النصاب	27
الشكل (5): نظام كريسبر كاز 9	28
الشكل (6): صورة توضيحية للعاثيات.	30

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مقاومة المضادات الميكروبية	AMR	Antimicrobial Resistance
المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين	MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus
مقاومة العديد من الأدوية	MDR	Multidrug-Resistant
أخصائي الرعاية الأولية	GPs	General Practitioners
بروتينات ربط البنسيلين	PBP	Penicillin-Binding Proteins
إدارة الغذاء والدواء	FDA	Food and Drug Administration
مركبات دي سايكلو اوكتانات	DABCOs	Diazabicyclo octane
أنزيم نيودلهي ميتالو-بيتا-لاكتاماز	NDM	New Delhi metallo-beta-lactamase enzyme
نظام المقاومة والانقسام الخلوي	RND	Resistance-Nodulation-Cell Division
قوة الدفع البروتونية	PMF	Proton motive force
الببتيدات المضادة للميكروبات	AMPs	Antimicrobial Peptides
فَنِيل ألانين-أرجينين بيتا-نفتيل أميد	PAβN	Phenylalanine-Arginine β-Naphthylamide
نيوكليوتيد الأدينين ثنائي النوكليوتيد	NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
الأنواع التفاعلية للأكسجين	ROS	Reactive Oxygen Species
استشعار النصاب	QS	Quorum Sensing
دورة حمض الليمون	TCA	Tricarboxylic Acid Cycle
الجسيمات النانوية	NPs	Nanoparticles
التركيز المثبط الأدنى	MIC	Minimum Inhibitory Concentration
الخلايا الجذعية الوسيطة	MSCs	Mesenchymal Stem Cells
نخاع العظم	BM	bone marrow
الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري	hUCMSCs	human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
5-فلوراوراسيل	5-FU	5-Fluorouracil
أسيتيل-هوموسيرين لاكتون	AHLs	acyl-homoserine lactones

1. المقدمة:

تعرف المضادات الحيوية بأنها مركباتٌ كيميائية – طبيعية أو صناعية – تقتل البكتيريا أو تثبط نموها، دون تأثير مُباشر على الفيروسات أو الفطريات. تعمل المضادات الحيوية من خلال تثبيط تكوين الجدار الخلوي (بنسلين، سيفالوسبورين)، تعطيل تصنيع البروتينات (تتراسيكلين، ماكروليدات)، تدمير الغشاء الخلوي، (بوليميكسين، دابتوميسين)، تثبيط الاستقلاب البكتيري (السلفوناميدات).

تُعد مقاومة المضادات الميكروبية (AMR) أحد أكبر التهديدات للصحة العالمية. فعامل ممرض مثل المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين (MRSA) يقتل سنويًا عددًا أكبر مقارنةً بوفيات الانتفاخ الرئوي، وفيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز، ومرض باركنسون، والقتل العمد مجتمعة [1].

عالميًا، تُقدَّر نسبة 3.7% من حالات السل الجديدة و20% من الحالات المعالجة سابقًا بأنها ناجمة عن سلالات مقاومة لدوائي الأيزونيازيد والريفامبيسين. لعقود، كانت هذه الأدوية فعَّالة ضد السل، لكن تأثيرها اليوم أصبح غير كافٍ. حالياً، يُعالَج بنجاح نصف حالات السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR–TB) فقط باستخدام الأدوية الحالية [2] تم رصد السل المقاوم للأدوية بشكل واسع وهو يتمتع بالمقاومة لأي دواء من مجموعة الفلوروكينولونات وأي دواء قابِل للحَقن من الخط الثاني – في 84 دولة حول العالم [3]. كما عُزلت في السنوات الأخيرة بكتيريا معوية مقاومة للكاربابينيمات وسلالات منتجة لإنزيمات بيتا–لاكتاماز واسعة الطيف [4,5].

يوجد نقص واضح في تطوير أدوية جديدة فعالة ضد هذه البكتيريا سالبة الغرام متعددة المقاومة، خاصة المنتجة لإنزيمات الكاربابينيماز [6]، ولا يوجد حاليًا أي مضاد حيوي فعَّال ضدها [7]. بينما كانت مقاومة المضادات الحيوية تقتصر على المستشفيات، تُظهر البيانات الحديثة اكتشاف كائنات مقاومة لدى مرضى الرعاية الصحية الأولية أيضًا [8]. تؤكد منظمة الصحة العالمية (WHO) أن هذه الظاهرة ليست محصورة بالدول الفقيرة أو النامية، بل أصبحت مشكلة عالمية.

تُشكل مقاومة المضادات الميكروبية المكتسبة من المجتمع (Community–acquired AMR) مصدر قلق خاص نظرًا لشيوع هذه الإصابات وسهولة انتقالها.

تظهر أحدث بيانات التقارير الأوروبية لمراقبة المضادات الحيوية أن معدلات مقاومة المضادات الحيوية في Escherichia coli و/أو Klebsiella pneumoniae تختلف اختلافًا كبيرًا بين البلدان. حيث اختلفت نسبة بكتيريا E. coli المقاومة بمقدار 18 ضعفًا بين السويد (1.0%) واليونان (18.2%)، وكانت الفروقات في K. pneumoniae أكثر وضوحًا، حيث تراوحت من 0.7% في السويد إلى 64.1% في اليونان [9]. ومع ذلك، فإن نسبة ال E. coli و Klebsiella spp المقاومة هي الأعلى في آسيا (≤60%)، مع معدلات تتراوح بين 10–30% في جنوب أوروبا، و5–10% في شمال أوروبا وأوقيانوسيا وأمريكا الشمالية [10].

تظهر البيانات الأوروبية زيادة مقلقة في مقاومة هذه الكائنات، حيث أظهر حوالي ثلث البلدان الأوروبية ارتفاعًا في المقاومة للسيفالوسبورينات من الجيل الثالث والفلوروكينولونات والأمينوغليكوزيدات خلال السنوات الأربع السابقة. وتعتبر منظمة الصحة العالمية (WHO) بعض هذه الأنواع من المضادات الحيوية "مضادات ميكروبية بالغة الأهمية" في مجال الطب [11]، ويجب تجنب هذه المضادات الحيوية واسعة الطيف عندما تظل المضادات الحيوية ضيقة الطيف فعالة، لأنها تزيد أيضًا من خطر الإصابة بعدوى Clostridium difficile وعدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين (MRSA) والتهابات المسالك البولية المقاومة [12]. لا تقتصر مشكلة المقاومة على المجتمع فحسب، بل تؤثر أيضًا على الفرد. حيث أفادت مراجعة حديثة تصف المرضى الذين عولجوا بالمضادات الحيوية من التهابات المسالك البولية والتهابات الجهاز التنفسي البكتيرية أن المقاومة الفردية قد تستمر لمدة تصل إلى 12 شهرًا بعد العلاج، مما يخلق حالات تتطلب الحاجة إلى مضادات حيوية من الخط الثاني [13].

"قد تتسبب العدوى بالبكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية في الإصابة بأمراض خطيرة، وزيادة معدلات الوفيات، وارتفاع خطر حدوث المضاعفات والدخول إلى المستشفى [14]. وفقًا للمركز الأوروبي للوقاية من الأمراض ومكافحتها، فإن 25,000 شخص في أوروبا يموتون سنويًا كنتيجة مباشرة للعدوى المقاومة. تؤدي مقاومة المضادات الحيوية إلى زيادة تكاليف الرعاية الصحية. ويُقدَّر أن المضاعفات المرتبطة بمقاومة المضادات الحيوية تكلف أوروبا 9 مليارات يورو سنويًا. كما أظهر استعراض حديث أن التكلفة الإضافية الناجمة عن المقاومة قد تصل إلى 20,000 جنيه إسترليني لكل حادثة علاج مريض في المستشفى[15] .

في ظل ندرة المضادات الحيوية المبتكرة أو الجديدة، تصف منظمة الصحة العالمية مستقبلًا لعالم ما بعد المضادات الحيوية، محذرةً من أن هذا لن يمحو فحسب التقدم المحرز في الرعاية الصحية على مدى المائة عام الماضية – والذي ضمن حياة أطول في معظم أجزاء العالم المتقدم والنامي – بل قد يؤدي أيضًا إلى تحول العدوى البسيطة إلى حالات غير قابلة للعلاج ومميتة [16].

2. عواقب مقاومة المضادات الحيوية:

تُعَدُّ مقاومة المضادات الحيوية سببًا رئيسيًا للوفيات والعبء الاقتصادي حول العالم. منذ عام 2013، سجَّلت المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها انخفاضًا بنسبة 18% في الوفيات المرتبطة بمقاومة مضادات الميكروبات، لكنها رصدت زيادة في عدة أنواع من العدوى البكتيرية الشديدة متعددة المقاومة، بما في ذلك زيادة بنسبة 315% في حالات عدوى المكورات العقدية المقيحة المقاومة للإريثروميسين، وزيادة بنسبة 124% في حالات عدوى النيسرية البنية المقاومة للعديد من المضادات الحيوية، وزيادة بنسبة 50% في حالات العدوى بالبكتيريا المعوية المنتجة لإنزيم بيتا–لاكتاماز واسع الطيف[17] وبالمثل، لوحظ زيادة انتشار بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للفانكومايسين بنسبة 3.5% بين عامي 2006 و2020، مع تسجيل أعلى نسبة (16%) في إفريقيا [18]وفقًا لتقرير منظمة الصحة العالمية، أصاب السل متعدد المقاومة للأدوية ما يقدر بنحو 3.4% من حالات السل الجديدة في عام 2018 و18% من الحالات التي سبق علاجها [19] يُشكِّل ظهور مقاومة تجاه أدوية السل الجديدة التي تُعَدُّ "أدوية الملاذ الأخير" والمستخدمة لعلاج السل المقاوم للأدوية تهديدًا كبيرًا.

تتأثر البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل بشكل أكبر بمقاومة المضادات الحيوية بسبب سوء استخدام المضادات الحيوية على نطاق واسع، واستخدامها في الزراعة، وانخفاض جودة الأدوية وبسبب وعوامل أخرى مرتبطة بمعايير الرعاية الصحية، وسوء التغذية، والعدوى المزمنة والمتكررة، وعدم القدرة على تحمل تكلفة الأدوية الأكثر فعالية المتوفرة بأسعار مرتفعة [20].

هناك عدة عواقب مرتبطة بمقاومة الميكروبات للمضادات الحيوية. عندما تطور العوامل الميكروبية المعدية مقاومةً لمجموعة متنوعة من المضادات الحيوية، فقد تحدث النتائج التالية:

- ❖ فشل الاستجابة للعلاج يؤدي إلى زيادة فترة المرض وزيادة خطر الوفاة.
- ❖ إطالة مدة الإقامة في المستشفيات والمرض تزيد فرصة إصابة المزيد من الأشخاص في المجتمع.
- ❖ عندما يصبح المضاد الحيوي من الخط العلاجي الأول غير فعال، يجب استخدام العلاجات من الخط الثاني أو الثالث، والتي تكون دائمًا أكثر تكلفة وأحيانًا أكثر خطورة.
- ❖ في البلدان منخفضة الدخل، غالبًا ما تكون أدوية الخط الثاني والثالث لعلاج الأمراض المقاومة غير متوفرة، مما يزيد خطر تطور مقاومة لأدوية الخط الأول.
- ❖ تصبح الأدوية غير كافية في هذه الدول لعلاج العدوى الميكروبية، كما أن المضادات الحيوية الأساسية لعلاج العدوى الناجمة عن الميكروبات المقاومة غائبة عن قائمة الأدوية الأساسية.
- ❖ بدون مضادات حيوية مناسبة، تصبح عمليات زرع الأعضاء، والعلاج الكيميائي، والعمليات الجراحية أكثر خطورة.

3. الحاجة إلى تقليل وصف المضادات الحيوية:

يؤدي انخفاض استهلاك المضادات الحيوية إلى انخفاض في مقاومتها. أوضحت العديد من الدراسات التي ركزت على المكورات العقدية المقيحة المقاومة للمضادات الماكروليدية كيف أن تقليل استخدام الماكروليدات أدى إلى انخفاض في مقاومة الميكروبات للمضادات الحيوية (AMR).

حيث انخفضت مقاومة المضادات الحيوية من 9.2% في عام 1997 إلى 7.4% في عام 2000، مع وجود ارتباط ذي دلالة إحصائية بين معدلات المقاومة للماكروليدات ومعدلات استهلاكها [21]

الهدف هو ليس مجرد تقليل كمية المضادات الحيوية المستخدمة، بل أيضًا تعزيز الاستخدام الصحيح للمضادات الحيوية من خلال وصفها فقط للمرضى المتوقع استفادتهم من العلاج. أُجريت العديد من الدراسات لتحديد فعالية أنواع مختلفة من التدخلات لتعزيز استخدام المضادات الحيوية بفعالية أكبر.

وفقًا لأحدث مراجعة حول التدخلات لتحسين وصف المضادات الحيوية، كانت التدخلات المتعددة التي تجمع بين تثقيف الأطباء والمرضى هي الأكثر نجاحًا حيث تم تقليل الوصف غير المناسب للمضادات الحيوية بنسبة تصل ل 20% [22].

1.3. تطبيق القوانين الحكومية المانعة لبيع المضادات الحيوية دون وصفة طبية:

تعد المعالجة الذاتية بالمضادات الحيوية ممارسة شائعة في أجزاء كثيرة من العالم. في عدة دول، تُباع المضادات الحيوية بشكل غير قانوني دون وصفة طبية [23]. وهذا الأمر شائع بشكل خاص في العديد من دول آسيا، وإفريقيا، وأمريكا الجنوبية والوسطى، وحتى في دول جنوب أوروبا مثل إيطاليا وإسبانيا واليونان ومالطا [24].

في بعض البلدان، تتوفر المضادات الحيوية أيضًا في السوق الحرة، أي خارج الصيدليات. ينبغي تعزيز تطبيق القانون لمنع البيع غير القانوني للمضادات الحيوية دون وصفة طبية في الصيدليات، ومنع بيع المضادات الحيوية المخصصة للأغراض البشرية والحيوانية في السوق الحرة، على مستوى العالم.

2.3. الحملات التوعوية:

شهدت العديد من الدول حملاتٍ توعويةً تهدف إلى تغيير سلوك العاملين في القطاع الصحي والمرضى في استهلاك المضادات الحيوية. تشمل هذه التدخلات نشر الإرشادات العلاجية، وإجراء جلسات تثقيفية حول الوصف المناسب للمضادات الحيوية، والقيام بدورات تدريبية في تشخيص الأمراض المعدية وعلاجها، وإجراء مقابلات يُجريها الصيادلة، ورسائل توعوية عبر التلفزيون والإذاعة ووسائل الإعلام الأخرى.

على الرغم من كون آثار هذه الحملات العامة ومشاريع الرعاية الأولية إيجابية، إلا أنها غير كافية لاحتواء مشكلة مقاومة مضادات الميكروبات (AMR). كشف تحليل لـ 22 حملة على المستوى الوطني أو الإقليمي في الدول مرتفعة الدخل عن انخفاض في استخدام المضادات الحيوية[25] .

ثبتت فعالية التدخلات التي تستهدف الأطباء والمرضى في مراكز الرعاية الأولية مع المشاركة النشطة لأخصائي الرعاية الأولية (GPs) في عمليات تدقيق يناقش خلالها النتائج الناجمة عن خفض وصف المضادات الحيوية، كما وُجد في المشروع الأوروبي الممول "Happy Audit" [26].

"قادت المجموعة الأسكتلندية لوصف المضادات الحيوية مبادرةً وطنيةً لإعطاء المضادات الحيوية بشكل فعّال من خلال زيادة التوعية في المستشفيات ومراكز الرعاية الأولية وإبراز أهمية وصف المضاد الحيوي المناسب للاستطباب المناسب. وقد سُجِّل انخفاض في وصف المضادات الحيوية دون تأثير سلبي على معدلات الوفيات أو أنماط مقاومة مضادات الميكروبات (AMR) [27].

في السويد، أظهر البرنامج الاستراتيجي للاستخدام الرشيد لمضادات الميكروبات ومبادرة مراقبة مقاومة مضادات الميكروبات انخفاض في استخدام المضادات الحيوية وانخفاض معدلات مقاومتها على مدى 10 سنوات، دون ظهور عواقب سلبية [28].

3.3. تأجيل وصف المضادات الحيوية:

يعني الوصف المؤجل للمضادات الحيوية أن الطبيب يُصرف وصفة مضاد حيوي للمريض، لكنه يوصي بعدم صرف الدواء من الصيدلية في نفس اليوم. يجب أن تُستخدَم الوصفة فقط إذا ساءت حالة المريض خلال الأيام القليلة التالية.

أما إذا تحسنت الأعراض تلقائيًا، فيجب إتلاف الوصفة. تُعد هذه الممارسة شائعة في المملكة المتحدة وتُطبق بموجب الإرشادات الوطنية [29]، لكن تنفيذها واجه صعوبة في دول أخرى. مع ذلك، تشير أدلة حديثة من النرويج إلى أن الوصف المؤجل قد يُخفض استخدام المضادات الحيوية، خاصة لعلاج التهاب الجيوب الأنفية والتهاب الأذن الوسطى [30].

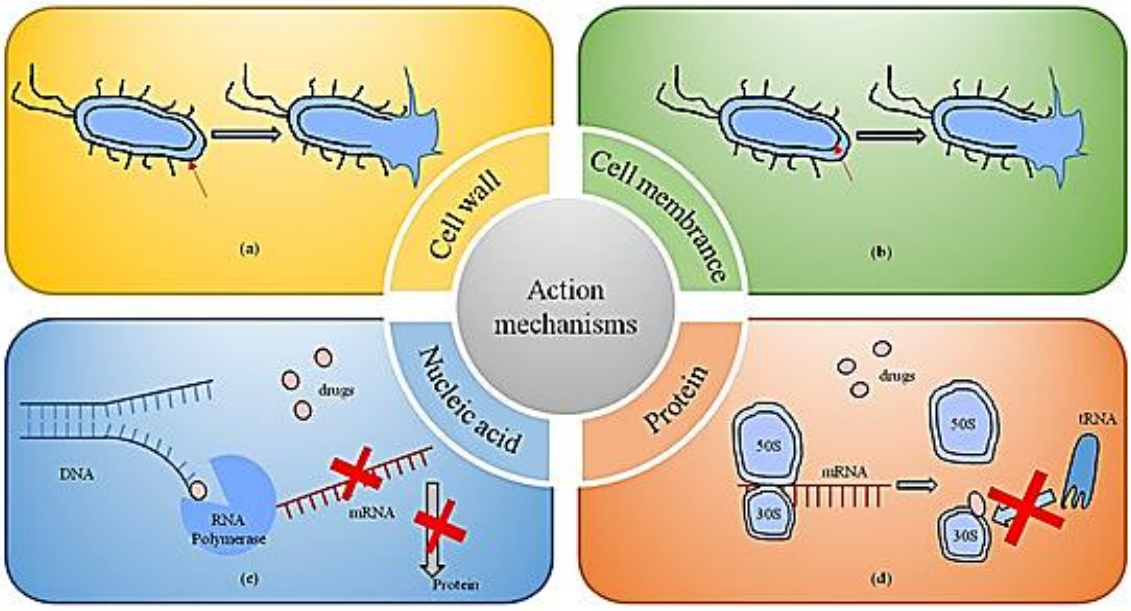
أشارت دراسة إلى انخفاض كبير (أقل من 40%) في استهلاك المضادات الحيوية بين المرضى الخاضعين لاستراتيجيات الوصف المؤجل، دون أي ضرر على النتائج الصحية للمرضى، مقارنةً باستراتيجية العلاج الفوري بالمضادات [31]. بالإضافة لذلك، أشارت الدراسة إلى أن منح هؤلاء المرضى مسؤولية إدارة علاجهم يقلل بوضوح من مراجعاتهم المستقبلية للعيادات. وهذا تفسير مُحتمل ومثير للاهتمام.

وقد دُرس هذا الأمر بشكل خاص في التهاب البلعوم الحاد، حيث أظهرت مجموعة المرضى الخاضعة للوصف المؤجل انخفاضًا في معدل المضاعفات مقارنةً بالمجموعة التي لم تتلقَ مضادات حيوية وانخفاضًا في مراجعات العيادات مقارنةً بالمجموعة الخاضعة للوصف الفوري [32].

4. آليات عمل المضادات الحيوية:

تموت البكتيريا بفعل المضادات الحيوية عبر عملية معقدة تشمل تفاعلات فيزيائية بين جزيئات الدواء وأهداف محددة في الخلية البكتيرية، مما يُحدث تغييرات على المستويات الكيميائية الحيوية والجزيئية والبنيوية. تشمل آليات العمل الرئيسية: تثبيط تخليق الجدار الخلوي والبروتينات والأحماض النووية، تغيير نفاذية الغشاء الخلوي، وتثبيط المسارات الاستقلابية في البكتيريا [33].

يُعد تثبيط تخليق الجدار الخلوي البكتيري الآلية الأساسية لمضادات الـβ–lactam والغليكوببتيدات. تعمل مضادات البيتا لاكتام من خلال ارتباط حلقة الـβ–lactam ببروتينات ربط البنسلين البكتيرية (PBP) المسؤولة عن تصنيع وإعادة تشكيل الببتيدوغليكانات، مما يثبط عملية التقاطع الببتيدي (transpeptidation) [34]. أما الفانكومايسين (الدواء الرئيسي في مضادات الغليكوببتيد) فيعمل عبر تشكيل روابط هيدروجينية مع منطقة ثنائي الببتيد الطرفية D–alanine–D–alanine المسؤولة عن تشكيل سلسلة الببتيدوغليكان في جدار الخلية البكتيرية، مما يعطل عملية تشكيل طبقة الببتيدوغليكان ويمنع تخليق الجدار الخلوي [35].



الشكل (1): آليات عمل المضادات الحيوية. (أ) تثبيط تخليق جدار الخلية البكتيرية. (ب) التفاعل مع أغشية الخلايا البكتيرية. (ج) تثبيط تخليق الأحماض النووية. (د) تثبيط تخليق البروتينات في البكتيريا.

تعمل بعض المضادات الحيوية على تغيير نفاذية الأغشية الخلوية البكتيرية عبر استهدافها والتفاعل معها. أبرز أمثلتها مضادات البوليميكسين (Polymyxin). ترتبط هذه المضادات بالليبوبوليساكاريد (LPS) على الغشاء الخارجي للبكتيريا سلبية الغرام، وتخترق الحيز المحيط بالبلازما (periplasm) بعد الارتباط بمجموعة الفوسفات في الليبيد (Lipid A) ضمن LPS، مما يُفعِّل تأثيرها المضاد للبكتيريا. تُستخدم البوليميكسينات بشكل شائع لعلاج إصابات البكتيريا المقاومة للكاربابينيم مثل: A. baumannii و E. coli و P. aeruginosa [36].

أما تثبيط تخليق الأحماض النووية (تشمل تخليق RNA/DNA وتضاعف DNA) فهو الآلية الأساسية لمضادات الريفاميسين والكينولونات. تعمل الكينولونات عبر الارتباط بأنزيم توبو إيزوميراز II أو IV، مما يؤدي إلى كسر الشريط المزدوج للـ DNA وموت الخلية [37]. بينما يثبط الريفاميسين نشاط أنزيم RNA بوليميراز البكتيري عبر الارتباط النوعي بالوحدة الفرعية β في الأنزيم، مانعةً تخليق mRNA [38].

تشمل الأدوية المثبطة للنمو البكتيري عبر تثبيط تخليق البروتينات ما يلي:

الماكروليدات (مثل إريثرومايسين)، اللينكوزاميدات (مثل كليندامايسين)، الأمينوغليكوزيدات (مثل ستربتومايسين وجنتامايسين)، الأوكسازوليدينونات (مثل لينزوليد) والتتراسايكلينات[39] . تتمحور آلية عمل المضادات الحيوية السابقة حول إعاقة بدء عملية ترجمة البروتين أو نقل الحمض النووي الناقل الببتيدي(peptidyl tRNAs) ، مما يقلل ارتباطه بالرايبوسومات وتوقف عملية تشكيل البروتينات.

5. آليات مقاومة المضادات الحيوية:

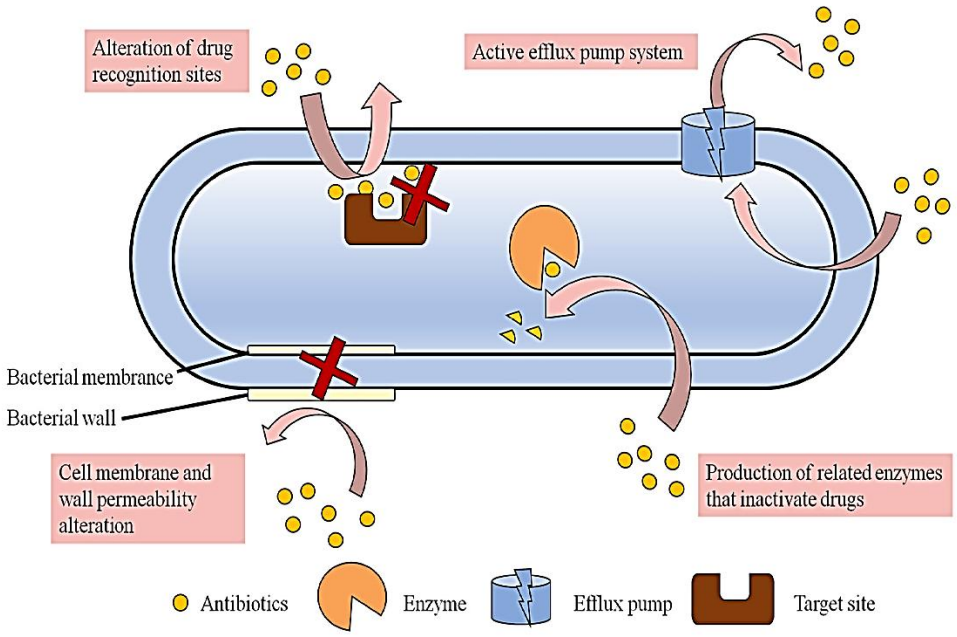
تطور البكتيريا مقاومةً للمضادات الحيوية أثناء العلاج لمقاومة القضاء عليها. وبشكل مقلق، يتزايد تحمل البكتيريا ومقاومتها عالمياً مع الاستمرار في إساءة استخدام المضادات الحيوية التقليدية والإفراط فيها. تشير البيانات إلى ظهور مقاومة ضد مضاد حيوي جديد خلال 5 سنوات فقط من طرحه بالسوق [40]. في 2019، أدرجت منظمة الصحة العالمية (WHO) مقاومة المضادات الحيوية كأحد أهم 10 تهديدات للصحة العالمية. فشل الأدوية التقليدية مشكلة صحية عامة تفاقمت بزيادة الاستهلاك العالمي للمضادات [41].

في الوقت الحالي، طورت البكتيريا آليات مقاومة متعددة تواجه معظم المضادات الحيوية المتاحة. ويمكن تفسير هذه الآليات من وجهات نظر مختلفة، منها: الآليات الوراثية والآليات الاستقلابية والآليات الكيميائية الحيوية.

الآليات الوراثية: تشير إلى قدرة البكتيريا على تطوير المقاومة عبر طرق متنوعة، مثل إحداث طفرات في الجينات الخاصة بها، والنقل العمودي للصبغيات، والنقل الأفقي للبلازميدات والتقاط الجينات المقاومة الخارجية [42].

الآلية الاستقلابية وهي استراتيجية بقاء فريدة للبكتيريا تحت ظروف الإجهاد. في هذه الحالة، يكون نمو البكتيريا واستقلابها بطيئًا جدًا أو حتى متوقفًا تقريبًا، وتعمل معظم المضادات الحيوية فقط على قتل البكتيريا النشطة؛ لذا تستطيع هذه البكتيريا الهروب من تأثير المضادات الحيوية والدخول في مرحلة كامنة [43].

الآليات الكيميائية الحيوية على مستوى البروتين تعكس بشكل رئيسي تحمل البكتيريا للمضادات الحيوية، حيث تنتج البكتيريا وتطلق بروتيناتٍ وظيفية أو تُغيّر بروتيناتها البنائية الخاصة.



الشكل (2): آليات مقاومة المضادات الحيوية.

1.5. تعديل نفاذية الغشاء الخلوي:

تمتلك البكتيريا جدران خلوية وأغشية خلوية سميكة يمكنها منع دخول الأدوية مثل المضادات الحيوية عن طريق تنظيم نفاذية الغشاء الخلوي، مما يقلل امتصاص الأدوية ولا يسمح بوصولها إلى تركيز قاتل فعّال. تُعد هذه الآلية غير النوعية شائعةً بشكل رئيسي لدى البكتيريا سالبة الغرام بسبب وجود أغشية يدخل في تركيبها الليبوسكاريدات الخارجية (Outer lipopolysaccharide) وهي جزيئات كربون ونيتروجين محبة للماء مرتبة بإحكام، والتي تعيق امتصاص المضادات الحيوية الكارهة للماء، مما يؤدي إلى مقاومة امتصاص الدواء [44].

2.5. نظام مضخات الإخراج النشطة:

تُعتبر مضخات الإخراج (Efflux pumps) بروتينات غشائية موجودة في الغشاء الخلوي، وتستخدم الطاقة لتعديل تدرج تركيز المواد في الخلية البكتيرية (Gradient) وإخراج الأدوية خارج الخلية، وهي تنتمي إلى فئة من البروتينات الناقلة المعتمدة على الطاقة [45]. هذه الآلية شائعة في كلٍ من البكتيريا سالبة الجرام وموجبة الجرام. يمكن أن تكون هذه المضخات محددة لمركبات معينة، وقد تؤدي إلى تقليل كمية المضاد الحيوي المتبقية داخل الخلية إلى مستوى غير كافٍ لتحقيق تركيز علاجي فعّال، مما يسبب مقاومة السلالة [46]. تُعرف البروتينات الناقلة القادرة على طرد المضادات الحيوية من داخل الخلية بشكل غير انتقائي باسم بروتينات النقل متعددة المقاومة (MDR transporter proteins). وهذه البروتينات مهمة ليس فقط في مقاومة المضادات الحيوية، بل أيضًا في تعزيز تشكيل الغشاء البكتيري [47].

3.5. تعديل مواقع التعرف على الدواء:

يمكن للدواء أن يرتبط بشكل خاص بمواقع معينة في البروتينات البكتيرية ويُظهر تأثيرًا مضادًا للبكتيريا. ومع ذلك، يمكن للبكتيريا المقاومة للدواء أن تقلل ارتباط الأدوية المضادة للبكتيريا أو تجعلها غير فعّالة عن طريق تعديل موقع الهدف أو إنشاء موقع هدف جديد.

على سبيل المثال، تنشأ مقاومة الفانكوميسين نتيجة تغييرات في الموقع البكتيري الذي يستهدفه الدواء، مما يقلل ارتباط الدواء بالبكتيريا ويجعل الفانكوميسين أقل فعالية. كما يمكن أن تؤدي التعديلات في بروتينات الارتباط بالبنسلين (PBP) إلى مقاومة مضادات اللاكتام ، ويمكن أن تؤدي التعديلات في التوبوإيزوميراز (DNA topoisomerase) إلى مقاومة مضادات الكينولون (Quinolone antibiotics) [48].

4.5. إنتاج إنزيمات مرتبطة بإبطال مفعول الأدوية:

يمكن للبكتيريا المقاومة للدواء أن تنتج إنزيمات تُبطل مفعول المضادات الحيوية، بما في ذلك الإنزيمات المُعدِّلة والإنزيمات المحلِّلة، وذلك عبر آلية تُحفَّز بوساطة البلازميد أو الكروموسوم [49].

يُعتبر إنتاج هذه الإنزيمات التي تُحلِّل أو تُبطل مفعول المضادات الحيوية، مما يؤدي إلى تدميرها أو إبطال فعاليتها، سببًا رئيسيًا في تطوُّر مقاومة البكتيريا. مثال شائع على هذه الآلية هو إنزيمات البيتالاكتاماز التي يمكنها تكسير رابطة الأميد في البنية الحلقية لأدوية اللاكتام–β، مما يجعل المضاد الحيوي غير فعّال. وتُعد هذه الآلية الأكثر شيوعًا في حدوث مقاومة البكتيريا سالبة الجرام للمضادات الحيوية من فئة البيتا لاكتام [50].

6. استراتيجيات لتعزيز فعالية المضادات الحيوية ضد البكتيريا المقاومة:

1.6. تثبيط الإنزيمات المقاومة للمضادات:

تنتج البكتيريا إنزيمات متخصصة لتعديل أو تدمير المضادات الحيوية أو تغيير أهدافها، وهي إحدى الآليات الرئيسية للمقاومة. لذا يمكن استعادة حساسية البكتيريا للمضادات عبر تثبيط عمل هذه الإنزيمات. حاليًا، تُعد مثبطات بيتا–لاكتاماز الأكثر دراسةً والوحيدة المتاحة سريريًا. أشهر مثال هو أموكسيسيلين/كلافولانات البوتاسيوم (amoxicillin/clavulanate potassium) – أول تركيبة مضاد حيوي/مادة غير مضادة تُوافق عليها الـ FDA. يعمل حمض الكلافولانيك (clavulanic acid) على تعطيل بيتا–لاكتاماز بشكل غير عكوس [51]، وبالتالي يعزز فعالية مضادات الـβ–lactam ويجعلها الخيار الأول لعلاج معظم الأمراض البكتيرية.

مع نجاح تركيبات مثل كلافولانات/أموكسيسيلين، تم اكتشاف أو اعتماد المزيد من المثبطات مثل:

- ❖ مركبات دي سايكلو اوكتانات (DABCOs)
- ❖ حمض البورونيك (فابورباكتام)
- ❖ ETX2514 [52].

مع ذلك، يظل غياب مثبطات لإنزيمات ميتالو بيتا–لاكتاماز (metallo–β–lactamase) أمراً مقلقًا خاصة مع انتشار مسببات الأمراض الحاملة لها. لحل هذه المشكلة، هناك حاجة ملحة لاكتشاف مثبطات جديدة. لحسن الحظ، تم تحديد "أسبيرجيلومايسين (aspergilomycin A) – منتج طبيعي فطري – كمثبط لإنزيم NDM–1، وأظهر فعالية ملحوظة في المختبر وفي الكائنات الحية عند دمجه مع الميروبينيم [53]. تبع ذلك اكتشاف مثبطات أخرى مثل:

- ❖ آيزوليكويريتين (isoliquiritin)
- ❖ فيسيتين (fisetin)
- ❖ ANT2681 [54].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض الإنزيمات أن تُبطل مفعول المضادات الحيوية عن طريق تعديلها. لذلك، فإن تثبيط أو إبطال هذه الإنزيمات المُعدِّلة يُعتبر أمرًا مهمًا. استخدم تشو وفريقه البحثي [55] طريقة UPLC–QTOF MS (التحليل الطيفي الكتلي) لتحديد أن مشتقات البيريميدينيل إنديول لها آثار تثبيطية على كلٍ من إنزيم الفوسفوترانسفيراز الغليكوزيدي الأميني وإنزيم الأسيتيل ترانسفيراز الغليكوزيدي الأميني، وهما مثبطان فعّالان للإنزيمات المقاومة للأمينوغليكوزيدات.

2.6. زيادة تراكم المضادات الحيوية داخل الخلية:

تتطلب بعض المضادات الحيوية التي تعمل داخل الخلية تركيزًا داخليًا معينًا لتحقيق تأثيرها؛ لذا فإن تعزيز تراكم المضادات الحيوية داخل الخلايا البكتيرية يُعد أمرًا مهمًا. خاصةً لدى البكتيريا سالبة الجرام، بسبب بنية الغشاء الخارجي المعقدة وبسبب وجود آليات متعددة تقلل تراكم المضادات الحيوية داخل الخلية، مما يعيق مرور بعض المضادات الحيوية ويقلل من فعاليتها. لذا، يُعتبر زيادة تركيز المضادات الحيوية داخل الخلية خطوة أساسية لتعزيز فعاليتها.

يمكن تحسين تراكم المضادات الحيوية داخل الخلية عبر عدة مسارات، منها:

- ❖ تقليل إخراج الأدوية من الخلية
- ❖ تحسين نفاذية الغشاء الخلوي
- ❖ تقليل تكون الأغشية الحيوية

كما وُصف سابقًا، فإن مضخة الإخراج الخاصة بالبكتيريا تُخرج مجموعة متنوعة من المضادات الحيوية، مما يؤدي إلى مقاومة متعددة الأدوية في عائلة البكتيريا المعوية (Enterobacteriaceae) والزائفة الزنجارية (P. aeruginosa). حديثًا، اكتشف بيلي وزملاؤه [56] سلسلة من مثبطات مضخات الإخراج من نوع RND المستندة إلى البيريدين–البيبيرازين، والتي تزيد من حساسية الإشريكية القولونية للمضادات الحيوية عن طريق الارتباط بمواقع فريدة في الغشاء البكتيري، مما يثبط إخراج المضادات الحيوية من الخلية.

ومن الجدير بالذكر أن قوة الدفع البروتونية (Proton motive force – PMF) هي المصدر الأساسي للطاقة لمضخات الإخراج [57]، لذلك فإن تثبيط PMF في البكتيريا يطع مصدر الطاقة عن مضخات الإخراج وبالتالي يعتبر وسيلة فعالة لتعزيز تأثير المضادات الحيوية.

لدى الببتيدات المضادة للميكروبات الموجبة الشحنة (Cationic AMPs) القدرة على تثبيط PMF في البكتيريا كمثال على ذلك نذكر K–β12 [58] هو ببتيد صغير موجب الشحنة يمكنه تعزيز فعالية التتراسيكلين والإريثروميسين ضد الإشريكية القولونية عن طريق تقليل القوة الدافعة البروتونية المطلوبة لعمل مضخات الإخراج.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض المواد أن تنافس المضادات الحيوية على الارتباط بالمواقع النشط لمضخة الإخراج البكتيرية، مما يؤدي إلى احتفاظ الخلية بالمضاد الحيوي وزيادة فعاليته. مثل، فَنِيل ألانين–أرجينين بيتا–نفتيل أميد (PAβN) وهو يعمل كمثبط تنافسي، من خلال الارتباط بالركيزة في مضخة الإخراج البكتيرية، مما يمنع إخراج المضادات الحيوية ويعزز من فعاليتها [59].

في الوقت الحالي، تم دراسة PAβN في مجموعة متنوعة من البكتيريا سالبة الجرام، بما في ذلك الإشريكية القولونية (E. coli)، بكتيريا الكليبسيلا الرئوية (K. pneumoniae)، السالمونيلا المعوية (S. enterica)، والزائفة الزنجارية (P. aeruginosa)، وقد أظهر فعاليته في تعزيز تأثير المضادات الحيوية المختلفة عبر التأثير على مضخات الإخراج المتنوعة [60].

3.6. تنشيط الحالة الاستقلابية للبكتيريا:

يمكن للحالة الاستقلابية البكتيرية أن تؤثر في فعالية المضادات الحيوية، مما يشير إلى أن التنظيم الاستقلابي قد يعزز فعاليتها. يمكن عكس حساسية البكتيريا المقاومة ذات الاستقلاب الضعيف للمضادات باستخدام مواد خارجية تحسن استقلابها. يحسن تفعيل الاستقلاب البكتيري حساسية البكتيريا المقاومة عبر تعزيز تراكم المضادات داخل الخلايا. على سبيل المثال، أظهر بانغ وزملاؤه [61] أن الألانين والغلوكوز الخارجيين استعادا حساسية البكتيريا المقاومة للكانامايسين عبر تعزيز امتصاص المضاد وذلك من خلال تحفيز دورة كريبس وزيادة إنتاج (NADH). بالإضافة إلى ذلك، وجد أليسون وزملاؤه [62] أن إضافة مستقلبات مختلفة (الغلوكوز، المانيتول، الفركتوز، البيروفات) إلى الوسط الزرعي عزز تأثير الجنتامايسين تجاه المكورة العنقودية الذهبية (S. aureus) والإشريكية القولونية (E. coli). أظهرت دراسات لاحقة أن هذه المستقلبات عززت امتصاص مضادات الأمينوغليكوزيد وزادت تأثيرها القاتل للبكتيريا.

يُعد إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) آلية عامة لقتل البكتيريا بواسطة المضادات القاتلة [63]. باختصار، يتفاعل المضاد مع أهدافه محددةً لينشط دورة كريبس وسلسلة نقل الإلكترون، مما يؤدي لتوليد جذور حرة تُتلف الحمض النووي والدهون والبروتينات البكتيرية. وبالتالي قد يعزز إنتاج ROS فعالية المضادات [64].

مؤخراً، اكتشف وو وزملاؤه [65] أن مركب ال L–serine يعمل كمُعزِّز لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، حيث يُحدث تأثيراً قاتلاً تآزرياً ضد المكورات العقدية المقاومة للماكروليدات عند دمجه مع مضادات الماكروليد في المختبر والكائن الحي. كشفت دراسات لاحقة أن L–serine يثبط إنتاج كبريتيد الهيدروجين داخل الخلية (H_2S) مما يرفع مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية ويسبب تلف الحمض النووي وموت البكتيريا. يُعد التنفس البكتيري مصدراً محتملاً لـ ROS، مما يشير إلى أن تعديل التنفس الخلوي مهم لتعزيز فعالية المضادات. أظهرت دراسات سابقة أن تثبيط التنفس الخلوي يزيد تحمل/مقاومة المضادات، بينما تعزيزه يستعيد الحساسية للمضادات [66]. على سبيل المثال، وجد ليو وزملاؤه أن السيستئين والتايمين يعززان فعالية المضادات القاتلة عبر تنشيط دورة كريبس والتنفس الخلوي والضرر التأكسدي. بينما كشف سو وزملاؤه أن إعطاء الغلوتامات من مصدر خارجي يعكس مقاومة المضادات من خلال تعزيز إنتاج الطاقة في البكتيريا المقاومة [67].

7. الجمع بين المضادات الحيوية والمركبات الأخرى:

1.7. المضادات الحيوية والمكونات النباتية الفعالة:

تمتلك الأعشاب تاريخاً طويلاً في الاستخدام الواسع لعلاج الأمراض المعدية. تتميز المركبات النباتية النشطة المستخلصة من النباتات الطبيعية بقلة السمية والأعراض الجانبية، وتعدد الأهداف، وضعف تطور المقاومة تجاهها مقارنة بالمضادات الحيوية، لكن تأثيرها المضاد للبكتيريا أضعف نسبياً. ومع ذلك، تظهر دراسات متزايدة أن المكونات الفعالة للنباتات الطبيعية يمكن أن تعزز فعالية المضادات الحيوية عبر آليات مختلفة تشمل: تثبيط تشكل الأغشية الحيوية (Biofilm)، اختراق الأغشية الخلوية، تثبيط مضخات الإطراح (Efflux pump)، وتثبيط تخليق الحمض النووي (DNA) والبروتينات والدهون. تحفز تعددية فعالية المواد الكيميائية النباتية (Pluripotency of phytochemicals) النشاط المضاد للميكروبات للأمينوغليكوزيدات والكوينولونات والماكروليدات والتتراسايكلينات [68]. غالباً ما تظهر التركيبات الحاوية على المركبات الفعالة من النباتات الطبيعية والمضادات الحيوية تأثيراً تآزرياً ضد البكتيريا متعددة المقاومة (MDR) بما في ذلك مضادات بيتا–لاكتام والكوينولونات والأمينوغليكوزيدات والتتراسايكلينات والغليكوببتيدات. تشمل هذه المشتقات النباتية الفلافونيدات والقلويدات والتربينات والفينولات. يمكن لهذه المكونات النباتية الفعالة أن تتداخل مع البنية الغشائية عبر تعديل الأغشية الخلوية البكتيرية مما يزيد النفاذية الخلوية وتسرب المحتويات، وتسبب فقدان الـ ATP، وتخريب الحمض النووي (DNA)، وتثبيط تخليق البروتين وإنزيم DNA جايراز (DNA gyrase) واستشعار النصاب (QS) وتشكل الأغشية الحيوية [69].

بالإضافة لذلك، وجد كاتو وزملاؤه [70] أن حمض أورسوليك/حمض أوليانوليك المستخلص من أوراق أشجار الشيا يُظهر تأثيراً مضاداً للبكتيريا بشكل تآزري عند دمجه مع الأمبيسيلين/أوكساسيلين ضد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) عبر إزاحة بروتين PBP2 من موقع الانقسام الخلوي وتعطيل تخليق الببتيدوغليكان. حديثاً، حدد تشونغ وزملاؤه [71] ثلاثة فلافونيدات نباتية (كاتيكول–7،8–ثنائي هيدروكسي فلافون، ميريسيتين، لوتيولين) تظهر تأثيراً تآزرياً مع الكوليستين ضد البكتيريا متعددة المقاومة. تكمن آلية عملها في تعطيل توازن الحديد البكتيري عبر تحويل الحديد الثلاثي التكافؤ إلى صيغته الثنائية، مما يعزز ارتباط الكوليستين وتلف الغشاء الخلوي. بالإضافة إلى ذلك، تمتلك الزيوت العطرية الأساسية (EOs) – وهي مخاليط متطايرة من جزيئات نباتية صغيرة – نشاطاً مضاداً للميكروبات.

تتكون هذه الزيوت من مركبات معقدة تشمل: الهيدروكربونات التربينية، الهيدروكربونات العطرية، الكحولات، الألدهيدات، الكيتونات، الإيثرات، الإسترات، والفينولات. نظراً لتنوع مكوناتها، تستهدف الزيوت العطرية مواقع بكتيرية متعددة بشكل متزامن، مما يمنحها ميزة ضد البكتيريا متعددة المقاومة مقارنةً بالمضادات وحيدة الهدف [72]. بناءً على هذا، تمتلك هذه الزيوت إمكانية أقل لتطوير مقاومة ميكروبية. أظهرت التجارب المخبرية والتجارب السريرية تأثيراً تآزرياً بين تركيبات الزيوت العطرية والمضادات الحيوية [73]، حيث لا تُظهر نشاطاً مضاداً للميكروبات فحسب، بل تُقلل أو تعكس المقاومة الميكروبية، مما قد يشكل استراتيجية فعالة لمكافحتها. تشمل آليات التآزر: زيادة نفاذية الغشاء الخارجي، تثبيط مضخات الإطراح البكتيرية، وتعطيل استشعار النصاب. إضافةً لذلك، تمتلك الزيوت العطرية خصائص مضادة للالتهاب والأكسدة ومنظمة للمناعة، مما يعزز دورها في علاج الإصابات البكتيرية المقاومة [74]. تؤكد هذه الدراسات أن دمج المضادات الحيوية مع المركبات النباتية النشطة يمثل نهجاً واعداً لمكافحة البكتيريا المقاومة.

2.7. العلاج المشترك بالمضادات الحيوية والمستقلبات:

فكرة تعويض النقص الاستقلابي عن طريق زيادة المستقلبات خارجية المنشأ تُعدّ فكرةً جديدة، لكنّ دمجها مع المضادات الحيوية يمكن أن يزيد فعلاً من حساسية البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية ويُطيل فترة فعاليتها. أظهرت دراسات عديدة [75] أن الإضافة الخارجية للمستقلبات مثل تلك الموجودة في دورة كريبس (TCA)، والأحماض الأمينية، والنيوكليوتيدات، يمكن أن تزيد حساسية البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية عبر آليات مختلفة. دورة حمض الليمون (TCA) هي الرابط المركزي لاستقلاب الطاقة الخلوية، وتُمثل المحور الرئيسي لاستقلاب الكربوهيدرات والدهون والأحماض الأمينية. أظهرت دراسات عديدة أن تعزيز دورة TCA يمكن أن يُغير الحالة الاستقلابية للبكتيريا، مما يعزز بدوره فعالية المضادات الحيوية. وجد "بنغ" وزملاؤه اختلافات استقلابية كبيرة بين سلالات (E. tarda) المقاومة للكانامايسين وتلك الحساسة له، حيث انخفضت وفرة الغلوكوز والألانين في السلالات المقاومة. أدى الجمع بين الألانين أو الغلوكوز خارجي المنشأ والكانامايسين إلى استعادة حساسية سلالات E. tarda متعددة المقاومة (MDR) للكانامايسين. وكشفت دراسات لاحقة أن الغلوكوز أو الألانين الخارجيَّيْن حفَّزا دورة TCA، مما زاد بدوره إنتاج NADH و (PMF)، ومن ثمَّ حفَّز امتصاص المضادات الحيوية [76].

وُجدت آلية مماثلة في دراسات لاحقة، حيث استطاعت مستقلبات TCA منخفضة الوفرة خارجية المنشأ استعادة حساسية Pseudomonas aeruginosa للتوبراميسين [77]. في دراسة أحدث، كشف "سو" وزملاؤه أن الغلوتامات – وهو مستقلب آخر مُثبَّط – يعزز فعالية مضادات الأمينوغليكوزايد [78].

بالإضافة إلى ذلك، يُعد استقلاب النيوكليوتيدات عملية استقلابية حيوية في الكائنات الحية وله وظائف بيولوجية متعددة، تشمل تخزين الطاقة والتنظيم الاستقلابي والفيزيولوجي. غالباً ما تستطيع المضادات الحيوية تدمير مخزون النيوكليوتيدات والتأثير في مسارات الاستقلاب النووي خلال عملية قتل البكتيريا. أظهرت دراسات عديدة أن الجمع بين النيوكليوتيدات والمضادات الحيوية يعزز حساسية البكتيريا للمضادات [79]. كما أظهرت دراسات أن الثيميدين يعزز التأثير القاتل للمضادات الحيوية ضد أنواع عديدة من البكتيريا سلبية الغرام عبر تنظيم استقلاب البكتيريا، وزيادة نشاط دورة TCA، مما يعزز إنتاج ATP والجذور الحرة الأكسجينية (ROS) [80].

3.7. المضادات الحيوية والببتيدات المضادة للميكروبات (AMPs):

الببتيدات المضادة للميكروبات (AMPs) هي فئة قصيرة من الببتيدات الموجبة ومزدوجة القطبية (cationic and amphiphilic)، يمكن عزلها من كائنات متنوعة أو تحضيرها بالاصطناع الكيميائي. تتميز بنشاط مضاد للميكروبات واسع الطيف ونشاط مناعي مُعدِّل [81]. الآلية الأساسية لعملها هي تدمير سريع لبنية الغشاء الخلوي البكتيري.

كلا المضادات الحيوية والـAMPs تمتلك فعالية مضادة للبكتيريا، لكن المضادات الحيوية تعمل أساساً عبر التفاعل مع أهداف جزيئية محددة (مثل اصطناع الجدار الخلوي، الغشاء الخلوي، اصطناع البروتين، ونسخ/تضاعف الحمض النووي)، وهي تختلف عن طريقة عمل الـAMPs ولأن كليهما يهدفان إلى نفس الغرض، فمن الممكن أن يعزز كل منهما فعالية الآخر عند استخدامهما بشكل متزامن [82].

تم الإبلاغ عن عدد متزايد من الـAMPs التي تظهر تأثيراً تآزرياً مع مضادات حيوية متعددة ضد البكتيريا متعددة المقاومة (MDR) داخل وخارج الجسم الحي. آليات التآزر بين الـAMPs والمضادات الحيوية تشمل مايلي :(1) تحسين اختراق المضادات الحيوية: عند استخدامها مع الـAMPs ، تزيد الـAMPs من نفاذية الغشاء مما يسمح للمضادات خارج الخلية بالدخول والارتباط بالهدف [83]، كما يمكنها تعطيل مضخات الإطراح (efflux pumps) مما يقلل طرح المضادات من داخل الخلية.

(2) تعزيز ارتباط الـAMPs بالغشاء الخلوي: زيادة نفاذية الغشاء بواسطة الـAMPs وحدها تكون بطيئة نسبياً، لكن عملية التدمير تتسارع بشدة بوجود مضادات حيوية معينة (مثل الجنتامايسين) حيث تُسرِّع هذه المضادات اندماج الـAMPs في الطبقة الثنائية الدهنية. (3) تعطيل الاستقلاب البكتيري: بعض الـAMPs والمضادات الحيوية تعطل الاستقلاب البكتيري عبر تثبيط اصطناع البروتين، أو تثبيط اصطناع الأحماض النووية (DNA/RNA)، أو تثبيط نشاط الأنزيمات، مما يعزز الفعل التآزري [84].

4.7. المضادات الحيوية والجسيمات النانوية المعدنية:

المعادن وأكاسيد المعادن معروفة بنشاطها المضاد للميكروبات، وآليات عملها تشمل إعاقة وظيفة الغشاء، وتوليد الجذور الحرة الأكسجينية (ROS)، وتقليل النشاط الأنزيمي، وإحداث خلل في البروتينات، بالإضافة إلى إطلاق أيونات سامة – وبالتالي قد تكون فعالة في القضاء على البكتيريا المقاومة [85]. يرتبط النشاط المضاد للميكروبات لهذه المركبات بحجم الجسيمات، وثباتيتها، وتركيز الدواء، ومساحة السطح النوعية الملامسة للكائنات الدقيقة [86]. وبالتالي، يمكن تحقيق تأثير مضاد للميكروبات أكبر عند استخدام أحجام أصغر (مثل الجسيمات النانوية (NPs)) نظراً لامتلاكها مساحة سطح أكبر ملامسة لمسببات الأمراض. تتميز الجسيمات النانوية المعدنية بصغر حجمها، مما يمكنها من اختراق الأغشية البكتيرية وإعاقة المسارات الجزيئية الحيوية، مؤديةً إلى تحلل البكتيريا وبالتالي فهي تمتلك خصائص فريدة مضادة للبكتيريا ويمكن أن تكون ذات أهمية لعلاج الالتهابات البكتيرية المقاومة. تمتلك الفضة (Ag) إمكانات مضادة للبكتيريا وتُعد مثبطاً فعالاً لمجموعة واسعة من مسببات الأمراض إيجابية وسلبية الغرام [87]. يمكن لجسيمات الفضة النانوية (AgNPs) استعادة حساسية البكتيريا لمضادات الأمينوغليكوزيد والبيتالاكتام، فضلاً عن توسيع طيف عمل الغليكوببتيدات.

تشمل الجسيمات النانوية المعدنية أيضاً جسيمات الذهب النانوية (AuNPs)، والزنك (ZnNPs)، والنحاس (CuNPs)، والألمنيوم (AlNPs)، وغيرها. مثل الجسيمات النانوية المعدنية، وُجد أن بعض الجسيمات النانوية لأكاسيد المعادن تمتلك فعالية مضادة للميكروبات، بما في ذلك جسيمات أكسيد الزنك النانوية (ZnONPs)، وأكسيد النحاس (CuONPs)، وثاني أكسيد التيتانيوم (TiO2 NPs)، وأكسيد المغنيسيوم (MgONPs)، وأكسيد الألمنيوم (Al2O3NPs).

على الرغم من تمتع الجسيمات النانوية المعدنية أو أكاسيدها بتأثيرات مضادة للميكروبات جيدة بذاتها، إلا أن تطبيقها محدود بسبب تأثيراتها السامة، وقد ثبت أن الاستخدام المشترك للمواد النانوية والمضادات الحيوية يقلل من كمية المواد النانوية، مما يقلل التأثيرات السامة على الخلايا [88] ويُظهر تأثيرات تآزرية ممتازة مضادة للميكروبات. تشمل الآليات التآزرية المحتملة حالياً للمضادات الحيوية مع الجسيمات النانوية المعدنية: تدمير بنية الغشاء، وتعطيل سلسلة نقل الإلكترون، وتوليد الـ ROS، وتعطيل الهياكل داخل الخلية (الأحماض النووية، البروتينات، والأنزيمات) أكد "دوف" وزملاؤه التأثير التآزري لجسيمات الفضة النانوية مع مضادات الأمينوغليكوزيد ضد Enterococcus faecium متعدد المقاومة (MDR)، حيث قللت الـ AgNPs التركيز المثبط الأدنى (MIC) للمضادات الحيوية بحوالي 22 ضعفاً بجرعة آمنة. بالإضافة إلى ذلك، أظهر "أدينيجي" وزملاؤه [89] تأثيراً تآزرياً لـ ZnONPs مع الفانكومايسين والأمبيسيلين ضد البكتيريا متعددة المقاومة. كما أن الجسيمات النانوية مناسبة لربط أو حمل المضادات الحيوية، حيث يمكن استخدامها كنواقل دوائية لتحسين حركيات الدواء للمضادات وتعزيز تراكمها، مما يحسن التأثير العلاجي [90].

8. استراتيجيات بديلة غير مضادة للحيوية لمكافحة العوامل الممرضة المقاومة:

1.8. الببتيدات المضادة للميكروبات المشتقة من الخلايا الجذعية:

تُعد الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) موضوعًا للدراسة منذ عقود لتطوير علاجات آمنة وواعدة ضد مجموعة واسعة من الأمراض المزمنة. تتمتع هذه الخلايا بقدرة كبيرة على تنظيم المناعة، وتعزيز التئام الأنسجة، والتحكم في الالتهابات المفرطة [91] حديثًا، ثبت أن الخلايا الجذعية الوسيطة البشرية تُنتج عوامل تتصرف كببتيدات مضادة للميكروبات(AMPs) ، تقضي على البكتيريا عبر آليات متعددة تشمل تثبيط تصنيع الجدار الخلوي البكتيري [92–94] لذا، تُشكل الإفرازات الخلوية (السكريتوم) لهذه الخلايا – التي تقلل بشكل كبير من العدوى البكتيرية، بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين – (MRSA) نهجًا واعدًا أو علاجًا داعمًا مستقبليًا ضد أنواع العدوى المقاومة.

أظهر الوسط الذي يحتوي على ببتيدات مضادة للميكروبات مثل ليبوكالين، هيبسيدين، و37-LL – المشتقة من نخاع العظم البشري (BM) وخلايا الحبل السري (hUCMSCs) – تأثيرات مضادة للبكتيريا ضد مسببات أمراض سريرية مقاومة مثل الإشريكية القولونية (E. coli)، المكورات العنقودية الذهبية (S. aureus)، والكلبسيلة الرئوية (K. pneumoniae) [95]. كما أظهرت خلايا الحبل السري البشرية (hUCMSCs) نشاطًا مضادًا مباشرًا ضد الزائفة الزنجارية المقاومة للإيميبينيم (P. aeruginosa) المعزولة من الرضع البشر [96].

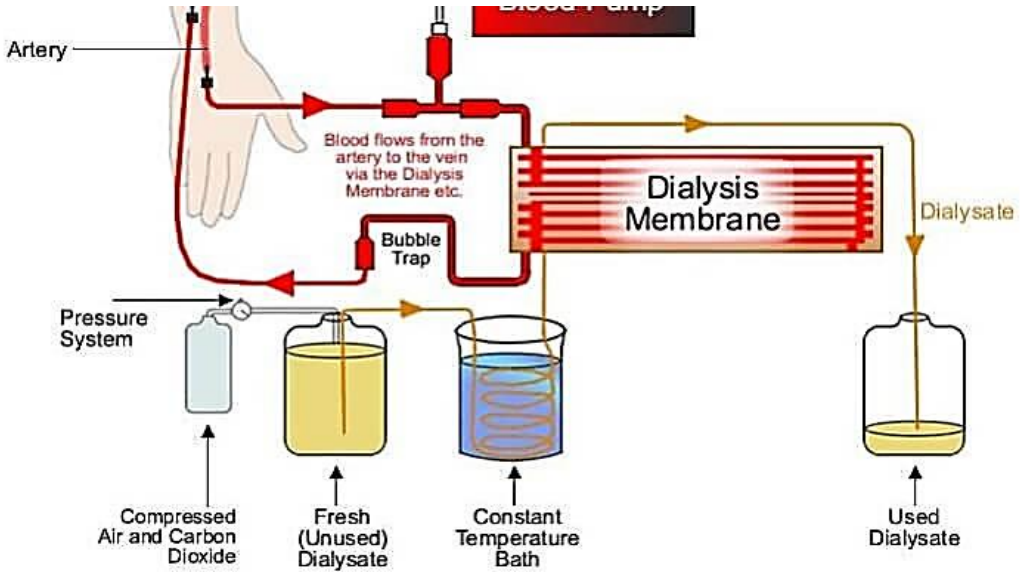
2.8. أجهزة ترشيح الدم:

يُعد كبح عاصفة السيتوكينات أمرًا بالغ الأهمية لمنع تلف الأعضاء في العديد من الحالات الحرجة والعدوى. تعتمد تقنيات ترشيح الدم أو العلاجات البديلة للكلى المُستخدمة في وحدات العناية المركزة على أجهزة ترتبط بمنتجات البكتيريا الدورية، والوسائط الالتهابية، والسيتوكينات [97]، وبعض مسببات الأمراض في مجرى الدم، وتزيلها. توجد أجهزة مثل مرشحات إزالة مسببات الأمراض خارج الجسم في مراحل مختلفة من التطوير. من بين الأجهزة الأكثر إثارة للاهتمام:

- المانوز الرابط للكتينات (Mannose-binding lectins) [98]
- الهيبارين المرتبط (bound heparin) [99].

يُعتقد أن التقليل الكبير من الحِمل البكتيري الممرض عبر هذه المرشحات الدموية سيمكن الجهاز المناعي للجسم من التغلب على العوامل الممرضة المتبقية، حتى في حالات المقاومة المتعددة للأدوية.يُفيد ترشيح الدم في تقليل الآثار الضارة للعدوى لدى الرضّع وكبار السن. فقد وُجد أنه يخفض من مستويات مستقلبات الميكروبات الحمضية الصفراوية في مصل الدم، مثل:

- البيليروبين الكلي
- البيليروبين المباشر
- الأحماض الصفراوية الكلية
- اللاكتات
- إنترلوكين-6(IL-6) . تتوفر حاليًا أجهزة متنوعة في الأسواق لترشيح الدم لعلاج المرضى المصابين بإنتان الدم البكتيري واختلال وظائف الكبد [100].



الشكل (3): جهاز ترشيح الدم

3.8. مثبطات استشعار النصاب (Quorum-Sensing Inhibitors):

يُعد تكوين الأغشية الحيوية (البايوفيلم) واستشعار النصاب (Quorum Sensing) من السمات المهمة للبكتيريا التي تعزز فرص بقائها في البيئات غير المواتية. يُشكل استشعار النصاب أحد الأساليب الرئيسية للتواصل بين البكتيريا داخل الخلايا. هناك مجموعة من الجزيئات الطبيعية والاصطناعية قادرة على عرقلة هذه الآلية، والتي تُدرس حاليًا في نماذج تجريبية وأظهرت نتائج واعدة. تم الإبلاغ عن عدة فئات من المركبات ذات القدرة على تثبيط استشعار النصاب[101] .

أبرز الجزيئات المثبطة لاستشعار النصاب:

1 .مركبات طبيعية:

- البروبيوتيك:(Probiotics)

بعض السلالات البكتيرية مثل Lactobacillus و Bifidobacteriumيمكنها تعطيل استشعار النصاب عبر إنتاج مركبات تمنع إشاراتAHL

❖ البوليفينولات:(Polyphenols)

الريسفيراترول :(Resveratrol) موجود في العنب الأحمر، يُثبط إشارات AHL ويقلل من تكوين الأغشية الحيوية.

الإبيغالوكاتشين غالات(EGCG) : موجود في الشاي الأخضر، يُثبط استشعار النصاب في بكتيريا مثل Pseudomonas aeruginosa

❖ الأحماض الدهنية:

حمض اللوريك :(Lauric Acid) موجود في زيت جوز الهند، يُثبط إشارات AHL ويمنع تكوين الأغشية الحيوية.

الميثيل إيريثريتول(Methyl Erythritol) :

مركب طبيعي يُثبط إنتاج الإشارات الكيميائية في البكتيريا.

2. مركبات صناعية وشبه صناعية:

❖ 5 -Fluorouracil (5-FU):

يُستخدم كعلاج كيميائي، لكنه يُثبط أيضًا إشارات AHL ويمنع تكوين الأغشية الحيوية.

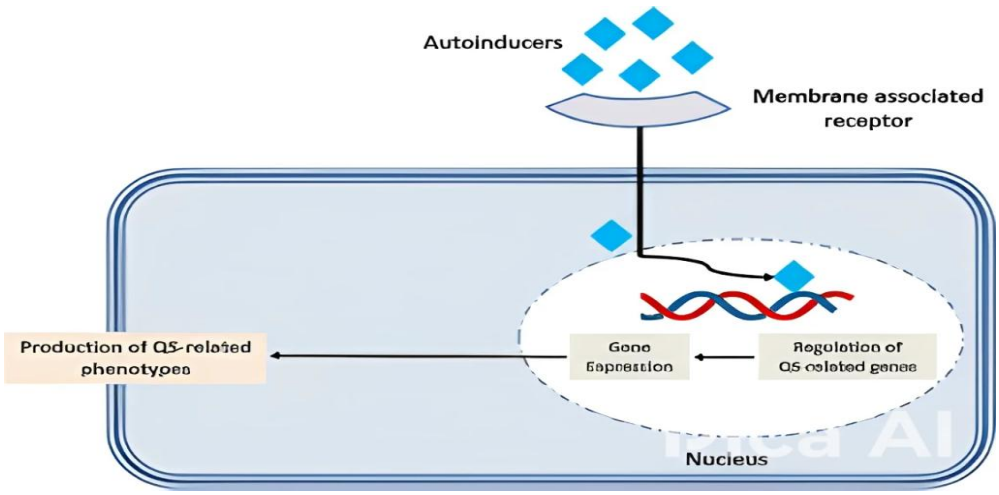
Cinnamaldehyde:

مركب مستخلص من القرفة، يُثبط استشعار النصاب عبر تعطيل مستقبلاتAHL

Halogenated Furanones:

مركبات مشتقة من الطحالب البحرية، تُثبط استشعار النصاب عبر تعطيل إشارات AHL.

لكن السؤال حول ما إذا كانت هذه المثبطات ستكون ذات أهمية سريرية عملية في الوقاية من العدوى لا يزال موضوعًا محل تفكير وبحث مكثفين [102,103].



الشكل (4): مثبطات استشعار النصاب

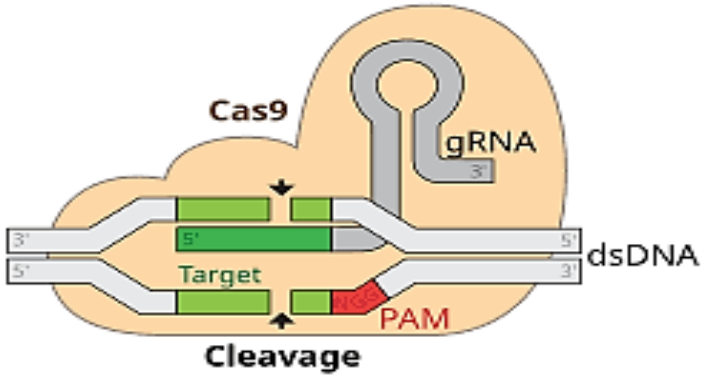
4.8. نظام كريسبر–كاس (CRISPR–Cas) لمكافحة العوامل الممرضة المقاومة للمضادات:

نظام التكرارات العنقودية المتباعدة منتظمة الشكل (CRISPR)–كاس هو سمة مناعية تكيفية فريدة في العتائق والبكتيريا توفر الحماية ضد غزو العاثيات البكتيرية [104]. تُدمج تسلسلات قصيرة من العاثيات أو البلازميدات تُعرف باسم "spacers" في الجينوم البكتيري كصفيف CRISPR؛ حيث تُستخدم الحمض النووي الريبي الدليل (guide RNAs) المُشتقة من هذه الـ "spacers" بواسطة آلية بروتين كاس لاستهداف الحمض النووي الغازي الذي يحمل التسلسل نفسه [105,106]. تُصنف أنظمة CRISPR–Cas إلى فئتين: الفئة الأولى تشمل الأنواع I وIII وIV، بينما تتكون الفئة الثانية من الأنواع II وV وVI. في الفئة الأولى، تشارك بروتينات كاس متعددة في التعرف على الحمض النووي وتقطيعه، بينما في الفئة الثانية، يتعرف بروتين كاس واحد متعدد النطاقات على الحمض النووي ويقطعه. أحدث النظام الأخير (نظام CRISPR–Cas9 من النوع II) ثورة في علم الأحياء الجزيئي في العقد الماضي ويُستخدم في تحرير الجينوم للكائنات بدائية النواة وحقيقية النواة.

أظهرت عدة مجموعات استخدام CRISPR–Cas9 في الإزالة الانتقائية لجينات مقاومة المضادات الميكروبية (AMR) من التجمعات البكتيرية [107,108].

ثبت أن الفاجميدات (phagemids) والبلازميدات المقترنة (conjugative plasmids) تُنقل CRISPR–Cas لاستهداف جينات AMR في البلازميدات والكروموسوم على التوالي. تؤدي إزالة جينات AMR إلى زيادة حساسية البكتيريا للمضادات الحيوية. يمكن لفاجميدات CRISPR–Cas9 قتل بكتيريا محددة داخل الجسم الحي. يمكن لتوصيل CRISPR–Cas عبر العاثيات (temperate phages) أن يوفر ميزة انتقائية للبكتيريا التي استعادت حساسيتها[109] . أظهرت استراتيجية علم الأحياء التركيبي التي تستخدم هندسة الجينوم الفيروسي في خميرة Saccharomyces cerevisiae القدرة على تعديل طيف العوائل الفيروسية [110].

للتغلب على كفاءة التحميل والتعبئة في توصيل الفيروسات، طُورت استراتيجية تحرير غير فيروسية ناجحة تشمل مجمعات CRISPR النانوية (مشتقات البوليمر من Cas9 معقدة مع الحمض النووي الريبي الدليل المفرد). يمكن للمعقدات النانوية CRISPR استهداف جين mec–A المرتبط بمقاومة الميثيسيلين داخل بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) [111].



الشكل (5): نظام كريسبر كاز 9

5.8. تطوير واستخدام العلاجات المناعية واللقاحات:

في ظل كفاح السلطات الصحية والأطباء ومطوري الأدوية مع أزمة مقاومة الميكروبات للمضادات (AMR) ، تُعتبر اللقاحات حلًا محتملًا. تُعرف العلاجات المناعية بأنها جزيئات حيوية تعزز جهاز المناعة لدى المضيف وتُكسبه مناعة ضد العوامل المعدية. أحد أكثر العوامل المناعية استخدامًا هو بيجفيلجراستيم (pegfilgrastim)، وهو عامل مُحفِّز لمستعمرات الخلايا الحبيبية (G–CSF)، ويُستخدم لزيادة عدد العدلات المنخفض بشدة لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي [112].

من المهم الحفاظ على عدد مناسب من العدلات في الدم لتمكين الجهاز المناعي من مكافحة العدوى. تُستخدم علاجات مماثلة في الحيوانات مثل بيجبوبيجراستيم (pegbovigrastim)، وهو عامل G-CSF بقرِي يُعطى للأبقار قبل الولادة لتعزيز المناعة وتقليل حالات التهاب الضرع. تكمن ميزة العلاجات المناعية في قدرتها على تعزيز المناعة الداخلية، لكن التحدي يكمن في تحديد التوقيت الدقيق لإعطائها.

ساهمت التطورات في تقنيات اللقاحات المُعاد تركيبها في خفض حالات العدوى البكتيرية الأولية والثانوية التي كانت تتطلب استخدام مضادات حيوية متنوعة. لا تزال اللقاحات واحدة من أهم الوسائل للوقاية من العدوى. يوجد حاليًا عدد من اللقاحات ضد بكتيريا مميتة مثل:

- المطثية العسيرة (Clostridium difficile) في المرحلة الثالثة من التجارب السريرية
- المتفطرة السلية (Mycobacterium tuberculosis) المرحلة الثانية
- العقدية مجموعة ب (Group B Streptococcus) المرحلة الثانية
- المكورات العنقودية الذهبية (S. aureus) المرحلة الثانية

وهذه اللقاحات قيد التطوير السريري المتوسط بواسطة شركات الأدوية.

6.8. العلاج بالعاثيات:

يشكل فشل المضادات الحيوية المتاحة حاليًا في علاج بعض أنواع العدوى مشكلة طبية حيوية مقلقة [113,114]. يتم البحث في إمكانية العلاج بالعاثيات (العلاج الفيروسي) بشكل مكثف كبديل لمكافحة الالتهابات البكتيرية. ظهر هذا العلاج لأول مرة في عشرينيات القرن الماضي في جورجيا، ثم انتشر في أوروبا الشرقية والدول الغربية لاحقًا [115]. على الرغم من التحديات العديدة، فإن العلاج بالعاثيات يحمل إمكانات واعدة ليكون بديلًا للمضادات الحيوية ضد العوامل الممرضة المقاومة للأدوية في المستقبل. يكتسب هذا الأسلوب شعبيةً في الوضع الحالي نظرًا لانتشار العاثيات في كل مكان، وخصوصيتها للعائل، وسلامتها، وإمكانية إعطائها فمويًا مع الطعام [115].

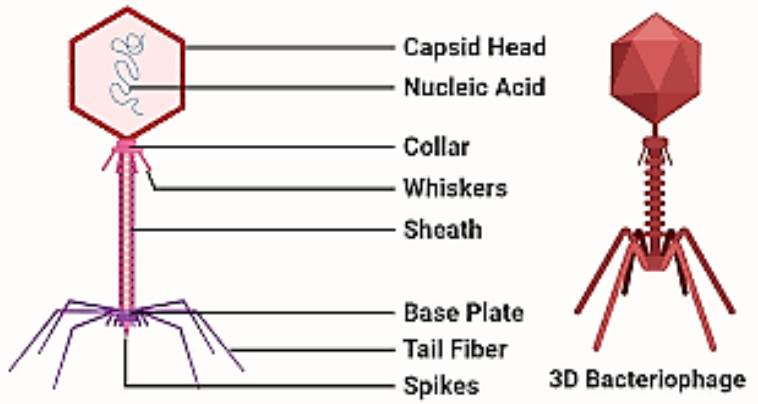
طُورت عاثيات مُعدلة وراثيًا لتوصيل البروتينات المضادة للميكروبات إلى البكتيريا المستهدفة. يمكن استخدام هذا العلاج موضعيًا على الجروح المفتوحة، أو عن طريق الحقن الوريدي في حالات العدوى الجهازية. ومع ذلك، هناك بعض المخاوف الجدية المرتبطة بالعلاج بالعاثيات، أهمها انتقائيتها العالية تجاه أنواع بكتيرية محددة، مما يحد من استخدامها كعلاج تجريبي للعدوى الحادة.

بالإضافة لذلك، من الضروري تحديد العامل الممرض بدقة قبل اختيار العاثية المناسبة كاستراتيجية علاجية. سيُشكل تطوير مجموعة كاملة من العاثيات لكل بكتيريا معدية محتملة تحديًا كبيرًا.

كما يتطلب العلاج معرفة المواقع المستهدفة بدقة. ونظرًا لإمكانية تطور مقاومة البكتيريا للعاثيات، يجب التأكد من فعالية العاثيات باستمرار للحد من العوامل الممرضة البكتيرية.

تشكل الليزينات العاثية (إنزيمات محللة للببتيدوغليكان شديدة التخصص) أساسًا للبحث عنها كعوامل مضادة للبكتيريا، وقد سُميت أيضًا "الإنزيمات المضادة الحيوية "(enzybiotics) [116]. بفضل بنيتها المعيارية، يُعد تصنيع واستخدام الليزينات المُهندسة حيويًا ذات الخصائص المحسنة (مثل نشاط تحللي أعلى أو طيف أوسع) اتجاهًا واعدًا. يمكن هندسة الليزينات لقتل عوامل ممرضة متعددة تشمل البكتيريا سلبية الغرام. تتميز هذه الإنزيمات بعدم تحفيزها لاستجابة مناعية ضارة، مع انخفاض احتمالية تطور المقاومة ضدها.

مع تصاعد تهديد الممراضات متعددة المقاومة وانتشارها، تمثل الليزينات المُهندسة نهجًا علاجيًا حديثًا قويًا ومتاحًا بسهولة لمحاربة مقاومة المضادات الميكروبية[117] .

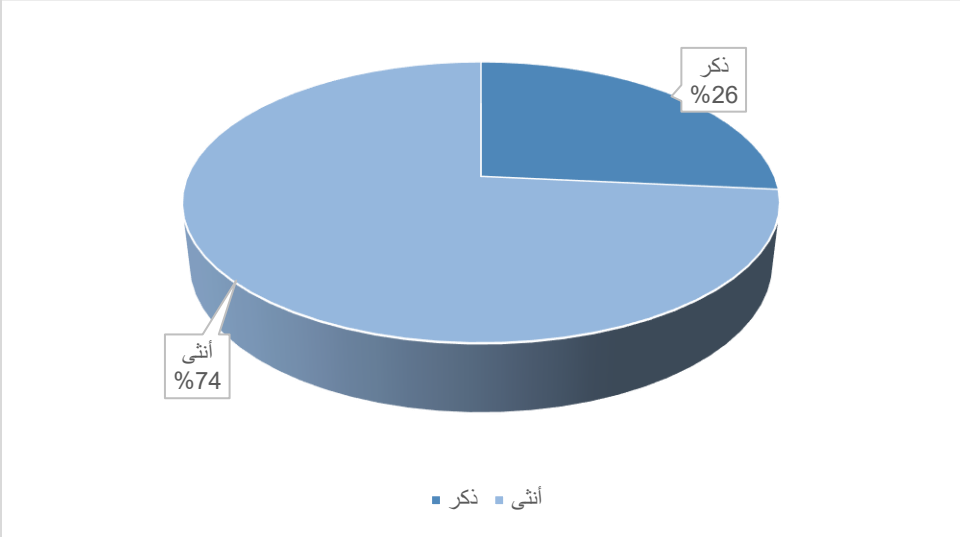


الشكل (6): صورة توضيحية للعاثيات.

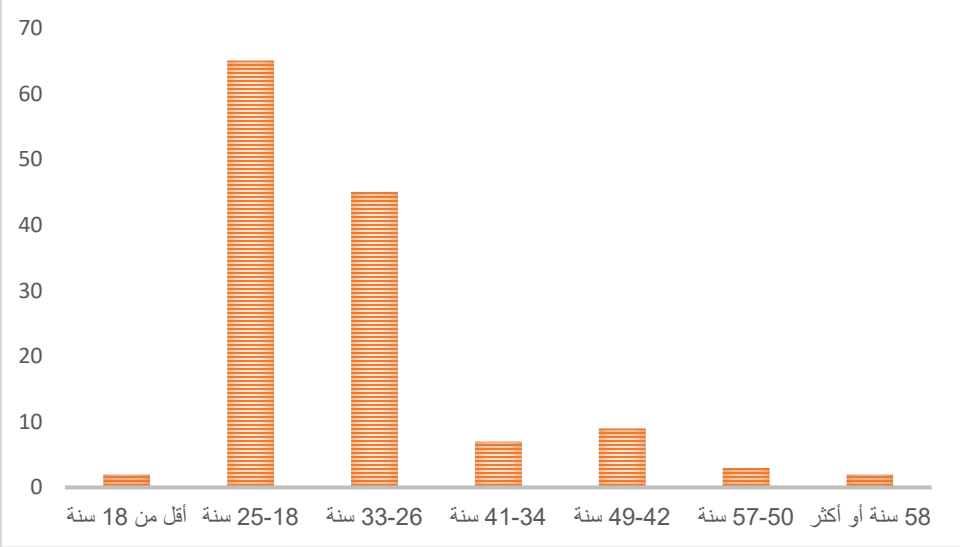
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى وعي المجتمع بخطورة مقاومة الصادات الحيوية، بالإضافة إلى تقليل مقاومة المضادات الحيوية من خلال اتباع النصائح الطبية بالإضافة إلى طرق تقليل المقاومة من خلال تطوير استراتيجيات علاجية دوائية حديثة وأخيراً دور الاستراتيجيات غير الدوائية في تقليل المقاومة، بلغ عدد المشاركين 124 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

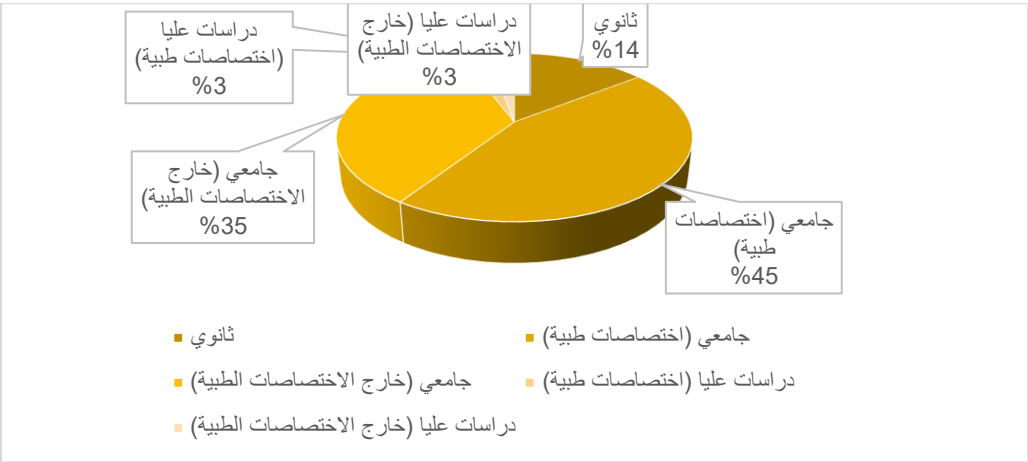
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



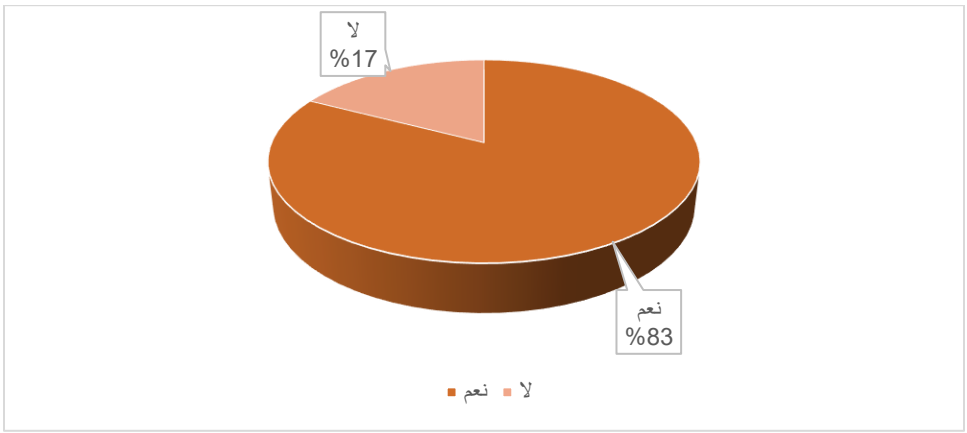
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



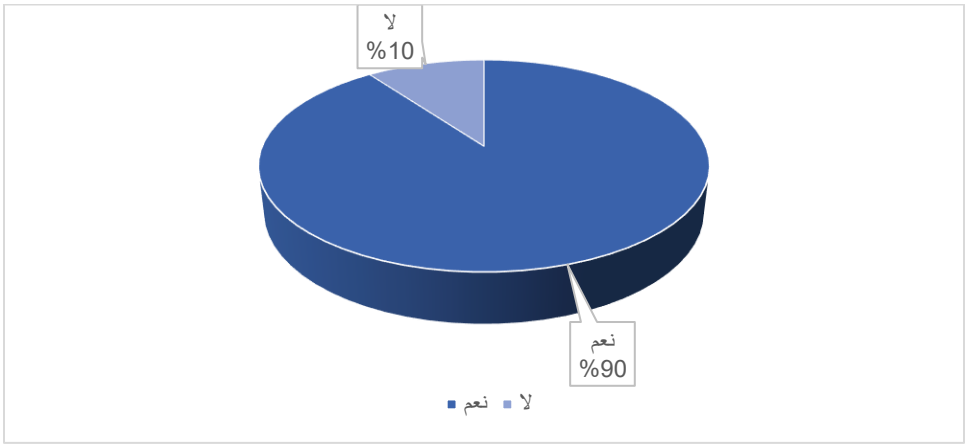
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



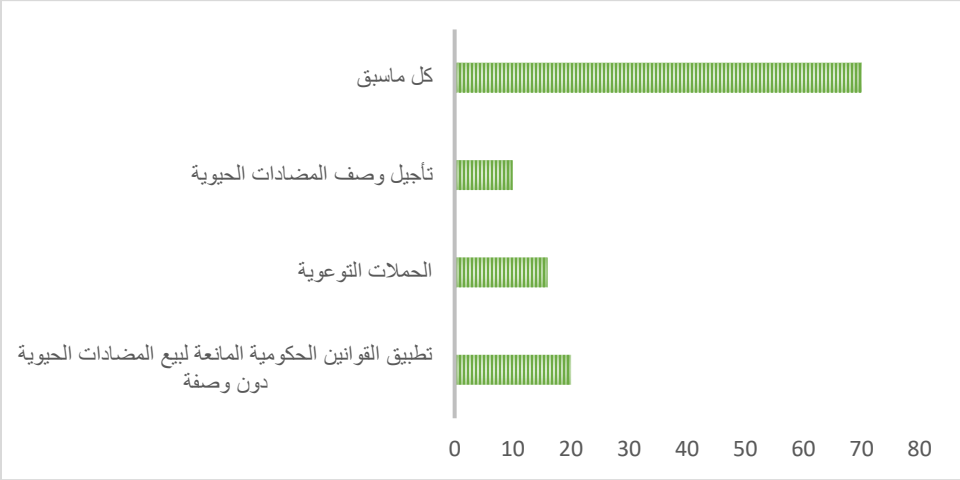
4. هل سمعت من قبل عن مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية وعدم فعالية بعض أنواع المضادات الحيوية في علاج العدوى؟



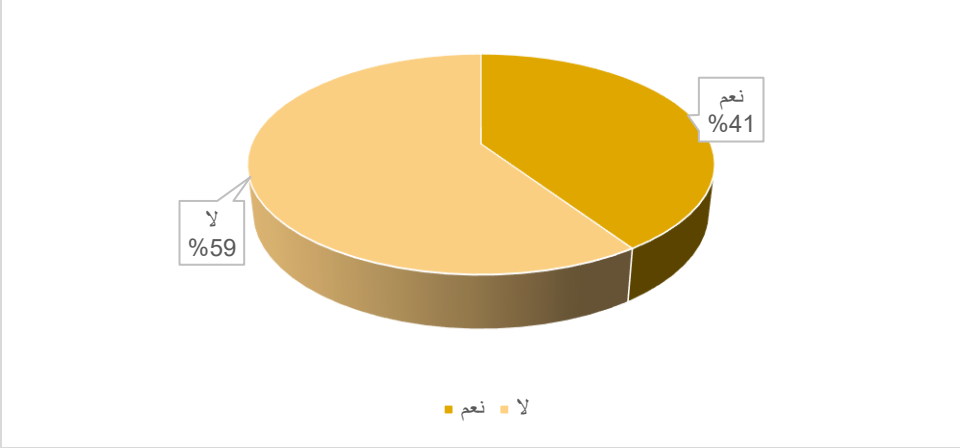
5. برأيك هل هناك حاجة لتقليل وصف المضادات الحيوية؟



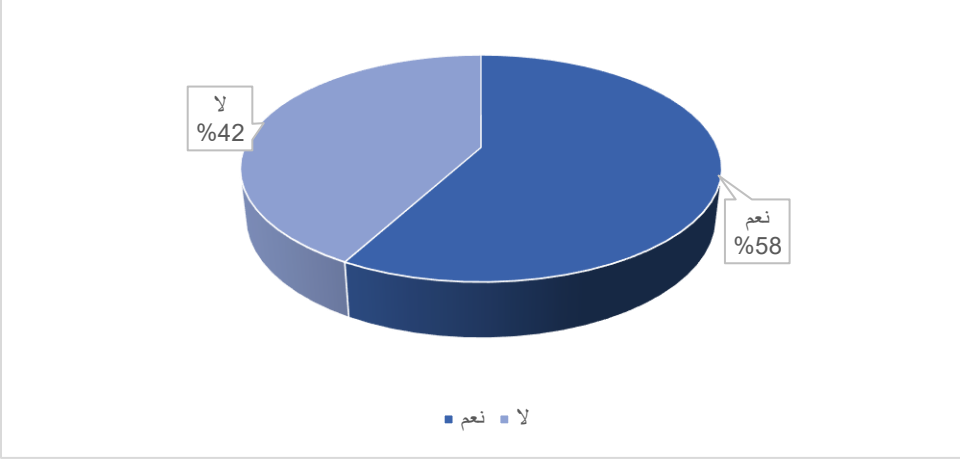
6. إذا كان جواب السؤال السابق نعم، ما هي الطرق الواجب اتباعها؟



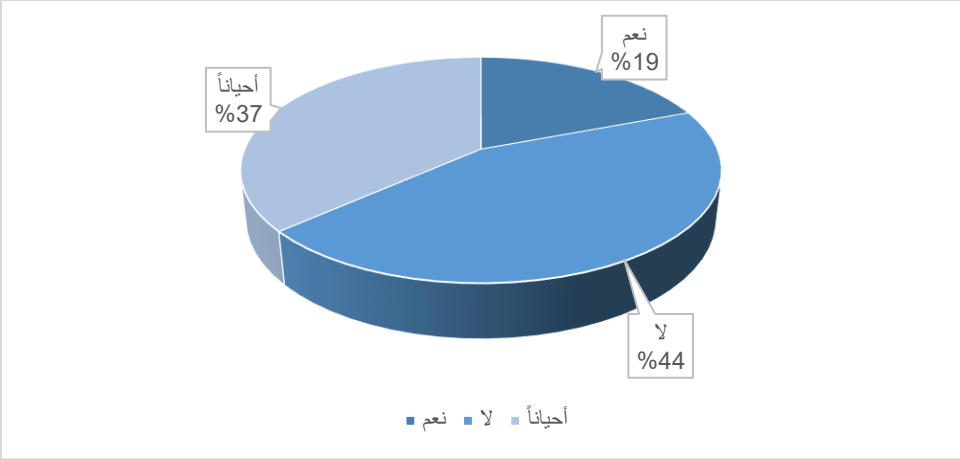
7. خلال تجاربك السابقة هل قمت باستخدام نوعين من المضادات الحيوية معاً في العلاج؟



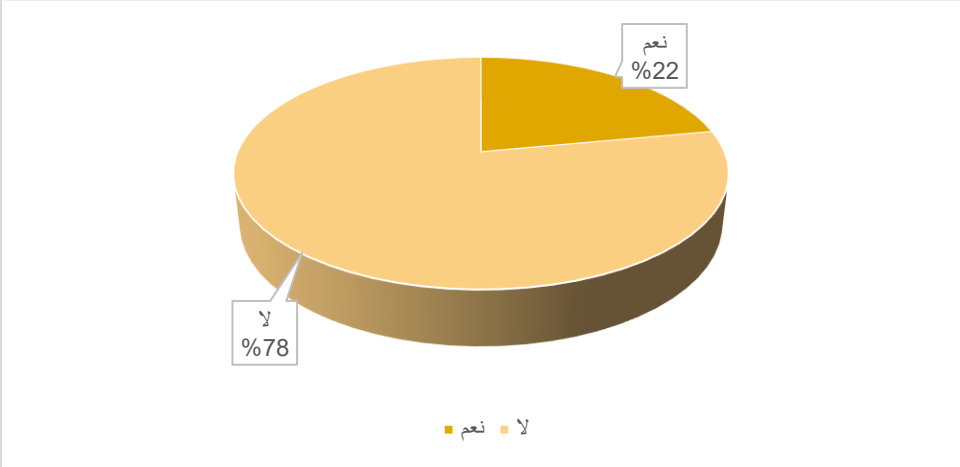
8. هل قمت من قبل بتبديل مضاد حيوي بمضاد آخر لعدم فعاليته



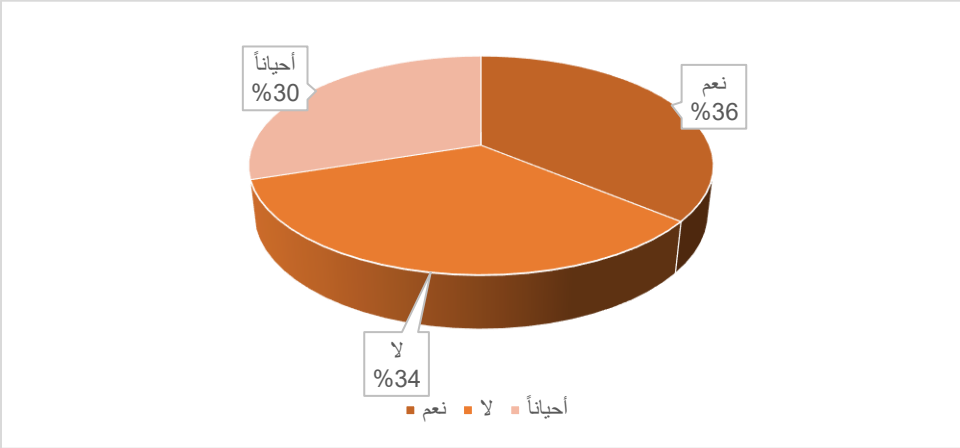
9. هل تقوم بالتوقف عن تناول المضادات الحيوية فور تحسن الأعراض؟



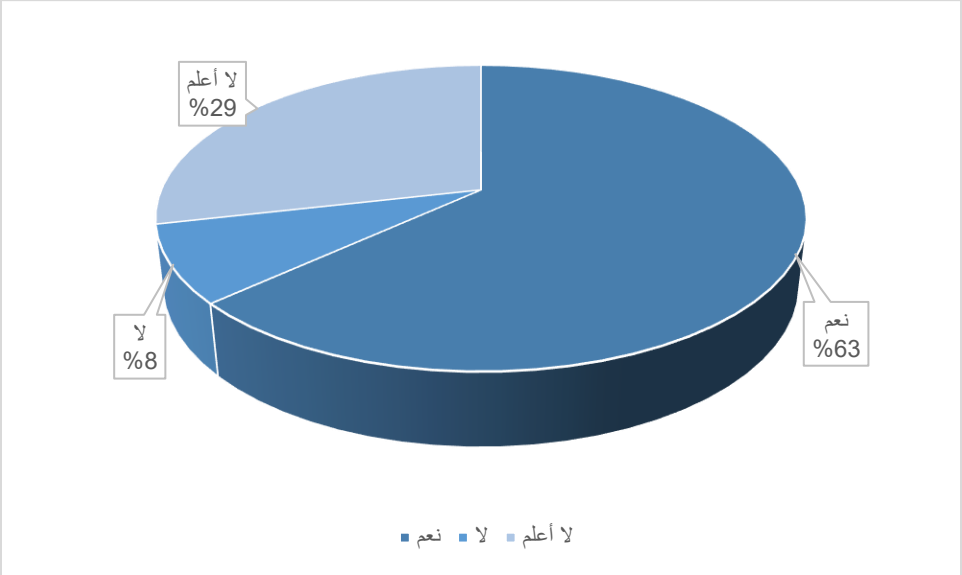
10. هل قمت بزرع جرثومي من قبل أو طلب طبيبك فعل ذلك؟



11. هل تعيد استخدام نفس المضاد الحيوي في حال عودة الأعراض من دون استشارة الطبيب؟



12. برأيك هل تشكل مقاومة المضادات خطراً على صحة المجتمع؟



الحالة السريرية

Clinical pharmacist interventions form			
الاسم:	**العمر**: 86 سنة	**الوزن**: 90 كغ	**التاريخ**: 2023/4/10
الزمرة الدموية: A+	الحساسية: لا يوجد		**الجنس**: ذكر
التاريخ الطبي السابق (PMH): إصابة بالسكري منذ 13 عامًا تقريبًا دون أي علاج للسيطرة على المرض.			
سوابق مرضية في العائلة (FH): ذكر المريض أن والده كان يعاني من السكري وارتفاع ضغط الدم			
الشكوى الرئيسية: إصابة في الكاحل وقرحة غير قابلة للشفاء، والإصابة ناتجة عن أداة للحفر قبل شهرين من زيارته للمستشفى , لم يذكر المريض أي استخدام لأي علاج بالمضادات الحيوية لجرحه غير الملتئم في القدم اليمنى			
التشخيص الأولي:	شخص وجود تمزق في الأوعية الدموية والتهاب العظم والنقي من قبل الطبيب المشرف على الحالة من خلال الفحص العياني لمنطقة كبيرة من نخر الأنسجة المصحوبة بخراج وأيضاً من خلال صور الأشعة.		

الفحوص المخبرية التي تم إجراؤها:

- Hemoglobin=8.8 mg/dl (reference= 11.0-16.5 mg/dl)
- Hematocrit=25.8% (reference=42-54%)
- White blood cell count =$23,5*10^3/mm^3$ (reference=$3.5-10.0*10^3/mm^3$)
- Granulocyte=85.6% (reference=43.0-76.0%)
- Neutrophil =80%(reference=54-62%)
- Eosinophils=1%(reference=2-5%)
- Random plasma glucose =305mg/dl(reference=70-99mg/dl)

في وقت قبول المريض، تم في البداية إعطاء صادات ذات طيف واسع لمنع حدوث العدوى حيث تم إعطاء مايلي : • ميروبينيم : 500 mg/h 12 عن طريق الوريد • فانكومايسين: 12h/1g عن طريق الوريد • تم تطبيق مرهم الجنتاميسين موضعياً	**التدبير الأولي:**
في اليوم التاسع من العلاج في المستشفى، كان هناك تطور في العدوى مع ظهور أعراض جهازية على المريض بما في ذلك ارتفاع درجة حرارة الجسم والتعرق. بعد ذلك تمت إزالة الأنسجة الميتة من الجرح الجرح من أجل الحصول على عينات من للزرع البكتيري. قبل جمع العينة، تم تنظيف الجرح جيدًا وترويته باستخدام محلول كلوريد الصوديوم بنسبة 0.85٪، وتجفيفه لاحقًا بشاش معقم، ثم تم استخدام مشرط معقم لإزالة جميع الأنسجة الميتة التي تحيط بالإصابة. بعد هذه المرحلة، تم تروية الجرح مرة أخرى بمحلول كلوريد الصوديوم بنسبة 0.85٪ وتم جمع العينة باستخدام ماسحة معقمة وتم نقل العينة للمخبر.	**متابعة حالة المريض:**
تم زرع العينة في أغار ماكونكي الانتقائي، وأغار الدم وتركت المستنبتات عند درجة حرارة 35 درجة مئوية لمدة 24 ساعة. بعد انتهاء عملية الزرع لوحظ وجود الجراثيم التالية: • Staphylococcus aureus • Acinetobacter baumannii وبعد إجراء اختبارات الحساسية تجاه الصادات لوحظ أن هذه الميكروبات تملك مقاومة للعديد من الصادات إذا تم العثور على أنها مقاومة ل 9 من أصل 14 صاد تم اختبارها	**نتائج الزرع:**

الصادات التي تم إختبارها	Gentamicin, Amoxycillin, Streptomycin, Cloxacillin, Erythromycin, Chloramphenicol, Cotrimoxazole, Tetracycline, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Ceftriaxone, Amoxycillin, vancomycin
الصادات التي تمت مقاومتها	• **Staphylococcus aureus:** Gentamicin, Amoxycillin, Streptomycin, Cloxacillin, Erythromycin, Chloramphenicol, Tetracycline • **Acinetobacter baumannii :** Gentamicin, Amoxycillin, Streptomycin, Cloxacillin, Erythromycin, Chloramphenicol, Cotrimoxazole, Tetracycline, , vancomycin
متابعة حالة المريض:	لم يستجب المريض للعلاج وتم نقل المريض إلى مستشفى آخر في اليوم الخامس والعشرين من الاستشفاء، مع التوصية ببتر الطرف السفلي.

References

1. Infectious Diseases Society of America, Spellberg B., Blaser M., Guidos R., Boucher H., Bradley J., et al. (2011) Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 52(Suppl. 5): S397–S428.
2. World Health Organization (2014) WHO'S first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Antimicrobial resistance – global surveillance report. Virtual Press Conference. 30 April 2014. Available at: http://www.who.int/mediacentre/multimedia/amr-transcript.pdf?ua=1 (Accessed: 24 August 2014).
3. World Health Organization (2013) Antimicrobial resistance. Fact sheet n°194. Updated May 2013. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/
4. Ho J., Tambyah P., Paterson D. (2010) Multiresistant gram-negative infections: A global perspective. Curr Opin Infect Dis 23: 546–553.
5. Oteo J., Pérez-Vázquez M., Campos J. (2010) Extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli: Changing epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 23: 320–326.
6. Boucher H., Talbot G., Benjamin D. Jr, Bradley J., Guidos R., Jones R., et al. (2013) 10 × ′20 progress—development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 56: 1685–1694.
7. Chen L., Chopra T., Kaye K. (2009) Pathogens resistant to antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 23: 817–845.
8. National Collaborating Centre for Infectious Diseases (2010) Proceedings of Community-Acquired Antimicrobial Resistance Consultation Notes, Winnipeg, MB, Canada, 10–11 February 2010.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (2011) Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
10. Livermore D. (2012) Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. Korean J Intern Med 27: 128–142.
11. World Health Organization (2009) Critically Important Antimicrobials for Human Medicine [2nd Revision]. Available at: http://www.who.int/foodsafety/foodbornedisease/CIA2ndrev2009.
12. Public Health England (2012) Management of Infection Guidance for Primary Care for Consultation and Local Adaptation. November 2012, revised February 2013.
13. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. BMJ 340: c2096.
14. Livermore D. (2012) Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. Korean J Intern Med 27: 128–142.
15. Smith R., Coast J. (2013) The true cost of antimicrobial resistance. BMJ 346: f1493.
16. World Health Organization (2012a) Factsheet No: 194: Antimicrobial resistance. March 2012. Available at: http://www.Who.Int/mediacentre/factsheets/fs194/en/# (Accessed: 24 August 2014).
17. Strathdee SA, Davies SC, Marcelin JR. Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. Lancet. 2020;396(10257):1050-1053.

18. Wu Q, Sabokroo N, Wang Y, Hashemian M, Karamollahi S, Kouhsari E. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance Staphylococcus aureus isolates. Antimicrob Resist Infect Control. 2021;10:101.
19. WHO . Antibiotics resistance. WHO; 2022. Accessed April 21, 2022 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance
20. Haroon RM, Rahman MM, Sultana H, et al. Antibacterial resistance patterns of bacteria isolated from clinical specimens at Uttara IbnSina diagnostic Centre. Dhaka Afr J Microbiol Res. 2020;14(5):175-181.
21. Bergman M., Huikko S., Pihlajamäki M., Laippala P., Palva E., Huovinen P., et al. (2004) Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes in Finland in 1997–2001. Clin Infect Dis 38: 1251–1256.
22. Gonzales R., Anderer T., McCulloch C., Maselli J., Bloom F. Jr, Graf T., et al. (2013) A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. JAMA Intern Med 173: 267–273.
23. Morgan D., Okeke I., Laxminarayan R., Perencevich E., Weisenberg S. (2011) Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. Lancet Infect Dis 11: 692–701.
24. Plachouras D., Kavatha D., Antoniadou A., Giannitsioti E., Poulakou G., Kanellakopoulou K., et al. (2010) Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. Eurosurveillance 15: 19488.
25. Huttner B., Goossens H., Verheij T., Harbarth S. (2010) Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. Lancet Infect Dis 10: 17–31.
26. Bjerrum L., Munck A., Gahrn-Hansen B., Hansen M., Jarbol D., Cordoba G., et al. (2011) Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) -impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. BMC Fam Pract 12: 52.
27. Nathwani D., Sneddon J., Patton A., Malcolm W. (2012) Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. Antimicrob Resist Infect Control 3: 7.
28. Mölstad S., Erntell M., Hanberger H., Melander E., Norman C., Skoog G., et al. (2008) Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. Lancet Infect Dis 8: 125–132.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections — antibiotic prescribing. Guideline number 69.
30. Høye S., Gjelstad S., Lindbæk M. (2013) Effects on antibiotic dispensing rates of interventions to promote delayed prescribing for respiratory tract infections in primary care. Br J Gen Pract 63: e777–e786.
31. Little P., Moore M., Kelly J., Williamson I., Leydon G., McDermott L., et al. (2014a) Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. BMJ 348: g1606.
32. Little P., Stuart B., Hobbs F., Butler C., Hay A., Delaney B., et al. (2014b) Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis 14: 213–219.

33. Reygaert, W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018, *4*, 482–501.
34. Kohanski, M.A.; Dwyer, D.J.; Collins, J.J. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, *8*, 423–435.
35. Stogios, P.J.; Savchenko, A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein. Sci.* 2020, *29*, 654–669.
36. Ledger, E.V.K.; Sabnis, A.; Edwards, A.M. Polymyxin and lipopeptide antibiotics: Membrane-targeting drugs of last resort. *Microbiology* 2022, *168*, 001136.
37. Drlica, K.; Malik, M.; Kerns, R.J.; Zhao, X. Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, *52*, 385–392.
38. Mosaei, H.; Zenkin, N. Inhibition of RNA Polymerase by Rifampicin and Rifamycin-Like Molecules. *EcoSal Plus* 2020, *9*.
39. Katz, L.; Ashley, G.W. Translation and protein synthesis: Macrolides. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 499–528.
40. Wang, Z.Q. A Literature Review of Bacterial Drug Resistance. Mater. Sci. Forum 2020, 980, 197–209.
41. Roberts, S.C.; Zembower, T.R. Global increases in antibiotic consumption: A concerning trend for WHO targets. Lancet Infect. Dis. 2021, 21, 10–11
42. Sultan, I.; Rahman, S.; Jan, A.T.; Siddiqui, M.T.; Mondal, A.H.; Haq, Q.M.R. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. Front. Microbiol. 2018, 9, 2066.
43. Reading, E.; Ahdash, Z.; Fais, C.; Ricci, V.; Wang-Kan, X.; Grimsey, E.; Stone, J.; Malloci, G.; Lau, A.M.; Findlay, H.; et al. Perturbed structural dynamics underlie inhibition and altered efflux of the multidrug resistance pump AcrB. Nat. Commun. 2020, 11, 5565.
44. Peng, B.; Wang, C.; Li, H.; Su, Y.B.; Ye, J.Z.; Yang, M.J.; Jiang, M.; Peng, X.X. Outer Membrane Proteins form Specific Patterns in Antibiotic-Resistant Edwardsiella tarda. Front. Microbiol. 2017, 8, 69.
45. Lubelski, J.; Konings, W.N.; Driessen, A.J. Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2007, 71, 463–476.
46. Wang, Z.Q. A Literature Review of Bacterial Drug Resistance. Mater. Sci. Forum 2020, 980, 197–209
47. Lee, H.W.; Koh, Y.M.; Kim, J.; Lee, J.C.; Lee, Y.C.; Seol, S.Y.; Cho, D.T.; Kim, J. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. Clin. Microbiol. Infect. 2008, 14, 49–54.
48. Kao, C.-Y.; Wu, H.-M.; Lin, W.-H.; Tseng, C.-C.; Yan, J.-J.; Wang, M.-C.; Teng, C.-H.; Wu, J.-J. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants in quinolone-resistant Escherichia coli isolated from patients with bacteremia in a university hospital in Taiwan, 2001–2015. Sci. Rep. 2016, 6, 32281
49. Piddock, L.J.V. Understanding drug resistance will improve the treatment of bacterial infections. Nat. Rev. Microbiol. 2017, 15, 639–640.
50. Christaki, E.; Marcou, M.; Tofarides, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. J. Mol. Evol. 2019, 88, 26–40.
51. Ple, C.; Tam, H.K.; Vieira Da Cruz, A.; Compagne, N.; Jimenez-Castellanos, J.C.; Muller, R.T.; Pradel, E.; Foong, W.E.; Malloci, G.; Ballee, A.; et al. Pyridylpiperazine-based allosteric inhibitors of RND-type multidrug efflux pumps. Nat. Commun. 2022, 13, 115. [Google Scholar] [CrossRef]
52. Yang, B.; Tong, Z.; Shi, J.; Wang, Z.; Liu, Y. Bacterial proton motive force as an unprecedented target to control antimicrobial resistance. Med. Res. Rev. 2023, 43, 1068–1090. [Google Scholar] [CrossRef]

53. Goldberg, K.; Sarig, H.; Zaknoon, F.; Epand, R.F.; Epand, R.M.; Mor, A. Sensitization of gram-negative bacteria by targeting the membrane potential. FASEB J. 2013, 27, 3818–3826. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
54. Compagne, N.; Vieira Da Cruz, A.; Muller, R.T.; Hartkoorn, R.C.; Flipo, M.; Pos, K.M. Update on the Discovery of Efflux Pump Inhibitors against Critical Priority Gram-Negative Bacteria. Antibiotics 2023, 12, 180. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
55. Jamshidi, S.; Sutton, J.M.; Rahman, K.M. Computational Study Reveals the Molecular Mechanism of the Interaction between the Efflux Inhibitor PAbetaN and the AdeB Transporter from Acinetobacter baumannii. ACS Omega 2017, 2, 3002–3016.
56. Reading, C.; Cole, M. Clavulanic acid: A beta-lactamase-inhiting beta-lactam from Streptomyces clavuligerus. Antimicrob. Agents Chemother. 1977, 11, 852–857. [Google Scholar] [CrossRef]

57. Durand-Reville, T.F.; Guler, S.; Comita-Prevoir, J.; Chen, B.; Bifulco, N.; Huynh, H.; Lahiri, S.; Shapiro, A.B.; McLeod, S.M.; Carter, N.M.; et al. ETX2514 is a broad-spectrum beta-lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including Acinetobacter baumannii. Nat. Microbiol. 2017, 2, 17104. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
58. King, A.M.; Reid-Yu, S.A.; Wang, W.; King, D.T.; De Pascale, G.; Strynadka, N.C.; Walsh, T.R.; Coombes, B.K.; Wright, G.D. Aspergillomarasmine A overcomes metallo-beta-lactamase antibiotic resistance. Nature 2014, 510, 503–506.
59. Zalacain, M.; Lozano, C.; Llanos, A.; Sprynski, N.; Valmont, T.; De Piano, C.; Davies, D.; Leiris, S.; Sable, C.; Ledoux, A.; et al. Novel Specific Metallo-beta-Lactamase Inhibitor ANT2681 Restores Meropenem Activity to Clinically Effective Levels against NDM-Positive Enterobacterales. Antimicrob. Agents Chemother. 2021, 65, e00203-21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
60. Zhu, L.; Liu, R.; Liu, T.; Zou, X.; Xu, Z.; Guan, H. A novel strategy to screen inhibitors of multiple aminoglycoside-modifying enzymes with ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. J. Pharm. Biomed. Anal. 2019, 164, 520–527
61. Peng, B.; Su, Y.B.; Li, H.; Han, Y.; Guo, C.; Tian, Y.M.; Peng, X.X. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. Cell Metab. 2015, 21, 249–262. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

62. Allison, K.R.; Brynildsen, M.P.; Collins, J.J. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. Nature 2011, 473, 216–220. [Google Scholar] [CrossRef]
63. Van Acker, H.; Coenye, T. The Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic-Mediated Killing of Bacteria. Trends Microbiol. 2017, 25, 456–466. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Brynildsen, M.P.; Winkler, J.A.; Spina, C.S.; MacDonald, I.C.; Collins, J.J. Potentiating antibacterial activity by predictably enhancing endogenous microbial ROS production. Nat. Biotechnol. 2013, 31, 160–165.
65. Wu, T.; Wang, X.; Dong, Y.; Xing, C.; Chen, X.; Li, L.; Dong, C.; Li, Y. Effects of l-Serine on Macrolide Resistance in Streptococcus suis. Microbiol. Spectr. 2022, 10, e0068922. [Google Scholar] [CrossRef]
66. Liu, Y.; Li, R.; Xiao, X.; Wang, Z. Bacterial metabolism-inspired molecules to modulate antibiotic efficacy. J. Antimicrob. Chemother. 2019, 74, 3409–3417.
67. Su, Y.B.; Peng, B.; Li, H.; Cheng, Z.X.; Zhang, T.T.; Zhu, J.X.; Li, D.; Li, M.Y.; Ye, J.Z.; Du, C.C.; et al. Pyruvate cycle increases aminoglycoside efficacy and provides respiratory energy in bacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115, E1578–E1587. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

68. Bao, M.; Zhang, L.; Liu, B.; Li, L.; Zhang, Y.; Zhao, H.; Ji, X.; Chen, Q.; Hu, M.; Bai, J.; et al. Synergistic effects of anti-MRSA herbal extracts combined with antibiotics. Future Microbiol. 2020, 15, 1265–1276. [Google Scholar] [CrossRef]
69. Catteau, L.; Reichmann, N.T.; Olson, J.; Pinho, M.G.; Nizet, V.; Van Bambeke, F.; Quetin-Leclercq, J. Synergy between Ursolic and Oleanolic Acids from Vitellaria paradoxa Leaf Extract and beta-Lactams against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: In Vitro and In Vivo Activity and Underlying Mechanisms. Molecules 2017, 22, 2245. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
70. Zhong, Z.X.; Zhou, S.; Liang, Y.J.; Wei, Y.Y.; Li, Y.; Long, T.F.; He, Q.; Li, M.Y.; Zhou, Y.F.; Yu, Y.; et al. Natural flavonoids disrupt bacterial iron homeostasis to potentiate colistin efficacy. Sci. Adv. 2023, 9, eadg4205.
71. Aelenei, P.; Miron, A.; Trifan, A.; Bujor, A.; Gille, E.; Aprotosoaie, A.C. Essential Oils and Their Components as Modulators of Antibiotic Activity against Gram-Negative Bacteria. Medicines 2016, 3, 19. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
72. Langeveld, W.T.; Veldhuizen, E.J.; Burt, S.A. Synergy between essential oil components and antibiotics: A review. Crit. Rev. Microbiol. 2014, 40, 76–94. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
73. Subramani, R.; Narayanasamy, M.; Feussner, K.D. Plant-derived antimicrobials to fight against multi-drug-resistant human pathogens. 3 Biotech 2017, 7, 172.
74. Liu, Y.; Yang, K.; Zhang, H.; Jia, Y.; Wang, Z. Combating Antibiotic Tolerance Through Activating Bacterial Metabolism. Front. Microbiol. 2020, 11, 577564.
75. Peng, B.; Su, Y.B.; Li, H.; Han, Y.; Guo, C.; Tian, Y.M.; Peng, X.X. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. Cell Metab. 2015, 21, 249–262.
76. Meylan, S.; Porter, C.B.M.; Yang, J.H.; Belenky, P.; Gutierrez, A.; Lobritz, M.A.; Park, J.; Kim, S.H.; Moskowitz, S.M.; Collins, J.J. Carbon Sources Tune Antibiotic Susceptibility in Pseudomonas aeruginosa via Tricarboxylic Acid Cycle Control. Cell Chem. Biol. 2017, 24, 195–206.
77. Su, Y.B.; Peng, B.; Li, H.; Cheng, Z.X.; Zhang, T.T.; Zhu, J.X.; Li, D.; Li, M.Y.; Ye, J.Z.; Du, C.C.; et al. Pyruvate cycle increases aminoglycoside efficacy and provides respiratory energy in bacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115, E1578–E1587.
78. Fan, L.; Pan, Z.; Liao, X.; Zhong, Y.; Guo, J.; Pang, R.; Chen, X.; Ye, G.; Su, Y. Uracil restores susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to aminoglycosides through metabolic reprogramming. Front. Pharmacol. 2023, 14, 1133685.
79. Liu, Y.; Yang, K.; Jia, Y.; Shi, J.; Tong, Z.; Wang, Z. Thymine Sensitizes Gram-Negative Pathogens to Antibiotic Killing. Front. Microbiol. 2021, 12, 622798
80. Gan, B.H.; Gaynord, J.; Rowe, S.M.; Deingruber, T.; Spring, D.R. The multifaceted nature of antimicrobial peptides: Current synthetic chemistry approaches and future directions. Chem. Soc. Rev. 2021, 50, 7820–7880.
81. Chen, C.; Shi, J.; Wang, D.; Kong, P.; Wang, Z.; Liu, Y. Antimicrobial peptides as promising antibiotic adjuvants to combat drug-resistant pathogens. Crit. Rev. Microbiol. 2023, 8, 1–18. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
82. Mhlongo, J.T.; Waddad, A.Y.; Albericio, F.; de la Torre, B.G. Antimicrobial Peptide Synergies for Fighting Infectious Diseases. Adv. Sci. 2023, 10, e2300472. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
83. Zhu, Y.; Hao, W.; Wang, X.; Ouyang, J.; Deng, X.; Yu, H.; Wang, Y. Antimicrobial peptides, conventional antibiotics, and their synergistic utility for the treatment of drug-resistant infections. Med. Res. Rev. 2022, 42, 1377–1422. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

84. Raghunath, A.; Perumal, E. Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: A promise for the future. Int. J. Antimicrob. Agents 2017, 49, 137–152. [Google Scholar] [CrossRef]
85. Kaiser, K.G.; Delattre, V.; Frost, V.J.; Buck, G.W.; Phu, J.V.; Fernandez, T.G.; Pavel, I.E. Nanosilver: An Old Antibacterial Agent with Great Promise in the Fight against Antibiotic Resistance. Antibiotics 2023, 12, 1264.
86. Wahab, M.A.; Li, L.; Li, H.; Abdala, A. Silver Nanoparticle-Based Nanocomposites for Combating Infectious Pathogens: Recent Advances and Future Prospects. Nanomaterials 2021, 11, 581. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87. Hutchings, M.I.; Truman, A.W.; Wilkinson, B. Antibiotics: Past, present and future. Curr. Opin. Microbiol. 2019, 51, 72–80. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
88. Dove, A.S.; Dzurny, D.I.; Dees, W.R.; Qin, N.; Nunez Rodriguez, C.C.; Alt, L.A.; Ellward, G.L.; Best, J.A.; Rudawski, N.G.; Fujii, K.; et al. Silver nanoparticles enhance the efficacy of aminoglycosides against antibiotic-resistant bacteria. Front. Microbiol. 2022, 13, 1064095. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Adeniji, O.O.; Ojemaye, M.O.; Okoh, A.I. Antibacterial Activity of Metallic Nanoparticles against Multidrug-Resistant Pathogens Isolated from Environmental Samples: Nanoparticles/Antibiotic Combination Therapy and Cytotoxicity Study. ACS Appl. Bio Mater. 2022, 5, 4814–4826. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Gupta, A.; Mumtaz, S.; Li, C.H.; Hussain, I.; Rotello, V.M. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. Chem. Soc. Rev. 2019, 48, 415–427.
91. Harman, R. M., Yang, S., He, M. K., and Van De Walle, G. R. (2017). Antimicrobial peptides secreted by equine mesenchymal stromal cells inhibit the growth of bacteria commonly found in skin wounds. Stem Cell Res. Ther. 8:157.
92. Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J., and Khoury, M. (2017). Antimicrobial Activity of Mesenchymal Stem Cells: Current Status and New Perspectives of Antimicrobial Peptide-Based Therapies. Front. Immunol. 8:339. doi: 10.3389/fimmu.2017.00339
93. Cortes-Araya, Y., Amilon, K., Rink, B. E., Black, G., Lisowski, Z., Donadeu, F. X., et al. (2018). Comparison of Antibacterial and Immunological Properties of Mesenchymal Stem/Stromal Cells from Equine Bone Marrow, Endometrium, and Adipose Tissue. Stem Cells Dev. 27, 1518–1525. doi: 10.1089/scd.2017.0241
94. Marx, C., Gardner, S., Harman, R. M., and Van De Walle, G. R. (2020). The mesenchymal stromal cell secretome impairs methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms via cysteine protease activity in the equine model. Stem Cells Transl. Med. 9, 746–757. doi: 10.1002/sctm.19-0333
95. Mccarthy, S. D., Horgan, E., Ali, A., Masterson, C., Laffey, J. G., Macloughlin, R., et al. (2020). Nebulized Mesenchymal Stem Cell Derived Conditioned Medium Retains Antibacterial Properties Against Clinical Pathogen Isolates. J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv. 33, 140–152. doi: 10.1089/jamp.2019.1542
96. Ren, Z., Zheng, X., Yang, H., Zhang, Q., Liu, X., Zhang, X., et al. (2020). Human umbilical-cord mesenchymal stem cells inhibit bacterial growth and alleviate antibiotic resistance in neonatal imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infection. Innate Immun. 26, 215–221. doi: 10.1177/1753425919883932
97. Liu, Y., Chen, X., Wang, D., Li, H., Huang, J., Zhang, Z., et al. (2018). Hemofiltration Successfully Eliminates Severe Cytokine Release Syndrome Following CD19 CAR-T-Cell Therapy. J. Immunother. 41, 406–410. doi: 10.1097/cji.0000000000000243

98. Mccrea, K., Ward, R., and Larosa, S. P. (2014). Removal of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) from blood by heparin-functional hemoperfusion media. PLoS One 9:e114242. doi: 10.1371/journal.pone.0114242
99. Kang, J. H., Super, M., Yung, C. W., Cooper, R. M., Domansky, K., Graveline, A. R., et al. (2014). An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. Nat. Med. 20, 1211–1216. doi: 10.1038/nm.3640
100. Cui, Y., Xiong, X., Wang, F., Ren, Y., Wang, C., and Zhang, Y. (2018). Continuous hemofiltration improves the prognosis of bacterial sepsis complicated by liver dysfunction in children. BMC Pediatr. 18:269. doi: 10.1186/s12887-018-1243-3
101. Saeki, E. K., Kobayashi, R. K. T., and Nakazato, G. (2020). Quorum sensing system: Target to control the spread of bacterial infections. Microb. Pathog. 142:104068. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104068
102. Kang, J. H., Super, M., Yung, C. W., Cooper, R. M., Domansky, K., Graveline, A. R., et al. (2014). An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. Nat. Med. 20, 1211–1216. doi: 10.1038/nm.3640
103. Brackman, G., and Coenye, T. (2015). Inhibition of Quorum Sensing in Staphylococcus spp. Curr. Pharm. Des. 21, 2101–2108. doi: 10.2174/1381612821666150310101014
104. Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., et al. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. Science 315, 1709–1712. doi: 10.1126/science.1138140
105. Pursey, E., Sunderhauf, D., Gaze, W. H., Westra, E. R., and Van Houte, S. (2018). CRISPR-Cas antimicrobials: Challenges and future prospects. PLoS Pathog 14:e1006990. doi: 10.1371/journal.ppat.1006990
106. Shabbir, M. A. B., Shabbir, M. Z., Wu, Q., Mahmood, S., Sajid, A., Maan, M. K., et al. (2019). CRISPR-cas system: biological function in microbes and its use to treat antimicrobial resistant pathogens. Anna. Clin. Microbiol. Antimicr. 18:21.
107. Bikard, D., Euler, C. W., Jiang, W., Nussenzweig, P. M., Goldberg, G. W., Duportet, X., et al. (2014). Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. Nat. Biotechnol. 32, 1146–1150. doi: 10.1038/nbt.3043
108. Citorik, R. J., Mimee, M., and Lu, T. K. (2014). Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. Nat. Biotechnol. 32:1141. doi: 10.1038/nbt.3011
109. Yosef, I., Manor, M., Kiro, R., and Qimron, U. (2015). Temperate and lytic bacteriophages programmed to sensitize and kill antibiotic-resistant bacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112, 7267–7272. doi: 10.1073/pnas.1500107112
110. Ando, H., Lemire, S., Pires, D. P., and Lu, T. K. (2015). Engineering Modular Viral Scaffolds for Targeted Bacterial Population Editing. Cell Syst. 1, 187–196. doi: 10.1016/j.cels.2015.08.013
111. Kang, Y. K., Kwon, K., Ryu, J. S., Lee, H. N., Park, C., and Chung, H. J. (2017). Nonviral Genome Editing Based on a Polymer-Derivatized CRISPR Nanocomplex for Targeting Bacterial Pathogens and Antibiotic Resistance. Bioconjug. Chem. 28, 957–967. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00676
112. Molineux, G. (2004). The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta§). Curr. Pharmaceut. Design 10, 1235–1244. doi: 10.2174/1381612043452613

113. Wright, R. C., Friman, V.-P., Smith, M. C., and Brockhurst, M. A. (2019). Resistance evolution against phage combinations depends on the timing and order of exposure. MBio 10, 1652–e1619.
114. Pacios, O., Blasco, L., Bleriot, I., Fernandez-Garcia, L., Gonzalez Bardanca, M., Ambroa, A., et al. (2020). Strategies to Combat Multidrug-Resistant and Persistent Infectious Diseases. Antibiotics 9:65. doi: 10.3390/antibiotics9020065
115. Wittebole, X., De Roock, S., and Opal, S. M. (2014). A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. Virulence 5, 226–235. doi: 10.4161/viru.25991
116. Nelson, D., Loomis, L., and Fischetti, V. A. (2001). Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 98, 4107–4112. doi: 10.1073/pnas.061038398
117. Vazquez, R., Garcia, E., and Garcia, P. (2018). Phage Lysins for Fighting Bacterial Respiratory Infections: A New Generation of Antimicrobials. Front. Immunol. 9:2252. doi: 10.3389/fimmu.2018.02252