مقاله مروری

مقاومت آنتی بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا و راهبردهای درمانی عفونت‌های ناشی از آن

زیبا مظفری [۱] *

۱- گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران *

نشانی برای مکاتبه: گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران، Mozaffari_Ziba882@yahoo.com

دریافت مقاله: شهریور چهارصد پذیرش برای چاپ: آبان چهارصد

چکیده

ظهور باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک در بیمارستان‌ها یکی از مشکلات بسیار جدی در بهداشت عمومی می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ICU ها منبع اصلی تنوع میکروبی و مقاومت آنتی بیوتیکی می‌باشند. با این که *سودوموناس آئروژینوزا* فلور نرمال روده می‌باشد، مسئول طیف گسترده ای از عفونت های بیمارستانی در افراد، بخصوص بیماران دچار نقص ایمنی یا ایمنی سرکوب شده است. این باکتری، علاوه بر مقاومت ذاتی به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها از جمله بتالاکتام‌ها و پنم‌ها می‌تواند به صورت اکتسابی به آنتی بیوتیک‌هایی از جمله بتالاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون و پلی میکسین‌ها مقاومت کسب کند. در این مطالعه‌ی مروری به مکانیسم‌های ذاتی و اکتسابی مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* می‌پردازیم و همچنین، مروری بر استراتژی‌های درمانی که امروزه از آن‌ها برای درمان عفونت های ناشی از *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به دارو استفاده می‌شود ارائه خواهیم داد.

کلمات کلیدی: *سودوموناس آئروژینوزا*، مقاومت آنتی بیوتیکی، مکانیسم مقاومت، مقاومت به چندین دارو

مقدمه

عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به دارو در بیمارستان‌ها در حال گسترش می‌باشند. با این که میکروب‌های مقاوم به دارو در همه جا حضور دارند، ولی شیوع آن‌ها در ICUها به صورت تصاعدی در حال افزایش می‌باشد (۱). درمان عفونت‌های حاصل از این ارگانیسم های مقاوم به دارو بسیار دشوار بوده و چالش‌های مربوط به تشخیص و درمان، منجر به افزایش مرگ و میر ناشی از این عفونت‌ها گردیده است. به دلیل مصرف بی رویه‌ی آنتی بیوتیک در ICU، این بخش به عنوان منبع انتشار و تکثیر ارگانیسم‌های مقاوم به دارو در نظر گرفته می‌شود (۲). همچنین، بیماران بستری در ICU، به دلیل داشتن سیستم ایمنی ضعیف و استفاده از وسایلی مثل کاتتر وریدی، کاتتر ادراری و ونتیلاسیون مکانیکی، بیشتر در معرض خطر ابتلا به عفونت با ارگانیسم‌های مقاوم به دارو می‌باشند (۳). در این بین، سودوموناس آئروژینوزا یکی از پاتوژن‌هایی است که مقاوم به دارو بوده و منجر به عفونت‌های مختلفی در بیماران بستری در ICU می‌گردد (۴).

سودوموناس آئروژینوزا یکی از پاتوژن‌های شایع در بیمارستان‌ها و به خصوص در بخش های ICU می‌باشد که به صورت ذاتی به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها و ضد عفونتی کننده‌ها مقاوم بوده و می‌تواند به صورت اکتسابی مکانیسم‌های مقاومت به چندین کلاس دارویی را کسب کرده و در محیط‌های نمناک زنده بماند (۵). از جمله عفونت‌های حاصل از این پاتوژن می‌توان به اندوکاردیت، سپتی سمی، عفونت ادراری، سیستیت، پنومونی و عفونت‌های زخم جراحی اشاره کرد (۶). همان گونه که اشاره شده، سودوموناس آئروژینوزا از مکانیسم های ذاتی برای مقاومت دارویی مثل افزایش بیان پمپ ایفلاکس و غشای خارجی با نفوذپذیری پایین استفاده می‌کند (۷, ۸). از طرفی، باکتری از مکانیسم‌های اکتسابی همچون کسب ژن مقاومت یا جهش در ژن‌های کد کننده‌ی پورین‌ها، پمپ‌های ایفلاکس، پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین و بتا-لاکتامازهای کروموزومی استفاده می‌کند و می‌تواند در برابر بتالاکتام‌ها، کارباپنم‌ها، آمینوگلیکوزیدها، و فلوروکینولون‌ها مقاوم گردد. ممکن است بعضی ازاین مکانیسم‌ها به طور همزمان در باکتری وجود داشته باشند که بدین ترتیب باکتری نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم گردد و به همین دلیل، گزینه‌های درمانی برای سودوموناس های مقاوم به دارو بسیار محدود می‌گردد

(۹). در این مطالعه‌ی مروری، به مکانیسم‌های مقاومت سودوموناس آئروژینوزا و گزینه‌های درمانی موجود می‌پردازیم.

۱. مقاومت آنتی بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا

مقاومت آنتی بیوتیکی، مقاومت ارگانیسم در برابر فعالیت عوامل ضد میکروبی که قبلا باکتری نسبت به آن حساس بوده تعریف می‌شود (۱۰). عفونت‌های بیمارستانی حاصل از سویه‌های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا به عنوان مشکلی عمده در بیمارستان‌ها در نظر گرفته شده و سویه‌های مقاوم به چندین دارو (مقاوم به حداقل سه دارو) در حال گسترش می‌باشند (۱۱). سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به دلیل داشتن غشای خارجی با نفوذپذیری اندک (نفوذ پذیری غشای خارجی سودوموناس ۱/۱۰۰ نفوذ پذیری غشای خارجی اشریشیا کلی می‌باشد) به چندین عامل ضد میکروبی از جمله آنتی بیوتیک‌های گروه بتالاکتام و پنم مقاومت ذاتی نشان می‌دهند (۱۲). این باکتری همچنین از مکانیسم های مقاومت ذاتی دیگری از جمله سیستم ایفلاکس و آنزیم غیر فعال کننده‌ی آنتی بیوتیک استفاده می‌کند و توانایی سازگاری با محیط زندگی اطراف خود را نیز دارد. هنگامی که باکتری در معرض آنتی بیوتیک قرار می گیرد، پاسخ القا شده بقای باکتری را تسهیل کرده و منجر به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی می‌گردد (۱۱). ظهور مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا طی کلونیزاسیون بیماران دچار سیستیک فیبروزیس دیده شده است (۱۳). مطالعات زیادی نشان دهنده‌ی افزایش سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین به دنبال افزایش استفاده از این دارو می‌باشند. به همین دلیل، یکی دیگر از فاکتورهای مرتبط با افزایش سویه‌های مقاوم سودوموناس آئروژینوزا استفاده‌ی بی‌رویه از عوامل ضد میکروبی می‌باشد (۱۴). این مقاومت می‌تواند حاصل از جهش و یا کسب ژن مقاومت از طریق انتقال افقی ژن باشد و طی درمان با آنتی بیوتیک رخ دهد. جهش‌ها می‌توانند منجر به افزایش بیان بتالاکتامازهای اندوژن، پمپ‌های ایفلاکس، و پورین‌های خاص شوند (۱۵).

۱،۱. مقاومت به بتالاکتام‌ها

آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام منجر به مهار سنتز دیواره‌ی سلولی پپتیدوگلیکانی باکتریایی می‌شوند. این کلاس از آنتی بیوتیک‌ها شامل پنی سیلین، سفالوسپورین، کارباپنم و مونوباکتام‌ها می‌باشند (۱۶). در بین این گروه‌ها، پیپراسیلین و تیکارسیلین (پنی سیلین ها)، سفتازیدیم (سفالوسپورین نسل سوم)، آزترئونام (مونوباکتام)، ایمی‌پنم، مروپنم و دوری‌پنم (کارباپنم‌ها) بتالاکتام‌های موثری هستند که اغلب برای درمان عفونت‌های حاصل از سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شوند (۱۶). مقاومت به بتالاکتام‌ها از طریق بتالاکتامازها صورت می‌گیرد. این آنزیم‌ها، پیوند آمیدی حلقه‌ی بتالاکتام را تخریب می‌کنند و منجر به بی‌اثر شدن آنتی بیوتیک می‌گردند. غیرفعال شدن دارو می‌تواند به دلیل بیان اندوژن بتالاکتاماز و یا بیان بتالاکتامازهای اکتسابی باشد (۱۷). تاکنون، بتالاکتامازهای زیادی شناسایی شده‌اند و با توجه به اختصاصیت سوبسترا طبقه بندی می‌شوند. طبق سیستم طبقه بندی امبلر، چهار کلاس اصلی بتالاکتاماز در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا شناسایی شده که شامل کلاس‌های A، B، C، و D می‌باشند. کلاس‌های A، C و D بتالاکتام را از طریق فعالیت کاتالیتیکی رزیدوی سرین غیر فعال می‌کنند و کلاس B یا متالوبتالاکتامازها برای عملکرد خود نیاز به زینک دارند (۱۸).

۱،۱،۱. بتالاکتاماز AmpC (سفالوسپوریناز)

تولید بتالاکتامازهای اندوژنی مثل بتالاکتاماز AmpC (سفالوسپوریناز کروموزومی) در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا توسط تعدادی از بتالاکتام‌ها از جمله بنزیل پنی‌سیلین، سفالوسپورین و ایمی‌پنم القا می‌گردد. سودوموناس آئروژینوزا به طور ذاتی به کربوکسی پنی‌سیلین‌ها، سفتازیدیم و آزترئونام حساس می‌باشد ولی از طریق جهش ژنی و در نتیجه‌ی آن افزایش تولید بتالاکتاماز AmpC می‌تواند به این داروها مقاومت کسب کند (۱۹, ۲۰). سودوموناس آئروژینوزا بتالاکتاماز AmpC را به صورت کروموزومی کد می‌کند و این بتالاکتاماز به کلاس مولکولی C تعلق دارد. معمولا، این آنزیم در مقادیر اندک تولید می‌شود و منجر به مقاومت به آمینوپنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها می‌گردد (۲۱).

در حضور بتالاکتام‌ها (بخصوص ایمی پنم) تولید سفالوسپورینار کروموزومی در سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افزایش یابد. فعالیت سفالوسپورینار AmpC توسط مهارکننده‌های بتالاکتاماز از جمله کلاوولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام مهار می‌گردد (۲۲). بتالاکتاماز AmpC توسط ژن ampC کد می‌شود و چندین ژن در بیان ampC نقش دارند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به ampR، ampG و ampD اشاره کرد. ampR تنظیم کننده‌ی رونویسی را کد می‌کند که برای تولید بتالاکتاماز ضروری می‌باشد. ژن ampG پروتئین تراغشایی را کد می‌کند که به عنوان پرمئاز برای ۶،۱-آنهیدروموراپپتید که مولکول سیگنالینگ دخیل در بیان ampC می‌باشند عمل می‌کند. ژن ampD نیز آمیداز ان-استیل-آنهیدروموراميل-ال-آلانین را کد می‌کند که ۶،۱-آنهیدروموراپپتید را هیدرولیز کرده و به عنوان سرکوب گر بیان ampC عمل می‌کند. ژن ampF پروتئین غشایی سیتوپلاسمی را کد می‌کند که به عنوان مولکول ترانس دیوسر حسی عمل می‌کند (۲۳). بتالاکتام آویباکتام فعالیت بتالاکتاماز AmpC را می‌تواند مهار کند (۲۴). ژو و همکارانش در سال ۲۰۱۲ ، ۲۸ سویه‌ی سودوموناس آئروژینوزا دارای آنزیم AmpC را از بین

۱۰۸ سویه شناسایی کردند و در این سویه‌ها، مقاومت چند دارویی مشاهده گردید. آن‌ها همچنین برای اولین بار، آنزیم AmpC کد شده برروی پلاسمید CMY-7 را در سودوموناس آئروژینوزا گزارش دادند (۲۵).

در مطالعه ای که توسط اومادوی و همکارانش نیز صورت گرفت، طبق تست‌های فنوتیپی، تولید قابل توجه متالوبتالاکتامازها، بتالاکتامازهای وسیع الطیف و AmpC در بین سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به سفتازیدیم مشاهده گردید و در واقع انواع این بتالاکتامازها در سویه ها وجود داشتند که نشان دهنده‌ی اهمیت طراحی روش‌هایی برای شناسایی و کنترل مقاومت دارویی می‌باشد (۲۶).

۲،۱،۱. بتالاکتامازهای هیدرولیز کننده‌ی کاربنیسیلین کلاس A

چهار آنزیم بتالاکتاماز هیدرولیز کننده‌ی کاربنی سیلین که تاکنون در سودوموناس آئروژینوزا شناسایی شده‌اند شامل PSE-1 (CARB-2)، PSE-4 (CARB-1)، CARB-3 و CARB-4 می‌باشند. این آنزیم‌ها متعلق به گروه بتالاکتامازهای کلاس A بوده و سوبسترای آن‌ها کربوکسی پنی‌سیلین‌ها، یورئیدوپنی‌سیلین‌ها و سفسولودین می‌باشند (۲۷). فعالیت این بتالاکتامازها توسط کلاوولانیک اسید، تازوباکتام و سولباکتام مهار می‌شوند (۲۸). با این حال، سویه‌های تولید کننده‌ی این آنزیم‌ها نسبت به سفپیم، سفپیروم و آزترئونام حساسیت متغیر و نسبت به سفتازیدیم و کارباپنم‌ها حساسیت کامل از خود نشان می‌دهند (۲۹). استراتوا و همکارانش نیز عنوان کردند که PSE ها می توانند منجر به مقاومت علیه افالوسپورین ها شوند. این آنزیم ها با این که با کلاوولانیک اسید مهار می شوند ولی احتمالا فعالیت هیدرولیتیکی بیشتری دارند (۳۰).

۲،۱. مقاومت به آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها مهار کننده‌ی سنتز پروتئین می‌باشند و با اتصال به زیر واحد 30s ریبوزومی در شروع سنتز پروتئین تداخل ایجاد می‌کنند. در سودوموناس، مقاومت به آمینوگلیکوزیدها بواسطه‌ی آنزیم‌های تغییر دهنده‌ی آمینوگلیکوزید[1] (AMEs)، نفوذپذیری کم غشای خارجی، ایفلاکس فعال و به ندرت تغییر هدف رخ می‌دهد (۳۱).

۱،۲،۱. آنزیم‌های تغییر دهنده‌ی آمینوگلیکوزیدها

آنزیم‌های تغییر دهنده آمینوگلیکوزیدها، این آنتی بیوتیک‌ها را با اتصال به رادیکال فسفات، آدنیل یا استیل مولکول آنتی بیوتیک غیر فعال می‌کنند و بدین ترتیب آنتی بیوتیک‌ها تمایل کمتری به اتصال به سلول باکتریایی و زیرواحد 30s ریبوزومی خواهند داشت. سه کلاس از این آنزیم‌ها شناسایی شده‌اند که از بین آن‌ها می‌توان به آمینوگلیکوزید فسفریل ترانسفراز، آمینوگلیکوزید آدنیلیل ترنسفرازها (یا نوکلئوتیدیل ترنسفرازها) و آمینوگلیکوزید استیل ترنسفراز اشاره کرد. آمینوگلیکوزید فسفریل ترانسفراز گروه فسفوریل را به ’3-هیدروکسیل آمینوگلیکوزیدهایی همچون کانامایسین، نئومایسین و استرپتومایسین منتقل کرده و این آنتی بیوتیک‌ها را غیر فعال می‌کند. آمینوگلیکوزید استیل ترنسفرازها گروه استیل را به گروه آمین در موقعیت ’3 و ’6 آمینوگلیکوزیدها منتقل کرده و منجر به غیر فعال کردن جنتامایسین، توبرامایسین، کانامایسین و آمیکاسین می‌شوند. مقاومت به جنتامایسین، آمیکاسین و توبراماسین نیز بواسطه‌ی آمینوگلیکوزید آدنیلیل ترنسفراز مهار می‌شوند و این آنزیم ها گروه آدنیلیل را به گروه آمین و یا هیدروکسیل این آمینوگلیکوزید ها منتقل می‌کنند (۳۲, ۳۳).

۲،۲،۱. نفوذپذیری اندک غشای خارجی

غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی مثل سودوموناس آئروژینوزا به عنوان سد انتخابی برای مهار نفوذ آنتی بیوتیک‌ها عمل می‌کند و شامل غشای فسفو لیپیدی غیر متقارن دولایه ای و لیپوپلی‌ساکارید بوده که پورین‌ها در آن ادغام شده و کانال های پروتئینی بشکه ی بتا را ایجاد می‌کنند. به طور کلی، خانواده‌ی پورین‌ها به چهار کلاس اصلی تقسیم می‌شوند. ۱) پورین‌های غیر اختصاصی که منجر به انتشار کند اکثر مولکول‌های کوچک هیدروفیل می‌شوند (شامل OprF در سودوموناس آئروژینوزا) ؛ ۲) پورین‌های اختصاصی، که برای اتصال به مولکول‌های خاص جایگاه‌های ویژه ای دارند (شامل OprB، OprD، OprE، OprO و OprP در سودوموناس آئروژینوزا) ؛ ۳) پورین‌های دروازه دار که پروتئین‌های غشای خارجی می‌باشند ک توسط یون‌ها کنترل شده و مسئول دریافت کمپلکس‌های یونی می‌باشند (شامل OprC و OprH در سودوموناس آئروژینوزا) و ۴) پورین‌های ایفلاکس که اجزای مهم پمپ های ایفلاکس می‌باشند (شامل OprM، OprN و OprJ در سودوموناس آئروژینوزا) (۳۴, ۳۵).

نفوذپذیری غشای خارجی سودوموناس آئروژینوزا بسیار محدود بوده و ۱۲ الی ۱۰۰ برابر کمتر از اشریشیا کلی می‌باشد (۳۶). OprF، همولوگ پروتئین A غشای خارجی اشرشیا کلی (OmpA) و پورین غالب سودوموناس آئروژینوزا بوده و مسئول دریافت غیر اختصاصی یون‌ها و قندهایی مثل تری ساکاریدها و تتراساکاریدها می‌باشد که نسبت به آنتی بیوتیک‌ها نفوذپذیری اندکی دارد. OprF می‌تواند به دو کانفورمر بسته و باز فولد شود. کانفورمر بسته،

[1] Aminoglycoside-modifying enzymes

ساختار غالب کانال‌های OprF بوده و مسئول نفوذناپذیری غشای سودوموناس آئروژینوزا نسبت به آنتی بیوتیک‌ها می‌باشند. علاوه بر این، فقدان OprF در سودوموناس آئروژینوزا با افزایش c-diGMP منجر به افزایش تشکیل بیوفیلم می‌شود (۳۷). از بین پورین‌ها، OprD در سودوموناس آئروژینوزا مسئول دریافت آنتی بیوتیک می‌باشد. این پورین دارای جایگاه اتصال کارباپنم ها بوده و فقدان OprD منجر به افزایش مقاومت به این کلاس از آنتی بیوتیک‌ها می‌گردد (۳۸). OprH نیز کوچک‌ترین پورین سودوموناس آئروژینوزا بوده که افزایش بیان آن به دنبال کمبود یون منیزیم منجر به تغییر لیپوپلی‌ساکارید و در نتیجه افزایش مقاومت به جنتامایسین می‌گردد (۸).

۳،۲،۱. پمپ ایفلاکس

پمپ‌های ایفلاکس باکتریایی نقش مهمی در بیرون ریختن ترکیبات سمی از سلول داشته و معمولا به پنج خانواده طبقه بندی می‌شوند: ۱) خانواده‌ی مقاومت-ندولاسیون-تقسیم[۲] (RND)، ۲) ابرخانواده‌ی تسهیل کننده‌ی اصلی[۳] (MFS)، ۳) ابر خانواده‌ی کاست متصل شونده به ATP[۴] (ABC)، ۴) خانواده ی کوچک مقاومت به چندین دارو[۵] (SMR) و ۵) خانواده بیرون راننده‌ی ترکیبات توکسیک و چندین دارو[۶] (MATE) (۳۹). خانواده ی RND نقش مهمی را در مقاومت دارویی سودوموناس آئروژینوزا ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها از انتقال دهنده‌ی غشای سیتوپلاسمی، پروتئین‌های اتصالی پری‌پلاسمی و پروتئین‌های کانال پورین غشایی تشکیل شده‌اند. اجزای سیتوپلاسمی و پری‌پلاسمی پمپ‌های RND سودوموناس آئروژینوزا ایفلاکس چندین دارو[۷] (Mex) نام دارند. سودوموناس آئروژینوزا دوازده پمپ ایفلاکس از این خانواده را بیان می‌کند که چهار تای آن‌ها (MexAB-OprM، MexCD-OprJ، MexEF-OprN و MexXY-OprM) در مقاومت آنتی بیوتیکی نقش دارند. MexAB-OprM در ایفلاکس بتالاکتام ها و کینولون ها نقش دارند. MexCD-OprJ توانایی پمپ کردن بتا لاکتام‌ها به بیرون را دارد. MexEF-OprN توانایی بیرون راندن کینولون ها را داشته و MexXY-OprM آمینوگلیکوزیدها را به بیرون می‌راند (۴۰, ۴۱).

استفاده از مهارکننده‌های پمپ ایفلاکس به عنوان یکی از استراتژی درمانی عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا در نظر گرفته می‌شود. یکی از این مهار کننده‌ها فنیل آلانین آرژنیل بتا-نفتیل آمید می‌باشد. این مهار کننده منجر به کاهش ویرلانس و کوروم سنسینگ و افزایش حساسیت آنتی بیوتیکی سودوموناس آئروژینوزا می‌گردد (۴۲).

مطالعه‌ی مندزبرگ و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان داد که غیر فعال شدن سیستم ترمیمی اکسیداتیو DNA منجر به افزایش جهش در سودوموناس آئروژینوزا شده و تولید بتالاکتاماز ها و بیان پمپ ایفلاکس mexCD-OprJ افزایش می‌یابد (۴۳). در سال ۲۰۱۴، فنگ و همکارانش ۶۱ سویه‌ی بالینی سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به ایمی پنم را مورد بررسی قرار دادند طبق مطالعه‌ی آن‌ها، ۵۰ ایزوله دچار جهش شده بودند و OprD آن‌ها توسط جهش تغییر قالب و یا کدون پایان نابالغ دچار مشکل شده بود (۴۴).

باکتری‌ها به منظور جلوگیری از تجمع ترکیبات سمی داخل سلول از سیستم‌های ایفلاکس وابسته به انرژی استفاده می‌کنند تا مولکول های سمی را به بیرون از سلول بریزند. به همین دلیل، سویه‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا که بیان پمپ های ایفلاکس در آن ها افزایش یافته حساسیت کمتری به آنتی بیوتیک‌ها دارند.

به عنوان مثال، ایزوله‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا که بیان MexAB-OprM در آن‌ها به دنبال جهش ژن های تنظیم کننده‌ی رونویسی افزایش یافته بود نسبت به بتا لاکتام ها و فلوروکینولون‌ها افزایش مقاومت نشان دادند. همچنین، افزایش بیان MexXY-OprM بواسطه‌ی جهش ژن mexZ منجر به افزایش مقاومت سودوموناس آئروژینوزا به آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام ها و فلوروکینولون‌ها گردید (۴۵).

باید در نظر داشت که جهش در جایگاه هدف آنتی بیوتیک در سودوموناس آئروژینوزا نیز می‌تواند منجر به مقاومت آنتی بیوتیکی شود. به عنوان مثال، تغییر پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین در سودوموناس آئروژینوزا منجر به افزایش مقاومت به بتالاکتام می‌گردد (۴۶). همچنین، جهش و به دنبال آن افزایش بیان آنزیم‌های غیر فعال کننده‌ی آنتی بیوتیک در سودوموناس آئروژینوزا یکی دیگر از مکانیسم‌هایی است که باکتری از آن استفاده می‌کند. طبق مطالعات، در بعضی سویه‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا به دلیل جهش در ژن ampC بیان بتالاکتاماز و مقاومت به سفالوسپورین‌ها افزایش یافت. همچنین، جهش در ژن ampD منجر به افزایش تولید بتالاکتاماز در سودوموناس آئروژینوزا گردید. سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا که در ریبوزوم خود دچار جهش شده‌اند نیز می‌توانند نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم شوند. تاکنون، مطالعات مختلفی، کسب ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌ها در سودوموناس آئروژینوزا را گزارش کرده‌اند. به طور مثال، شش نوع متالوبتالاکتاماز در سودوموناس آئروژینوزا شامل ایمی‌پنماز، متالوبتالاکتاماز کد شده توسط اینتگرون وروونا، متالوبتالاکتاماز سائو پائولو، ایمی پنماز آلمان، متالوبتالاکتاماز

[۲] Resistance-nodulation-division
[۳] Main facilitating superfamily
[۴] ATP-binding cassette superfamily
[۵] Small-multi-drug resistant family
[۶] multidrug and toxin extrusion family
[۷] Multidrug efflux

دهلی نو، و ایمی پنماز فلورانس شناسایی شده‌اند. ژن‌های کد کننده‌ی این متالوبتالاکتامازها توسط اینتگرون‌ها و پلاسمیدها حمل می‌شوند (۴۷, ۴۸). علاوه بر این، چندین ژن مقاومت آنتی بیوتیکی

انتهای ’5 و ’3 کاست ژنی VIM-2 بتالاکتاماز هیدرولیز کننده‌ی کارباپنم قرار داشتند (۴۹).

۴,۲,۱. تغییر در هدف

باکتری‌ها معمولا به دلیل تمایل پایین دارو به ریبوزوم باکتریایی به آمینوگلیکوزیدها مقاوم می‌باشند. این امر بواسطه ی تغییر 16sRNA با متیلاسیون رخ می‌دهد. متیلازهای 16s rRNA مختلفی در سودوموناس آئروژینوزا شناسایی شده‌اند که از بین آن‌ها می‌توان RmtA را نام برد که اولین بار در سویه‌ی بالینی سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به آمینوگلیکوزید شناسایی شد و به آمینوگلیکویدهایی شامل آمیکاسین، توبرامایسین، ایزپامیسین، کانامایسین، آربکاسین و جنتامایسین مقاوم بود. دیگر متیلاز های 16s rRNA شامل RmtB، ArmA و RmtD می‌باشند (۵۰, ۵۱).

۳,۱. مقاومت به فلوروکینولون‌ها

مقاومت به فلوروکینولون‌ها از طریق جهش در ژن کروموزومی باکتریایی کد کننده ی DNA گیراز یا توپوایزومراز ۱ V یا انتقال فعال دارو به بیرون از سلول رخ می‌دهد. جهش در توپوایزومراز ۱ V می‌تواند از طریق ژن gyrA/gyrB رخ دهد که منجر به تغییر توالی زیرواحد A و B آمینواسید و ایجاد توپوایزومراز II با تمایل اتصالی کم به مولکول های کینولون می‌گردد (۵۲). تغییر در هدف ثانویه (توپوایزومراز IV) به دنبال جهش نقطه‌ای در ژن‌های parC و parE که به ترتیب کد کننده‌ی زیرواحدهای ParC و ParE آنزیم می‌باشند رخ می‌دهد. یکی دیگر از مکانیسم‌های مقاومت به فلوروکینولون در سودوموناس آئروژینوزا افزایش بیان پمپ‌های ایفلاکس می‌باشد. جهش در ژن‌های nalB، nfxB و nfxC منجر به افزایش بیان پمپ‌های ایفلاکس MexA-MexB-OprM، MexC-MexD-OprJ و MexE-MexF-OprN می‌شود (۵۳).

۴,۱. مقاومت به پلی میکسین‌ها

پلی میکسین‌ها گروهی از آنتی بیوتیک‌های پلی پپتیدی می‌باشند که به لیپوپلی‌ساکارید غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی متصل شده و منجر به افزایش نفوذپذیری غشای سلولی و جذب آنتی بیوتیک توسط باکتری می‌گردند (۵۴). پلی میکسین B و پلی میکسین E که به عنوان کلیستین نیز شناخته می‌شوند دو پلی میکسین هستند که با القای مسیر مرگ سلولی بواسطه ی رادیکال هیدروکسیل منجر به مرگ باکتری می‌شوند. OprH نیز می‌تواند بر روی یک اینتگرون حمل شوند. به طور مثال، پویرل و همکارانش در سال ۲۰۰۱ دو ژن مقاومت به آمینوگلیکوزید شامل aacA29a و aacA29b را شناسایی کردند که به ترتیب در منجر به مقاومت به پلی میکسین می‌شود. همچنین، با اضافه شدن ۴-آمینو-ال-آرابینوز به گروه‌های فسفات لیپید A در فسفولیپید، مقاومت به پلی میکسین در سودوموناس آئروژینوزا مشاهده گردیده است (۵۵). در مطالعه ی دیگری نیز نشان داده شد که جهش در سیستم تنظیم دو جزئی PhoPQ و PmrAB منجر به تغییر اضافه شدن آمینوارابینوز به لیپید A گردید و منجر به افزایش مقاومت به پلی میکسین در سودوموناس آئروژینوزا گردید (۵۶).

۵,۱. دیگر مکانیسم‌های دخیل در مقاومت آنتی بیوتیکی

یکی از مکانیسم‌هایی که باکتری‌ها در برابر دارو از آن استفاده می‌کنند، تغییر در بیان ژن یا پروتئین در پاسخ به محرک محیطی است و در صورت برطرف شدن محرک، این تغییرات برگشت پذیر می‌باشند. در باکتری سودوموناس آئروژینوزا از جمله‌ی این مکانیسم‌ها می‌توان به تشکیل بیوفیلم و ایجاد سلول‌های پرسیستر اشاره کرد که در نهایت منجر به عفونت پایدار و پیش آگهی ضعیف عفونت های مربوط به این باکتری به خصوص در افراد دچار سیستیک فیبروزیس می‌شوند (۵۷).

بیوفیلم تجمعی از میکروارگانیسم ها بوده که بر روی سطوح غیر زنده و یا زنده تجمع یافته و به هم می‌چسبند و ماتریکسی از مواد پلی مری خارج سلولی شامل اگزوپلی ساکاریدها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، و DNA خارج سلولی آن‌ها را احاطه می‌کند. سلول‌هایی که درون بیوفیلم رشد می‌کنند نسبت به مواد ضد میکروبی و سیستم ایمنی بدن مقاومت بیشتری دارند. طبق مطالعات، باکتری‌هایی که مقاومت ذاتی یا اکتسابی اندکی نسبت به آنتی بیوتیک دارند، در صورتی که به شکل بیوفیلم باشند مقاومت بیشتری به این مواد نشان می‌دهند. نکته‌ی جالب توجه این است که در صورتی که باکتری‌ها از حالت بیوفیلم خارج شوند، سریعا به آنتی بیوتیک حساس می‌شوند. به طور کلی، مکانیسم مقاومت به واسطه ی بیوفیلم از طریق ممانعت از نفوذ آنتی بیوتیک به ساختار بیوفیلم و رشد کند سلول‌های بیوفیلم و تمایز به سلول‌های پرسیستر می‌باشد (۵۸, ۵۹).

باکتری سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند در شش بیماران دچار سیستیک فیبروزیس منجر به عفونت مزمن شود و با تولید DNA، پروتئین و اگزوپلی ساکارید بر روی سطوح سلول‌های اپی تلیالی شش ها تشکیل بیوفیلم دهد. تشکیل بیوفیلم توسط سودوموناس آئروژینوزا توسط فاکتورهای زیادی تنظیم می‌شود و بیشتر وابسته به سیستم کوروم سنسینگ، سیستم تنظیمی دو جزئی GacS/GacA و RetS/LadS، اگزوپلی ساکاریدها و c-di-

GMP می‌باشد. سودوموناس آئروژینوزا دارای سه سیستم اصلی کوروم سنسینگ LasI-LasR، RhlI-RhlR و PQS-MvfR می‌باشد که همگی در تشکیل بیوفیلم‌های بالغ و تمایز یافته نقش دارند و نشان داده شده که نقص در عملکرد هرکدام از این سیستم‌ها منجر به کاهش توانایی باکتری در تشکیل بیوفیلم می‌گردد. اگزوپلی ساکاریدهایی که توسط سودوموناس آئروژینوزا تولید می‌شوند شامل آلژینات، Pe1 و Ps1 می‌باشند که هر کدام توانایی تثبیت ساختار بیوفیلم را دارند. موتانت های سودوموناس آئروژینوزا که فاقد توانایی بیوسنتز هر کدام از این اگزوپلی ساکاریدها می‌باشند توانایی تشکیل بیوفیلم را از دست می‌دهند. DNA خارج سلولی نیز از سلول‌های لیز شده آزاد می‌شود و اتصال سلول به سلول و تجمع بر روی سطوح را تسهیل می‌کند (۶۰). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۶ توسط ویلتون و همکارانش صورت گرفت نشان داده شد که DNA خارج سلولی در سودوموناس آئروژینوزا توانایی اسیدی کردن محیط و القای بیان ژن‌هایی که توسط سیستم تنظیم دو جزئی PhoPQ و PmrAB تنظیم می‌شوند را داشته و بدین ترتیب منجر به افزایش مقاومت به آمینوگلیکوزیدها می‌گردد. در نهایت، نشان داده شده است که c-di-GMP توانایی تنظیم فرایندهای دخیل در اتصال سلول به سلول و تولید اگزوپلی ساکارید را دارد و در ساختارهای بیوفیلم، سطوح بالایی از این مولکول داخل سلولی کوچک دیده می‌شود (۶۱).

طی تشکیل بیوفیلم، باکتری سودوموناس آئروژینوزا دچار تغییرات فیزیولوژیکی و فنوتیپی مختلفی می‌شود. به عنوان مثال، سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا در عفونت مزمن در بیماران سیستیک فیبروزیس حالت موکوئیدی به خود می‌گیرد که نشان دهنده‌ی افزایش تولید آلژینات است. از آن جایی که تاژک در حرکت سوارمینگ و توئیچینگ باکتری نقش مهمی دارد، وجود آن در باکتری سودوموناس آئروژینوزا برای شروع تشکیل بیوفیلم بسیار حیاتی می‌باشد. با این حال، بعد از اتصال به سطح، باکتری بیان تاژک را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد که این کاهش بیان ممکن است برگشت پذیر نباشد و به دلیل جهش‌های ژنتیکی باکتری به طور کلی تاژک خود را از دست بدهد و به این ترتیب، سیستم ایمنی را به میزان کمتری تحریک کند و از فاگوسیتوز فرار کند (۶۲).

یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که باکتری سودوموناس آئروژینوزا به منظور مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها اتخاذ می‌کند تشکیل سلول‌های پرسیستر است. این سلول‌ها در واقع واریانت های فنوتیپی هستند که به صورت ژنتیکی نسبت به آنتی بیوتیک‌ها مقاوم نیستند ولی توانایی تحمل غلظت های بالای آنتی بیوتیک را دارند. این حالت فنوتیپی به دنبال پاسخ های هتروژن به محیط در یک جمعیت باکتریایی که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند رخ می‌دهد. تشکیل ساختارهای بیوفیلم و سلول‌های پرسیستر بسیار به هم مرتبط می‌باشند. سلول‌های پرسیستر حدود ۱٪ از سلول‌های بیوفیلم را شامل می‌شود و دارای رشد بسیار کند بوده و از نظر متابولیکی غیر فعال می‌باشند. در واقع این واریانت می‌تواند سنتز هدف های آنتی بیوتیک را خاموش کند. این سلول‌ها در حضور آنتی بیوتیک رشد نمی‌کنند و به دنبال حذف آنتی بیوتیک، رشد خود را از سر می‌گیرند. به همین دلیل، به نظر می‌رسد که این سلول‌ها مسئول عود عفونت باشند. وجود این واریانت‌ها به سیستم‌های توکسین-آنتی توکسین نسبت داده شده‌اند (۶۵-۶۳). تاکنون، شش تیپ از این سیستم‌ها شناسایی گردیده که از بین آن‌ها تیپ دو بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. تیپ دو سیستم توکسین-آنتی توکسین از دو جزء توکسین پایدار پروتئینی و آنتی توکسین ناپایدار پروتئینی تشکیل شده است. سطوح توکسین و میزان تجزیه ی آنتی توکسین با تشکیل سلول پرسیستر در ارتباط می‌باشد (۶۶). اولین سیستم توکسین-آنتی توکسینی که در ارتباط با تشکیل سلول‌های پرسیستر شناسایی شد سیستم MqsR/MqsA در باکتری اشریشیا کلی بود. در این سیستم، حذف لوکوس mqsRA منجر به کاهش تشکیل سلول‌های پرسیستر گردید و افزایش بیان جزء توکسین (MqsR) منجر به افزایش تشکیل سلول‌های پرسیستر گردید (۶۷). ماهیت دقیق سیستم‌های توکسین-آنتی توکسین دخیل در تشکیل سلول‌های پرسیستر در باکتری سودوموناس آئروژینوزا تاکنون به طور کامل مشخص نشده است.

۲. گزینه‌های دارویی برای سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چندین دارو

گزینه‌های درمانی به طور کامل وابسته به ماهیت مقاومت آنتی بیوتیکی و ژن‌های دخیل در مقاومت دارویی سودوموناس آئروژینوزا می‌باشند. همان‌گونه که عنوان شد، آنتی بیوتیک‌های قدیمی همچون بتا لاکتام ها و آنتی بیوتیک‌های با طیف کم، تاثیر کمی بر روی عفونت ناشی از سودوموناس آئروژینوزا دارند. بر خلاف مقاومت ذاتی سودوموناس آئروژینوزا به بسیاری از مواد ضد میکروبی، بعضی آنتی بیوتیک‌ها علیه این میکروارگانیسم فعال بوده و به کلاس بتالاکتام‌ها، کینولون‌ها، و آمینوگلیکوزیدها تعلق دارند (۶۸).

کلیستین و پلی میکسین B ممکن است برای درمان سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به چندین دارو موثر باشند. سودوموناس آئروژینوزا به لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدهای موجود در غشای خارج سلولی باکتری‌های گرم منفی متصل می‌شود و به صورت رقابتی، کاتیون‌های دو ظرفیتی را از گروه‌های فسفات لیپید غشایی جدا کرده و منجر به تخریب غشای خارج سلولی، نشت محتوای داخل سلولی، و مرگ سلولی می‌شود (۷۱-۶۹). پول و همکارانش عنوان کردند که اسپکتینومایسین که ریبوزوم را هدف قرار می‌دهد به طور

قابل توجهی ژن های mexXY سیستم ایفلاکس MexXY-OprM در سودوموناس آئروژینوزا را القا کرد و منجر به افزایش حساسیت به داروهای ضدمیکروبی پلی کاتیونی پلی میکسین B و پلی میکسین E گردید (۷۲).

درمان عفونت های ناشی از ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو ممکن است منجر به ظهور سویه‌های مقاوم به کلیستین در بعضی کشورها گردد (۷۳). گلی همکارانش در سال ۲۰۱۶، ظهور ایزوله های مقاوم به کلیستین (۲٪) را از بین صد ایزوله ی بالینی در بیمارستان‌ای تبریز گزارش نمودند (۷۴).

فسفامایسین، گزینه‌ی دیگری برای درمان سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به چندین دارو می‌باشد. این دارو می‌تواند آنزیم پیروویل ترنسفراز را که برای سنتز پپتیدوگلیکان دیواره‌ی سلولی لازم است غیر فعال کند. در یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک نشان داده شد که فسفومایسین علیه بیش از ۹۰٪ از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به چندین دارو موثر است (۷۵). فسفومایسین، به همراه آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها، پنی‌سیلین‌ها، سفتازیدیم، جنتامایسین، ایمی پنم و لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین برای درمان موثرتر سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۷۶).

۳. استراتژی‌های جدید درمانی عفونت‌های سودوموناس آئروژینوزا

استفاده‌ی بی رویه و یا اشتباه آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند منجر به عوارض جانبی عدیده و افزایش سویه‌های باکتریایی مقاوم به دارو گردد. علاوه بر این، تولید آنتی بیوتیک‌های جدید بسیار محدود و زمان بر است. به همین دلیل، در دهه‌ی اخیر استفاده از استراتژی‌های درمانی برای درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا از محبوبیت بسزایی برخوردار شده است. این استراتژی‌ها یا به صورت تکی و یا به صورت ترکیبی با آنتی بیوتیک‌ها به کار می‌روند.

یکی از این استراتژی‌ها، مهار کوروم سنسینگ باکتریایی می‌باشد. همانگونه که پیشتر عنوان شد، Las و Rh1 دو سیستم اصلی کوروم سنسینگ در سودوموناس آئروژینوزا می‌باشند. این دو سیستم به ترتیب مسئول سنتز مولکول های سیگنال ان-اسیل هوموسرین لاکتون (AHL) شامل ان-(۳-اکسودودکانوئیل)-ال-هوموسرین لاکتون (3O-C12-HSL) و ان-بوتانوئیل-ال-هوموسرین لاکتون (C4-HSL) می‌باشند. این دو مولکول به فاکتورهای رونویسی خود یعنی LasR و Rh1R می‌چسبند و تشکیل بیوفیلم و بیان بسیاری از فاکتورهای ویرولانس شامل الاستاز، پروتئاز و رامنولیپید را القا می‌کنند (۷۷). همچنین، سیستم کوروم سنسینگ PQS-MvfR در سودوموناس آئروژینوزا بعنوان سومین سیستم کوروم سنسینگ، تولید سیگنال ۲-هپتیل-۳-هیدروکسی-۴-کینولون را کنترل می‌کند (۷۸). به نظر می‌رسد که مهار این سیستم‌ها می‌تواند منجر به کاهش تشکیل بیوفیلم و بیان فاکتورهای ویرولانس توسط این باکتری شوند. مهار کننده های این سیستم ها می‌توانند طبیعی و یا سنتتیک باشند. یکی از این مهار کننده ها کاروتنوئید زیزانتین می‌باشد که به طور طبیعی در گیاهان و جلبک‌ها یافت می‌شود و با اتصال به گیرنده‌های LasR و RhlRتشکیل بیوفیلم را کاهش می‌دهد و بیان ژن‌های ویرولانس lasB و rhlA را بلوکه می‌کند (۷۹). فلاونوئیدها نیز خانواده‌ای از متابولیت‌های طبیعی گیاهان هستند که به عنوان آنتاگونیسن LasR و RhlR عمل کرده و به طور قابل توجهی قابلیت اتصال آن‌ها به پروموترهای ژن‌های تنظیم شونده توسط کوروم سنسینگ را کاهش می‌دهند (۸۰) یکی از مهار کننده های سنتتیک این سیستم‌ها، ان-دکانوئیل سیکلوپنتیل آمید است که با اتصال به گیرنده‌های مولکول‌های سیگنالینگ 3O-C12-HSL و C4-HSL منجر به کاهش تشکیل بیوفیلم و بیان فاکتورهای ویرولانس سودوموناس آئروژینوزا گردید (۸۱). همچنین، ترکیب M64 که ترکیبی بنزامید-بنزیمیدازولی می‌باشد برای مهار شیمیایی MvfR و کاهش تشکیل بیوفیلم توسط سودوموناس آئروژینوزا استفاده شده است (۸۲).

یکی دیگر از استراتژی‌های درمانی مهار لکتین در باکتری سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد. لکتین‌ها پروتئین‌های خارج سلولی باکتریایی می‌باشند که گلیکوکونژوگه های میزبان را شناسایی کرده و به باکتری اجازه‌ی اتصال به بافت میزبان را می‌دهند. اتصال سودوموناس آئروژینوزا به سلول اپی تلیال شش توسط دو لکتین اختصاصی LecA و LecB رخ می‌دهد که به ترتیب به گیرنده‌های گالاکتوز و فوکوز سطحی متصل می‌شوند (۸۳). همچنین، لکتین با واکنش با گلیکوکونژوگه‌های سلول میزبان در تشکیل بیوفیلم نقش دارد. در نتیجه، مهار اتصال لکتین می‌تواند در درمان عفونت های سودوموناس موثر باشد. از جمله‌ی این مهار کننده‌ها می‌توان به گلیکوکلاسترها، گلیکوپلیمرها و گلیکودندریمرها اشاره کرد. از جمله‌ی این دندریمرها می توان بتا-فنیل گالاکتوزیل و FD2 را نام برد که به ترتیب به LecA و LecB متصل شده و منجر به مهار تشکیل بیوفیلم می‌شوند (۸۴). با این حال، مطالعات بیشتری در in vivo برای تایید مهارکننده ی لکتین و تاثیر آن‌ها در جلوگیری از عفونت سودوموناس آئروژینوزا باید صورت گیرند.

سومین استراتژی درمانی، شلاته کردن آهن می‌باشد. آهن برای رشد باکتری ضروری بوده و در چندین فرایند سلولی از جمله تولید

ترکیب کلیستین با مواد ضد سودوموناس همچون ایمی پنم، پیپراسیلین، آزترئونام، سفتازیدیم، آزلوسیلین، ریفامپین یا سیپروفلوساسین نسبت به استفاده ازکلیستین به تنهایی از تاثیر بیشتری برخوردار است. با این حال افزایش تزریق کلیستین برای

انرژی، تکثیر DNA و انتقال الکترون نقش دارد. مطالعات نشان دهنده‌ی افزایش محتوای آهن در خلط بیماران دچار سیستیک فیبروزیس بودند که نشان دهنده‌ی این است که افزایش آهن منجر به افزایش عفونت مزمن در شش‌های افراد دچار سیستیک فیبروزیس می‌شود. به نظر می‌رسد که سودوموناس آئروژینوزا از

آئروژینوزا و تشکیل بیوفیلم توسط این باکتری را دچار اختلال کرده و این شلاتور در شرایط بی هوازی موثرتر است (۸۶). همچنین، شلاتورهای آهن می‌توانند به همراه آنتی بیوتیک‌های دیگر مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان مثال، ترکیب توبرامایسین با شلاتورهای آهن دفروکسامین و دفراسیروکس می‌تواند به طور قابل توجهی بیوفیلم سودوموناس آئروژینوزا را در سلول‌های اپی تلیال افراد دچار سیستیک فیبروزیس در in vitro کاهش دهد و منجر به کشتن این باکتری گردد (۸۷). با این حال کارآزمایی‌های بالینی بیشتری برای تایید موثر بودن این شلاتورها لازم است.

چهارمین استراتژی درمانی باکتریوفاژها هستند. باکتریوفاژها ویروس‌هایی هستند که باکتری‌ها را با لیز سلولی از بین می‌برند. فاژدرمانی در اروپای شرقی به میزان قابل توجهی مورد استفاده قرار گرفته ولی در غرب مقبولیت بسزایی ندارد. فاژدرمانی از مزیت های قابل توجهی برخوردار است که از بین آن‌ها می توان به تکثیر در محل عفونت، اختصاصیت بالا بدون تاثیر بر روی فلور نرمال، عوارض جانبی کمتر نسبت به دیگر درمان‌ها و فعالیت باکتریوسیدال علیه باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک اشاره کرد (۸۸, ۸۹).

استفاده از فاژها برای درمان عفونت‌های سودوموناس به عنوان جایگزینی برای آنتی بیوتیک‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. تاکنون، ۱۳۷ فاژ مختلف با توانایی هدف قرار دادن سودوموناس آئروژینوزا شناسایی شده اند و مطالعات زیادی نشان دهنده ی تاثیر این فاژها بر روی عفونت مزمن با سودوموناس آئروژینوزا بوده اند. یکی از مزیت های فاژدرمانی در مقایسه با آنتی بیوتیک‌ها، فعالیت آن ها علیه بیوفیلم سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد. یکی دیگر از مزیت های فاژدرمانی این است که فاژها می‌توانند مهندسی ژنتیکی شده و داروهای ضد میکروبی را به باکتری ها تحویل داده و به این ترتیب شدت اثر درمان را افزایش دهند. با این حال، برای تایید موثر بودن فاژدرمانی علیه عفونت سودوموناس آئروژینوزا نیاز به مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری می‌باشد. همچنین، مقاومت باکتری‌ها به فاژها یکی از مشکلات مهمی است که ممکن است منجر به کاهش تاثیر فاژدرمانی گردد (۹۰, ۹۱).

پنجمین استراتژی درمان، نانوذرات می‌باشند. در حال حاضر، نانوذرات، برای درمان بسیاری از بیماری ها شامل سرطان و بیماری‌های عفونی باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانوذرات، ذرات کوچکی با اندازه ی ۱۰۰ نانومتر می‌باشند که نسبت سطح به حجم بالایی داشته و دارای مصارف شیمیایی، بیولوژیکی، و زیست پزشکی می‌باشد (۹۲). نانوذرات مورد استفاده برای فعالیت ضد میکروبی، نفوذ بالایی به غشاهای باکتریایی داشته و می‌توانند تشکیل بیوفیلم را مختل کنند و خود دارای خواص ضد میکروبی بوده و یا به عنوان حامل های مناسب آنتی بیوتیکی در نظر گرفته می‌شوند. نانوذرات لود شده با مواد ضد میکروبی و فلزی به منظور جلوگیری از عفونت های سودوموناس آئروژینوزا به میزان قابل توجهی مورد بررسی قرار گرفته اند. به عنوان مثال، نانوذرات نقره مواد ضد میکروبی موثری می‌باشند که یون های نقره ای را تولید می‌کنند که مسئول مهار سیستم های آنزیمی باکتریایی از جمله سنتز DNA می‌باشند. نانوذرات نقره علیه سویه‌های بالینی سودوموناس آئروژینوزا تاثیر بسزایی دارند و به طور موثری منجر به کشتن این باکتری و مهار رشد آن در in vitro می‌شوند. علاوه بر این، نانوذرات نقره، سمیت سلولی اندکی علیه سلول‌های پستانداران از خود نشان دادند، هر چند که نیاز به مطالعات بیشتری در in vivo می‌باشند (۹۳, ۹۴).

ششمین استراتژی درمانی پپتیدهای ضد میکروبی می‌باشند. پپتیدهای ضد میکروبی توسط ارگانیسم‌های مختلف از باکتری‌ها گرفته تا حیوانات تولید می‌شوند و علیه بسیاری از میکروارگانیسم‌ها فعال می‌باشند. نحوه‌ی عملکرد این پپتیدها هنوز به طور کامل مشخص نشده است. به طور کلی گفته می‌شود که این پپتیدهای ضد میکروبی غشای سیتوپلاسمی را هدف قرار داده و منجر به مرگ سلولی می‌شوند. علاوه بر فعالیت ضد میکروبی، این پپتید ها علیه بیوفیلم ها نیز فعال می‌باشند. این پپتید ها کینتیک سریع کشندگی داشته و مقاومت و سمیت کمی به میزبان می‌دهند. پپتیدهای ضد میکروبی مختلفی از جمله GL13K، LL-37، T9W، NLF20، سکروپین P1، ایندولیسیدین، نیسین و دیفنسین ها به دلیل اثرات باکتریوسیدالی و یا تخریب ساختار بیوفیم اثرات ضد میکروبی بالقوه ای علیه سودوموناس آئروژینوزا دارند (۹۵).

نتیجه گیری

بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها مخزن تعداد زیادی از سویه‌های پاتوژن سودوموناس آئروژینوزا می‌باشند و و این سویه‌ها به دلیل مکانیسم‌های مقاومت ذاتی و اکتسابی به بسیاری از داروها مقاوم می‌باشند. گسترش سویه‌های مقاوم به دارو درمان آن ها را با مشکل رو به رو کرده است و افراد هزینه های زیادی برای عفونت‌های مرتبط با این سویه‌ها متحمل می‌شوند. روش‌های جدید برای تست های حساسیت آنتی بیوتیکی باید برای شناسایی به موقع سویه‌های سیدروفورهای پیووردین و پیوچلین برای گرفتن آهن محیط استفاده می‌کند (۸۵). به همین دلیل، محدود کردن آهن خارج سلولی می‌تواند برای مقابله با عفونت های سودوموناس آئروژینوزا موثر باشد. به عنوان مثال، شلاتور EDTA رشد سودوموناس

سودوموناس آئروژینوزا مقام به دارو باید مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، لازم است مطالعات بیشتری بر روی الگوی‌های مقاومت و مکانیسم‌های مربوطه صورت گیرد. تاکنون، مطالعات نشان داده اند که میکروب‌ها از مکانیسم‌های مختلفی برای کسب مقاومت دارویی استفاده می‌کنند که از بین آن‌ها می‌توان انتقال افقی ژن و تشکیل بیوفیلم را نام برد. همچنین، میکروب‌ها از آنزیم‌ها و کوروم سنسینگ برای تحمل شرایط سخت استفاده می‌کنند. برای از بردن عفونت‌های ناشی از سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به دارو باید تشخیص دقیق صورت گیرد و درمان ترکیبی با توجه به تشخیص تجویز گردد. برای درمان عفونت های مزمن ناشی از

سویه‌های سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به دارو باید تمهیدات ویژه ای در نظر گرفته شود تا محیط پیرامون آلوده نگردد. همچنین، مطالعات بالینی بیشتری برای شناسایی فاکتورهای بوجود آورنده‌ی سویه‌های مقاوم به چندین دارو و همچنین تعیین رژیم ضد میکروبی موثر باید انجام گیرند.

REFERENCE

.۱ Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. Chest. 1999;115(3):34S-41S.
.۲ Alexiou V, Michalopoulos A, Makris G, Peppas G, Samonis G, Falagas M. Multi-drug-resistant gram-negative bacterial infection in surgical patients hospitalized in the ICU: a cohort study. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2012;31(4):557-66.
.۳ Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. Nephrology Dialysis Transplantation. 2004;19(5):1237-44.
.٤ Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, et al. Outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2009;30(1):25-33.
.٥ Quinn JP, editor Pseudomonas aeruginosa infections in the intensive care unit. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2003: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New….
.٦ Römling U, Fiedler B, Boßhammer J, Grothues D, Greipel J, von der Hardt H, et al. Epidemiology of chronic Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. Journal of Infectious Diseases. 1994;170(6):1616-21.
.۷ Li X-Z, Livermore DM, Nikaido H. Role of efflux pump (s) in intrinsic resistance of Pseudomonas aeruginosa: resistance to tetracycline, chloramphenicol, and norfloxacin. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994;38(8):1732-41.
.۸ Young ML, Bains M, Bell A, Hancock R. Role of Pseudomonas aeruginosa outer membrane protein OprH in polymyxin and gentamicin resistance: isolation of an OprH-deficient mutant by gene replacement techniques. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1992;36(11):2566-8.
.۹ Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina. 2011;47(3):19.
.۱۰ D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477(7365):457.
.۱۱ Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance. Trends in microbiology. 2011;19(8):419-26.
.۱۲ Basavraj N, Suryawanshi N. Antimicrobial Resistance in P. aeruginosa-A Review. J Med Educat Res. 2012;2.
.۱۳ Feliziani S, Luján AM, Moyano AJ, Sola C, Bocco JL, Montanaro P, et al. Mucoidy, quorum sensing, mismatch repair and antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis chronic airways infections. PLoS One. 2010;5.(۹)

.۱٤ Willcox MD. Review of resistance of ocular isolates of Pseudomonas aeruginosa and staphylococci from keratitis to ciprofloxacin, gentamicin and cephalosporins. Clinical and Experimental Optometry. 2011;94(2):161-8.
.۱٥ Cabot G, Zamorano L, Moyà B, Juan C, Navas A, Blázquez J, et al. Evolution of Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance and fitness under low and high mutation rates. Antimicrobial agents and chemotherapy.۷۸-۱۷٦۷:(۳)٦۰;۲۰۱٦ .
.۱٦ KONG KF, Schneper L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. Apmis. 2010;118(1):1-36.
.۱۷ Fehlberg LC, Xavier DE, Peraro PP, Marra AR, Edmond MB, Gales AC. Beta-lactam resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa strains causing bloodstream infections: comparative results between Brazilian and American isolates. Microbial Drug Resistance. 2012;18(4):402-7.
.۱۸ Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1992;36(9):2046-8.
.۱۹ Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(5):1633-41.
.۲۰ Juan C, Maciá MD, Gutiérrez O, Vidal C, Pérez JL, Oliver A. Molecular mechanisms of β-lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in Pseudomonas aeruginosa clinical strains. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49(11):4733-8.
.۲۱ Nanoty VV, Agrawal GN, Tankhiwale SS. Evaluation of Antibiotic Resistance and β-lactamase Production in Clinical Isolates from a Tertiary Care Hospital in Central India. Journal of Clinical and Basic Research. 2018;2(1):1-5.
.۲۲ Arora S, Bal M. AmpC beta-lactamase producing bacterial isolates from Kolkata hospital. Indian Journal of Medical Research. 2005;122(3):224.
.۲۳ Hanson ND, Sanders CC. Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among Enterobacteriaceae. Current pharmaceutical design. 1999;5(11):881-94.
.۲٤ Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant gram-negative organisms . Clinical therapeutics. 2016;38(3):431-44.
.۲٥ Zhu B, Zhang P, Huang Z, Yan H-Q, Wu AH, Zhang G-W, et al. Study on drug resistance of Pseudomonas aeruginosa plasmid-mediated AmpC β-lactamase. Molecular medicine reports. 2013;7(2):664-8.
.۲٦ Umadevi S, Joseph NM, Kumari K, Easow JM, Kumar S, Stephen S, et al. Detection of extended spectrum beta lactamases, ampc beta lactamases and metallobetalactamases in clinical isolates of ceftazidime resistant Pseudomonas aeruginosa. Brazilian Journal of Microbiology.۸-۱۲۸٤:(٤)٤۲;۲۰۱۱ .
.۲۷ Bert F, Branger C, Lambert-Zechovsky N. Identification of PSE and OXA β-lactamase genes in Pseudomonas aeruginosa using PCR–restriction fragment length polymorphism. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002;50(1):11-8.
.۲۸ Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Das BK, Kapil A. Comparative in vitro activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against gram negative bacteria. Indian Journal of Medical Research. 2005;122(5):425.
.۲۹ Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010;74(3):417-33.

.۳۰ Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa–a phenomenon of bacterial resistance. Journal of medical microbiology. 2009;58(9):1133-48.
.۳۱ Poole K. Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and Chemotherapy. 2005;49(2):479-87.
.۳۲ Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resistance Updates. 2010;13(6):151-71.
.۳۳ Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resistance Updates. 2001;4(2):106-17.
.۳٤ Hancock R, Siehnel R, Martin N. Outer membrane proteins of Pseudomonas. Molecular microbiology. 1990;4(7):1069-75.
.۳٥ Masuda N, Sakagawa E, Ohya S. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995;39(3):645-9.
.۳٦ Yoshimura F, Nikaido H. Permeability of Pseudomonas aeruginosa outer membrane to hydrophilic solutes. Journal of bacteriology. 1982;152(2):636-42.
.۳۷ Sugawara E, Nestorovich EM, Bezrukov SM, Nikaido H. Pseudomonas aeruginosa porin OprF exists in two different conformations. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(24):16220-9.
.۳۸ Hancock RE, Brinkman FS. Function of Pseudomonas porins in uptake and efflux. Annual Reviews in Microbiology. 2002;56(1):17-38.
.۳۹ Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. Biochimie. 2005;87(12):1137-47.
.٤۰ Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa and related organisms. Journal of molecular microbiology and biotechnology. 2001;3(2):255-64.
.٤۱ Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2000;44(12):3322-7.
.٤۲ Lamers RP, Cavallari JF, Burrows LL. The efflux inhibitor phenylalanine-arginine beta-naphthylamide (PAβN) permeabilizes the outer membrane of gram-negative bacteria. PloS one. 2013;8.(۳)
.٤۳ Mandsberg LF, Ciofu O, Kirkby N, Christiansen LE, Poulsen H, Høiby N. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa strains with increased mutation frequency due to inactivation of the DNA oxidative repair system. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(6):2483-91.
.٤٤ Fang Z-l, Zhang L-y, Huang Y-m, Qing Y, Cao K-y, Tian G-b, et al. OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates from China. Infection, Genetics and Evolution. 2014;21:124-8.
.٤٥ Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Contribution of the MexX-MexY-OprM efflux system to intrinsic resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2000;44(9):2242.٦-
.٤٦ Godfrey A, Bryan L, Rabin H. beta-Lactam-resistant Pseudomonas aeruginosa with modified penicillin-binding proteins emerging during cystic fibrosis treatment. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1981;19(5):705-11.
.٤۷ Struelens M, Monnet D, Magiorakos A, O'Connor FS, Giesecke J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Eurosurveillance. 2010.

.٤٨ Shahcheraghi F, Nikbin VS, Feizabadi MM. Identification and genetic characterization of metallo-beta-lactamase-producing strains of Pseudomonas aeruginosa in Tehran, Iran. New Microbiologica. 2010;33(3):243-8.
.٤٩ Poirel L, Lambert T, Türkoglü S, Ronco E, Gaillard J-L, Nordmann P. Characterization of Class 1 Integrons from Pseudomonas aeruginosa That Contain the bla VIM-2Carbapenem-Hydrolyzing β-Lactamase Gene and of Two Novel Aminoglycoside Resistance Gene Cassettes. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001;45(2):546-52.
.٥٠ Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in Pseudomonas aeruginosa. The lancet. 2003;362(9399):1888-93.
.٥١ Wang H, Zou Y, Jun K, Bao Q, Luo Z. Detection of 16S rRNA Methylase and Aminoglycoside Modifying Enzymes in Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa. Chinese Journal of Nosocomiology. 2005.(١١)
.٥٢ Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. Clinical infectious diseases. 2006;43(Supplement_2):S95-S9.
.٥٣ Park S-Y, Park HJ, Moon SM, Park K-H, Chong YP, Kim M-N, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic Pseudomonas aeruginosapneumonia. BMC infectious diseases. 2012;12(1):308.
.٥٤ Rastogi N, Potar M-C, David H ,editors. Antimycobacterial spectrum of colistin (polymixin E). Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie; 1986: Elsevier.
.٥٥ Boll M, Radziejewska-Lebrecht J, Warth C, Krajewska-Pietrasik D, Mayer H. 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose in LPS of enterobacterial R-mutants and its possible role for their polymyxin reactivity. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 1994;8(4):329-41.
.٥٦ Moskowitz SM, Ernst RK, Miller SI. PmrAB, a two-component regulatory system of Pseudomonas aeruginosa that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. Journal of bacteriology. 2004;186(2):575-9.
.٥٧ Harrison JJ, Turner RJ, Ceri H. Persister cells, the biofilm matrix and tolerance to metal cations in biofilm and planktonic Pseudomonas aeruginosa. Environmental microbiology. 2005;7(7):981-94.
.٥٨ Mah T-F, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'toole GA. A genetic basis for Pseudomonas aeruginosa biofilm antibiotic resistance. Nature. 2003;426(6964):306-10.
.٥٩ Stewart PS ,Mukherjee PK, Ghannoum MA. Biofilm antimicrobial resistance. Microbial biofilms: American Society of Microbiology; 2004. p. 250-68.
.٦٠ Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K, Wozniak DJ. Assembly and development of the Pseudomonas aeruginosa biofilm matrix. PLoS pathogens. 2009;5.(٣)
.٦١ Wilton M, Charron-Mazenod L, Moore R, Lewenza S. Extracellular DNA acidifies biofilms and induces aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(1):544-53.
.٦٢ Klausen M, Heydorn A, Ragas P, Lambertsen L, Aaes-Jørgensen A, Molin S, et al. Biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa wild type, flagella and type IV pili mutants. Molecular microbiology. 2003;48(6):1511-24.
.٦٣ Wood TK, Knabel SJ, Kwan BW. Bacterial persister cell formation and dormancy. Appl Environ Microbiol. 2013;79(23):7116-21.
.٦٤ Cameron DR, Shan Y, Zalis EA, Isabella V, Lewis K. A genetic determinant of persister cell formation in bacterial pathogens. Journal of bacteriology. 2018;200(17):e00.١٨-٣٠٣

.٦٥ Wang X, Wood TK. Toxin-antitoxin systems influence biofilm and persister cell formation and the general stress response. Appl Environ Microbiol. 2011;77(16):5577-83.
.٦٦ Van Melderen L. Toxin–antitoxin systems: why so many, what for? Current opinion in microbiology. 2010;13(6):781-5.
.٦٧ Kim Y, Wang X, Zhang XS, Grigoriu S, Page R, Peti W, et al. Escherichia coli toxin/antitoxin pair MqsR/MqsA regulate toxin CspD. Environmental microbiology. 2010;12(5):1105-21.
.٦٨ Saiman L, Chen Y, San Gabriel P, Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, and Alcaligenes xylosoxidans isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2002;46(4):1105-7.
.٦٩ Di X, Wang R, Liu B, Zhang X, Ni W, Wang J, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with colistin against clinical isolates of carbapenem-resistant Pseudomas aeruginosa. The Journal of antibiotics. 2015;68(9):551.٥-
.٧٠ Louie A, Liu W, VanGuilder M, Neely MN, Schumitzky A, Jelliffe R, et al. Combination treatment with meropenem plus levofloxacin is synergistic against Pseudomonas aeruginosa infection in a murine model of pneumonia. The Journal of infectious diseases. 2015;211(8):1326-33.
.٧١ Aboulmagd E, Alsultan AA. Synergic bactericidal activity of novel antibiotic combinations against extreme drug resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. African Journal of Microbiology Research. 2014;8.٦١-٨٥٦:(٩)
.٧٢ Poole K, Lau CH-F, Gilmour C, Hao Y, Lam JS. Polymyxin susceptibility in Pseudomonas aeruginosa linked to the MexXY-OprM multidrug efflux system. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(12):7276-89.
.٧٣ Ahmad S. Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous Pseudomonas spp. notoriously resistant to antibiotics. Medical hypotheses. 2002;58(4):327-31.
.٧٤ Goli HR, Nahaei MR, Rezaee MA, Hasani A, Kafil HS, Aghazadeh M. Emergence of colistin resistant Pseudomonas aeruginosa at Tabriz hospitals, Iran. Iranian journal of microbiology. 2016;8(1):62.
.٧٥ Berra L, Sampson J, Wiener-Kronish J. Pseudomonas aeruginosa: acute lung injury or ventilator-associated pneumonia? Minerva anestesiologica. 2010;76(10.٣٢-٨٢٤:(
.٧٦ Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. Archives of Internal Medicine. 2000;160(4):5.٩-٠١
.٧٧ Glessner A, Smith RS, Iglewski BH, Robinson JB. Roles of Pseudomonas aeruginosa las andrhl quorum-sensing systems in control of twitching motility. Journal of bacteriology. 1999;181(5):1623-9.
.٧٨ Kang D, Turner KE, Kirienko NV. PqsA promotes pyoverdine production via biofilm formation. Pathogens. 2018;7(1):3.
.٧٩ Gökalsın B, Aksoydan B, Erman B, Sesal NC. Reducing virulence and biofilm of Pseudomonas aeruginosa by potential quorum sensing inhibitor carotenoid: zeaxanthin. Microbial ecology. 201.٧٣-٤٦٦:(٢)٧٤;٧
.٨٠ Paczkowski JE, Mukherjee S, McCready AR, Cong J-P, Aquino CJ, Kim H, et al. Flavonoids suppress Pseudomonas aeruginosa virulence through allosteric inhibition of quorum-sensing receptors. Journal of Biological Chemistry. 2017;292(10):4.٧٦-٠٦٤

.۸۱ Ishida T, Ikeda T, Takiguchi N, Kuroda A, Ohtake H, Kato J. Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa by N-acyl cyclopentylamides. Appl Environ Microbiol. 2007;73(10):3183-8.
.۸۲ Maura D, Rahme LG. Pharmacological inhibition of the Pseudomonas aeruginosa MvfR quorum-sensing system interferes with biofilm formation and potentiates antibiotic-mediated biofilm disruption. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2017;61(12):e01362-17.
.۸۳ Chemani C, Imberty A, de Bentzmann S, Pierre M ,Wimmerová M, Guery BP, et al. Role of LecA and LecB lectins in Pseudomonas aeruginosa-induced lung injury and effect of carbohydrate ligands. Infection and immunity. 2009;77(5):2065-75.
.۸٤ Johansson EM, Crusz SA, Kolomiets E, Buts L, Kadam RU, Cacciarini M, et al. Inhibition and dispersion of Pseudomonas aeruginosa biofilms by glycopeptide dendrimers targeting the fucose-specific lectin LecB. Chemistry & biology. 2008;15(12):1249-57.
.۸۵ De Vos D, De Chial M, Cochez C, Jansen S, Tümmler B, Meyer J-M, et al. Study of pyoverdine type and production by Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patients: prevalence of type II pyoverdine isolates and accumulation of pyoverdine-negative mutations. Archives of microbiology. 2001;175(5):384-8.
.۸٦ Che Y, Sanderson K, Roddam LF, Kirov SM, Reid DW. Iron-binding compounds impair Pseudomonas aeruginosa biofilm formation, especially under anaerobic conditions. Journal of medical microbiology. 2009;58(6):765-73.
.۸۷ Moreau-Marquis S, O'Toole GA, Stanton BA .Tobramycin and FDA-approved iron chelators eliminate Pseudomonas aeruginosa biofilms on cystic fibrosis cells. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2009;41(3):305-13.
.۸۸ Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. The Journal of Infection in Developing Countries. 2014;8(02):129-36.
.۸۹ Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Lobocka M, Fortuna W, et al. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000). 2009;10(8):766-74.
.۹۰ Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, Azeredo J, Lu TK. Genetically engineered phages: a review of advances over the last decade. Microbiol Mol Biol Rev. 2.٤٣-٥٢٣:(٣)٨٠;٠١٦
.۹۱ Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage. 2011;1(2):111-4.
.۹۲ Zhang L, Gu F, Chan J, Wang A, Langer R, Farokhzad O. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. Clinical pharmacology & therapeutics. 2008;83(5):761-9.
.۹۳ Jeyaraj M, Varadan S, Anthony KJP, Murugan M, Raja A, Gurunathan S. Antimicrobial and anticoagulation activity of silver nanoparticles synthesized from the culture supernatant of Pseudomonas aeruginosa. Journal of Industrial and Engineering Chemistry. 2013;19(4):1299-303.
.۹٤ Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SRK, Deepak V, Gurunathan S. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus epidermidis. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2010;79(2):340-4.
.۹۵ Dosler S, Karaaslan E. Inhibition and destruction of Pseudomonas aeruginosa biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. Peptides. 2014;62:32-7.