مروری بر *سودوموناس آئروژینوزا* در محیط: پاتوژنز، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تنوع ژنتیکی و روش های حذف از آب آشامیدنی

قاسم قربانی، ابراهیم رحیمی*، امیر شاکریان

گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

***نویسنده مسئول:** *ebrahimrahimi55@yahoo.com*

تاریخ دریافت۱۴۰۱/۰۹/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۴

چکیده

سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن موجود در آب است که برای بهداشت عمومی نگرانی‌های زیادی را به وجود آورده است. بسیاری از منابع آب محیطی به‌طور بالقوه مخزنی برای سویه‌های پاتوژنیک *سودوموناس آئروژینوزا* هستند. باتوجه به این که یک پاتوژن فرصت‌طلب است و مشکلات جدی را به وجود می آورد پس شناخت پاتوژنز، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تنوع ژنتیکی و روش های حذف آن از آب آشامیدنی لازم به نظر می رسد. در مورد بیماری‌زا بودن *سودوموناس آئروژینوزا* مطالعات زیادی صورت گرفته و ثابت‌شده است که یک فرآیند چندعاملی است. *سودوموناس آئروژینوزا* دارای دو سیستم سنجش حدنصاب به نام‌های *las* و *rhl* است که ارتباط سلول به سلول را از طریق تولید مولکول‌های سیگنال دهنده که اوتواندیوسر نام دارند تسهیل می‌کند تا گیرنده‌های خاص را هدف قرار دهند. به دلیل اینکه *سودوموناس آئروژینوزا* نفوذپذیری کمی در غشای خارجی دارد و ازآنجایی‌که غشای خارجی به‌عنوان یک مانع عمل می‌کند، ذاتاً به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مقاوم است. هنگامی‌که تحت‌فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرد، پاسخ القاشده بقای باکتری را تسهیل می‌کند و مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایجاد می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که اندازه بزرگ ژنوم و پیچیدگی آن، باعث شده است که این باکتری با انواع محیط‌های مختلف سازگار و در آنجا رشد کنند. وجود این باکتری و ماندگاری آن در آب‌های محیطی خطر بزرگی برای سلامت عموم است و برای شناسایی کامل و تعیین کمیت سویه‌های MDR *سودوموناس آئروژینوزا* در بیمارستان‌ها و مقایسه‌ی آن‌ها با سویه‌های موجود در جامعه یا سایر فاضلاب‌ها لازم است مطالعات بیشتری انجام گیرد.

کلید واژه ها: *سودوموناس آئروژینوزا*، آب، بیماریزایی، MDR، ضدعفونی‌کننده.

مقدمه

در مجموعه سرده *سودوموناس*، بیش از ۱۲۰ گونه سرده *سودوموناسی* وجود دارد که همگی در محیط‌های مرطوب مانند اکوسیستم‌های آبی و خاکی قرار دارند و به عفونت گیاهان، حیوانات و انسان‌ها منجر می‌شوند (Mena and Gerba, 2009; Deredjian et al., 2014; Crone et al., 2020). گونه‌های *سودوموناس* به دلیل تولید رنگ‌دانه‌هایی مانند پیووردین[1] که یک رنگ‌دانه زرد- سبز فلورسنت است و پیوکانین[2] که یک رنگ‌دانه سبز- آبی است به‌راحتی روی آگار قابل‌تشخیص هستند (Streeter and Katouli, 2016). در جنس *سودوموناس*، گونه *سودوموناس آئروژینوزا* اغلب در انسان باعث ایجاد عفونت می‌شود، بااین‌حال، به‌طور طبیعی در محیط وجود دارد (Moradali et al., 2017; Reynolds and Kollef, 2021). این باکتری یک پاتوژن فرصت‌طلب است که در درجه اول در بیماران دارای نقص ایمنی به عفونت‌های بیمارستانی منجر می‌شود (Streeter and Katouli, 2016; Behzadi et al., 2021). بااین‌حال، زمانی که

[1] Pyoverdine
[2] Pyocanin

عملکرد فیزیولوژیکی طبیعی مختل می‌شود، به انواع عفونت‌های مختلف مانند آسیب موانع اپیتلیال[1] کاهش تولید نوتروفیل[2] تغییر کلیرانس[3] موکوسیلیاری[4] و استفاده از وسایل پزشکی منجر می‌شود (Engel and Balachandran et al., 2008; Streeter and Katouli, 2016; Campodónico et al., 2008). *سودوموناس آئروژینوزا* در بیماران سالم باسابقه ابتلا قبلی باعث عفونت مزمن نمی‌شود، اگرچه گزارش‌شده است که این افراد نیز به عفونت‌های مهلک مبتلا می‌شوند (Spagnolo et al., 2021).

سودوموناس آئروژینوزا در محیط

سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن موجود در آب است که برای بهداشت عمومی نگرانی‌های زیادی را به وجود آورده است. بسیاری از منابع آب محیطی به‌طور بالقوه مخزنی برای سویه‌های پاتوژنیک *سودوموناس آئروژینوزا* هستند (Mena and Gerba, 2009; Wei et al., 2020). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که منابع آب (ازجمله تصفیه‌خانه‌های فاضلاب و آب رودخانه‌ها) به‌شدت توسط باکتری‌های بیماری‌زا ازجمله *سودوموناس آئروژینوزا* آلوده‌شده‌اند (Guida et al., 2009; Bédard et al., 2016). استخرهای تفریحی عمومی نیز آلوده به *آئروژینوزا* هستند (Mena and Gerba, 2009; Guida et al., 2009). علاوه بر این، شیوع فولیکولیت و UTI هم که قبلاً توسط گروب و همکارانش گزارش‌شده‌اند نشان می‌دهند که فنوتیپ‌های موکوییدی (که دارای آلژینات هستند) بهتر از فنوتیپ‌های غیرموکوئیدی می‌توانند در آب کلردار زنده بمانند. بااین‌وجود، سویه‌های غیر مخاطی *سودوموناس آئروژینوزا* در آب استخرهای شنا هم وجود دارند. وجود *سودوموناس آئروژینوزا* در استخرهای شنا خطرات بهداشت عمومی را به همراه دارند. از نظر بسیاری از مطالعات وجود اوتیت خارجی، درماتیت، فولیکولیت و کلرونیشیا با استفاده از استخرها و جکوزی‌ها مرتبط است (Streeter and Katouli, 2016). لوتز و لی (Lutz and Lee, 2011) در مورد شیوع *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به آنتی‌بیوتیک در استخرهای شنا و جکوزی‌های مختلف مطالعه کرده‌اند. این محققان دریافتند که ۹۶ درصد از آن‌ها برای MDR ایزوله هستند، ازجمله مقاومت به آمیکاسین، آزترئونام، جنتامایسین،تیکارسیلین/کلاوولانیک اسید و تری متوپریم/سولفامتوکسازول (Lutz and Lee, 2011).

در مقابل تیرودیموس و همکارانش (Tirodimos et al., 2010) *سودوموناس آئروژینوزا* را از استخرهای آب‌درمانی جدا کردند که تنها ۲۰ درصد آن‌ها به آنتی‌بیوتیک مقاومت داشتند. به‌طورکلی همه در مورد این مسئله موافق هستند که سویه‌های محیطی *سودوموناس* مقاومت بسیار کمی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها دارند اما این فرض به‌طور کامل تأیید نشده است. فاضلاب بیمارستانی تصفیه نشده (UHWW) یکی از منابع اصلی *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به آنتی‌بیوتیک است. مشخص‌شده است که سویه‌های محیطی *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت کمی دارند. به‌عنوان‌مثال فنتفریا و همکارانش (Fuentefria et al., 2008) *سودوموناس* جداشده از UHWW و آب‌های سطحی را باهم مقایسه کرده و نشان دادند که شیوع *سودوموناس آئروژینوزا* MDR بیشتر از آب سطحی است. *سودوموناس آئروژینوزا* در خاک هم وجود دارد و می‌تواند برای گیاهان بیماری‌زا باشد (Streeter and Katouli, 2016). پیتوندو سیلوا و همکارانش (Pitondo -Silva et al., 2014) *سودوموناس آئروژینوزا* را از خاک محصولات مختلف جدا کردند. این محققان دریافتند که اکثر موارد جداشده نسبت به آزترئونام[5] و تیکارسیلین[6] مقاوم هستند که عموماً برای درمان *سودوموناس آئروژینوزا* در بیماران CF از آن‌ها استفاده می‌شود. بنابراین ولفگنگ و همکارانش (Wolfgang et al., 1993) محتوای ژنوم ایزوله‌های

[1] Epithelial
[2] Neutrophil
[3] Clearance
[4] Mucociliary clearance

[5] Aztreonam
[6] Ticarcillin

سودوموناس آئروژینوزا را با منابع بالینی و محیطی مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که می‌توان از ژن در برابر *سودوموناس آئروژینوزا* محافظت کرد.

بیماری‌زایی *سودوموناس آئروژینوزا*

در مورد بیماری‌زا بودن *سودوموناس آئروژینوزا* مطالعات زیادی صورت گرفته و ثابت‌شده است که یک فرآیند چندعاملی است. *سودوموناس آئروژینوزا* دارای دو سیستم سنجش حدنصاب به نام‌های *las* و *rhl* است که ارتباط سلول به سلول را از طریق تولید مولکول‌های سیگنال دهنده که اوتواینديوسر نام دارند تسهیل می‌کند تا گیرنده‌های خاص را هدف قرار دهند .بااین‌حال، تراکم جمعیت بالا برای غلظت القاکننده‌ها برای فراتر از حد آستانه ضروری است. فعال شدن بیش‌ازحد گیرنده باعث بیان ژن چندین فاکتور و تشکیل بیوفیلم می‌شود. برخی از ویژگی‌های بیماری‌زایی که به *سودوموناس آئروژینوزا* کمک می‌کند تا کلونیزه کرده و از سیستم ایمنی میزبان برای ایجاد عفونت فرار کنند عبارت‌اند از چسبندگی، سیستم ترشحی نوع III و ترشح سایر پروتئین‌ها (Tuon et al., 2002; Reynolds and Kollef, 2021).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *سودوموناس آئروژینوزا*

سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به آنتی‌بیوتیک (AR) به‌شدت با عفونت‌های بیمارستانی مرتبط هستند که به دلیل رشد فزاینده سویه‌های MDR (یعنی مقاومت به حداقل سه آنتی‌بیوتیک) این مسئله به یکی از نگرانی‌های بهداشتی در سراسر جهان تبدیل‌شده است. به دلیل محدودیت استراتژی‌های درمانی مؤثر در رابطه با *سودوموناس آئروژینوزا* MDR چالش‌های درمانی مختلفی وجود دارد. مقالات فعلی درمان ناکافی و ارتباط آن با افزایش میزان مرگ‌ومیر و عوارض مرتبط با آن را بررسی کرده‌اند. به دلیل اینکه *سودوموناس آئروژینوزا* نفوذپذیری کمی در غشای خارجی دارد و ازآنجایی‌که غشای خارجی به‌عنوان یک مانع عمل می‌کند، ذاتاً به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مقاوم است. هنگامی‌که تحت‌فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرد، پاسخ القاشده بقای باکتری را تسهیل می‌کند و مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایجاد می‌کند (Pang et al., 2019; Langendonk et al., 2021). محققان در طول کلونیزاسیون میزبان بیمار CF مقاومت آنتی‌بیوتیکی را مشاهده کرده‌اند که به‌موجب این مقاومت، سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* در حین درمان ضد میکروبی شده و مقام می‌شوند (Qin et al., 2022). مطالعات مسادی و همکارانش (Messadi et al., 2008) ارتباط قوی بین افزایش استفاده از سیپروفلوکساسین با افزایش شیوع سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین را گزارش کرده‌اند. بنابراین، یکی دیگر از عوامل مرتبط با افزایش *سودوموناس آئروژینوزا* MDR به دلیل استفاده مکرر از عوامل ضد میکروبی ایجاد می‌شود.

علاوه بر این، این باکتری‌ها از مکانیسم‌های مختلفی برای مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند، البته وجود یک مکانیسم همیشه منبع مقاومت را توجیه نمی‌کند (Streeter and Katouli, 2016). بنابراین، بسیاری از محققان پیشنهاد کرده‌اند که می‌توان از مکانیسم‌های مختلفی ازجمله تولید آنزیم‌های غیرفعال‌کننده، اصلاح مکان هدف، استفاده از پمپ‌های جریان و جهش‌های کروموزومی استفاده کرد (Allen et al., 2010). *سودوموناس آئروژینوزا* قادر به تولید بتالاکتاماز است، یعنی آنزیمی که پیوند پپتیدی حلقه‌ی بتالاکتام را هیدرولیز می‌کند تا آنتی‌بیوتیک‌ها را غیرفعال کند. *سودوموناس آئروژینوزا* قادر به تولید بتالاکتامازهای مختلفی ازجمله بتالاکتامازهایی با طیف گسترده (*ESBL*)، متالو-بتا-لاکتامازها (*MBL*) و سفالوسپورینار کروموزومی (*AmpC*) است. در مطالعات گذشته در مورد انواع مختلف *MBL* توضیح داده‌شده است و گفته‌شده که بر روی اینتگرون ها[1] حمل می‌شوند (Walsh et al., 2005). مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که آن دسته از *سودوموناس آئروژینوزا* که *MBL* تولید می‌کنند در

[1] Integrons

عفونت‌های جریان خون با عوارض و مرگ‌ومیر بالایی همراه هستند (Marra et al., 2006). *AmpC* با سایر بتالاکتامازها متفاوت است زیرا ژن *ampC* در همه سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* وجود دارد، اما برای تولید بیش‌ازحد و مقاومت به جهش ژنی نیاز دارد (Juan et al., 2005). کارباپنم‌ها معمولاً به دلیل اثربخشی خوبی که در برابر بتالاکتوم‌های تولیدکننده‌ی *سودوموناس آئروژینوزا* دارند برای درمان عفونت‌های *سودوموناس آئروژینوزا* مورداستفاده قرار می‌گیرند. افزایش شیوع *سودوموناس آئروژینوزای* مقاوم به کارباپنم در بیمارستان‌های سراسر جهان گزارش‌شده است (Streeter and Katouli, 2016). مطالعه‌ای که بین سال‌های ۱۹۹۶ و ۲۰۰۳ در یک مرکز پزشکی در انگلستان انجام شد، شیوع *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به ایمیپنم و افزایش آن از ۲درصد به ۴درصد را گزارش کرده است که اکثر جدایه ها متعلق به یک کلون هستند (Streeter and Katouli, 2016). ویتکاسکین و همکارانش (Vitkauskiene et al., 2011) نیز در مورد شیوع *سودوموناس آئروژینوزای* مقاوم به کارباپنم طی پنج سال در بیمارستان دانشگاه عالی مطالعه کرده‌اند و افزایشی از ۵۳درصد به ۸۸درصد را گزارش کرده‌اند. علاوه بر این، *OprD* یک پورین تخصصی واقع در غشای خارجی *سودوموناس آئروژینوزا* است که هجوم اسیدهای آمینه، پپتیدها و ایمیپنم (آنتی‌بیوتیک کارباپنم) را تسهیل می‌کند. مشخص‌شده است که تغییرات ساختاری در حلقه‌های خارجی ۲ و ۳ *OprD* مانع از ورود ایمیپنم به داخل باکتری می‌شود (Streeter and Katouli, 2016). همچنین *سودوموناس آئروژینوزا* قادر به کسب مقاومت از طریق جهش در ژن‌های کروموزومی خاص است. مقاومت فلوروکینولون با اصلاح ایزومرازهای توپو نوع II به دست می‌آید. یعنی DNA گیراز (ژن *gryA*) و توپوایزومراز IV (ژن *parC*). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اولین هدف برای فعالیت فلوروکینولون ها DNA گیراز است و به دنبال آن توپوایزومراز IV به‌عنوان هدف ثانویه قرار دارد (Langendonk et al., 2021). بااین‌حال، در مطالعه ای دیگر ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به کینولون را بدون جهش در ژن‌های *gyrA* و *parC* گزارش کرده‌اند، که نشان می‌دهد مکانیسم مقاومت دیگری نیز برای کسب مقاومت فلوروکینولون، مانند پمپ‌های جریان، استفاده می‌شود. پمپ‌های خروجی به‌سرعت مواد سمی (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها) را از سیتوپلاسم خارج می‌کنند که این کار نتیجه‌ی بیان بیش‌ازحد ژن *mexR* است (Streeter and Katouli, 2016). پمپ‌های خروجی یک سیستم سه‌جزئی هستند. پروتئین غشای خارجی، پمپ وابسته به انرژی و یک پروتئین پیوندی. در *سودوموناس آئروژینوزا* چهار سیستم جریان مختلف وجود دارد که به خانواده‌ی تقسیم مقاومت - گره‌سازی (RND) تعلق دارد که عبارت‌اند از MexAB –OprM، MexCD –OprJ، MexEF –OprN و MexXY – OprM (Streeter and Katouli, 2016). مطالعات طیف گسترده‌ای از ویژگی زیر لایه‌ای برای هر پمپ جریان را نشان داده‌اند که عبارت‌اند از بتا-لاکتام‌ها و فلوروکینولون ها برای MexAB –OprM و MexCD – OprJ (Streeter and Katouli, 2016). مقالات فعلی پیشنهاد می‌کنند که بیان بیش‌ازحد یک یا چند پمپ Mex در شرایط بالینی با *سودوموناس آئروژینوزا* MDR مرتبط است.

تنوع ژنتیکی

استوور و همکارانش ژنوم کامل *سودوموناس آئروژینوزا* را توالی یابی کرده‌اند و گزارش داده‌اند که اندازه‌ی ژنوم آن ۶, ۲۶۲, ۴۰۳ جفت‌پایه است که نشان می‌دهد *سودوموناس آئروژینوزا* بزرگ‌ترین ژنوم در بین باکتری‌ها است و تخمین زده می‌شود که ۵۵۷۰ فریم خوانش باز (ORF) دارد. از این بین ORF ۳۷۲ به‌عنوان ژن‌های عملکردی، کدکننده پروتئین‌های دخیل در چسبندگی و تحرک سلولی (مانند پیلی نوع IV و اگزوپلی ساکارید)، فاکتورهای واگیری (مانند اگزوآنزیم ها و سیستم ترشحی نوعIII)، آنزیم‌های سنتز LPS و دیگر پروتئین‌های ترشح‌شده در پاتوژنز تعریف‌شده‌اند. سایر ژن‌های بیان‌شده

در *سودوموناس آئروژینوزا* برای شبکه‌های تنظیمی و پروتئین‌های غشای بیرونی (مانند خانواده) و سیستم‌های خروجی برای مقاومت آنتی‌بیوتیکی کدگذاری می‌شوند. مقالات فعلی نشان می‌دهند که اندازه بزرگ ژنوم و پیچیدگی آن، باعث شده است که این باکتری با انواع محیط‌های مختلف سازگار و در آنجا رشد کنند. همچنین این تنوع باعث شده است که گروه‌های کلونال[1] زیادی از این باکتری‌ها در محیط وجود داشته باشند (Streeter and Katouli, 2016).

از روش‌های مختلف تایپ ژنوتیپی معمولاً برای شناسایی کلون‌های پایدار این باکتری‌ها در محیط‌های بالینی یا محیط استفاده می‌شود. تیلن و همکارانش (Tielen et al., 2010) نشان داده‌اند که سویه‌هایی از *سودوموناس آئروژینوزا* که از UTI و UTI های مرتبط با کاتتر جداشده‌اند بسیار ناهمگن هستند. نکته‌ی جالب‌توجه این است که این محققان دریافتند که برخی از سویه‌های آن‌ها ارتباط نزدیکی با کلون C در *سودوموناس آئروژینوزا* دارند. یعنی یک کلون در دنیا که اغلب از ریه بیماران CF جدا می‌شود. نایکر (Naicker, 2012) شیوع باکتری‌های گرم منفی ازجمله *سودوموناس آئروژینوزا* را در UHWW و انتقال آن‌ها به STP دریافت‌کننده و بقا از طریق فرآیندهای درمانی را بررسی کرده است. نتیجه‌ی بررسی آن‌ها نشان داد که *سودوموناس آئروژینوزای* موجود در UHWW از نظر ژنتیکی متمایز است اما برخی از سویه‌ها در زمان‌های مختلف در STP وجود داشتند. باوجود این یافته‌ها، برخی از محققین مشاهده کرده‌اند که سویه‌های محیطی *سودوموناس آئروژینوزا* ازنظر ژنوتیپی و عملکردی معادل آن‌هایی هستند که از عفونت‌های بالینی جداشده‌اند (Streeter and Katouli, 2016).

تصفیه‌ی آب آشامیدنی برای *حذف سودوموناس آئروژینوزا* به وسیله ید، کلر آزاد و کلرامین

آب آشامیدنی معمولاً با یکی از روش‌های زیر تصفیه می‌شود: کلر، کلرامین، ازن، ید و ضدعفونی UV. مطالعات آزمایشگاهی بر روی *سودوموناس آئروژینوزا* نشان می‌دهند که این باکتری به‌طور غیرعادی در برابر کلر، کلرامین، ازن یا ید مقاوم نیست. وقتی‌که *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به ید از محلول پوویدون-ید بیمارستانی جدا شد در مقابل ید تست شد، مشخص شد که نسبت به چندین باکتری دیگر آزمایش‌شده حساس‌تر است یعنی نسبت به: پی، فلوئورسنس[2] پی سپاسیا[3] گونه های *باسیلوس* و *استافیلوکوک* (Mena et al., 2009). تعیین حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* به مواد ضدعفونی‌کننده با این واقعیت پیچیده همراه بود که حساسیت سلول‌ها در اثر دما، شرایط رشد قبلی و فاز رشد در زمان آزمایش تحت تأثیر قرار می‌گیرند (Shrivastava et al., 2004). زمانی که سلول‌ها در دماهای بالاتر انکوبه می‌شوند، سریع‌تر از دماهای پایین‌تر از بین می‌روند. همچنین پس‌ازاینکه در محیط‌های آزمایشگاهی مورد آزمایش قرار می‌گیرند، نسبت به گندزدایی حساس‌تر هستند. زمانی که جمعیت‌های لُگ فاز آزمایش می‌شوند میزان مرگ‌ومیر آن‌ها بیشتر از زمانی است که از سلول‌های فاز ثابت استفاده می‌شود. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ انجام شده است ، نشان داه شد که سطوح کلر آزاد که بیشتر از ۱ پی پی ام باشد برای از بین بردن تعداد ۳٫۸ × ۱۰ ۴ CFU/mL از *سودوموناس آئروژینوزا* بعد از ده ثانیه تماس کافی است. بااین‌حال، این باکتری‌ها از یک گرداب جداشده و سپس قبل از آزمایش در محیط‌های آزمایشگاهی رشد کردند. برای رسیدن به میزان مرگ۹۹/۹ درصدی در استخرهای شنای حاوی۰/۵ میلی گرم بر لیتر کلر در دمای ۲۵ درجه سلسیوس به ۱ الی ۳ ساعت زمان نیاز است. این محققان همچنین نشان دادند که آب‌های طبیعی به ۰٫۵ میلی‌گرم کلر در لیتر برای از

[1] Clonal

[2] *P. fluorescens*
[3] *P. cepacia*

بین بردن ۹۹/۹ درصد از سلول‌های *سودوموناس آئروژینوزا* به ۱ ساعت دمای ۲۵ درجه سلسیوس نیاز دارند (Mena et al., 2009). تحقیقات دیگری نشان دادند که سلول‌های *سودوموناس آئروژینوزا* با کاهش غلظت کلر در گرداب‌ها دوباره رشد می‌کنند. *سودوموناس آئروژینوزا* از آب گرداب حاوی ۲ میلی‌گرم در لیتر کلر آزاد به‌دست‌آمده است. بااین‌حال، های پژوهشگران دیگری در سال ۱۹۸۵ نشان دادند که سویه‌های آزمایشی *سودوموناس آئروژینوزا* که از آب گرداب به‌دست‌آمده‌اند به‌اندازه‌ی سویه‌هایی که غلظت کلر کمتری دارند، حساسیت بیشتری دارند. این نتایج نشان می‌دهد که مقاومت به کلر فی‌نفسه جزو ویژگی‌های گونه‌های خاصی از *سودوموناس آئروژینوزا* نیست. این باکتری‌ها می‌توانند مواد گلیکوکالیکس را دفع کنند که قادر به محافظت از آن‌ها در برابر کلر است. هیچ مدرکی مبنی بر مقاومت ذاتی آن‌ها در برابر کلر وجود ندارد (Mena et al., 2009). محققان دیگری در سال ۱۹۹۳، *سودوموناس آئروژینوزا* مواد لوله PVC را به مدت ۸ هفته کلونیزه کردند. سپس بیوفیلم خالص *سودوموناس آئروژینوزا* به مدت ۷ روز در معرض ۱۰-۱۵ پی پی ام کلر آزاد قرار گرفت و طی این هفت روز در فواصل زمانی مشخص نمونه‌هایی از آن برای آزمایش زیست‌پذیری باکتری‌ها استفاده شد. پس از ۷ روز، لوله با آب مقطر استریل پر شد و در فواصل ۷ روزه به مدت ۶ هفته برای بازیابی و رشد، مجدد نمونه‌برداری شد. اگرچه ۷ روز پس از کلردرمانی هیچ *سودوموناس آئروژینوزا* شناسایی نشد، اما بعد از ۱۴ روز اسکن تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح دیوار PVC سلول‌هایی در رسوبات سنگین مواد خارج سلولی مشاهده شدند که احتمالاً عامل زیست‌پذیری این باکتری در داخل کلر هستند (Mena et al., 2009).

حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* به کلرامین با *کلبسیلا پنومونیه*، *سالمونلا تیفی موریوم* و *اشریشیا کولای* مقایسه شد. *سودوموناس آئروژینوزا* به‌اندازه‌ی سایر باکتری‌ها و یا حتی بیشتر نسبت به کلر حساس بود. زمان غیرفعال سازی ۹۹/۹ درصدی در ۱ میلی‌گرم در لیتر کلرامین از ۴ تا۹/۵ دقیقه، با فعال‌سازی سریع‌تر در pH ۶ نسبت به pH ۸ متغیر بود. زمان غیرفعال سازی ۹۹/۹ درصدی در ۳میلی‌گرم در لیتر از ۱/۵تا۴/۵ دقیقه با pH یکسان متغیر بود (Mena et al., 2009). وقتی *سودوموناس آئروژینوزا* در برابر N-کلرامین (۳-کلرو-۴، ۴-دیمتیل-۲-اکسازولیدون) آزمایش شد مشخص شد که نسبت به *استافیلوکوکوس اورئوس* یا *شیگلا بویدی* حساس‌تر است. علاوه بر این، در ۲,۵-۵ پی پی ام کلرین هیچ *سودوموناس آئروژینوزایی* بعد از ۵ الی ۱۰ دقیقه زمان با pH ۷ و دمای ۲۲ درجه سلسیوس وجود نداشت. در همان دما با pH ۴/۵ نیز هیچ *سودوموناس آئروژینوزایی* بعد از قرار گرفتن در معرض۲/۵پی پی ام کلرین طی مدت ۵ الی ۱۰ دقیقه، یا قرار گرفتن در معرض ۰/۵ پی پی ام به مدت ۲ الی ۵ دقیقه دیده نشد (Mena et al., 2009).

سایر مواد ضدعفونی‌کننده

مشخص‌شده است که *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به *سالمونلا* یا *یرسینیا* نسبت به ازن مقاوم نیست. *سودوموناس آئروژینوزا* با استفاده از ۰/۶۴-۰/۱۸۸ پی پی ام اوزون، به مدت ۱ دقیقه تحت کاهش ۶ لگ در آب دیونیزه قرار گرفت (Mena et al., 2009). همچنین به نظر می‌رسد که *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به سایر باکتری‌ها در برابر نور UV مقاوم‌تر نیست. *باسیلوس سابتیلیس* در طول موج‌های ۲۵۰ تا ۲۷۰ نانومتر در برابر اشعه ماوراءبنفش مقاوم‌تر بود و سپس به ترتیب *اشریشیا کولای*، *سودوموناس آئروژینوزا* و *استاف آئوروس* به ترتیب مقاومت کمتری دارند. مطالعات دیگری در سال ۱۹۹۶، نیز گزارش کردند که *سودوموناس آئروژینوزا* در برابر نور UVمقاوم نیست. در واقع، در مطالعات آن‌ها این باکتری حساس‌تر از *اشریشیا کولای* بود. بااین‌حال مطالعه دیگیری که در سال ۱۹۹۰ انجام شد، میزان حساسیت *سودوموناس آئروژینوزا* را نسبت به دیگر باکتری‌های *سودوموناس* مقایسه کرد و متوجه شد که *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به سایر باکتری‌های آزمایش‌شده مقاوم‌تر است (جدول ۱).

جدول ۱- مقادیر تقریبی اشعه ماوراءبنفش موردنیاز برای غیرفعال کردن ۹۰ درصد از باکتری‌های انتخاب‌شده (Mena et al., 2009)

باکتری	دز $(\mu W\text{-}s)/cm^2$
اشریشیا کلی	۳۰۰۰
سالمونلا انتریکا زیرگونه *انتریکا*	۲۵۰۰
سودوموناس آئروژینوزا	۵۵۰۰
سالمونلا اینتریتیدیس	۴۰۰۰
شیلگا دی سنتریا	۲۲۰۰
شیلگا پارا دیسانتری	۱۷۰۰
شیلگا فلکسنری	۱۷۰۰
شیلگا سونئی	۳۰۰۰
شیلگا آئورز	۴۵۰۰
لژیونلا پنوموفیلا	۳۸۰
ویبریو کلرا	۳۴۰۰

در سال‌های اخیر برای کنترل *لژیونلا* و سایر پاتوژن‌های مبتنی بر آب از یون‌های مس و نقره استفاده‌شده است. به نظر می‌رسد که *سودوموناس آئروژینوزا* نسبت به یون‌های نقره حساس است، اما اشکال جهش‌یافته‌ی آن نقره بیشتری را تحمل می‌کند. نقره نسبت به ضدعفونی‌کننده‌های اکسیدکننده برای ضدعفونی به تماس طولانی‌تری نیاز دارد، اما ممکن است اثر ضدعفونی‌کننده‌های دیگر را افزایش دهد (به‌عنوان‌مثال فائوسیت ها). گزارش‌شده است که یون‌های نقره در غلظت ۸۰ میلی‌گرم در لیتر پس از ۶ ساعت تماس *سودوموناس آئروژینوزا* را ۹۹/۹۹۹ درصد کاهش می‌دهد. مزیت نقره این است که در حضور بارهای آلی که کلر را بی‌اثر می‌کند، مؤثر هستند (Mena et al., 2009).

نتیجه‌گیری

بیمارستان‌ها و مراکز مراقبت‌های بهداشتی منبع اصلی تعداد زیادی از سویه‌های بیماری‌زای *سودوموناس* در نظر گرفته می‌شوند. فاضلاب بیمارستان‌ها تعداد زیادی از این باکتری دارند که برخی از آن‌ها می‌توانند MDR نیز باشند. مطالعات اخیر در مورد شیوع *سودوموناس آئروژینوزا* در UHWW و انتشار آن‌ها در محیط نشان می‌دهد که گروه‌های کلونال خاصی از این باکتری‌ها قبل از رها شدن در آب‌های سطحی و پس از انتقال به STPs و سپس در میان پساب نهایی تصفیه‌شده وجود دارند. وجود این باکتری و ماندگاری آن در آب‌های محیطی خطر بزرگی برای سلامت عموم است و برای شناسایی کامل و تعیین کمیت سویه‌های MDR *سودوموناس آئروژینوزا* در بیمارستان‌ها و مقایسه‌ی آن‌ها با سویه‌های موجود در جامعه یا سایر فاضلاب‌ها لازم است مطالعات بیشتری انجام گیرد.

منابع

1. Allen HK , Donato J, Huimi Wang H, Cloud -Hansen KA, Davies J and Handelsman J. 2010. Call of the wild: antibiotic genes in natural environments. Nat Rev Microbiol. 8(4): 59-271.
2. Bédard E, Prévost M and Déziel E. 2016. Pseudomonas aeruginosa in premise plumbing of large buildings. Microbiologyopen Dec. 5(6):937-956.
3. Behzadi P, Baráth Z and Gajdács M. 2021. A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Antibiotics (Basel). Jan. 10(1):42.
4. Campodónico VL, Gadjeva M, Paradis-Bleau C, Uluer A and Pier GB. 2008. Airway epithelial control of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Trends Mol Med. Mar. 14(3):120-33.
5. Crone S, Vives-Flórez M, Kvich L, et al. 2020. The environmental occurrence of Pseudomonas aeruginosa. APMIS. 128(3):220-231.
6. Deredjian A, Colinon C, Hien E, et al. 2014. Low occurrence of Pseudomonas aeruginosa in agricultural soils with and without organic amendment. Front Cell Infect Microbiol. 4:53-56.
7. Engel J and Balachandran P. 2008. Role of Pseudomonas aeruginosa type III effe ctors

in disease. Curr Opin Microbiol. 12(1):61 -6.
8. Fuentefria DB, Ferreira AE, Graf T and Corcao G. 2008. Pseudomonas aeruginosa: spread of antimicrobial resistance in hospital effluent and surface water. Rev Soc Bras Med Trop. 41(5):470-473.
9. Juan C, Macia MD, Gutierrez O, Vidal C, Perez JL and Oliver A. 2005.Molecular mechanisms of beta -lactam resistance mediated by AmpC hyper produ ction in Pseudomonas aeruginosa clinical strains. Antimicrob Agents Chemother. 49(11):4733 -4738.
10. Langendonk RF, Neill DR, Fothergill JL. The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in Pseudomonas aeruginosa: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:665759. Published 2021 Apr 16. doi:10.3389/fcimb.2021.665759
11. Lutz JK and Lee J. 2011. Prevalence of antimicrobial -resistance of Pseudomonas aeruginosa in swimming pools and hot tubs. Int J Environ Res Public Health. 8(2):554 -64.
12. Marra AR, Pereira CAP, Gales AG, Menezes LC, Cal RGR and de Souza JMA. 2006. Bloodstream infections with metallo - b -lactamase -producing Pseudomonas aeruginosa: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. Antimicrob. Agents Chemother. 50(1): 388 -390.
13. Mena KD and Gerba CP. 2009. Risk assessment of Pseudomonas aeruginosa in water. Rev Environ Contam Toxicol. 201:71-115.
14. Messadi AA, Lamia T, Kamel B, Salima Q, Monia M and Said BR. 2008. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of Pse udomonas aeruginosa in an intensive care burn unit: a 5 -year study, 2000 -2004. Burns. 34(8):1098 -102.
15. Moradali MF, Ghods S and Rehm BH. 2017. Pseudomonas aeruginosa Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. Front Cell Infect Microbiol. 7:39-49.
16. Producing Gram -negative strains in untreated hospital wastewater and their survival in sewage treatment plants. Honours thesis. University of the Sunshine Coast, Queen sland, Australia.
17. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ and Cheng Z. 2019. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 37(1):177-192.
18. Pitondo -Silva A, Martins VV, Fernandes AFT, Stehlin EG. High level of resistance to Aztreonam and Ticarcillin in Pseudomonas aeruginosa isolated from soil of different crops in Brazil. Sci Total Environ. 2014; 473 - 4:155 -158.
19. Qin S, Xiao W, Zhou C et al. 2022. Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 7(1):199.
20. Reynolds D, Kollef M. 2021. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update. Drugs. 81(18):2117-2131.
21. Shrivastava R, Upreti RK, Jain SR, Prasad KN, Seth PK and Chaturvedi UC. 2004. Suboptimal chlorine treatment of drinking water leads to selection of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Ecotoxicol Environ Saf. 58(2):277-283.
22. Spagnolo AM, Sartini M and Cristina ML. 2021. Pseudomonas aeruginosa in the healthcare facility setting. Rev. Med. Microbiol. 32: 169–175.
23. Streeter K and Katouli M. 2016. Pseudomonas aeruginosa: A review of their Pathogenesis and Prevalence in Clinical Settings and the Environment. IEM. 2 (1) :25-32

24. Tielen P, Narten M, Rosin N, Biegler I, Haddad I, Hogardt M et al. 2010. Genotypic and phenotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates from urinary tract infections. Int J Med Microbiol. 301(4):282 -92.
25. Tirodimos I, Arvanitidou M, Daravessis L, Bisiklis A and Alexiou -Daneel S. 2010. Prevalence and antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa isolated from swimming pools in northern Greece. Health J. 16(7):783 -787.
26. Tuon FF, Dantas LR and Suss PH. 2022. Tasca Ribeiro VS. Pathogenesis of the Pseudomonas aeruginosa Biofilm: A Review. Pathogens. 11(3):300.
27. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P.Metallo -beta -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2):306 -25.
28. Wei L, Wu Q, Zhang J et al. 2020. Prevalence, Virulence, Antimicrobial Resistance, and Molecular Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From Drinking Water in China. Front Microbiol. 11:544653.
29. Wolfgang MC, Kulasekra BR, Liang X, Boyd D, Yang Q, Miyada CG et al. 2003.Conservation of genome content and virulence determinants among cli nical and environmental isolates of Pseudomonas aeruginosa. Proc Nat Aca Sci. 100(14):8484 -8489.
30. Vitkauskiene A, Skrodeniene E. Dambrauskiene A, Baksyte G, Macas A and Sakalauskas R. 2011. Characteristics of carbapenem - resistant Pseudomonas aeruginosa strains in patients with ventilator -associated pneumonia in inte nsive care units. Medicina (Kaunas). 47(12):652 656.

A review of *Pseudomonas aeruginosa* in the environment: pathogenesis, antibiotic resistance, genetic diversity, and removal ways from water treatment

Ghorbani GH, Rahimi E*, Shakerian A

Department of Food Hygiene, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Received: 03 December 2022 Accepted: 04 January 2023

***Corresponding author**: *ebrahimrahimi55@yahoo.com*

Abstract

Pseudomonas aeruginosa as a waterborne pathogen is a growing concern to public health sectors. Many sources of environmental water could potentially be acting as a reservoir for potentially pathogenic strains of *P. aeruginosa*. Due to the fact that *P. aeruginosa* is an opportunistic pathogen and causes serious problems, it seems necessary to know the pathogenesis, antibiotic resistance, genetic diversity and methods of removing it from drinking water. The pathogenesis of *P. aeruginosa* has been extensively studied and proven to be a multifactorial process, mediated by quorum sensing. *P. aeruginosa* possess two quorum sensing systems, *las* and *rhl* that facilitate cell to cell communication through production of signalling molecules termed autoinducers to target specific receptors for activation. *P. aeruginosa* is intrinsically resistant to various antibiotics due to a low permeability in the outer membrane, which acts as a selective barrier. However, this bacterium is a highly diverse pathogen that is capable of adaptation to the surrounding environment. When subjected to antibiotic selective pressure, the induced response facilitates bacterial survival and develops antibiotic resistance. literature suggests that the large genome size and genome complexity are responsible for the ability of this bacterium to adapt and thrive in a diverse range of environments. The presence and persistence of these bacteria in environmental waters may pose a great risk to the public health and requires further work to fully characterize and quantify the input of MDR *P. aeruginosa* strains from the hospitals compared with those originating from the general community or other wastewater related sources.

Keywords: *Pseudomonas* aeruginosa, Water, pathogenesis, MDR, Disinfectants**.**

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2023 Shahrekord Branch, Islamic Azad University