

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهشی و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهدJournal homepage: <https://nmj.mums.ac.ir/>*Review Article*

Resistance mechanism to various antibiotics: A Review Study

Farnaz Yousefi¹ , Mahdi Rezaverdinejad² , Javid Taghinejad^{2*} Shahrzad Salehi³

1. MSc. Department of Microbiology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

2. MSc. Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

3. BSc. Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Corresponding author: jataghinejad@gmail.com

Received: 13 April 2024; Revised: 16 May 2024; Accepted: 26 September 2024

Abstract

Background and Aims: Antibiotics, discovered as powerful tools for eliminating bacterial infections in 1928, have faced widespread misuse in recent years. Consequently, most pathogenic bacteria have acquired resistance genes against antibiotics to combat their lethal effects. The aim of this review study is to examine the mechanisms of antibiotic resistance in bacteria.

Materials and Methods: This study utilized reputable scientific databases such as Research Gate, Medline, PubMed, and Google Scholar for article searches. Keywords included drug resistance, antibiotic resistance mechanism, resistance pattern, aminoglycosides, beta-lactams, carbapenems, meropenems, penicillins, antibiotics affecting the cell wall, glycopeptides, and antibiotics targeting bacterial protein synthesis.

Results: Out of 70 articles reviewed spanning from 1990 to 2022, 31 articles relevant to the topic were included in the study. Articles requiring payment and those presented solely as abstracts at conferences were excluded from the analysis.

Conclusion: The type and mechanism of antibiotic resistance in bacteria are dependent on the family, genus, and strain. Differences in resistance levels can be significant even at the strain level. The geographical variation in antibiotic resistance patterns underscores the importance of this issue.

Keywords: Resistance Mechanism, Microorganisms, Antibiotics

Cite this article as: Yousefi F, Rezaverdinejad M, Taghinejad J, Resistance mechanism to various antibiotics: A Review Study. Navid No, 2024; 27(91): 81-92. <https://doi.org/10.22038/nmj.2025.79303.1445>.

E-ISSN: 2645-5927 / **P-ISSN:** 2645-5919

Copyright: © 2024 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Mashhad University of
Medical Sciences

نوید نو

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقاله مروری

مکانیسم مقاومت از انواع آنتی بیوتیک ها: یک مطالعه مروری

فرناز یوسفی^۱ ID، مهدی رضوردی نژاد^۲ ID، جاوید تقی نژاد^۳ ID*، شهرزاد صالحی^۳ ID

۱. کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

۲. کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۳. کارشناسی، گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

پست الکترونیک نویسنده مسئول: jataghinejad@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۲۵، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۲/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۵

چکیده

مقدمه و هدف: آنتی بیوتیک ها یکی از ابزار های قدرتمند برای از بین بردن عوامل عفونی باکتریایی در سال ۱۹۲۸ کشف شدند. به دنبال استفاده بی رویه در سال های اخیر، اکنون اکثر باکتری های بیماری زا ژن مقاومت به آنتی بیوتیک ها برای مقابله با اثرات کشنده دارویی کسب کرده اند. هدف از مطالعه حاضر مروری بر مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری ها می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه از پایگاه های علمی معتبر همچون PubMed، Medline، Research Gate و Google Scholar جهت جستجوی مقالات استفاده شد. کلید واژه های مورد استفاده در این مطالعه از جمله: مقاومت دارویی، مکانیسم مقاومت آنتی بیوتیکی، الگوی مقاومت، آمینو گلیکوزیدها، بتالاکتام ها، کارباپنم ها و مروپنم ها، پنی سیلین ها، آنتی بیوتیک های موثر بر دیواره، گلیکو پپتیدها و آنتی بیوتیک های موثر بر سنتز پروتئین های باکتریایی بودند. یافته ها: با بررسی ۷۰ مقاله بین سال های ۱۹۹۰ الی ۲۰۲۲، تعداد ۳۱ مقاله متناسب با موضوع بررسی وارد چرخه مطالعه شدند. مقالاتی که امکان دسترسی آزاد (Open Access) را نداشتند و همچنین بصورت چکیده در کنگره های ارائه شده بودند از چرخه بررسی مقالات حذف شدند.

نتیجه گیری: نوع و مکانیسم مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری ها به خانواده، جنس و سویه بستگی دارد. تفاوت در میزان مقاومت حتی در سطح سویه می تواند چشمگیر باشد. اهمیت این موضوع در آن است که الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی به صورت جغرافیایی متفاوت می باشد.

کلمات کلیدی

مکانیسم مقاومت، میکروارگانیزم ها، آنتی بیوتیک ها

مقدمه

مقاومت دارویی در پاتوزن ها در سطح جهانی می باشد (۵). مقاومت در برابر آنتی بیوتیک در زمان کوتاهی ایجاد می شود و از این رو، یک موضوع نگران کننده بهداشتی و درمانی است (۷). با پیشرفت تکنولوژی، افراد از اثرات سوء ناشی از مصرف آنتی بیوتیک ها آگاه شدند. با کنترل مصرف آنتی بیوتیک ها امکان کم شدن مقاومت در میکروارگانیسم ها رو به افزایش خواهد رفت با این حال گام های کمی برای مهار عدم سوء مصرف آنتی بیوتیک ها برداشته شده است (۹).

تا قبل از دهه ۱۹۹۰ مقاومت آنتی بیوتیکی به عنوان تهدید برای انسان و حیوان مطرح نبود. اما به مرور زمان درمان بیماری های عفونی با آنتی بیوتیک های خط اول و دوم با شکست مواجه شد. میکروارگانیسم ها به تدریج در برابر آنتی بیوتیک ها مقاومت از خود نشان دادند و بقای خود را در برابر آنتی بیوتیک ها تضمین کردند. با توجه به افزایش روز افزون مقاومت دارویی میکروارگانیسم ها جهان نیاز اساسی به تغییر در الگوی مصرف این داروی گران قیمت دارد. شیوع مقاومت دارویی میکروارگانیسم ها در مناطق مختلف جهان از جمله در کشورهای در حال توسعه رو به رشد می باشد. این افزایش مقاومت به تغییر ویژگی های میکروبی از جمله فشارهای انتخابی، جهش های ژنتیکی، تغییرات اجتماعی و تغییر در استفاده در آنتی بیوتیک ها نسبت داده شده است (۱۰). هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری مکانیسم مقاومت در انواع آنتی بیوتیک ها می باشد.

مقاومت علیه آنتی بیوتیک ها

مقاومت به آنتی بیوتیک یعنی میکروب های بیماری زایی که برای مبارزه با آنان آنتی بیوتیک استفاده می شوند، با جهش های ژنی نسبت به این داروها مقاومت پیدا کنند و نسل های جدیدی به وجود بیایند که نتوان با آن ها مبارزه کرد. از مهمترین عوامل این پدیده، مصرف خودسرانه یا بیش از حد آنتی بیوتیک ها می باشد. این پدیده کل جامعه انسانی را به خطر می اندازد به طوری که خطر آن را به تروریسم تشبیه کرده اند. در هر یک میلیون تقسیم سلولی یک جهش را می

آنتی بیوتیک ها برای میکروارگانیسم ها سمیت سلولی (Cytotoxic) داشته و اغلب با مهار عمل سنتز پروتئین، همانند سازی DNA یا RNA، روند رشد باکتری را متوقف می کند (۱). آنتی بیوتیک ها با اتصال به دیواره سلولی باکتری ها باعث تخریب دیواره شده و مواد سمی به راحتی وارد سلول میکروارگانیسم می شود و موجب مهار سنتز پروتئین سازی می گردد (۲). برای مبارزه با میکروب ها، بدون شک آنتی بیوتیک ها نعمتی برای انسان ها هستند که میلیون ها انسان را نجات داده است (۳).

انواع مختلفی از آنتی بیوتیک ها در طول زمان برای اهداف درمانی مورد استفاده قرار گرفته اند (۴). آنتی بیوتیک ها در اواسط قرن بیستم به عنوان داروی شگفت انگیز شناخته شدند (۵). الکساندر فلمینگ و پل ارلیش دو دانشمند نامی سبب کشف آنتی بیوتیک شدند که این قرن را عصر آنتی بیوتیک ها نامیدند. در آن زمان آنتی بیوتیک ها را به نام گلوله جادویی می دانستند که میکروارگانیسم های مولد بیماری را از بین می بردند و آسیبی به میزبان نمی رساندند. در حالی که فلمینگ اولین کسی بود درباره عواقب مصرف طولانی آنتی بیوتیک ها هشدار داده بود و معتقد بود که مصرف زیاد موجب ایجاد مقاومت در میکروب ها می شود (۶).

دوره ای از ۱۹۵۰ تا ۱۹۷۰ را دوران طلایی برای کشف کلاس های آنتی بیوتیک ها در نظر گرفتند (۷). در ۶۰ سال گذشته، میلیون ها تن کلاس های جدیدتر آنتی بیوتیک تولید شده است. افزایش تقاضا برای آنتی بیوتیک ها و استفاده زیاد و غیر مسئولانه از آنتی بیوتیک ها به شکل قابل توجهی به ظهور سویه های مقاوم کمک کرده است (۸).

اخیرا تولید آنتی بیوتیک های جدید رابطه مستقیمی با سویه های مقاوم دارد. با این حال، رویکرد اصلی در مبارزه با بیماری های عفونی آنتی بیوتیک ها می باشند. تمرکز بر اصلاح آنتی بیوتیک های موجود برای مبارزه با ظهور مجدد

توان یافت که به یک آنتی بیوتیک مقاوم باشد. هر گاه این جهش در بیمار تحت درمان با آنتی بیوتیک رخ دهد، میکروارگانیسم جهش یافته قدرت زنده ماندن بیشتر از سایر میکروارگانیسم های میزبان را دارا بوده و در مدت کوتاهی تعداد آن ها افزایش می یابد و از این رو درمان با همان آنتی بیوتیک نتیجه مطلوبی را نخواهد داشت و باید آنتی بیوتیک دیگری جایگزین آن شود (۱۱).

آنتی بیوتیک های بتالاکتام

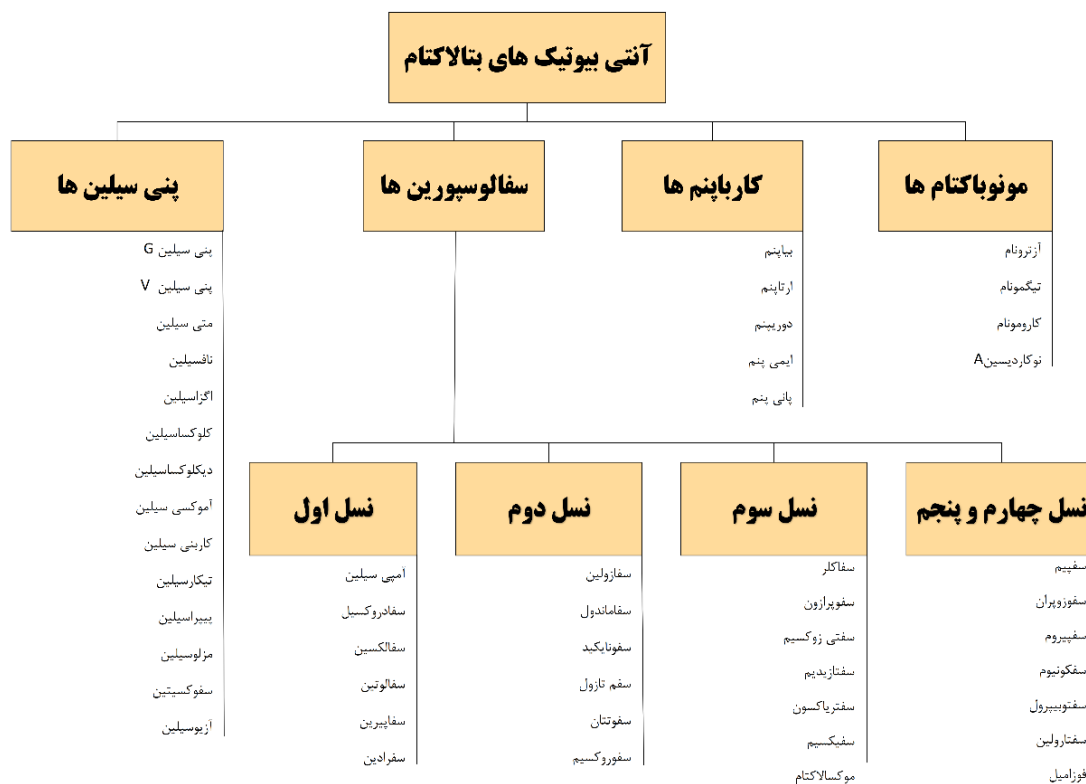
این آنتی بیوتیک ها (شکل ۱) دارای یک حلقه ی بتالاکتام چهارضلعی و یک حلقه تیزاولیدین پنج ضلعی هستند. حلقه بتالاکتام به عنوان آنالوگ دی آلانین-دی آلانین عمل کرده و به آنزیم ترانس پپتیداز متصل است. آنزیم های بیان شده در بیوسنتز پپتید و گلیکان به بتالاکتام ها متصل شده و عملکردشان متوقف می شود، از این رو به آنها پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) گفته می شود. در اشریشیاکلی (*Escherichia coli*) PBP₁ و PBP₂ عمل سنتز دیواره را بر عهده دارند که اتصال آنتی بیوتیک به PBP₁ موجب لیز سریع آن می شود. همچنین PBP₂ موجب سنتز دیواره عرضی (سپتوم) می گردد. عملکرد PBP₄ و PBP₅ و PBP₆ کربوکسی پپتیدازی می باشد و با جدا کردن دی آلانین انتهایی در هنگام ساخته شدن دیواره سلولی مانع شرکت آن در پیوند عرضی می شوند. هر کدام از آنتی بیوتیک های بتالاکتام ترجیحاً به آنزیم خاصی متصل می شوند، مثلاً آمیدینوسیلین (که جزء خانواده کارباپنم ها بوده) به PBP₂ متصل می شود و آزوترونام از عملکرد PBP₃ ممانعت می کند. عملکرد آنتی بیوتیک های بتالاکتام موجب فعال شدن اتولیزین ها و لیز باکتری می گردد. انواع اتولیزین ها شامل: آمیدازها که پیوند بین تترایپتیدها و گلیکان را می شکنند، گلیکوزیدازها که پیوند بتا ۱-۴ گلیکوزیدی را می شکنند (موتاسیون در این آنزیم موجب مقاومت به بتالاکتام ها شده و سویه تحمیل کننده حاصل می شود) و اندوپپتیدازها که دی آلانین محل پیوند عرضی تترایپتید را می شکنند. آنزیم لیزواستافین پیوند

عرضی گلاسیل را در محل پنتاگلاسیلین / استافیلوکوکوس اورئوس (Tolerant) هیدرولیز می کند. باکتری ها با سه مکانیسم به بتالاکتام ها مقاومت نشان می دهند: ۱- ممانعت از اتصال آنتی بیوتیک با PBP هدف (در گرم منفی ها) ۲- تغییر در اتصال آنتی بیوتیک ها به PBP هدف و ۳- هیدرولیز آنزیمی آنتی بیوتیک توسط بتالاکتاماز. به علت وجود غشای خارجی در گرم منفی ها و پورین های آن که قابل تغییر هستند، این آنتی بیوتیک ها روی این باکتری ها اثر نمی کنند. مقاومت با تغییر جایگاه هدف PBP در باکتری های مختلف به این صورت است: ۱- در اکثر باکتری ها میزان تولید PBP افزایش می یابد. ۲- یک PBP جدید در استافیلوکوکوس اورئوس (توسط ژن *mecA*) تولید می شود. ۳- نوترکیبی در PBP ایجاد می شود (استرپتوکوکوس پنومونیه) و یا موتاسیون نقطه ای در آن ایجاد می شود (انتروکوکوس فکالیس). در نهایت باکتری می تواند یک آنزیم بتالاکتاماز تولید کند که موجب غیرفعال شدن بتالاکتام های حساس می شود. تولید این آنزیم ها در باکتری های گرم مثبت و گرم منفی صورت گرفته و توسط پلاسمید کد می شوند. بتالاکتامازها را می توان در ۴ دسته قرار دارد (A تا D): معمول ترین آنتی بیوتیک های گروه A، *TEM-1* و *SHV-1* هستند (پنی سیلینازهای شایع در گرم منفی مثل اشریشیا کلی و کلبسیلا پنومونیه) و عمدتاً روی سفالوسپورین ها اثر می کنند. در این گروه بتالاکتامازهای با طیف وسیع وجود دارند که توسط پلاسمید رمزدهی شده و به باکتری دیگر منتقل می گردند. کلاس B شامل بتالاکتامازهای حاوی روی (متالو آنزیم) بوده و طیف عملکردی گسترده ای داشته و روی تمامی آنتی بیوتیک های بتالاکتام از جمله سفامایسین ها و کارباپنم ها مؤثرند. کلاس C را سفالوسپورینازها تشکیل می دهند که توسط کروموزوم رمزدهی می شوند و کلاس D پنی سیلیناز بوده و در باکتری های گرم منفی یافت می شوند (۱۲، ۱۳).

پنی‌سیلین‌ها

بتالاکتامازها هیدرولیز می‌شوند و بر باکتری‌های گرم منفی که بتالاکتامازها تولید نمی‌کنند اثر داشته ولی روی سودوموناس هیچ اثری ندارند. پنی‌سیلین‌های ضد سودوموناسی: شامل کربوکسی پنی‌سیلین‌ها، کاربنی‌سیلین‌ها، آزلوسیلین و مزلوسیلین می‌باشند ولی در برابر بتالاکتامازها حساس هستند. پنی‌سیلین‌ها در صورتی که همراه با آمینوگلیکوزیدها مصرف شوند اثرات سینرژیک پیدا کرده و تأثیر بیشتری را به آمینوگلیکوزید می‌بخشند. به علاوه کلانولانیک اسید به علت داشتن حلقه بتالاکتام می‌تواند به همراه پنی‌سیلین‌ها مصرف شده و سوبسترای آنزیم بتالاکتاماز واقع شود و از طرف دیگر پنی‌سیلین به PBP متصل شده و عملکرد آن را متوقف کند. دیگر آنالوگ‌های پنی‌سیلین سالباکتام و تازوباکتام هستند. اسید کلانولانیک را از استرپتوماست کلایلی گروس (*Streptomyces clavuligerus*) به دست می‌آورند (۱۴،۱۵).

اولین بار توسط الکساندر فلمینگ در سال ۱۹۲۸ از کپک پنی‌سیلیوم *نوتاتوم* (*notatum Penicillium*) (یا *کرایزوژنوم*) کشف شده و در سال ۱۹۴۰ توسط فلوری، چابین و همکاران از کشت مایع جدا و تخلیص شده و به اثربخشی فوق‌العاده آن پی برده شد. پنی‌سیلین‌ها شامل: پنی‌سیلین G، پنی‌سیلین V، متی‌سیلین، نافسیلین، اگزاسیلین، کلوکساسیلین، دیکلوکساسیلین، آموکسی‌سیلین، کاربنی‌سیلین، تیکارسیلین، پپراسیلین، مزلوسیلین، سفوکسیتین و آزوسیلین می‌باشد. ناحیه فعال پنی‌سیلین حلقه بتالاکتام می‌باشد، در اثر اتصال PBP به مولکول پنی‌سیلین باند بین CO و N در حلقه بتالاکتام شکسته شده و ترانس پپتیداز به صورت کووالان به گروه CO متصل می‌گردد و عملکرد ترانس پپتیداسیون متوقف می‌شود و در نهایت آنزیم‌های اتولیزکننده فعال می‌شوند. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز: شامل متی‌سیلین، نافسیلین و پنی‌سیلین‌های ایزوگزازوزیل (شامل اگزاسیلین، کلوگزازاسیلین و دی‌کلوگزازاسیلین) هستند. این پنی‌سیلین‌ها دارای سمیت بیشتر و فعالیت کمتری می‌باشند ولی در برابر بتالاکتامازهای *استافیلوکوکی* مقاوم‌اند. پنی‌سیلین‌های با طیف گسترده: این آنتی‌بیوتیک‌های نیمه‌صناعی به علت داشتن گروه آمین به سرعت از غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی عبور کرده و روی سنتز پپتیدوگلیکان این باکتری‌ها اثر می‌کنند و شامل آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، آمدینوسیلین و کامپی‌سیلین‌ها) هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها سریعاً توسط



شکل ۱- آنتی بیوتیک های گروه بتالاکتام

کارباپنم ها و مروپنم ها

از آنتی بیوتیک های سنتتیک مشابه با پنی سیلین هستند. کارباپنم مشتق تینامایسین بوده که از *استرپتومایس کاتلیا* (*Streptomyces cattleya*) به دست می آید. ایمی پنم بر روی PBP1 و PBP2 اثر گذاشته و نسبت به بتالاکتامزهای کروموزومی و بسیاری از سایر بتالاکتامزها مقاوم است. مونوباکتام ها شامل: (آزترونام، تیگمونام، کارومونام و نوکاردیسین A) می باشد. آزترونام اولین آنتی بیوتیک این گروه بوده و به PBP3 متصل می شود. سفالوسپورین ها (دارای نسل ۱ الی ۵): دارای یک حلقه بتالاکتام و یک حلقه شش ضلعی با سه گروه R هستند. هسته ی سفالوسپورین توسط قارچ *سفالوسپوریوم آکرمونیوم* (*Cephalosporium Acremonium*) ترشح می شود (۱۶). سفالوسپورین ها را براساس تأثیر آنها بر باکتری های گرم منفی به سه گروه (نسل) تقسیم می کنند:

۱- سفالوسپورین های نسل اول: روی برخی از باکتری های گرم مثبت مثل *استرپتوکوکوس پنومونیه* (*Streptococcus pneumoniae*)، *کلیستریدوم پر فرینجنس* (*Clostridium perfringens*)، *کوریینه باکتریوم دیفتریه* (*Corynebacterium diphtheriae*)، *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس به متی سیلین مؤثرند و همچنین روی باکتری های انتریک گرم منفی از جمله *اشرشیاکلی*، *کلبسیلا پنومونیه* و *پروتئوس میرابیلیس* (*Proteus mirabilis*) نیز اثر دارند (۱۷). ۲- سفالوسپورین های نسل دوم: شامل سفوروکسیم (مؤثر بر هموفیلویس آنفولانزا (*Haemophilus influenzae*) و نایسریا مننژیتیدیس (*Neisseria meningitidis*) تولیدکننده بتالاکتاماز که عوامل مننژیت در کودکان هستند، سفوتتان، سفوکسیتین و سفامایسین می باشند که عمدتاً روی باکتری های گرم منفی مؤثرند و تقریباً مشابه نسل اول روی باکتری های گرم مثبت تأثیر دارند. ۳-

و رازوپنم (PZ-601)، در برابر باسیل های گرم منفی غیر تخمیری و استافیلوکوکوس اورئوس که در برابر متی سیلین مقاوم بوده قوی هستند (۲۳). قدیمی ترین کارباینم که در دو دهه گذشته توسط بیش از ۲۶ میلیون بیمار استفاده شده است ایمی پنم می باشد (۲۴).

گلیکوپتیدها

در ابتدا ونکومايسين از استرپتومایسس اوریتالیس به دست آمد. ونکومايسين یک الیگو پتید پیچیده است که سنتز پتیدوگلیکان را در باکتری های گرم مثبت مهار می کند. این آنتی بیوتیک به علت شباهت با دی پتید دی آلانین - دی آلانین انتهایی پنتا پتید، به این ناحیه متصل شده و مانع اتصال دی پتید و سنتز پیوند عرضی پتیدوگلیکان می شود. این آنتی بیوتیک برای درمان عفونت های استافیلوکوکی که مقاوم به متی سیلین یا دیگر آنتی بیوتیک ها باشند، استفاده می شود. گلیکوپتیدها شامل: ونکومايسين، ثنی کوبلانین، تلاوانسین، راموپلانین، دالبوانسین و اوریتاوانسین می باشد. این آنتی بیوتیک ها اندازه بزرگی داشته و نمی تواند از غشای خارجی باکتری های گرم منفی عبور کند. برخی از باکتری ها مثل لکونوستوک (*Leuconostoc*)، لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*)، پدیکوکوکوس (*Pediococcus*) و اریزیپلاس (*Erysipelas*)، دی پتید انتهایی تغییر یافته (D-آلانین-D-لاکتات) داشته و از آنجا که ونکومايسين نمی تواند به آن متصل شود، به آن مقاوم هستند (۲۵). انتروکوکوس گالیناروم (*Enterococcus gallinarum*)، انتروکوکوس کاسلی فلاووس (*Enterococcus casseliflavus*) نیز دارای دی آلانین - دی لاکتات به آن مقاوم بوده و انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فاسیوم (*Enterococcus faecium*) مقاومت اکتسابی به ونکومايسين دارند. این مقاومت با کسب ترانسپوزون Tn1546 توسط پلاسمیدی است که اپران Van را دارد، این اپران شامل ژن های VanA، VanB، VanC، VanD، VanE، VanG، VanX و VanR است. VanA موجب

سفالوسپورین های نسل سوم: این دسته به علت داشتن گروه R نسبتاً بزرگ و غیر معمول به شدت نسبت به عمل بتالاکتامازها مقاومند. طیف اثر این نسل روی باکتری های گرم منفی تولید کننده بتالاکتاماز می باشد و روی باکتری های گرم مثبت اثر ناچیزی دارند. همچنین به بتالاکتامازهای کلاس ۱ حساس بوده که این آنتی بیوتیک ها شامل سفوناکسیم، سفتازیدیم، سفپودوکسین و سفوپرازون هستند. ۴- سفالوسپورین های نسل چهارم: شامل سپیروم و سفپیم می باشند. ۵- موگزالاکتام و لورا کاربف: موگزالاکتام ها قرابت زیادی با سفالوسپورین ها دارند با این تفاوت که به جای اتم گوگرد، اکسیژن قرار گرفته و در لورا کاربف کربن قرار دارد. موگزالاکتام از نظر عملکرد مشابه سفالوسپورین های نسل سوم می باشد ولی به علت اثرات نامناسب مثل مشکل در انعقاد خون و خونریزی، کمتر استفاده می شود. این آنتی بیوتیک ها در واقع به ترتیب اگزاسفم و کارباسفم می باشند (۱۸، ۱۶).

انواع و طبقه بندی کارباینم

در میان طیف گسترده ای از آنتی بیوتیک های بتالاکتام، کارباینم ها به عنوان موثرترین کلاس با گسترده ترین طیف فعالیت ضد میکروبی و پروفایل های ایمنی و تحمل عالی در نظر گرفته می شوند. بنابراین، از آن ها به طور گسترده برای درمان عفونت های جدی ناشی از ارگانیسم های مقاوم به چند دارو (MDR) تجویز می گردد (۱۹). با داده های حاصل از آزمایشات بالینی و استفاده بالینی، یک سیستم طبقه بندی برای کارباینم ها بر اساس فعالیت ضد میکروبی آن ها ایجاد شده است. کارباینم های گروه یک مانند ارتاپنم، در برابر باسیل های گرم منفی غیر تخمیری ناکارآمد هستند و ممکن است برای عفونت های اکتسابی جامعه مناسب تر باشند (۲۰). گروه دو مانند مروپنم، ایمی پنم و دوریپنم دارای اثرات وسیع الطیف بوده همچنین در برابر باسیل های گرم منفی فعال مثل اسینتوباکتر بومانی و در برابر عفونت های بیمارستانی موثر هستند (۲۱ و ۲۲). کارباینم های گروه سه، مانند توموپنم

می‌کند. آنتی‌بیوتیک‌های راموپلانی و ریسستوستین نیز مکانیسم عملکردی روی دیواره سلولی دارند و جزء گلیکوپپتیدها می‌باشند و به علت سمیت استفاده درمانی ندارند. به عنوان مثال، راموپلانی استفاده تحقیقاتی داشته و ریسستوستین در هماتولوژی برای تجمع پلاکت‌ها استفاده می‌شود. ژن‌های *VanD*، *VanC*، *VanE* و *VanG* روی کروموزوم باکتری قرار دارند (۲۶).

آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها ترکیباتی آنتی‌باکتریال و پلی‌کاتیونی می‌باشند که با اتصال به زیر واحد S ۳۰ ریبوزومی سنتز پروتئین (فرآیند ترجمه) را مهار می‌کند (جدول ۱، ۲۰).

سنتز ترکیب دی‌لاکتات و دی‌آلانی است و به هر دو آنتی‌بیوتیک و نکومایسین و تیکوپلانی با سطح بالایی مقاومت می‌کند. *VanB* موجب مقاومت به ونکومایسین و حساسیت به تیکوپلانی می‌گردد. *VanD* نیز مقاومت سطح پایین به هر دو آنتی‌بیوتیک نشان می‌دهد. *VanC* موجب مقاومت سطح پایین به ونکومایسین می‌شوند و به تیکوپلانی حساس‌اند. *VanX* موجب سنتز دی‌لاکتات از پیرووات می‌شود. *VanR* نیز موجب کنترل بیان این اپران می‌گردد. این ترانسپوزون به *استافیلوکوکوس مقاوم* به چند دارو نیز منتقل شده (توسط ترانسفورمسیون یا ترانسداکشن) و از طریق گونزوگاسیون بین *استافیلوکوکوس*‌ها منتقل می‌شود. این پلاسمید موجب مقاومت به آمینوگلیکوزیدها و بتالاکتام‌ها، ونکومایسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها رت رمزدهی

جدول ۱- منبع و سال جداسازی آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (۱۰)

استفاده ی بالینی / دامپزشکی	سال جداسازی	گونه‌ی جداسازی شده	آمینوگلیکوزیدها
پزشکی	۱۹۴۴	<i>S. griseus</i>	استرپتومایسین
پزشکی	۱۹۴۹	<i>Streptomyces fradiae</i>	نئومایسین
پزشکی	۱۹۵۳	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	هیگرومایسین B
پزشکی	۱۹۵۷	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	کانامایسین
پزشکی	۱۹۵۹	<i>Streptomyces rimosus</i>	پارامومایسین
پزشکی	۱۹۶۱	<i>Streptomyces spectabilis</i>	اسپکتینومایسین
پزشکی	۱۹۶۳	<i>Micromonospora purpurea</i>	جنتامایسین
پزشکی	۱۹۶۷	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	توبرامایسین
دامپزشکی	۱۹۶۸	<i>S. tenebrarius</i>	آپرامایسین
پزشکی	۱۹۷۰	<i>Streptomyces ribosidificus</i>	ریبومایسین
پزشکی	۱۹۷۰	<i>Micromonospora inyoensis</i>	سیزومایسین
پزشکی	۱۹۷۱	<i>Streptomyces lividus</i>	لیویدومایسین
پزشکی	۱۹۷۷	<i>Micromonospora inyoensis</i>	فور تیمایسین

جدول ۲- منبع و سال تولید آنتی بیوتیک های مشتق شده آمینوگلیکوزیدی (۱۰)

پزشکی/بالینی	سال جداسازی	مشتق شده از	آمینوگلیکوزیدها
پزشکی	۱۹۷۲	کانامایسین	امیکاسین
پزشکی	۱۹۷۳	کانامایسین	اربکاسین
پزشکی	۱۹۷۳	سیزومایسین	آنتیل مایسین
پزشکی	۱۹۷۵	کانامایسین	دیبکاسین
پزشکی	۱۹۷۵	جنتامایسین	ایزپامایسین
پزشکی	۲۰۰۹	سیزومایسین	پلازومایسین

انرژی می‌باشد. آمینوگلیکوزیدها سپس از طریق فرآیندی بنام انتشار و نیز از طریق پورین‌های غشای خارجی (ساختارهایی پروتئینی) وارد فضای پری‌پلاسمی می‌گردند. این فرآیند (انتشار) یک فرایند نیازمند انرژی می‌باشد که این انرژی از راه سیستم انتقال الکترون وابسته به اکسیژن تامین می‌گردد (۲۵). ترکیبات آمینوگلیکوزیدی به طور اختصاصی به محل تشکیل کدون-آنتی کدون در جایگاه A ریبوزومی متصل می‌شوند. اتصال آمینوگلیکوزیدها به آدنین باعث جابه‌جایی این نوکلئوتید در داخل جایگاه A به شکل فضایی ویژه‌ای می‌گردد به گونه‌ای که قدرت واکنش با جفت‌های کدون-آنتی کدون ناجور را پیدا می‌کنند. در نهایت فرآیند ترجمه دچار اختلال شده و کدخوانی اشتباه صورت می‌گیرد و پروتئین‌های ناقص تولید می‌شود و مرگ سلولی اتفاق می‌افتد (۱۰).

آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر سنتز پروتئین

آنتی‌بیوتیک‌هایی که به زیر واحد ۵۰ اثر می‌گذارند: ماکرولیدها (ارتیروماسین، کلاریترومایسین و ترولیندومایسین) کلرامفنیکل، ترولیندومایسین و کتولایدها، لینکوزامیدها (لینکومایسین - کلیندامایسین) و استرپتوگرامین‌ها این ویژگی را دارند. کلرامفنیکل باکتریواسستاتیک بوده که واکنش پپتیدیل ترانسفراز را

آمینوگلیکوزیدهای اولیه محصولات طبیعی گروه بزرگی از باکتری‌های خاک به نام اکتینومیسیت‌ها به خصوص گونه‌های دوجنس *استرپتومایسین* و *میکرومونوسپورا (Micromonospora)* هستند که دارای ویژگی‌هایی من-جمله داشتن بار مثبت و دارا بودن چندین گروه آمینو در ساختار گلیکوزیدی‌شان هستند. اهمیت بالینی این خانواده آنتی‌بیوتیکی بدین جهت می‌باشد که علیه طیف وسیعی از باکتری‌های هوازی خصوصاً باکتری‌های گرم منفی، بسیاری از *استافیلوکوکوس*ها و برخی از باکتری‌های *استرپتوکوکوس* موثر می‌باشند ولی بیشترین استفاده را در درمان عفونت‌های بالینی ناشی از باکتری‌های باسیلی گرم منفی هوازی و بیهوازی اختیاری دارند (۱۰).

مکانیسم عمل ضد باکتریایی مینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها ترکیباتی بازی و نیز بسیار قطبی با بار مثبت می‌باشند در نتیجه می‌توانند به واحدهایی با بار منفی از جمله لیپوپلی‌ساکارید و فسفولیپیدهای غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی و بسیاری از مولکول‌های آنیونی داخل سلولی مثل DNA اتصال پیدا کنند. در باکتری‌های گرم مثبت ساختار فسفولیپیدها و اسیدهای تیکوئیک به عنوان مکان‌های اولیه برای اتصال آمینوگلیکوزیدها عمل می‌کنند. این مرحله‌ی اتصال یک فرایند کاملاً غیروابسته به

متوقف کرده و تشکیل باند پیتیدی را مهار می‌کند. مقاومت به کلرامفنیکل با هیدروکسیله شدن آنزیم صورت می‌گیرد. لینکوزامیدها نیز مثل کلرامفنیکل به گیرنده‌ای روی قسمت ۵۰S متصل می‌شوند و همچنین موجب تجزیه سریع ریبوزوم‌ها به ۵۰S و ۳۰S می‌گردند (۲۹-۳۱).

آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر اسیدهای نوکلئیک

ریفامپین، اسید نالیدیکسیک، فلوروکوئینولون‌ها، نوویوسین‌ها، مترونیدازول و کلوفازیمین روی سنتز یا ساختمان اسید نوکلئیک اثر دارند. ریفامپین و سایر ریفامایسین‌ها با اتصال به زیر واحد بتای آنزیم RNA پلیمراز از نسخه‌برداری جلوگیری می‌کند. ریفابوتین برای درمان و پیشگیری از عفونت مایکوباکتریوم اینتراسلولار (*Mycobacterium intracellulare*) در افراد مبتلا به ایدز به کار می‌رود. اسید نالیدیکسیک و فلوروکوئینولون‌ها با اتصال به زیر واحد A آنزیم DNA ژیراز (توپوایزومراز ۲) و مداخله در تشکیل فرایچش DNA موجب مرگ باکتری می‌شوند. موتاسیون در این زیر واحد موجب مقاومت باکتری می‌شود. کوئینولون‌ها عمدتاً آنزیم توپوایزومراز ۴ نیز متصل شده و آن را مهار می‌کنند و موتاسیون در این آنزیم موجب مقاومت به کوئینولون‌ها می‌گردد. در باکتری‌های گرم منفی توپوایزومراز ۲ و در باکتری‌های گرم مثبت توپوایزومراز ۴ مطرح هستند. نوویوسین با اتصال به زیر واحد بتا و آنزیم DNA ژیراز، از اتصال ATP جلوگیری کرده و به طور رقابتی این آنزیم را مهار می‌کند. کلوفازیمین نیز بر ضد جذام استفاده می‌شود (۲۸).

نتیجه گیری

مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها هنگامی رخ می‌دهد که میکروارگانیسم‌ها تغییرات ژنتیکی را تجربه کنند یا ژن‌های مقاوم را از سایر میکروارگانیسم‌های مقاوم بدست آورند. استفاده بی‌رویه از داروهای آنتی‌بیوتیکی در انسان، حیوانات و کشاورزی عوامل اصلی در توسعه و گسترش این نوع مقاومت می‌باشد. پیامدهای مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها گسترده‌است. می‌تواند به بروز بیماری‌های طولانی‌تر و شدیدتر، افزایش نرخ مرگ و میر و هزینه‌های بهداشتی بالاتر منجر شود. عفونت‌هایی که قبلاً به راحتی قابل درمان بودند، ممکن است غیرقابل درمان شوند و تهدید جدی برای جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند نوزادان، سالمندان و افرادی با سیستم ایمنی ضعیف به وجود آورد. علاوه بر این، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها پیامدهای اقتصادی قابل توجهی نیز دارد، زیرا ممکن است افزایش مدت بستری در بیمارستان، کاهش بهره‌وری و افزایش بار بر سیستم‌های بهداشتی شود.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که در این مطالعه با نظراتشان باعث بهبود کیفیت مطالعه حاضر شد، بالخصوص داوران محترم، تشکر می‌گردد.

تضاد منافع

پژوهشگران اعلام می‌دارند هیچ گونه تضاد منافی در پژوه حاضر وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر مروری بوده و نیاز به اخذ کد اخلاق را نداشته و بدون حمایت مالی از سازمانی و به صورت شخصی تأمین شده است.

مراجع

- [1] Levy SB, Marshall B: Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004, 10:122–129.
- [2] Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, et al.: Antimicrobial resistance in staphylococci: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am.* 1997, 11:813–849.
- [3] Levy SB: From tragedy the antibiotic age is born. *The Antibiotic Paradox.* Springer; 1992. 1–12.
- [4] Yousefi F, Parvini Kohneshahry M, Soldozi A, Taghinejad J. Investigating the antibacterial activity of 2-(3-methoxyphenyl)-1, 3, 4-oxadiazole compound. 8th International Conference on Researches in Science & Engineering & 5th International Congress on Civil, Architecture and Urbansim in Asia. Bangkok-Thailand, 24 August 2023. [In Persian]
- [5] Aminov RI: A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010, 1:134.
- [6] Davies J, Davies D: Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010, 74:417–433.
- [7] Chopra R, Alderborn G, Podczek F, et al.: The influence of pellet shape and surface Properties on the drug release from uncoated and coated pellets. *Int J Pharm.* 2002, 239:171–178.
- [8] Levy SB: The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American.* 1998, 278:32–39.
- [9] Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, et al.: Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother.* 2007, 59:152–156.
- [10] Nikbakht Z, Taghinejad J, Afshar S, Yousefi F. Antibiotic resistance mechanism of aminoglycosides. The first national conference new findings in microbiology and production of biological products. Shiraz, Iran. 2023:1-13. [In Persian]
- [11] Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International journal of antimicrobial agents.* 2010; 35(4):322-32.
- [12] Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [13] KONG KF, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *Apmis.* 2010; 118(1):1-36.
- [14] Taghinejad J, Barati B, Sadeghi A. A study of the drug resistance pattern of Group B Streptococcus isolated from urinary samples in the city of Salmas during the year 2015. *NCMBJ* 2018; 8 (30):79-84. [In Persian]
- [15] Yip, Derek W., and Valerie Gerriets. "Penicillin." 2020:20-32.
- [16] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67:1027-52.
- [17] Afshar S, Dehghani M, Rafighi D, Yousefi F, Taghinejad J. Investigating the pattern of drug resistance among bacteria isolated from women suffering from urinary tract infections in Savojbolagh. *Iranian Journal of Biological Sciences,* 2022; 4(3):83-92. [in Persian]
- [18] Dehghani M, Afshar S, Salehi Sh, Taghinejad J. Prevalence of urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and investigation of antibiotic resistance pattern in infants and children of Savojbolagh city. *IJIDTM Journal.* 2023; 27(99): 14-21. [in Persian]
- [19] Salmon-Rousseau A, Martins C, Blot M, Buisson M, Mahy S, Chavanet P, Piroth L. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2020; 50(4):316-22.
- [20] Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. *PLoS One.* 2014; 9(6):e99101.
- [21] Tahri A, Ksouda K, Kallel R, Daoud S, Boudawara T, Zeghal KM, Sahnoun Z. A carbapenem antibiotic imipenem/cilastatin induces an oxidative stress-status and gonadotoxic effects in «wistar» rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017; 95:308-16.

- [22] Rafighi D, Taghinejad J. Review on Pathogenicity and Drug-Resistance Mechanisms at *Acinetobacter Baumannii*. *Paramedical Sciences and Military Health*. 2022; 17(3):65-75. [in Persian]
- [23] Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future science OA*. 2020; 6(3):FSO438.
- [24] Magdaleno A, Saenz ME, Juárez AB, Moreton J. Effects of six antibiotics and their binary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015; 113:72-8.
- [25] Selvi A, Das D, Das N. Potentiality of yeast *Candida* sp. SMN04 for degradation of cefdinir, a cephalosporin antibiotic: kinetics, enzyme analysis and biodegradation pathway. *Environmental technology*. 2015; 36(24):3112-24.
- [26] Blaskovich MA, Hansford KA, Butler MS, Jia Z, Mark AE, Cooper MA. Developments in glycopeptide antibiotics. *ACS Infectious Diseases*. 2018; 4(5):715-35.
- [27] Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MA, Halai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: back to the future. *The Journal of Antibiotics*. 2014; 67(9):631-44.
- [28] Neda Soleimani, *Molecular Biology of Aminoglycoside and Relationship of Aminoglycoside Modifying Enzymes with Altering Resistance*. Alborz University of Medical Sciences, 2017; 6,(4): 227-240.[In Persian]
- [29] Leung LM. Molecular epidemiology of 16S rRNA methylase genes in *Escherichia coli* from humans and animals. *HKU Theses Online (HKUTO)*. 2012.
- [30] Irfan M, Almotiri A, AlZeyadi ZA. Antimicrobial resistance and its drivers—A review. *Antibiotics*. 2022; 11(10):1362.
- [31] Liu Y, Yang K, Zhang H, Jia Y, Wang Z. Combating antibiotic tolerance through activating bacterial metabolism. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11:577564.