مثال‌هایی از مکانیسم‌های مقاومت به بتالاکتام‌ها

مکانیسم مقاومت به پنی‌سیلین‌ها

اولین مکانیسم مقاومت نسبت به پنی‌سیلین‌ها، هیدرولیز آنزیماتیک حلقه‌ی بتالاکتام توسط آنزیم بتالاکتاماز می‌باشد. تولید بتالاکتامازها در گرم مثبت‌ها وابسته به پلاسمید و قابل القا می‌باشد و چنین ارگانیسم‌هایی زمانی که در معرض پنی‌سیلین‌ها قرار گرفتند مقدار بسیار زیادی از آنزیم را به محیط اطراف خود می‌ریزند تا همه‌ی دارویی که در دسترس است را تخریب نمایند.

در باسیل‌های گرم منفی بتالاکتامازها در فضای پری‌پلاسمیک مابین غشای سلولی داخلی و خارجی واقع شده‌اند؛ مولکول‌های پنی‌سیلین که از غشای خارجی عبور می‌کنند می‌توانند قبل از رسیدن به محل عمل خود با بتالاکتاماز در تماس قرار گیرند. اگرچه، بنظر می‌رسد همه‌ی باکتری‌های گرم منفی حاوی آنزیم بتالاکتاماز باشند، ولی به طور قابل توجهی تیپ و مقدار این آنزیم‌ها در باکتری‌ها با هم تفاوت دارند. این آنزیم‌ها می‌توانند وابسته به کروموزوم و یا پلاسمید، یا جزیی از ساختار باکتری و یا القایی باشند و فقط در مقابل دسته‌ی خاصی از داروهای بتالاکتام فعال باشند. با توجه به این که توانایی پنی‌سیلین‌ها در مهار رشد باسیل‌های گرم منفی به میزان نفوذ از عرض غشای خارجی (Influx across) آن‌ها بستگی دارد، تغییر در زنجیره‌ی جانبی پنی‌سیلین‌ها سبب فعالیت این داروها روی باکتری‌های گرم منفی می‌گردد که این عمل را عموماً بیش از کاهش میزان هیدرولیز از طریق افزایش قدرت نفوذ از عرض غشای خارجی انجام می‌دهند. پنی‌سیلین‌ها به وسیله‌ی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف جدیدتر (ESBLs) غیرفعال می‌شوند. یک مکانیسم دیگر مقاومت نسبت به پنی‌سیلین‌ها که اهمیت فوق‌العاده‌ای یافته است، تغییر در ناحیه‌ی هدف می‌باشد؛ کاهش گرایش پروتئین‌های باند کننده به پنی‌سیلین‌ها (PBP)، از جانشینی آمینواسید و جایگذاری آن‌ها در PBPها حاصل می‌شود. تغییر

در نفوذپذیری غشای خارجی باسیل‌های گرم منفی یک مکانیسم دیگر مقاومت به پنی‌سیلین‌ها است. موتانت‌هایی با کاهش پورین و یا تغییر در پورین، 2 تا 16 برابر MIC بالاتر را در مقابل پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف نشان می‌دهد. بیان بیش از حد پمپ Efflux، مثل MexAB-oprM در سودوموناس آئروژینوزا، نیز سبب ایجاد مقاومت می‌گردد. با این وجود در اغلب نمونه‌های بالینی مقاوم، کاهش نفوذپذیری efflux همراه با تغییر PBPها و یا تولید بتالاکتاماز قابل القاء اتفاق می‌افتد.

مکانیسم مقاومت به سفالوسپورین‌ها

مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از جمله سفالوسپورین‌ها از طریق سه مکانیسم اتفاق می‌افتد که یک ارتباط دینامیک با همدیگر دارند.

a. تغییر در PBPهای هدف
b. تخریب آنزیماتیک آنتی‌بیوتیک
c. ناتوانی دارو در رسیدن به محل اتصال در سلول

مقاومت یا به صورت ذاتی و یا در اثر انتخاب کلون‌های مقاوم و یا موتانت‌ها در طول تماس با سفالوسپورین‌ها اتفاق می‌افتد.

مکانیسم مقاومت به کاربا‌پنم‌ها

سه مکانیسم مقاومت نسبت به کاربا‌پنم‌ها شامل هدف تغییر یافته، هیدرولیز دارو و کاهش تجمع دارو به دلیل Active efflux and/or diminished penetration از عرض غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی می‌باشد.

انواع زیادی از بتالاکتامازها، آنزیم‌های هیدرولیز کننده‌ی کاربا‌پنم‌ها هستند. مهم‌ترین آنزیم‌های هیدرولیز کننده‌ی کاربا‌پنم‌ها، متالوبتالاکتامازها هستند که همه داروهای بتالاکتام به جز آزترونام را هیدرولیز می‌نمایند و

به مهارکنندگان بتالاکتاماز در دسترس مقاوم هستند و به عنوان یک کوفاکتور به روی نیازمندند. نگرانی اخیر وقوع و انتشار متالوبتالاکتامازهای وابسته به پلاسمید قابل انتقال است.

این آنزیم‌ها ابتدا در1990 گزارش شدند، از دست دادن پورین‌های اختصاصی کاباپنم‌ها oprD در غشاء خارجی همراه با بیان بسیار زیاد AmpC مقاومت نسبت به ایمی‌پنم و مروپنم را سبب می‌شود.

کاباپنم‌ها القاءکنندگان قوی آنزیم‌های گروه Bush 1 و متالوبتالاکتامازهای کروموزومی *Stenotrophomonas maltophilia* و *Aeromonas hydrophila* هستند. از استفاده‌ی توأم کاباپنم‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دیگر، به دلیل این خصوصیت، باید جلوگیری نمود، زیرا پدیده آنتاگونیسم اتفاق می‌افتد.

مکانیسم مقاومت به مونوباکتام‌ها

آزترونام با بتالاکتامازهای وابسته به پلاسمید بسیار شایع موجود در بسیاری از انتروباکتریاسه ها به سرعت هیدرولیز نمی‌شود، با وجود این آنزیم‌هایی وجود دارند که مقاومت نسبت به آزترونام را به باکتری اعطاء می‌نمایند. اگرچه بسیاری از انتروباکتریاسه‌ها و سودوموناس آئروژینوزا با آزترونام از بین می‌روند، اما این باکتری‌ها مقادیر کمی از سفالوسپورینازهای AmpC کروموزومی را تولید می‌کنند. تولید مقدار زیاد آنزیم‌های AmpC در موتانت‌های سرکوب شده، مقاومت نسبت به آزترونام و اغلب بتالاکتام‌های دیگر را فراهم می‌سازد.

حرکت AmpC کروموزومی به پلاسمیدها و سپس انتشار آنها به *E.coli* و *Klebsiella pneumonia* و نیز همین طور سایر اعضاء خانواده‌ی انتروباکتریاسه‌ها طرح دیگری از مقاومت می‌باشد که کارایی آزترونام را تهدید می‌کند. سویه‌های باکتریایی که AmpC کد شونده توسط پلاسمید را بدست می‌آورند مقاومت به آزترونام و اغلب آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دیگر را کسب می‌نمایند.

همچنین ظهور تدریجی بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف طرح دیگر مقاومت می‌باشد که کارایی آزترونام را تهدید می‌کند. اغلب ESBLها، مشتقات قدیمی‌تر آنزیم‌های کدشونده پلاسمیدی هستند که ناحیه فعال آن‌ها دچار موتاسیون شده و هیدرولیز آزترونام و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف شبیه سفتازیدیم و سفوتاکسیم در آنها افزایش یافته است. معمول‌ترین ESBLهای شناخته شده، TEM-1، KPC و SHV-1 هستند که ابتدا در *E.coli* و *K.pneumoniae* شناخته شدند. با وجود این، این آنزیم‌ها در دیگر جنس‌های انتروباکتریاسه‌ها و در *P.aeruginosa*، *Burkholeria cepacia* و *Capnocytophaga ochracea* شناسایی شده‌اند.

موتانت‌های آزمایشگاهی با حساسیت کمتر نسبت به آزترونام، نیز گزارش شده‌اند که از طریق مکانیسم‌های غیر آنزیمی سبب مقاومت می‌گردند. اغلب در این موتانت‌ها کاهش نفوذپذیری نسبت به دارو نشان داده شده است.

کنترل

کنترلی موفق است که علاوه بر کاهش استفاده از اکسی ایمینوبتالاکتام‌ها، جوانب احتیاط نیز همچون شستن دست‌ها، پوشیدن دستکش و روپوش آزمایشگاهی در آن رعایت گردد. حتی کنترل موفق به کمک روش جداسازی سخت بدون ایجاد محدودیت در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز گزارش شده است. جانشینی آنتی‌بیوتیک‌های ایمی‌پنم، پیپراسیلین- تازوباکتام، سفی‌پیم و آمیکاسین به صورت درمان تجربی با کاهش جداسازی ایزوله‌های مولد ESBL همراه می‌باشد.

در بروز عفونتی که مسبب آن کلبسیلا پنومونیه‌ی مقاوم به دیگر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی می‌باشد، افراط در استفاده از ایمی‌پنم مسبب ایجاد آنزیم AmpC شده که پورین‌های غشاء خارجی از دست رفته‌اند، حتی در برخی از بیمارستان‌ها نیز استفاده‌ی افراطی از ایمی‌پنم مسبب بروز اسینتوباکتر بومانی‌های مقاوم به ایمی‌پنم شده است.