Iranian Journal of Biological Sciences.2022; 17(2):67-80

Review Article

Iranian Journal of Biological Sciences

https://zisti.iauvaramin.ac.ir

Antibiotic resistance to beta-lactams in bacteria: Beta- Lactamases

Noorbakhsh F

Department of Microbiology, Biological Science College, Varamin-pishva branch,Islamic Azad University,Varamin-Pishva,Iran

Article Info

Article History:
received 11.5.2022
revised 1.12.2023
accepted 2.1.2023
online 2.1.2023

KeyWords:
Betalactamase
Ampc betalactamase
ESBL
MBL
Carbapenemase

***Corresponding author:**
E-mail address

niloofar_noorbakhsh@yahoo.com

Abstract

Introduction: B- lactam antibiotics is one of the most important antibiotic used worldwide for bacterial infectiouse diseases. By producing beta-lactamase enzymes in bacteria the central ring in beta-lactam antibiotics is hydrolyzed, and antibiotic inactivate and develop resistance.

Aim: In this article, it is discussed.a brief review of various methods of inactivation of beta-lactam antibiotics by bacteria.

Method: This review article has been written by studying the articles that have been published in scientific journals regarding the inactivation mechanisms of various beta-lactam antibiotics.

Results and Coclosion: Beta-lactam antibiotics, by binding to the penicillin-binding protein present in the bacterial cell membrane, inhibit transpeptidases and break down the peptidoglycan, resulting in the destruction of the cell wall and the death of the bacteria. Beta-lactamase enzymes hydrolyze and inactivate beta-lactam antibiotics before they reach the penicillin-binding protein in the cytoplasmic membrane. So far, more than 140 different types of beta-lactamase have been identified, which are classified based on different criteria and effective on different classes of beta-lactam antibiotics.

Cite this article:Noorbakhsh F. Antibiotic resistance to beta-lactams in bacteria: Beta- Lactamases. Iranian Journal of Biological Sciences. 2022; 17(2):67-80

10.30495/zisti.2023.1972119.1141 DOR 20.1001.1.17354226.1401.17.2.5.7
Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch Print ISSN: 1735-4226 Online ISSN: 1727-459X
This is an open access article under the: https://creativecommons.org/license/by-nc/4.0/

مقاله مروری
دانش زیستی ایران
https://zisti.iauvaramin.ac.ir

مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به بتالاکتام ها در باکتری ها: بتالاکتاماز

فاطمه نوربخش
گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله
ارسال ۱۴۰۱/۸/۱۴
بازنگری۱۴۰۱/۹/۱۰
پذیرش۱۴۰۱/۱۱/۱۱
نمایه ۱۴۰۱/۱۱/۱۱

کلمات کلیدی
Ampc بتالاکتاماز
بتالاکتاماز وسیع الطیف
متالوبتالاکتاماز
کارباپنماز

*** نویسنده مسؤل**
niloofar_noorbakhsh@yahoo.com

چکیده

مقدمه: یکی از داروهایی که درسراسر دنیا برای عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها به کار می‌رود داروهای خانواده بتالاکتام‌ها می باشد. باکتری با تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز ازطریق هیدرولیز هسته‌ی مرکزی در آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام، باعث غیر فعال شدن انتی بیوتیک شده و مقاومت بروز میابد.

هدف: در این مقاله به بررسی اجمالی انواع روش های غیرفعال شدن آنتی بیوتیک های بتالاکتام توسط باکتری ها پرداخته می شود.

روش: این مقاله مروری با مطالعه مقالاتی که در رابطه با مکانیزم های غیرفعال سازی انواع آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام ها در مجلات علمی منتشر شده اند نگارش شده است.

نتیجه و نتیجه گیری: آنتی بیوتیکهای بتالاکتام با اتصال به پروتئین متصل شونده به پنی سیلین که در غشاء سلول باکتری وجود دارد، باعث مهار ترانس پپتیدازها و تخریب پپتیدوگلیکان و در نتیجه تخریب دیواره سلولی و مرگ باکتری می شوند. آنزیم‌های بتالاکتاماز آنتی بیوتیکهای بتالاکتام را قبل از اینکه به پروتئین متصل شونده به پنی سیلین در غشاء سیتوپلاسمی برسند هیدرولیز و غیرفعال می‌کنند. تا کنون بیش از ۱۴۰ نوع بتالاکتاماز مختلف شناسایی شده که بر اساس معیارهای مختلف طبقه بندی می شوند و بر کلاس‌های مختلف آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام موثرند.

شیوه آدرس‌دهی این مقاله : نوربخش ف. مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به بتالاکتام ها در باکتری ها: بتالاکتاماز. مجله دانش زیستی ایران. ۱۴۰۱؛ ۱۷(۲): ۶۷-۸۰

DOR 20.1001.1.17354226.1401.17.2.5.7
doi 10.30495/zisti.2023.1972119.1141

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا **شاپا چاپی:** ۱۷۳۵-۴۲۲۶ **شاپا الکترونیکی:** ۲۷۱۷-۴۵۹X **نویسندگان:** © حق مؤلف

مقدمه:

در سال های اخیر به سبب افزایش روز افزون مقاومت دارویی نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف شاهد حضور سویه-هایی از ارگانیسم‌ها با الگوی مقاومت دارویی چندگانه (Multi Drug Resistance (MDR) هستیم که از سراسر جهان گزارش می‌شود. مقاومت دارویی چندگانه به ارگانیسم‌هایی اطلاق می گردد که حداقل به ۳ کلاس آنتی بیوتیکی مهم و مصرفی از جمله داروهای بتالاکتام، آمینوگلیکوزید و کینولون‌ها مقاومت نشان می دهند (۱). مقاومت آنتی بیوتیکی به وسیله القای آنزیم‌هاي غیر فعال کننده آنتی بیوتیک‌ها، موتاسیون در ژن‌هاي کد کننده پروتیئن‌های غشاي خارجی، تغییر در گیرنده یا محل اثر آنتی بیوتیک‌ها رخ می دهد. تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌هاي مقاومت در باکتري ها است (۲).

بتالاکتامازها را بر اساس معیارهای مختلفی همچون طیف هیدرولیزی آنزیم، میزان حساسیت در برابر مهارکننده‌های بتالاکتاماز، مکان ژنتیکی آنزیم (پلاسمیدی، کروموزومی، اینتگرونی) و توالی آمینو اسیدی پروتئینی طبقه بندی می‌کنند (۳). بتالاکتامازهای وسیع الطیف گروهی از آنزیم‌ها هستند که سویه‌های مولد را در برابر پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها (نسل اول، دوم، سوم)و آزترئونام محافظت کرده ولی قادر به هیدرولیز سفامایسین‌ها و کرباپنم‌ها نمی باشند، در واقع این آنزیم‌ها جهش یافته‌هایی هستند که از جایگزینی یک یا تعداد بیشتری اسیدآمینه در توالی آمینو اسیدی بتالاکتامازهای اولیه (SHV-۱ ، TEM-۱،۲-TEM) حاصل شده اند. با اینکه میزان جایگزینی اسیدهای آمینه کمتر از ۲٪ می باشد، ولی همین تغییر اندک برای متحول کردن جایگاه فعال آنزیم کافی است (۳).

بتالاکتامازهای نوع AmpC از اواخر دهه ۱۹۷۰ شناسایی شد. آنزیم‌های AmpC که اغلب قابل القاء توسط بتالاکتام‌ها هستند به وسیله ژن‌های کروموزومی کد می شوند و در بسیاری از باسیل‌های گرم منفی وجود دارند. آنزیم AmpC نسبت به مهار با اسیدکلاولانیك مقاوم بوده و از نظر بیولوژیك مقاومت به سفامایسین‌ها را به خوبي مقاومت به اکسي آمینوبتالاکتام‌ها ایجاد مي کنند. بیشتر آنزیم‌ها AmpC، سفالوسپورینز هستند ولي تا حدی توانایي هیدرولیز سایر بتالاکتام ها نظیر پني سیلین ها را نیز دارا مي باشند (٤).

متالوبتالاکتامازها، از جمله آنزیم‌های بتالاکتامازی هستند که توسط برخی باکتری‌های مقاوم ترشح شده و باعث مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می‌شود. این آنزیم‌ها به‌طور وسیعی در میان باکتری‌ها توزیع شده‌اند و نقش اصلی را در مقاومت ذاتی و اکتسابی باکتری‌ها ایفا می‌کنند. متالوبتالاکتامازها طیف سوبسترایی وسیعی دارند و قادر به هیدرولیز تمام بتالاکتام‌ها به جز منوباکتام‌ها هستند. این آنزیم‌ها داخل اینتگرون قرار گرفته و می‌توانند در پلاسمید یا کروموزوم ادغام شوند، لذا قابلیت انتقال به سایر سویه‌های سودوموناس و باکتری‌های دیگر از جمله انترو باکتریاسه‌ها را دارند. اما به‌طور برجسته و شاخص ژن این آنزیم در سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا به وفور مشاهده می‌شود (۵).

کارباپنمازها به عنوان آخرین انتخاب در درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم چند دارویی باسیل‌های گرم منفی استفاده می شوند. مقاومت به کارباپنم‌ها در میان باکتری های گرم منفی عمدتاً مرتبط با تولید آنزیم‌های کارباپنماز می باشد. به دلیل این که کارباپنمازها موجب مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌ها، مانند فلوروکینولون‌ها، کوتریموکسازول و آمینوگلیکوزیدها می گردند، این موضوع به یک نگرانی در مراکز بهداشتی درمانی سراسر جهان تبدیل شده است. ژن‌های کارباپنمازها عمدتاً بر روی عناصر ژنتیکی متحرک مانند پلاسمیدهای قابل انتقال قرار دارند، بنابراین می‌توانند به سرعت در بین باکتری‌های مختلف منتشر و سبب تشدید مقاومت شوند (٦)

آنتی بیوتیک های بتالاکتام

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام گروه گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که در ساختمان مولکولی آن ها حلقه بتالاکتام وجود دارد. از آنتی‌بیوتیک‌های این گروه می‌توان به پنی سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، مونوباکتام‌ها و کارباپنم‌ها اشاره نمود. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام با اثر بر دیواره سلولی، باکتری‌ها را از بین می برند (۷). مهمترین روش عملکرد آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام به این صورت است که بتالاکتام‌ها به پروتئین‌هایی در دیواره سلولی باکتری به نام پروتئین متصل شونده به پنی سیلین (PBP) که نقش ترانس پپتیدازی دارند متصل شده و موجب مهار ترانس پپتیدازها می‌شوند متصل می گردند و در نتیجه ترانس پپتیداسیون (ایجاد اتصال متقاطع در ساختمان پپتیدوگلیکان های دیواره سلولی باکتری) مختل می‌شود. در نهایت آنزیم های اتولیتیک که هیدرولازهای مورین نام دارند، و در باکتری هایی که در معرض پنی سیلین قرار گرفته اند فعال شده و موجب تخریب پپتیدوگلیکان می‌شوند، نتیجه این فرایند تخریب دیواره باکتری و از بین رفتن سلول باکتری است (۷).

آنزیم بتالاکتاماز

ساخت آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتری‌ها یکی از راه های دفاعی بر ضد آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام است و همچنین از دلایل ایجاد مقاومت به این گروه از آنتی بیوتیک‌ها می باشد. آنزیم‌هاي بتالاکتاماز در باکتري‌ها بسیار متنوعند و در پاسخ به فشار انتخابی آنتی بیوتیک، موجب موتاسیون و یا جایگزینی اسیدهاي آمینه به ویژه در جایگاه فعال آنزیم ایجاد می شود، به طوری که باعث ظهور انواع جدیدي از بتالاکتامازهاي با طیف وسیع شده است. مهم‌ترین ساز و کار غیر فعال سازی آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام، بتالاکتامازها می باشند. بتالاکتامازهای با طیف وسیع در باکتری‌های گرم منفی به عنوان یک مشکل مهم بهداشت عمومی در دهه‌های گذشته مطرح شده است. اولین سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک در عفونت‌های کسب شده از بیمارستان مشاهده شد، اما امروزه سویه‌های تولید کننده بتالاکتاماز با طیف وسیعی در اجتماع وجود دارد (۸).

مکانیسم عمل آنزیم‌های بتالاکتاماز

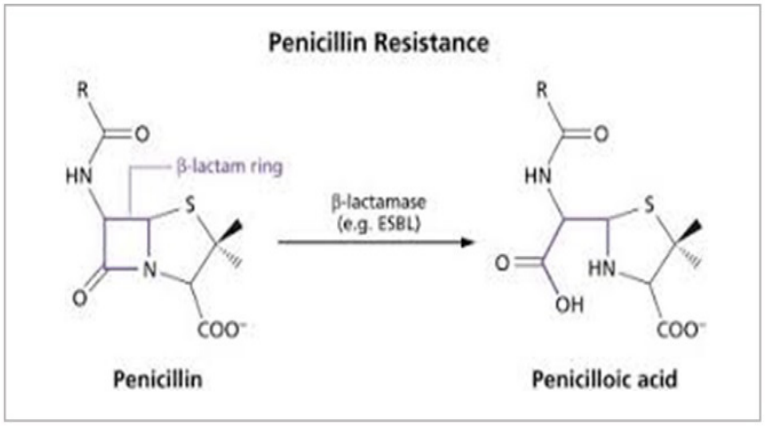
یکی از مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری ها تولید بتالاکتامازهاست که این آنزیم‌ها می توانند بسیاری از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند پنی سیلین، سفالوسپورین. کارباپنم) را غیرفعال سازند. این آنزیم‌ها از طریق هیدرولیز هسته مرکزی در آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (شکل ۱) باعث غیر فعال شدن آن‌ها می شوند (۹). به عنوان یک کلاس از بتالاکتام-ها، کارباپنم‌ها به راحتی از طریق دیواره سلولی باکتریایی قابل انتشار نیستند. کارباپنم‌ها از طریق پروتئین‌های غشای خارجی تحت عنوان پورین وارد باکتری‌های گرم منفی میشوند. پس از وارد شدن به فضای پری پلاسمیک، PBPs را تحت تاثیر قرار می دهند. PBPs آنزیم‌هایی هستند که تشکیل پپتیدوگلیکان دیواره سلولی را کاتالیز میکنند و فعالیت‌های ترانس گلیکولازی و ترانس پپتیدازی دارند. یافته‌های جدید نشان می دهد که ساختمان گلیکان یک حلقه هلیکس تشکیل میدهد. کارباپنم‌ها همانند ممانعت گرهای مکانیسم عملی ناحیه پپتیداز PBP عمل می کنند و میتوانند پیوند عرضی پپتیدی را ممانعت کنند (فعالیت پپتیدازی). زمانی که عمل PBPs ممانعت میگردد، اتولیز دیواره و عدم تشکیل آن صورت میگیرد و در نتیجه پپتیدوگلیکان ضعیف شده و سلول تحت فشار اسمزی قرار می گیرد (۱۰،۱۱).

طبقه‌بندی بتالاکتامازها

با پیدایش آنزیم‌های بتالاکتاماز در میان باکتری‌ها پدیده مقاومت در بسیاری از آنها، بخصوص باکتری‌های ایجاد کننده عفونت‌های بیمارستانی در حال افزایش است. در نتیجه درمان عفونت‌های ناشی از آن‌ها را با مشکلات جدی روبرو ساخته است.

بتالاکتامازها به دو صورت مولکولی ((Amblerو عملکردی (Bush- Jacoby- Medeiros)) طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی مولکولی توسط Ambler در سال ۱۹۸۰، هنگامی که فقط سکانس چهار اسید آمینه از بتالاکتامازها شناسایی شده بود، صورت گرفت.

بتالاکتامازها براساس ساختار اولیه به چهار کلاس مولکولی



شکل ۱: مکانیسم عمل بتالاکتاماز (۹)

Aتا D تقسیم می‌شوند. ژن هاي كد كننده اين آنزيم‌ها بر روي عناصر ژنتيكي از قبيل پلاسميد يا كروموزوم قرار دارند. كلاس‌هايC، A و D داراي اسيد آمينه سرين در جايگاه فعال خود هستند (SBLs) و اين در حالي است كه كلاس B يا متالوبتالاكتامازها (MBLs) براي فعاليت به روي وابسته‌اند (۱۲).

گروه A : كه سبب هيدروليز پني سيلين و سفالوسپورين هاي طيف وسيع می شوند، شامل ۱-TEM،۲-TEM و ۱-SHV بوده و غالباً در باكتري هايی مانند اشريشياكلی، و كلبسيلا پنومونيه شناسايی شده‌اند.

گروه B : شامل متالوبتالاكتامازهاي (MBLs)وابسته به روي(Zn) می باشند كه قادر به هيدروليز كارباپنم‌ها بوده و در باكتري هايی مانند سودوموناس آئروژينوزا گزارش شده‌اند. اكثر ژن‌هاي كد كننده اين آنزيم‌ها نيز ماهيت اينتگرونی داشته و توسط آنها انتقال می يابند.

گروه C: كه از آن‌ها می توان، AmpC بتالاكتاماز را نام برد كه قادر به تجزيه سفومايسين ها و سفالوسپوين‌ها هستند .

گروه D: بتالاكتامازهايی با قدرت هيدروليز زياد، مانند: OXA كه عليه اگزاسيلين و كلوگزاسيلين فعال بوده و اسيد كلاونيک به طور ضعيف از فعاليت آن‌ها جلوگيری می كند (۱۳).

هر چهار كلاس به طور گسترده در گونه‌های متعدد باكتری‌های بالينی مهم و محيطی توزيع شده‌اند، تعدادی از خانواده‌های آنزيمی به طور گسترده در مهم‌ترين پاتوژن‌های باكتريايی منتشر شده‌اند. اين آنزيم‌ها در باكتری‌های گرم منفی كه مسئول عفونت‌های فرصت‌طلب مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی بيماران دارای نقص ايمنی هستند، از جمله انتروباكترياسه‌ها مانند اشريشياكلی و كلبسيلا پنومونيه و گونه‌های سودوموناس آئروژينوزا و اسينتوباكتر بومانی وجود دارند. خانواده‌های كليدی آنزيمی عبارتند از CTX-M، SHV، TEM و KPC (كلاسNDM ،(A وVIM كلاس (B)؛ و CMY و ADC كلاس (C) آنزيم های كلاس D همگی اگزاسيلیناز (OXA) ناميده می شوند (۱۳).

بتالاكتامازهاي CTX-M به طور فزاينده‌اي در كلبسيلا پنومونيه و اشريشياكلي شايع شدند. اين آنزيم‌ها به پنج گروه (CTX- M۱, ۲, ۸, ۹, ۲۵) اصلي تقسيم مي شوند. برخي از اين آنزيم‌ها از ژن‌هاي كروموزوم باكتری محيطي مي باشند كه ژن‌هاي مربوطه در درون پلاسميدهاي كانژوگيتيو وارد شده و سپس به باكتري‌هاي پاتوژن منتقل شده اند و تا كنون بيش از ۵۰ نوع M-CTX شناسايي شده اند(۱۴).

ولی مهم ترين مكانيزم مقاومت به كارباپنم ها در اسينتوباكتر بومانی مقاومت آنزيمی از نوع كارباپنماز است. كارباپنماز‌ها به سه گروه A و B و D طبقه بندی آمبلر دسته بندی می شوند. كارباپنمازهای كلاس A شامل بتالاكتامازهايی است كه در جايگاه فعال آنزيم اسيد آمينه سرين دارند و با كلاولانيک اسيد مهار می شوند و بيشتر در انتروباكترياسه ها گزارش شده‌اند. آنزيم‌هایKPC و

GES از کاربا‌پنمازهـــای گروه A هســـتند که در اســـینتوباکتر بومانی مقـــاوم به کاربا‌پنماز ردیابی شـــده اســـت (۱۵).

بتالاکتامازهـــای وســـیع الطیـــفExtended spectrum beta lactamase (ESBL)

بتالاکتامازهای وســـیع الطیـــف آنزیم هایی هســـتند که اکثر پنی ســـیلین ها و سفالوســـپورین ها را هیدرولیـــز می کنند. که شـــامل ترکیبات اکســـی ایمنوبتالاکتام ها (سفوروکســـیم، نســـل ســـوم و چهارم سفالوســـپورین هـــا و آزترونـــام) می باشـــد و شـــامل سفامایســـین هـــا و کاربا‌پنم ها نمی‌شـــود. اغلـــب ESBL ها متعلـــق به بتالاکتاماز کلاس A آمبلر اســـت و توســـط باز دارنـــده هـــای بتالاکتاماز (کلاوولانیک اســـید، ســـالباکتام، وتازوباکتـــام) عملکردشـــان متوقف مـــی گردد. مهـــم ترین باکـــتری هـــای ESBL از خانواده انتروباکتریاســـه می باشـــند. مکانیســـم ایجاد مقاومت در ایـــن باکتری ها به دلیل بدســـت آوردن پلاســـمیدهای حاوی ژن هـــای کدکننده آنزیم بتالاکتاماز اســـت، مکانیســـم های دیگر شـــامل وجود بتالاکتامازهـــای دیگـــر، پمپ افلاکس و عدم نفـــوذ پذیری در بین باکتری‌های ESBL مثبت مشـــاهده شـــده اســـت (۱۶). مهمترین مشـــخصه انترو باکتریاســـه های وابســـته به ESBL a) مقاومت به آمینو و کربوکســـی پنی ســـیلین ها، نسل دوم یک یا چند سفالوســـپورین نســـل ســـوم و چهارم یا آزترونام b) ســـینرژی بین این آنتی بیوتیک هـــا و بازدارنده بتالاکتاماز می باشد(۱۷).

در بیـــن انتروباکتریاســـه هـــای غیـــر ESBL مقـــاوم ۳ الگو مشـــاهده می‌شـــود:

۱) بتالاکتامـــاز وســـیع الطیـــف(TEM-۱ وTEM-۲وSHV و غیره) کـــه میزان بـــالای مقاومت به آمینو و کربوکســـی پنی ســـیلین ها دارند و ســـینرژی بین آنتی‌بیوتیک‌هـــا و بازدارنده بتالاکتامـــاز وجود دارد.

۲) بتالاکتامـــاز مقـــاوم بـــه بازدارنده (مشـــتقات TEM) که مقاوم به آمینو و کربوکســـی پنی ســـیلین اســـت و سینرژی بین آنتی‌بیوتیک هـــا و بازدارنده نـــدارد، در نتیجه به ترکیب آموکســـی ســـیلین -کلاوولانات، آمپی ســـیلین- ســـالباکتام و تیکارســـیلین- کلاوولانات مقاوم اســـت.

۳) تولیـــد بیش از حد سفالوســـپوریناز، کـــه موجب مقاومت بـــه آمینو و کربوکســـی پنی ســـیلین، نســـل دوم و ســـوم سفالوســـپورین و آزترونام می شود و فقط ســـینرژی بین این آنتی بیوتیک هـــا و بازدارنده اســـت (۱۷).

ژن هـــای رمـــز کننده ESBL مـــی توانند به طـــور عمودی یا به طـــور افقی بـــه باکتری هایی کـــه تاکســـونومی متفاوتی دارند، منتقل شـــوند. بتالاکتامازهـــای TEM و SHV در مقابل سفامایســـین‌ها یا کاربا‌پنم ها فعال نیســـتند و معمولا توسط مهـــار کننده هـــای بتالاکتاماز مانند کلاوولانات، ســـالباکتام یا تازوباکتـــام ممانعت می شـــوند. همچنین انتروباکتریاســـه‌ها ممکن اســـت ESBL هایی را رمز کنند که وابســـته به TEM و SHV نبـــوده و از نوع CTX-M و یا OXA type باشـــند. ژن هـــای بتالاکتامازهـــای CTX-M توســـط ژن هایـــی رمز می شـــوند که بر روی پلاســـمید قـــرار دارند. برخـــي از این آنزیم‌هـــا از ژن‌هاي کروموزومی باکـــتري محیطی Kluyvera spp. مـــي باشـــند که ژن هـــای مربوطه در درون پلاســـمید کانجوگیتیو وارد شـــده وســـپس به باکتري‌هـــاي پاتوژن منتقل شده اند (۱۸،۱۹).

مطالعـــات زیـــادی در خصوص حضـــور ژن هـــای ESBL در نمونه‌های بالینی صورت گرفته اســـت، صالحـــی و همکارانش در ســـال ۲۰۱۶ مطالعه ای بر روی ۳۱ ایزوله کلبسیلا پنومونیه جدا شـــده از نمونه هـــای بالینـــی انجام دادنـــد، ۱۰۰درصد ایزوله ها ژنbla SHV، ۶۰ درصـــد ایزوله ژن bla TEM و ۴۰ درصدایزولـــه ژن bla CTX-M را داشـــتند (۲۰). فیض آبادی و همکاران شـــیوع ژن هـــای bla SHV، bla CTX-M و bla TEM را در ســـویه هـــای بالینـــی Klebsiella pneumonia از بیمارســـتان لبافی نژاد بررســـی کردنـــد (۲۱). همچنین در نمونه هـــای غذایی مطالعه شـــده از ۵۰ نمونه شـــیر خام، در ۲۱ نمونـــه، ژن TEM ، در ۱۶ نمونـــه، ژن CTX و هم‌چنین در ۳ نمونـــه، ژن SHV شناســـایی شـــد. از ۵۰ نمونه پنیر، ۱۷ نمونه حـــاوی ژن TEM، ۱۳ نمونه ژن CTX و هم-چنین در ۲ نمونه ژنSHV شناســـایی شد (۲۲).

بتالاکتاماز AmpC

بتالاکتامـــاز نـــوع AmpC معمولا» از باکتری هـــای گرم منفی مقاوم به سفالسپورین گســـترش یافته است. AmpC بتالاکتاماز

بـه عنـوان کلاسC معمـولا بـر روی کروموزوم بسـیاری از باکـتری هـای گرم منفی شـامل گونـه های سـیتروباکتر، سراشـیا، اسـینتوباکتر و...کد گذاری می شـود وبیان ژن های آن در حضـور بتالاکتام هایی نظیر سفوکسـیتین، سـفوتتان و ایمـی پنم القـا می گـردد، همچنین ممکن اسـت در E.coli وجود داشـته باشـد، اما معمـولا القایی نمی باشـد. AmpC بتالاکتاماز ممکن اسـت روی پلاسـمید نیز وجود داشته باشد تاکنون بیش از بیست بتالاکتاماز مختلـف نـوع AmpC بـا واسطه پلاسمید شناسایی شـده انـد (۲۳). AmpC بتالاکتاماز در مقایسـه بـا ESBL ها پنی سـیلین ها، طیف وسـیعی از سفالوسـپورینها (به جز سفپیم و سـفپیروم)، سفامایسین ها، منوباکتـام و مهار کننده هـای بتالاکتـام را هیدرولیز میکنند. بر خـلاف ESBL، بتالاکتاماز AmpC توسـط برونیک اسـید و کلوگزاسـیلین مهار می گـردد(۲٤). بیشـترآنزیمها AmpC، سفالوسـپورینا ز هسـتند ولي تا حدی توانايي هيدروليز سـاير بتالاکتامهـا نظير پني سـيلين هـا را نيز دارا مي باشـند(۲۵). مقاومـت ارگانیسـم در برابر سفامایسـین ها و مهـار کننده هـای بتالاکتامـاز از ویژگـی های بـارز آنزیم می باشـد و فقدان حساسـیت به سفامایسـین ها و ترکیبـات مهار کننده، آنها را از بتالاکتاماز وسـیع الطیـف SHV , TEM متمایز می سـازد. آن دسـته از ارگانیسـم های تولید کننـده بتالاکتاماز هـای وسـیع‌الطیف که توانایـی تولیـد AmpC را دارند، در برابر سفوکسیتین، سـفوتتان و پیپرا سـیلین/ تازوباکتام مقاوم اند (۲٤،۲۵).

ژن های کـد کننـده بتالاکتاماز AmpC در جنـس های گرم منفـی مختلف متفاوت بوده و ممکن اسـت به صورت القایی یا غیر القایی روی دهد و شـامل: ، MOX،LAT ،FOX ،ACC CMY,MIR و DHA می باشـد. آنزیم های DHA-۱ , DHA-۲ ,ACD-۱ , CMY-۳ ,CFE-۱ از آمپـی سـیلیناز های القایی هسـتند. گونه های انترو باکتر، سـیتروباکتر فرئوندی‌ای، سراشیا مارسیسـنس، مورگانلا مورگانی ای و سـودوموناس آئروژینوزا از جمله ارگانیسـم هایی هسـتند که تولید آنزیـم در آن ها به صـورت القایـی روی می دهـد. ایزوله هـای واجد آمپی سـیلیناز های القایی مقاومـت خاصی در برابر سفوکسـیتین دارنـد(۲٦). کارباپنـم ها نیز القـا کننده های قـدرت مندی بـرای بتالاکتامازهای AmpC هسـتند با این تفـاوت که در برابـر فعالیـت هیدرولیـزی آنزیـم پایداری خوبـی از خود نشـان می دهند. کلاواولانـات نیز قادر به القا آنزیم اسـت، عقیده بر این اسـت کـه در درمـان عفونت های ناشـی از سـودوموناس، نباید از تیکارسـیلین کلاواولانات استفاده شود. در اشریشـیاکلی بیان ژن، القایی نبوده و توسـط پروموتور و مکانیسـم های ضعیفی تنظیم می شـود (۲۷).

در سـال‌های اخیرمطالعـات متعـددی بـر روی مقاومـت بتالاکتامـازی نوع AmpC در سـویه هـای مختلف باکتریایی صورت گرفته اسـت و نشـان داده شـده که ایـن ژن ها در بسـیاری از باکـتری های گرم منفی شـیوع دارند: ۶۰ سـویه شـیگلا سـونئی به منظور بررسـی مولکولی مقاومت AmpC بتالاکتامـازی مورد مطالعه قـرار گرفتند کـه ۵۰ درصد دارای ایـن مقاومت بودنـد و ۳۷ درصد از ژن هـای AmpC دارای جهـش نقطه ای(G بـه (A بودنـد (۲۸). Akya و همکاران فراوانی ژن های CIT، FOX , MOX و DHA را به ترتیب۴/۱۱ ، ۱۰ ، ۸/۲ و ۱/ ۴ درصـد درسـویه هـای کلبسـیلا پنومونیه مقاوم به سفالوسـپورین های نسـل سـوم و آزترونام ارزیابی کردند(۲۹). بررسـی مولکولی بر روی سـویه های اسینتوباکتر بومانی نشـان داد که ۹۰/۵٪ از ایزوله هـا دارای ژن AmpC بتالاکتامـازی و ۹/۵٪ فاقد این ژن بودنـد. همه نمونه‌ها دارای ژن ISAba-۱ و۶۹/۸٪ ژن دارای ISAba-۲ بودند(۳۰). AmpC مـی توانـد در تنظیم توالی بالادسـتی ISAba۱ کـه پروموتر کارامدی را فراهم می کند اهمیت داشـته باشـد. مقاومت به سفالوسـپورین ها در A.baumannii در به بیان سـطح بالایی از ژن blaampc بتالاکتامـاز مرتبط اسـت. یـک توالی الحاقی (IS) کـه در بالادسـت ژن blaampc اسـت موجب بیان بیش از حـد AmpC می گـردد(۳۱). فکری و همـکاران ژن های پلاسـمیدی AmpC بتالاکتامازی در سـویه های اسـینتوباکتر بومانی را شناسـایی کردند و نشـان دادند ۶۵٪ دارای ژن CIT ، ۳۶٪ دارای ژن DHA ، ۱۲٪دارای ژن MOX و ۱۳/۳٪ داراي ژن ACC و FOX مـی باشـند(۳۲). در مطالعـه دیگری که در سـال ۲۰۱۶ توسـط پیمانی و همکاران بـر روی انتروباکتر کلوآکـه انجام شـد فراوانـی ژن DHA-۱ را۱٤/۲۱ ٪ و فراوانی ژن CMY-۲ را ۲/۵ ٪ گـزارش گردید (۳۳).

متالوبتالاکتاماز MBL (Metallo-betalactamase)

آنزیـم ها متالوبتالاکتامـاز اولـین بـار در سـال ۱۹۸۸ از ژاپـن گزارش شد. بتالاکتاماز هاي گـروه B، متالوبتالاکتاماز هايي

هستند که وجود يك يا دو يون (Zn) روي در جايگاه فعال آنها ضروري است. اين آنزيم ها طيف سوبسترايي وسيعي دارند و قادر به هيدروليز تمام بتالاكتام ها به جز مونوباكتام (آزترونام) هستند(۳٤). اين آنزيم ها داخل اينتگرون ها قرار گرفته و مي توانند در پلاسميد يا كروموزوم ادغام شوند. لذا قابليت انتقال به سويه های سودوموناس و باكتری های ديگر از جمله انتروباكترياسه را دارند (۳۵ و ۳٦). آنزيم های متالوبتالاكتاماز ها شامل چندين ژن مختلف می باشد كه عبارتند از: DIM ، AIM، SIM، GIM، IMP،SPM، VIM. در خانواده انتروباكترياسه دو ژن bla IMP و bla VIM به طور وسيعی مورد مطالعه قرار گرفته اند كه اين دو ژن به روش انتقال افقی واز طريق پلاسميد به ساير باكتری ها منتقل می شوند. ژن های كد كننده متالوبتالاكتاماز ها بر روی اينتگرون ها (integrons) قرار دارند كه در اين مناطق ژن های مقاومت آنتی بيوتيكی به صورت دستجات ژنی تجمع می يابند (۳۷).

اولين آنزيم متالوبتالاكتاماز شناسايي‌شده IMP-۱ در سال ۱۹۹۱ در سراشيا مارسسنس شناسايی شد (۳۸). در طي دهه‌هاي اخير انواع MBL ها ازجمله VIM، SPM، GIM نيز شناسايي شده اند. سودوموناس آئروژينوزا مولد MBL اولين بار در ژاپن در سال ۱۹۹۱ گزارش شد و پس از آن در آسيا و اروپا و استراليا و آمريكا مشاهده شد. سومين عضو اين گروه يعني SPM-۱ در برزيل در سال ۱۹۹۷ و عضو ديگر اين گروه تحت عنوان آنزيم GIMدر سال ۲۰۰۲ از يک نمونه كلينيكي در آلمان جداسازي شد. متالوبتالاكتامازها توسط كلاوولانيک اسيد و سولباكتام و تازوباكتام كه بازدارنده‌هاي آن هستند مهار نمي‌شوند. بازدارنده‌هاي آنها در محيط آزمايشگاه شامل اتيلن دي آمين ترا استيک اسيد، سديم مركاپتو استيک اسيد و دي پيكولينيک اسيد هستند (۳۸،۳۹).

متالوبتالاكتامازها آنزيم‌های بسيار قدرتمندی هستند، گرچه اين آنزيم ها عمدتاً در سودوموناس ها حضور دارند اما به طور كلی ٤ گروه از MBL ها در اسينتوباكتر بومانی توصيف شده است كه شامل آنزيم های NDM-type- VIM- IMP- SIM می باشند. NDM (نيو دهلی متالوبتالاكتاماز) در سال های اخير و بيشتر در انتروباكترياسه ها گزارش شده است. اولين گزارش از NDM-۱ در اسينتوباكتر بومانی در هند و آلمان ارائه شده است. MBL ها سبب مقاومت بالا به همه بتالاكتام ها بجز آزترونام می شوند (٤۰). ميزان مرگ و مير در ارتباط با باكتری های دارای متالوبتالاكتاماز بسيار بالا است طوری كه اهميت NDM-۱ در سال ۲۰۱۱ به اندازه ايدز و سل و مالاريا ارزيابی شده است (٤۱).

Chinjal و همكارانش در سال ۲۰۱۷ با روش فنوتيپی فعاليت متالوبتالاكتامازی باكتری های گرم منفی ارزيابی كردند كه ميزان توليد MBL در اشريشيا كلی ۲۵٪، كلبسيلا ۱۸/۷۵٪، سودوموناس ٤٦٪، اسينتوباكتر بومانی ۳۳/۳۳٪ بود (٤۲). Chauhan و همكاران در سال ۲۰۱۵ به روش فنوتيپی ديسک تركيبی ميزان فعاليت متالوبتالاكتامازی باكتری اشريشياكلی را ۸۷/۰۱٪ و كلبسيلا را ۹۱/۵۱٪ ارزيابی كردند (٤۳). Hammoudi و همكاران در سال ۲۰۱٦ فراوانی ژن blaNDM-۱ و blaNDM-۲ در جدايه های كلبسيلا پنومونيه به ترتيب ۱۰۰٪ و ۳۰٪ گزارش كردند(٤٤). در مطالعه ای Giakkoupi و همكاران هفتاد ايزوله از سويه های كلبسيلا پنومونيه بررسی كردند و همه آنها (۱۰۰٪) واجد ژن VIM-۱ بودند(٤۵). طی مطالعه Peirano و همكاران بر روی ٤۰۷ سويه اشريشياكلی تنها ۱۱٦ سويه حامل ژن های VIM، NDM و IMP بودند كه از اين ميان ٤٤ سويه حامل ژن NDM، ۳۸ سويه حامل ژن VIM و ۳٤ سويه حامل ژن IMP گزارش شدند(٤٦). Jamal و همكاران در كشور كويت نشان دادند ۷۸٪ سويه های مورد بررسی حامل ژن VIM هستند (٤۷). در مطالعات پيشين نيز متالوبتالاكتامازهای VIM و IMP با فراوانی بالايی در آسيا به خصوص منطقه خاورميانه جداسازی و گزارش شده اند (٤۸).

رجب نيا و همكاران در مطالعه ای بر روی عفونت های كلبسيلا پنومونيه مقاوم به كارباپنم ها در بيماران بستری در بخش مراقبت های ويژه، ميزان فراوانی VIM را حدود ۳۰٪ گزارش كردند (٤۹). در مطالعه ای اظهری و همكاران با دو روش فنوتيپی ديسک تركيبی و سينرژيسم دو ديسک فعاليت متالوبتالاكتامازی را در باكتری اسينتوباكتر بومانی ۹٤/۹۳ درصد و ۹۱/۱۳ درصد ارزيابی كردند (۵۰).

كارباپنماز Carbapenemase

مقاومت به كارباپنم‌ها در ميان باكتری‌های گرم منفی عمدتاً مرتبط با توليد كارباپنمازها می باشد. بر اساس

طبقه‌بندی آمبلر (Ambler)، آنزیم‌های هیدرولیز کننده‌ی کارباپنم به سه گروه مجزا A، B و D تقسیم می‌شوند. از انواع مهم کلاس A این گروه شامل نوع KPC (بیشتر در سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتریاسه) و نوع GES (بیشتر در اسینتو بومانی) می‌باشد. این کلاس عمدتاً به صورت کروموزومی کدگذاری می‌شود و شامل کارباپنمازهای حساس به مهار کننده کلاولانیک اسید هستند. کلاس B آمبلر، متالو- بتالاکتامازهایی را شامل می شوند که عمدتاً متشکل از انواع VIM، IMP، GIM و NDM می-باشد. در آخر، کلاس D آمبلر شامل کارباپنمازهای انواع OXA-۲۳، OXA-۴۰/۲۴ و OXA-۱۴۳ در گونه‌های اسینتوباکتر و نوع OXA-۴۸ در باکتری‌های انتروباکتریاسه می‌باشند. وجود تغییرات پورینی در کارباپنمازهای کلاس D اغلب مقاومت بیشتر را ایجاد می‌کنند. بر اساس مطالعات مولکولی، آنزیم‌های هیدرولیز کننده کارباپنم می‌توانند به دو گروه طبقه‌بندی شوند: آنزیم‌های سرین کارباپنماز و متالوبتالاکتاماز. آنزیم سرین کارباپنماز دارای یک سرین در سایت فعال خود می‌باشد. متالوبتالاکتامازها برای فعالیت نیازمند کاتیون‌های دو ظرفیتی مثل روی، به عنوان کوفاکتور فلزی است. ژن‌های کارباپنمازها عمدتاً بر روی عناصر ژنتیکی بسیار متحرک نظیر پلاسمیدهای قابل انتقال قرار دارند، بنابراین می‌توانند به سرعت در بین باکتری‌های مختلف منتشر و سبب تشدید مقاومت شوند. این پتانسیل انتشار مقاومت در چندین شیوع با مرگ و میر بالا گزارش شده است (۵۱،۵۲).

سرین کارباپنمازها متعلق به کلاس A یا کلاس D هستند. ظهور مقاومت به آنتی‌بیوتیک کارباپنم نظیر ژن‌های bla-kPC (بیشتر در سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتریاسه) و نوع GES (بیشتر در اسینتو بومانی) می باشد. ظهور مقاومت به آنتی‌بیوتیک کارباپنم نظیر ژن های bla-kPC بر روی عناصر متحرک ژنتیکی نظیر پلاسمیدها واقع شده است که سبب تسهیل انتقال آنها در میان ایزوله های بالینی انتروباکتریاسه بخصوص کلبسیلا پنومونیه می شوند. کلاس GES عمدتاً به صورت کروموزومی کدگذاری می شود و شامل کارباپنمازهای حساس به مهار کننده کلاولانیک اسید هستند (۵۳و۵۴). احمد و حقی در سال ۲۰۱۷ به ترتیب در مصر و ایران فراوانی کارپنمازی نوع kPC رادر سودوموناس آئروژینوزا۳۰ درصد و ۱ درصد گزارش کردند (۵۵،۵۶). آقایی در سال ۲۰۱۹ در شهر قم فراوانی این ژن را در کلبسیلا پنومونیه ۲۴/۷ درصد گزارش کرد (۵۷).

کارباپنماز های کلاس B آمبلر بتالاکتاماز های وابسته به روی هستند که به آنها متالوبتالاکتاماز (MBL) نیز می گویند (۵۸). نخستین کارباپنماز به نام IMP-۱ در سودوموناس ائروژینوزا در طی سال های ۱۹۹۴-۱۹۹۲ در ژاپن کشف شد. ژن این آنزیم ها توسط پلاسمیدهای با وزن مولکولی بالا درون کاست های ژنی حاوی کلاس یک و سه اینتگرون ها حمل می گردند. در طی سال های ۲۰۰۰ به بعد آنزیم های IMP مختلفی مثل IMP-۷، IMP-۹، IMP-۱۳، IMP-۱۶ و IMP-۱۸ در سودوموناس ائروژینوزا کشف گردید. نوع دیگر کارباپنماز VIM-۱ بود که نخستین بار در سال ۱۹۹۷ در ایتالیا کشف شد. مشابه ژن IMP ژن VIM-۱ قسمتی از کاست ژنی درون In۷۰ از اینتگرون کلاس یک می باشد. در طی سال های بعد VIM های دیگری مانندVIM-۲، VIM-۳، VIM-۴، VIM-۵، VIM-۷، VIM-۸، VIM-۱۱، VIM-۱۳، VIM-۱۵ و VIM-۱۶ کشف گردیدند (۵۹،۶۰).

کارباپنماز های کلاس D آمبلر، بتالاکتاماز هایی هستند که در جایگاه فعال آنزیم اسیدامینه سرین دارند و کارباپنماز های OTC (OX-type) نامیده می شوند. اگر چه OTC ها فعالیت کاتالیتیکی کمتری نسبت به متالوبتالاکتام ها دارند (۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر کمتر) اما به عنوان یک پتانسیل خطرناک بررسی می شوند چون بیان OTCها با الحاق عناصر الحاقی IS.Abal افزایش می یابد، و بعلاوه شایع ترین کارباپنمازهای اسینتوباکتربومانی هستند. اولین OCT در اسینتوباکتربومانی از سویه‌ای که در یک بیمارستان اسکاتلند در سال ۱۹۸۵ ایزوله شده بود جدا شد که در حال حاضر به نام OXA-۲۳ نامیده می شود. گروهی از OTCها که در اسینتوباکتر بومانی شناسایی شده اند شامل: OXA-۲۳، OXA-۲۴، OXA-۵۱ وOXA-۵۸ می باشند. OXA-۵۱ به طور طبیعی فقط در اسینتوباکتر بومانی موجود است و سبب هیدرولیز ضعیف سوبسترای بتالاکتامی می شود. مگر این که عناصر الحاقی در بالا دست ژنOXA-۵۱ قرار گرفته باشد تا سبب افزایش بیان این ژن ها شود. OXA-۲۴ ابتدا از کروموزوم اسینتوباکتر

بومانی مقاوم به کارباپنم ها در اسپانیا جداسازی شد. OXA-58 که تا کنون فقط در اسینتوباکترها یافت شده است. در اسینتوباکتر جونی در رومانی و استرالیا و اسینتوباکتر نوروکومیالیس در تایوان در سال ۲۰۱۰ گزارش شد (۶۱). OXA-23 و OXA-48فراوان ترین ژن های رد یابی شده در بین ایزوله های اسینتوباکتر بومانی بودند. بنابراین ژن OXA-23و OXA-48 دلیل اصلی مقاومت ایزوله های اسینتوباکتر بومانی جدا شده از نمونه های کلینیکی مورد مطالعه بوده است. Gao و همکارانش همچنین نشان دادند که ۹۳/۷۵٪ سویه های جدا شده از نمونه های موردآزمایش دارای ژن OXA-23بودند (۶۲). OXA-23 تا کنون در مطالعات کشور های مختلف همچون چین (۹۴/۲٪)، کره (۶۹/۲٪)، استرالیا (۸۷/۵٪)، تایلند (۱۰۰٪) و ماداگاسکار (۱۰۰٪) ردیابی شده است (۶۳، ۶۴، ۶۵ و۶۶). Pajand و همکاران شیوع بالای OXA-23 (۶۸٪) را در بین ایزوله‌های مقاوم به کارباپنم گزارش کردند (۶۷). اظهری و همکاران در بررسی مولکولی کارباپنماز های OX-type، فراوانی OXA-48 و OXA-23را در سویه های اسینتوباکتر بومانی به ترتیب ۱۰۰ درصد ۹۸/۸ درصد گزارش کردند (۵۰).

نتیجه گیری:

از آنجایی که داروهای گروه بتالاکتام تا سال های اخیر، برای درمان قطعی و نهایی عفونت های جدی از باکتری های گرم منفی مورد استفاده قرار می گرفت، ظهور مقاومت به این دارو ها، زنگ خطری جدی در درمان این عفونت ها می باشد. تاکنون بیش از ۱۴۰نوع آنزیم بتالاکتاماز شناسایی شده است که انتقال این آنزیم ها در بین سویه های مختلف باکتریایی به وسیله ژنهای مستقر روی کروموزوم، پلاسمید و ترانسپوزون انجام می شود. وجود ارگانیسم های تولیدکننده بتالاکتاماز در یک عفونت بالینی می تواند به شکست درمان منجر شود. این نوع مقاومت آنتی بیوتیکی سالهای زیادی است که وجود دارد و به دلیل انتقال ژنتیکی می تواند انواع مختلف باکتری ها را به سویه مقاوم تبدیل نماید، لذا شناخت انواع مختلف مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی و ژن های درگیر در تولید آنزیم های ایجاد کنند مقاومت کمک شایانی در راه کنترل مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری ها خواهد بود.

تشکر و قدردانی

از کسانی که در انجام این تحقیق به ما یاری رساندند سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله عنوان می کنند که هیچ تعارضی وجود ندارد.

References

1. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2007;45(9):1179-1181. **DOI: 10.1086/522287** .

2. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum ß-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. Lancet infect. Dis. 2008;8(3):159-66. **DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.**

3. Sheng W-H, Badal RE, Hsueh P-R. Distribution of extended-spectrum ß-lactamases, AmpC ß-lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Antimicrob. agents chemother. 2013;57(7):2981-8. **DOI: 10.1128/AAC.00971-12.**

4. Bush K and Jacoby G. Updated Functional Classification of Beta-Lactamases.Antimicrob agants chemother. 2010,54(3): 969–976. **DOI: 10.1128/AAC.01009-09.**

5. Kos VN, Déraspe M, McLaughlin RE, Whiteaker JD, Roy PH, Alm RA, et al. The resistome of Pseudomonas aeruginosa in relationship to phenotypic susceptibility. Antimicrob agents chemother. 2015;59(1):427-36. **DOI: 10.1128/AAC.03954-14.**

6. Bialvaei AZ, Kafil HS, Asgharzadeh M, Yousef Memar M, Yousefi M. Current methods for the identification of carbapenemases. J Chemother. 2016;87(3):36-22. **DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000063.**

7. Singh R, Kim A, Tanudra MA, Harris JJ, McLaughlin RE, Patey S, O'donnell JP, Bradford PA, Eakin AE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of a ß-lactam and ß-lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam/avibactam. J. Antimicrob. Chemother. 2015;70(9):2618-26. **DOI. org/10.1093/jac/dkv132**

8. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA , A and friends Plasmid-determind AmpC-type beta-lactamases Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46(1):1-11. **DOI: 10.1128/AAC.46.1.1-11.2002**

9. Sastry AS, Bhat S. Essentials of medical microbiology: Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited; 2018.

10. Kasten B, Reski R. ß-lactam antibiotics inhibit chloroplast division in a moss (Physcomitrella patens) but not in tomato (Lycopersicon esculentum). J. plant physiol. 1997;150(1-2):137-40. **https://DOI.org/10.1016/S0176-1617(97)80193-9**

11. Tomatis PE, Rasia RM, Segovia L, Vila AJ. Mimicking natural evolution in metallo-ß-lactamases through second-shell ligand mutations. PNAS. 2005;102(39):13761-6. **DOI: 10.1073/pnas.0503495102**

12. Spadafino JT, Cohen B, Liu J, Larson E. "Temporal trends and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in adults with catheter-associated urinary tract infections". Antimicrob Resist Infect Control. 2014; 3(1): 39. **DOI: 10.1186/s13756-014-0039-y**

13. Tooke CL, Hinchliffe Ph, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, and Spencer J. ß-Lactamases and ß-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. J Mol Biol. 2019 Aug 23; 431(18): 3472–3500. **DOI: 10.1016/j.jmb.2019.04.002** .

14. Fallah F, Taherpour A, Hakemi Vala MH, Hashemi A. Global Spread of New Delhi mettallo-beta-lactamase-1 (NDM-1). Arch. Clin. Infect. Dis. 2011; 6(4): 171-177. **DOI: 10.1155/2014/245162**

15. Arpin, C, Noury P, Boraud D, Coulange L, Manetti A, André C, & Quentin C. NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in a French community patient without history of foreign travel. Antimicr. agents . chemother. 2012; 56(6), 3432-3434. **DOI: 10.1128/AAC.00230-12.**

16. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs .2010; 70: 313–333. **DOI: 10.2165/11533040-000000000-00000.**

17. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 657–686. **DOI: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005**

18. Coque, TM. Baquero F. Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro surveill. 2008; 13, (47) 1-11. PMID: 19021958

19. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. J. Antimicrob. Chemother . 2007; 59: 165-74. **DOI: 10.1093/jac/dkl483**

20. Salehi Gatabi A, Zaboli F. Antibiotic resistance pattern and existence of beta-lactamase shv, tem, ctx-m genes in esbl-producing klebsiella strains in the clinical samples in Babol, Iran. Armaghane danesh. 2016;21(1):71-83. URL: http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-1063-en.html

21. Feizabadi MM, Delfani S, Raji N, Majnooni A, Aligholi M, Shahcheraghi F, Parvin M, Yadegarinia D. Distribution of blaTEM, blaSHV, blaCTX-M Genes among Clinical Isolates of Klebsiella pneumonia at Labbafinejad Hospital, Tehran, Iran. Microb.I Drug Resist. 2010;16, (1) 49-53. **DOI: 10.1089/mdr.2009.0096**

22. Ghazaei C, Azizpour A. Molecular Detection of blaTEM, blaCTX and blaSHV beta-lactamase Genes in Bacillus Subtilis Strains Isolated from Samples of Raw Milk and Cheese : A Laboratory Study. JRUMS .2018; 17 (8) :745-758. URL: http://journal.rums.ac.ir/article-1-3914-en.html

23. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA ."Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases". Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (1): 1–11. **DOI: 10.1128/AAC.46.1.1-11.2002**

24. Yen Tan T, Yon Ng LS, He J, Koh TH, and Hsu LY. Evaluation of screening methods to detect plasmid-mediated AmpC in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Proteus mirabilis. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53:146–149. **DOI: 10.1128/AAC.00862-08.**

25. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new B-lactamases. N Engl J Med. 2005; 352:380-391. **DOI: 10.1056/NEJMra041359.**

26. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC ß-Lactamase–Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clin. Infect. Dis. 2022;74(12):2089-114. **DOI: 10.1093/cid/ciaa1478.**

27. Upadhyay S , Ranjan Sen M, Bhattacharjee A. Presence of different beta-lactamase classes among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa expressing AmpC beta-lactamase enzyme. J Infect Dev Ctries. 2010 ; 4(4):239-242.**DOI: 10.3855/jidc.497.**

28. Abasi A, Amini K. Molecular Analysis of AmpC Genomic Polymorphism in Shigella Sonnei Isolated from CLinical Specimens by PCR-RFLP Method. J. Fasa Univ. Med. Sci. 2020;10(2):2348-54.

29. Akya A, Elahi A, Chegene Lorestani R, Hamzavi Y. Antibiotic resistance and phenotypically and genotypically AmpC beta-lactamases among Escherichia coli isolates from Outpatients. GOUMS. 2019;20(4):108-14. URL: http://goums.ac.ir/journal/article-1-3540-en.html

30. Ali Barari M, Noorbakhsh F, Honarmand Jahromi S. Phenotypic and molecular detection of AmpC-beta-lactamase in Acintobacter baumannii strains isolated of clinical specimens. Iranian Journal of Biological Sciences. 2021; 16(2) :27-37. **DOI: 20.1001.1.17354226.1400.16.2.3.8**

31. Lopes BS, Amyes SGB. Role of ISAba1 and ISAba125 in governing the expression of blaADC in clinically relevant Acinetobacter baumannii strains resistant to cephalosporins. J Med Microbiol. 2012;61(Pt_8):1103–8. **DOI: 10.1099/jmm.0.044156-0.**

32. Fekri S, Soltani Banavandi MJ, Amini K. Molecular study of Plasmid Gene AmpC of Acintobacter Baomannii Isolated Clinical Cases Using Multiplex PCR. Mazandaran Uni Sci. 2017;27(155);157-162. URL: http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-8686-en.html

33. Peymani A, Naserpour-Farivar T, Yeylagh-Beygi M, Bolori Sh. Emergence of CMY-2 and DHA-1-type AmpC ß-lactaamases in Enterobacter cloacae isolated from several hospitals of Qazvin and Tehran,Iran , , Iran J Microbiol . 2016 Jun;8(3):168-174. PMID: 27928483.

34. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538-582. **DOI: 10.1128/CMR.00058-07.**

35. Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. Detection of Pseudomonas aeruginosa producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. J Clin Microbiol 2005;43(7):3129-35. **DOI: 10.1128/JCM.43.7.3129-3135.2005**

36. Prata-Rocha ML, Gontijo-Filho PP, Melo GBd. Factors influencing survival in patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection. Braz J Infect Dis. 2012;16(3):237-241. PMID: 22729190

37. Hansen F, Hammerum AM, Skov R, Haldorsen B, Sundsfjord A, Samuelsen O. Evaluation of the

total MBL confirm kit (ROSCO) for detection of metallo-beta-lactamases in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(4):486–8. **DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.001.**

38. Lee M, Abbey T, Biagi M, Wenzler E. Activity of aztreonam in combination with ceftazidime–avibactam against serine-and metallo-ß-lactamase–producing Pseudomonas aeruginosa. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2021;99(1):115227. **DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115227.**

39. Codjoe FS. and Donkor ES. Carbapenemases: a review. Med Sci (Basel). 2017; 6(1) **DOI: 10.3390/medsci6010001**

40. Karthikeyan K, Thirunarayan, MA, & Krishnan P. Coexistence of bla OXA-23 with bla NDM-1 and armA in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from India. J. Antimicrob. Chemother. 2010; 65(10), 2253-2254. **https://DOI.org/10.1093/jac/dkq273**

41. Fallah F, Taherpour A, Hakemi Vala MH, Hashemi A. Global Spread of New Delhi mettallo-beta-lactamase-1 (NDM-1). Arch. Clin. Infect. Dis 2012; 6(4): 171-177. **DOI: 10.1155/2014/245162**

42. Panchal CA, Oza SS, Mehta SJ. Comparison of four phenotypic methods for detection of metallo-ß-lactamase-producing Gram-negative bacteria in rural teaching hospital. J Lab Physicians. 2017; 9 (2), 81-83. **DOI: 10.4103/0974-2727.199624.**

43. Chauhan K, Pandey A, Asthana A, Madan M. Evaluation of phenotypic tests for detection of Klebsiella pneumoniae carbapenemase and metallo-beta-lactamase in clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella species. Indian J Pathol Microbiol. 2015 ;58 (1), 31-35 . **DOI: 10.4103/0377-4929.151168.**

44. Hammoudi AA, Hussein AN. Sequencing characterization of housekeeping genes among Klebsiella pneumoniae isolated from burn patients. Al-Qadisiyah j. agric. sci. 2017;16(2):9-11.

45. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 metallo-ß-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae strains in Greek hospitals. J Clin Microbiol. 2003;41(8):893-896. **DOI: 10.1128/JCM.41.8.3893-3896.2003.**

46. Peirano G, Bradford PA, Kazmierczak KM, Badal RE, Hackel M, Hoban DJ, et al. Global incidence of carbapenemase-producing Escherichia coli ST131. Emerg. Infect. Dis.. 2014;20(11):19-28. **DOI: 10.3201/eid2011.141388**

47. Jamal W, Rotimi VO, Albert MJ, Khodakhast F, Nordmann P, Poirel L. High prevalence of VIM-4 and NDM-1 metallo-ß-lactamase among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J. Med. Microbiol..2013;62(8), 1239-44. **DOI: 10.1099/jmm.0.059915-0.**

48. Jean S-S, Hsueh P-R. High burden of antimicrobial resistance in Asia. Int. J. Antimicrob. Agents. 2011;37(4):291-5. **DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.009.**

49. Rajabnia R, Asgharpour F, Shahandashti EF, Moulana Z. Nosocomial emerging of (VIM1) carbapenemase-producing isolates of Klebsiella pneumoniae in North of Iran. Iran J Microbiol. 2015;7(2):88. PMID: 26622969

50. Azhari B, Noorbakhsh F, Eidi M. Phenotypic and Molecular Techniques for detection of Carbapenemase and metallo-betalactamase resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii. Studies in Medical Sciences,2021; 32(2): 92-104. URL: http://umj.umsu.ac.ir/article-1-5188-en.html

51. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. Biomed Res. Int. 2014; 96(5): 22-36. **DOI: 10.1155/2014/249856.**

52. Bialvaei AZ, Kafil HS, Asgharzadeh M, Yousef Memar M, Yousefi M. Current methods for the identification of carbapenemases. J Chemother. 2016;28(1):1-19. **DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000063.**

53. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-ß-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005,18(2),306-25. **DOI: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.**

54. Cherak Z, Loucif L, Moussi A, Rolain J-M. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in aquatic environments: A review. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2021;25:287-309. **DOI: 10.1016/j.jgar.2021.03.024.**

55. Ahmed OM, Manal A, Samia A. Evaluation of a new phenotypic method to screen for OprD-deficient mutant strains of Pseudomonas aeruginosa. Int J Curr Microbiol App Sci. 2017;6(2):1894-901. **DOI: http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2017.602.214**

56. Haghi F, Keramati N, Hemmati F, Zeighami H.

Distribution of integrons and gene cassettes among metallo-β-lactamase producing Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Infect. epidemiol. microbiol. 2017;3(2):36-40. DOI: 10.18869/modares.iem.3.2.36

57. Aghaei SS, Keykha M, Karami M, Rahdar HA, Javadi A, Takei E, et al. Evaluation and Identification of Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae Isolated from Hospitalized Patients in Qom City, (Iran). Qom Univ Med Sci J. 2019;13(4):39-47. URL: http://journal.muq.ac.ir/article-1-2418-en.html

58. Arpin C, Noury P, Boraud D, Coulange L, Manetti A, André C, M'Zali F, & Quentin C. NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in a French community patient without history of foreign travel. Antimicrob.l agents and chemother. 2012,56(6), 3432-3434. DOI: 10.1128/AAC.00230-12

59. Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al. Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-ß-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa. Clin infect.dis. 2003;37(1):26-32. DOI: 10.1086/375594.

60. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, et al. blaVIM-2 cassette-containing novel integrons in metallo-ß-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa and Pseudomonas putida isolates disseminated in a Korean hospital. Antimicrob. agents and chemother. 2002;46(4):1053-8. DOI: 10.1128/AAC.46.4.1053-1058.2002.

61. Opazo A, Domínguez M, Bello H, Amyes SG, & González-Rocha G. OXA-type carbapenemases in Acinetobacter baumannii in South America. J. Infect. Dev. Ctries. 2011; 6(04): 311-316. DOI: 10.3855/jidc.2310.

62. Gao J, Zhao X, Bao Y, Ma R, Zhou Y, Li X, et al. Antibiotic resistance and OXA-type carbapenemases-encoding genes in airborne Acinetobacter baumannii isolated from burn wards. Burns.2014;40(2):295-299. DOI: 10.1016/j.burns.2013.06.003

63. Andriamanantena TS, Ratsima E, Rakotonirina HC, Randrianirina F, Ramparany L, Carod J-F, et al. Dissemination of multidrug resistant Acinetobacter baumannii in various hospitals of Antananarivo Madagascar. Ann Clinical Microbiol antimicrobials.2010;9(1):17 . DOI: 10.1186/1476-0711-9-17.

64. Mak JK, Kim M-J, Pham J, Tapsall J, White PA. Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother. 2009;63(1):47-54. DOI: 10.1093/jac/dkn454.

65. Niumsup PR, Boonkerd N,Tansawai U, Tiloklurs M. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing OXA-23 in Thailand. Jpn J Infect Dis. 2009;62(1);152-154. PMID: 19305059

66. Zhou H, Yang Q, Yu Y-S, Wei Z-Q, Li L-J. Clonal spread of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii among different cities of China. J Clin Microbiol. 2007;45(12):4054-4057.

67. Pajand O, Rezaee MA, Nahaei MR, Mahdian R, Aghazadeh M, Soroush MH, et al. Study of the carbapenem resistance mechanisms in clinical isolates of Acinetobacter baumannii: Comparison of burn and non-burn strains. Burns. 2013;39(7);1414-1419. DOI: 10.1016/j.burns.2013.03.024.