مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۲، اردیبهشت ۱۳۹۵
صفحه: ۲۰۰-۱۸۵

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.2, May 2016
Pages: 185-200

مقاله مروری

ترکیب آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و مهارکننده بتالاکتاماز علیه سویه‌های انتروباکتریاسه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع

علی هاشمی*[۱]

چکیده

مقدمه: در دهه‌های گذشته، بتالاکتامازهای با طیف وسیع در باسیل‌های گرم منفی به عنوان مهم‌ترین سازوکار مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها ظهور یافته‌اند. کارباپنم‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی برای درمان بیماران آلوده به سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع هستند، اگرچه مقاومت به کارباپنم‌ها در باکتری‌ها در حال افزایش است. لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثر ترکیب آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و مهارکننده بتالاکتاماز علیه سویه‌های انتروباکتریاسه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع است.

روش بررسی: این مقاله به صورت مروری و با استفاده ۹۱ مقاله مرتبطی که با واژگان کلیدی نظیر ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و بتالاکتام، بتالاکتاماز با طیف وسیع، کارباپنم، انتروباکتریاسه، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیاکلی و ژن‌های بتالاکتامازی در فاصله بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۵ در پایگاه‌های اطلاعاتی شامل PubMed ، google scholar یافت شد به بررسی یافته های مرتبط در این زمینه پرداخت

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که استفاده از مهارکننده بتالاکتاماز در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، به عنوان روشی موفق برای عفونت‌های ایجاد شده توسط سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع مطرح است.

واژه‌های کلیدی: ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و بتالاکتام، بتالاکتاماز با طیف وسیع، انتروباکتریاسه، کارباپنم

۱- استادیار باکتری شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۲۹۴۷۴۳۹، پست الکترونیکی: hashemi1388@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

مقدمه

اثرات باکتریوسیدال آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، ناشی از مهار آنزیم‌هایی است که در ساخت دیواره باکتری نقش دارند(۱). مهم‌ترین سازوکار غیر فعال‌سازی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، بتالاکتامازها می‌باشند. بتالاکتامازهای با طیف وسیع در باکتری‌های گرم منفی به عنوان یک مشکل مهم بهداشت عمومی در دهه‌های گذشته مطرح شده‌اند(۲). اولین سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های کسب شده از بیمارستان دیده شد، اما امروزه سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع در اجتماع هم دیده می‌شوند(۳). در بسیاری از شهرهای ایران به ویژه تهران انواع بتالاکتامازهای با طیف وسیع همانند bla_{TEM},bla_{SHV},bla_{CTX-M} دیده شده‌اند(۸-۴). بتالاکتامازهای با طیف وسیع به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله سفالسپورین‌های نسل سوم مقاوم هستند. در قاره اروپا، شیوع عفونت‌های خونی ایجاد شده توسط سویه‌های مقاوم به سفالسپورین‌های نسل سوم بیش از سویه‌های استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) است(۹). بعضی ژن‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع همانند $bla_{CTX-M-15}$ در سرتاسر جهان دیده شده‌اند(۱۰). این ژن در سراسر ایران گسترش یافته است(۱۱،۱۲). این ژن‌ها توسط پلاسمید کد شده و به راحتی انتشار پیدا می‌کنند که بیشتر ناشی از سویه اپیدمیک اشریشیاکلی تیپ ۱۳۱ می‌باشند(۱۰). سازمان بهداشت جهانی، اخیراً نشان داده سویه‌های کلبسیلا پنومونیه و اشریشیاکلی مقاوم به سفالسپورین‌ها گسترش یافته‌اند(۱۳). بررسی باکتری‌های گرم منفی در ۲۸ کشور جهان نشان داده که ۳۹ درصد سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع در قاره آسیا(به جز کشور هند) و کم‌ترین میزان در قاره اروپا(۴/۴ درصد) شیوع دارند و میانگین جهانی این سویه‌ها ۱۶/۳ درصد است. در عفونت‌های درون شکمی در هند، ۶۷ تا ۷۹ درصد و در چین ۵۵ تا ۶۵ درصد سویه‌ها، تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع بودند. از ۲۲۵ جدایه کلبسیلا پنومونیه از نمونه‌های ادراری در جنوب هند، ۹۶ درصد دارای بتالاکتاماز با طیف وسیع بودند که ۵۰ درصد نمونه‌های به دست آمده از اجتماع بود. سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع در قاره اروپا و آمریکا در حال افزایش هستند(۱۵-۱۳). طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۱۹ درصد سویه‌های انتروباکتریاسه جدا شده از مراکز درمانی، تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع بودند. در ایالات متحده آمریکا هر ساله ۲۶ هزار مورد عفونت و ۱۷۰۰ مورد مرگ رخ می‌دهد که ۲۳ درصد ناشی از گونه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع و ۱۴ درصد ناشی از اشریشیاکولی تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع می‌باشند.

در آمریکای لاتین ۱۱ تا ۲۵ درصد از سویه‌های اشریشیاکلی و ۴۵ تا ۵۲ درصد از سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به سفالسپورین‌های نسل سوم بودند. در بعضی کشورهای اروپایی از قبیل سوئد، ۴/۴ درصد و در بلغارستان ۳۸/۱درصد سویه‌ها مقاوم به سفالسپورین‌های نسل سوم هستند(۱۳). با افزایش بتالاکتامازهای با طیف وسیع، مصرف کاربا‌پنم‌ها افزایش‌یافته که این امر باعث مقاومت سویه‌ها به کاربا‌پنم‌ها می‌شود(۴،۱۶). با توجه به شیوع بسیار بالای مقاومت، توسعه داروهای جدید ضد باکتری ضروری است و نقش مهارکننده‌های بتالاکتاماز در این زمینه بسیار مهم ارزیابی می‌گردد. ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام اثر بهتری دارند، چرا که علی‌رغم وجود بتالاکتاماز، آنتی‌بیوتیک بتالاکتام فعالیت خود را حفظ می‌کند(۱۷). اگرچه نقش مهارکننده‌های بتالاکتامازی از قبیل آموکسی- کلاولانات، تیکارسیلین- کلاولانات و پیپراسیلین/ تازوباکتام در درمان سویه‌های تولید کننده بتالاکتاماز با طیف وسیع ناشناخته است. بتالاکتامازهای با طیف وسیع در محیط آزمایشگاه توسط کلاولانات مهار می‌شوند. اما این نگرانی وجود دارد که ممکن است سویه در محیط آزمایشگاه به کلاولانات حساس باشد،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

اما در محیط زنده این‌گونه نباشد(۱۳). مطالعات آزمایشگاهی و درمانگاهی نشان داده است که کاربا‌پنم‌ها اثرات بهتری نسبت به مهارکننده و آنتی‌بیوتیک دارند، چرا که کاربا‌پنم‌ها علیه طیف وسیعی از بتالاکتامازها فعال هستند(۱۸). از اینرو کاربا‌پنم‌ها اولین دارویی می‌باشند که علیه عفونت‌های ایجادشده توسط سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع پیشنهاد می‌شوند.

این مقاله به صورت مروری و با استفاده از واژگان کلیدی نظیر ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و بتالاکتام، بتالاکتاماز با طیف وسیع، کاربا‌پنم، انتروباکتریاسه، کلبسیلا پنومونیه، اشریشیاکلی و ژن‌های بتالاکتامازی در فاصله بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۵ در پایگاه‌های اطلاعاتی شامل PubMed، google scholar بررسی و در مجموع از ۹۱ مقاله معتبر به عنوان منبع تحقیقاتی خود استفاده کردیم.

بتالاکتامازهای با طیف وسیع

خانواده‌ای از پروتئین‌ها می‌باشند که بتالاکتام‌ها را غیرفعال می‌کنند. بتالاکتامازهای با طیف وسیع، اصلی‌ترین مکانیسم غیرفعال کردن بتالاکتام‌ها توسط باکتری‌های گرم منفی می‌باشند(۴،۱۶، ۲۳-۱۹) ژن‌های کدکننده این آنزیم‌ها روی کروموزوم و عناصر ژنتیکی متحرک از قبیل پلاسمیدها قرار دارند(۲۴). از لحاظ تاریخی بیشتر بتالاکتامازها تنها طیف محدودی از بتالاکتام‌ها را غیرفعال می‌کنند(از قبیل پنی‌سیلین). اولین بتالاکتاماز با طیف وسیع کشف‌شده، SHV(Sulfhydryl Variable) بود که در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه مشاهده شد و باعث غیر فعال شدن سفالسپورین‌های نسل سوم و مونوباکتام‌ها می‌شوند(۲۵). از سال ۲۰۰۰، افزایش شیوع سویه‌های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز CTX-M مشاهده می‌شود(۲۶). چندین طبقه‌بندی برای بتالاکتامازها وجود دارد، اما دو طبقه‌بندی اهمیت بیشتری دارند: طبقه‌بندی Bush-Jacoby-Medeiros که بر اساس ساختار است و بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف در این طبقه‌بندی در گروه 2be قرار دارند و طبقه‌بندی مولکولی Ambler که بتالاکتامازهای با طیف وسیع در کلاس A قرار دارند(۱۶). این آنزیم‌ها به سفالسپورین‌های نسل سوم و مونوباکتام‌ها مقاوم و به کلاولانات حساس می‌باشند، اما قادر به هیدرولیز کاربا‌پنم‌ها و سفامایسین‌ها نیستند(۲۷). استراتژی‌های درمانی برای مقابله با ظهور و ارزیابی بتالاکتامازها بر توسعه بتالاکتام‌های مقاوم به هیدرولیز و همچنین استفاده از مهارکننده‌های بتالاکتامازی که گرایش زیادی به بتالاکتامازها دارند و قادر به حفاظت از فعالیت آنزیم هستند، متمرکز شده است. تمام این داروها به طور مؤثر، فعالیت بتالاکتامازها به ویژه بتالاکتامازهای با طیف وسیع را مهار می‌کنند، اگرچه آنزیم‌های مقاوم به مهارکننده‌ها مشاهده شده‌اند(۲۸). کلید اصلی شناسایی بتالاکتامازهای با طیف وسیع، مقاومت به سفالوسپورین‌های نسل سوم است، اگرچه سایر بتالاکتامازها از قبیل AmpC نیز به سفالوسپورین‌های نسل سوم مقاوم هستند. آنزیم AmpC به وسیله ژن‌هایی کد می‌شود که بر روی کروموزوم قرار دارند، اما می‌توانند درون پلاسمیدها هم قرار بگیرند و به دیگر باکتری‌ها نیز منتقل شوند(۲۹). در ایران نیز ژن‌های AmpC مشاهده شده است(۷،۳۰). مقاومت پلاسمیدی AmpC در حال افزایش است و این آنزیم‌ها توسط کلاولانات و تازوباکتام مهار نمی‌شود. روش‌های جدیدی برای تشخیص سریع بتالاکتامازهای با طیف وسیع از کشت خون توسعه یافته که می‌توانند گزینه‌های درمانی مناسبی را مطرح کنند.

مطالعات آزمایشگاهی

سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع ممکن است در محیط آزمایشگاه به ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام حساس باشند. اگرچه پزشکان ممکن است در استفاده از این داروها به ویژه برای عفونت‌های جدی از قبیل باکتریمی یا پنومونی محتاط عمل کنند که در این مورد، کاربا‌پنم‌ها به عنوان داروی انتخابی مورد استفاده قرار می‌گیرند(۳۱).

یک نگرانی مهم در استفاده از مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام برای عفونت‌های ایجاد شده به وسیله تولیدکننده‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع، کاهش کارایی در حضور میزان بالای باکتری است(۳۲). مطالعات نشان داده که آنتی‌بیوتیک پیپراسیلین/تازوباکتام، ۹۹ درصد از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

کشندگی باکتریال علیه CFU ۱×۱۰^{۷} در هر میلی‌لیتر را بعد از ۸ ساعت از دست می‌دهد و بعد از این زمان رشد باکتری مجدداً شروع می‌شود، در حالی‌که کارباپنم‌ها قادرند، ۹۹/۹ درصد از کشندگی را به مدت ۲۴ ساعت حفظ کنند (۳۳). علی‌رغم MIC مشابه، فعالیت پیپراسیلین/تازوباکتام علیه سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع و سویه‌های فاقد بتالاکتاماز با طیف وسیع یکسان نیست. بر خلاف پیپراسیلین/تازوباکتام، آنتی‌بیوتیک آموکسی سیلین/کلاولانات به مدت ۲۴ ساعت قادر به حفظ فعالیت علیه سویه‌های اشرشیاکلی می‌باشد. ایمی‌پنم و آموکسی‌سیلین-کلاولانات علیه سویه‌های اشرشیاکلی موثرتر از پیپراسیلین/تازوباکتام می‌باشند(۳۴). دوز ناکافی از دیگر عواملی است که باعث عدم تاثیر دارو می‌شود.

مشکلی که در درمان باکتری‌های تولیدکننده ESBL وجود دارد احتمال کاهش کارایی دارو در حضور تعداد بالای باکتری است که در این حالت کارایی مهارکننده‌های بتالاکتاماز نیز کاهش می‌یابد. در بررسی میزان اثر دارو نسبت به زمان، کارباپنم‌ها نسبت به پیپراسیلین-تازوباکتام در مدت طولانی‌تری اثرات خود را حفظ می‌کنند. پیپراسیلین-تازوباکتام علیرغم MIC یکسان، اثرات متفاوتی بر سویه‌های تولیدکننده ESBL و سویه‌های ESBL منفی دارند. از این رو نیاز به مقدار کافی از آنتی‌بیوتیک به منظور حفظ اثرات ضدمیکروبی در زمان مواجهه با جمعیت باکتری است.

ژن‌های بتالاکتامازی

ژن‌های بتالاکتامازی بر روی عناصر اکتسابی از قبیل پلاسمید قرار دارند و ممکن است این پلاسمیدها حاوی سایر ژن‌های بتالاکتامازی نیز باشند(۱۰). برخی بتالاکتامازها ممکن است به وسیله کلاولانات یا تازوباکتام (مانند ژن‌های پلاسمیدی AmpC) مهار نشوند. برای مثال، سویه‌های اشرشیاکلی در بعضی کشورها مقاوم به آموکسی‌سیلین-کلاولانات هستند. این سویه‌ها دارای ژن‌های OXA-1 و CTX-M بر روی پلاسمید مشابه می‌باشند، به ویژه اشریشیاکلیاشرشیاکلیST131 در انگلستان که ژن CTX-M-15 را حمل می‌کند(۳۵). به دلیل وجود انواع ژن‌های CTX-M، حداقل غلظت ممانعت‌کننده از رشد ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام متفاوت است(۳۶). بعضی بتالاکتامازهای دیگر از قبیل TEM-1 به مهارکننده‌ها مقاوم هستند. در ایران، بسیاری از ژن‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع شناسایی شده است(جدول ۱).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

جدول ۱: انتشار ژن‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع در ایران(نمایه شده در PubMed)

مرجع	نوع بتالاکتاماز با طیف وسیع	سال شناسایی	شهر	نام میکروارگانیسم
(۳۷)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۵	همدان	اسینتوباکتر بامانی
(۳۸, ۳۹)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۵و۲۰۰۸	تهران	اشریشیاکلی
(۴۰-۴۳)	TEM,SHV,CTX-M,PER,GES,VEB	۲۰۱۴	تهران	سودوموناس آئروژینوزا
(۴۴-۴۹)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۴-۲۰۱۰	تهران	کلبسیلا پنومونیه
(۵۰)	TEM,CTX-M-15	۲۰۱۳	تهران	شیگلا
(۵۱)	CTX-M-15	۲۰۰۹	تهران	سالمونلا انتریتیکا
(۱۹, ۵۲)	CTX-M-15,PER,VEB	۲۰۱۴	تهران	اسینتوباکتر بامانی
(۵۳, ۵۴)	CTX-M-8, CTX-M-15	۲۰۱۵	زاهدان	کلبسیلا پنومونیه- اشریشیاکلی
(۵۵)	VEB,TEM,SHV,CTX-M,PER	۲۰۱۵	زاهدان	سودوموناس آئروژینوزا
(۲۲)	CTX-M	۲۰۱۴	کرمان	سودوموناس آئروژینوزا
(۵۶)	PER,VEB,OXA-1	۲۰۱۵	کرمان	اشریشیاکلی
(۵۷, ۵۸)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۴	مشهد	کلبسیلا پنومونیه - اشریشیاکلی
(۵۹)	CTX-M	۲۰۱۵	کاشان	کلبسیلا پنومونیه
(۶۰)	TEM-CTX-M	۲۰۱۴	زنجان	اشریشیاکلی
(۶۱)	OXA-10,PER,CTX-M	۲۰۱۴	اهواز	سودوموناس آئروژینوزا
(۶۲)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۴	قزوین	انتروباکتر کلوآکه
(۶۳)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۳	شیراز	کلبسیلا پنومونیه
(۶۴)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۵	شیراز	اشرشیاکلی
(۶۵)	TEM,SHV,CTX-M	۲۰۱۲	ایلام	کلبسیلا پنومونیه
(۶۶)	TEM,SHV,CTX-M,VEB,GES	۲۰۱۵	ساری	اشریشیاکلی
(۶۷)	TEM,SHV	۲۰۱۵	شهرکرد	کلبسیلا پنومونیه
(۶۸)	TEM,SHV	۲۰۱۴	اصفهان	کلبسیلا پنومونیه - اشریشیاکلی
(۶۹)	TEM,SHV	۲۰۱۴	جهرم	کلبسیلا -انتروباکتر- پروتئوس- سودوموناس- سیتروباکتر
(۷۰)	PER,VEB	۲۰۱۳	تبریز	اسینتوباکتر بامانی
(۷۱)	PER-1	۲۰۱۲	تبریز	سودوموناس آئروزینوزا

مقاومت آنتی‌بیوتیکی

حداقل غلظت ممانعت کننده از رشد ترکیب مهارکننده و بتالاکتام ممکن است بسته به نوع بتالاکتاماز با طیف وسیع، نفوذپذیری غشا و مقدار بتالاکتاماز تولید شده، متفاوت باشد(۱۳،۱۷). مطالعه انجام شده روی جدایه‌های انتروباکتریاسه در ۷۲ بیمارستان ایالات متحده نشان داد ۶۷/۲ درصد جدایه‌های حامل ژن CTX-M-15، ۹۲/۹ درصد سویه‌های حامل ژن CTX-M-14، ۸۱/۵ درصد سویه‌های حامل ژن CMY و ۴۵/۸ درصد سویه‌های حامل ژن SHV به پیپراسیلین/تازوباکتام حساس بودند(۷۲). در مطالعه‌ای دیگر ذکر شده آموکسی‌سیلین-کلاولانات، تیکارسیلین/سولباکتام/ کلاولانات، آمپی‌سیلین/سولباکتام و پیپراسیلین/تازوباکتام علیه بعضی آنزیم‌ها فاقد فعالیت هستند(۷۳). شناسایی الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اپیدمیولوژی مولکولی آنزیم‌ها، می‌تواند در درمان تجربی، کمک کننده باشد.

آنتی‌بیوتیک مناسب برای درمان بیماران

آموکسی‌سیلین/تازوباکتام در درمان بیماران مبتلا به عفونت ادراری با سویه‌های اشرشیاکلی حامل ژن CTX-M-15 و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

پیپراسیلین/تازوباکتام در درمان بیماران آلوده به سویه‌های اشرشیاکلی تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع با MIC≤16 µg/ml مؤثر بود هرچند مواردی از مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز گزارش شده است. در برخی مناطق، کاربانپم‌ها تا حد زیادی مؤثرتر از مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام بودند. کاربانپم‌ها در درمان سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع نسبت به سفالوسپورین‌های نسل سوم، پیپراسیلین/تازوباکتام یا تیکارسیلین/تازوباکتام مقدم هستند(۷۴) اما در برخی مطالعات، تفاوتی بین کارایی کاربانپم‌ها با ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و بتالاکتام مشاهده نشد(۷۵). در مطالعات مختلف نشان داده شده که استفاده از پیپراسیلین/ تازوباکتام به جای کاربانپم‌ها باعث کاهش مقاومت به کاربانپم‌ها می‌شود(۷۶).

ترکیبات جدید مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

سفپیم/تازوباکتام و سفتریاکسون/سولباکتام در هند مورد استفاده قرار می‌گیرند(۷۷). اویباکتام(Avibactam) مهارکننده بتالاکتاماز جدیدی است که علیه بتالاکتامازهای کلاس A,C و برخی از بتالاکتامازهای کلاس D طبقه بندی Ambler مؤثر هستند. همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شده که اویباکتام قادر به مهار بتالاکتامازها در مایکوباکتریوم آبسسوس(Mycobacterium abscessus) است. ترکیب اویباکتام و سفتازدیم، تاثیراتی مشابه کاربانپم‌ها در درمان عفونت‌های ادراری و شکمی دارد(۸۰-۷۸). در in vitro ترکیب اویباکتام و سفتازیدیم علیه بسیاری از باکتری‌های گرم منفی از قبیل سویه‌های اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع، انتروباکتر کلواکه مقاوم به سفتازیدیم و کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده کاربانپنماز مؤثر هستند(۷۸). سفتارولین-اویباکتام(Ceftaroline–avibactam) بر بسیاری از باکتری‌ها از قبیل انتروباکتریاسه تولیدکننده CTX-M، KPC و AmpC مؤثر است(۸۱،۸۲). اویباکتام در ترکیب با ایمی‌پنم، سفتازیدیم یا سفپیم علیه سویه کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده OXA-48 مقاوم به کاربانپنم و اشرشیاکلی یا کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده بتالاکتاماز CTX-M-15 مؤثر است(۸۳). ترکیب آزترونام-اویباکتام علیه بیماری‌زاهای گرم منفی مقاوم به چند داروی تولیدکننده متالوبتالاکتاماز از قبیل سویه‌های تولیدکننده NDM-1 مؤثر است(۸۴). سفتولوزان(Ceftolozane) سفالسپورین جدیدی است که علیه سویه‌های تولیدکننده AmpC و در ترکیب با تازوباکتام بر سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع مؤثر می‌باشد(۸۵). سفتولوزان یک مهارکننده PBP3 می‌باشد و نسبت به دیگر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام گرایش زیادی به PBP1b دارد. Ceftolozane/tazobactam، ترکیب مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام است که علیه سویه‌های پسودوموناس موثر است و اخیراً توسط سازمان غذا و دارو آمریکا برای عفونت‌های درون شکمی و ادراری تائید شده است. این آنتی‌بیوتیک از بیوسنتز دیواره سلولیPBPs(Penicillin binding protein) باکتری ممانعت می‌کند(۸۶). دیگر ترکیبات مهارکننده بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام از قبیل Relebactam, RPX7009 هستند که برای بیماران آلوده شده با ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو گزینه‌های با ارزشی محسوب می‌شوند(۷۳).

چه آنتی‌بیوتیکی برای سویه‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز مناسب است؟

مهارکننده‌ای برای سویه‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز وجود ندارد. در بسیاری از شهرهای ایران، از جمله تهران، اهواز، کردستان، شیراز، زاهدان، مشهد و تبریز، متالوبتالاکتامازها دیده شده‌اند. در ایران ژن‌های متالوبتالاکتامازی bla_{IMP} و bla_{VIM} در سویه‌های اسینیتوباکتر بامانی و سودوموناس آئروزینوزا شایع‌تر از سایرین هستند(۵،۶،۲۰،۳۰،۵۲،۸۷). این سویه‌ها به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله کاربانپم‌ها مقاوم شده‌اند و امروزه از آنتی‌بیوتیک کلیستین برای درمان این بیماران استفاده می‌شود که خود، عوارض زیادی برای بیماران دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ در مجله Lancet به چاپ رسید اشاره شده برای این باکتری‌ها می توان از ترکیب مروپنم و آمینوگلیکوزید یا کلیستین استفاده نمود(۸۸). با توجه به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز به جایگزین کردن موادی از قبیل مواد موثره گیاهی برای مقابله با این باکتری‌ها ضروری است. بسیاری از گیاهان موجود در ایران خاصیت ضدمیکروبی دارند و می‌توانند با بررسی‌های بیشتر برای درمان بیماران مورد استفاده قرار گیرند. مطالعات انجام شده، نشان می‌دهد بعضی از گیاهان اثر نسبتاً خوبی بر سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز با طیف وسیع و متالوبتالاکتاماز دارند(۹۱-۸۹).

نتیجه‌گیری

مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها و شیوع ژن‌های بتالاکتاماز با طیف وسیع و متالوبتالاکتاماز در باکتری‌های گرم منفی در سراسر جهان نگران‌کننده است و نیاز به اقدامات کنترل عفونت از جمله مدیریت مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و شناسایی سریع جدایه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز دارد. تشخیص سریع و دقیق این سویه‌ها می‌تواند به پزشکان در تجویز آنتی‌بیوتیک کمک‌کننده باشد و از هزینه‌های زیاد و بستری طولانی مدت بیماران در بیمارستان جلوگیری کند. در سال‌های گذشته بسیاری از سویه‌های جدا شده از اجتماع حساس به آنتی‌بیوتیک و فاقد بتالاکتاماز با طیف وسیع بودند اما در سال‌های اخیر بسیاری از سویه‌های جدا شده دارای بتالاکتاماز با طیف وسیع می‌باشند.

برای درمان مناسب بیماران آلوده به باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز به شناسایی مکانیسم‌های مقاومت با استفاده از روش‌های دقیق است. پزشکان، کارشناسان آزمایشگاه و پرستاران باید در مورد مکانیسم‌های مقاومت و روش‌های شناسایی آنها آگاهی کافی را داشته باشند. باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتاماز به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند. در این میان، ترکیب آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و مهارکننده بتالاکتاماز می‌توانند در مواردی که سایر آنتی‌بیوتیک‌ها کاربرد ندارند، برای درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های دارای بتالاکتاماز با طیف وسیع مورد استفاده قرار گیرند، اما زمانی که سویه‌ها هم‌زمان دارای بتالاکتاماز با طیف وسیع و متالوبتالاکتاماز باشند، کارایی لازم را نخواهد داشت. با توجه به اینکه ژن‌های تولیدکننده بتالاکتامازها بیشتر بر روی عناصر الحاقی از قبیل پلاسمید قرار دارند به راحتی قادر به انتقال به دیگر باکتری‌ها می‌باشند از این‌رو تشخیص مناسب این سویه‌ها توسط کارشناسان آزمایشگاه می‌تواند در تجویز آنتی‌بیوتیک‌های مناسب توسط پزشکان کمک‌کننده باشد.

Reference:

1- Drawz SM, Bonomo RA. ***Three decades of β-lactamase inhibitors.*** Clinic Microbio Rev 2010; 23(1): 160-201.

2- Pitout JD, Laupland KB. ***Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern.*** The Lancet infectious diseases 2008; 8(3): 159-66.

3- Medeiros AA. ***Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America.*** Ann Inter Med 1993; 119(5): 428-30.

4- Roodsari MR, Fallah F, Taherpour A, Vala MH, Hashemi A. ***Carbapenem-resistant bacteria and laboratory detection methods.*** Archives of Pediatric Infec Dis 2014; 2(1): 188-91.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

5- Fallah F, Hakemi Vala M, Goudarzi H, Hashemi A, Taherpour A, Bigdeli Shamloo K. ***Identification of extended-spectrum-betalactamases (ESBLs), metallo-beta-lactamases (MBLs), Amp-C and KPC ß-lactamases among Klebsiella pneumoniae isolated from adults and pediatric patients in Iran.*** African J Microbiol Res 2013; 7(25): 3254-61. [Persian]

6- Hashemi A, Fallah F, Taherpour A, Goudarzi H, Erfanimanesh S, Taki E. ***Evaluation of Genetic Pattern and Determination of oqxA Gene Expression Levels among Clinical Isolates of Klebsiella Pneumoniae Strains.*** J Mazandaran Univ Med Sci (JMUMS) 2014; 24(119): 54-67.

7- Amraei S, Eslami G, Taherpour A, Goudarzi H, Hashemi A. ***Detection of FOX, MOX, and ACT Genes in ESBL-producing Klebsiella pneumoniae Strains.*** J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(118): 11-20.

8- Hashemi A, Fallah F, Erfanimanesh S, Hamedani P, Alimehr S, Goudarzi H. ***Detection of beta - Lactamases and Outer Membrane Porins among Klebsiella pneumoniae Strains Isolated in Iran.*** Scientifica (Cairo) 2014; 726179.

9- De Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, BURDEN Study Group. ***Mortality and hospital stay associated with resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe.*** PLoS Med 2011; 8(10): e1001104.

10- Coque TM, Novais Â, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. ***Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15.*** Emerging Infect Dis 2008; 14(2): 195-200.

11- Goudarzi H, Aghamohammad S, Hashemi A, Nikmanesh B, Noori M. ***Distribution of bla TEM, bla SHV and bla CTX-M genes among Escherichia coli isolates causing urinary tract infection in children.*** Archives Clinic Infec Dis 2013; 8(3).

12- Goudarzi M, Sabzehali F, Tayebi Z, Azad M, Boromandi S, Hashemi A, et al. ***Prevalence of blaCTX-M gene in multi-resistant Escherichia coli isolated from Urinary Tract Infections, Tehran, Iran.*** Novelty in Biomedicine 2014; 2(4): 107-13. [Persian]

13- Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. ***beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?*** Lancet Infect Dis 2015; 15(4): 475-85.

14- Chen Y-H, Hsueh PR, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, et al. ***Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria.*** J Infect 2011; 62(4): 280-91.

15- Doi Y, Adams-Haduch JM, Endimiani A, Sidjabat HE, Gaddad SM, Paterson DL. ***High prevalence of CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae among inpatients and outpatients with urinary tract infection in Southern India.*** J antimicrobial chemotherapy 2008; 61(6): 1393-94.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

16- Fallah F, Taherpour A, Vala MH, Hashemi A. ***Global Spread of New Delhi mettallo-beta-lactamase-1 (NDM-1).*** Archives of Clinic Infect Dis 2012; 6(4): 171-77. [Persian]

17- Lee JH, Lee JJ, Park KS, Lee SH. ***Urgent need for beta-lactam-beta-lactamase inhibitors.*** Lancet Infect Dis 2015; 15(8): 876-77.

18- Nicolau DP. ***Carbapenems: a potent class of antibiotics.*** Expert opinion on pharmacotherapy 2008; 9(1): 23-37.

19- Fallah F, Noori M, Hashemi A, Goudarzi H, Karimi A, Erfanimanesh S, et al. ***Prevalence of bla NDM, bla PER, bla VEB, bla IMP, and bla VIM Genes among Acinetobacter baumannii Isolated from Two Hospitals of Tehran, Iran. Scientifica (Cairo).*** Sci 2014; 245162. [Persian]

20- Hakemi Vala M, Hallajzadeh M, Hashemi A, Goudarzi H, Tarhani M, Sattarzadeh Tabrizi M, et al. ***Detection of Ambler class A, B and D ß-lactamases among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii clinical isolates from burn patients.*** Ann burns fire disasters 2014; 27(1): 8-13. [Persian]

21- Vala MH, Hallajzadeh M, Fallah F, Hashemi A, Goudarzi H. ***Characterization of the Extended-Spectrum beta-Lactamase Producers among Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria Isolated from Burnt Patients.*** Archives Hygiene Sci 2013; 2(1). [Persian]

22- Mansouri S, Neyestanaki DK, Shokoohi M, Halimi S, Beigverdi R, Rezagholezadeh F, et al. ***Characterization of AmpC, CTX-M and MBLs types of β-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli producing Extended Spectrum β-lactamases in Kerman, Iran.*** Jundishapur J Microbio 2014; 7(2). [Persian]

23- Hashemi A, Fallah F, Taherpour A, Goudarzi H, Tarashi S, Erfanimanesh S, et al. ***Detection of Metallo-beta-Lactamases, Extended-spectrum Beta-lactamases (ESBLs), Outer Membrane Porins among Klebsiella Pneumoniae Strains Isolated from Hospitalized Patients in Tehran.*** ZUMS J 2015; 23(98): 89-102. [Persian]

24- Jacoby GA, Munoz-Price LS. ***The new β-lactamases.*** New England J Med 2005; 352(4): 380-91.

25- Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. ***Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins.*** Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1985; 28(2): 302-07.

26- Livermore DM. ***Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens.*** Korean J Inter Med 2012; 27(2): 128-42.

27- Lee JH, Bae IK, Hee Lee S. ***New definitions of extended-spectrum β-lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance.*** Med Res Rev 2012; 32(1): 216-32.

28- Cantón R, Morosini MI, Martin O, De La Maza S, De La Pedrosa EGG. ***IRT and CMT β-lactamases and inhibitor resistance.*** Clinic Microbio Infec 2008; 14(s1): 53-62.

29- Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. ***Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β-lactamases in the United States.*** Antimicrobial agents chemotherapy 2004; 48(2): 533-37.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

30- Jafari M, Fallah F, Borhan RS, Navidinia M, Karimi A, Tabatabaei SR, et al. ***The First Report of CMY, aac (6')-Ib and 16S rRNA Methylase Genes Among Pseudomonas aeruginosa Isolates From Iran.*** Archives Pediatric Infect Dis 2013; 1(3): 109-12. [Persian]

31- Paterson DL, Bonomo RA. ***Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update.*** Clinic Microbio Rev 2005; 18(4): 657-86.

32- Thomson KS, Moland ES. ***Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2001; 45(12): 3548-54.

33- Burgess DS, Hall RG. ***In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-ESBL producing Klebsiella pneumoniae.*** Diagnostic Microbio Infect Dis 2004; 49(1): 41-6.

34- López-Cerero L, Picon E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, et al. ***Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxycillin–clavulanate and piperacillin–tazobactam with extended-spectrum β-lactamase-producing and extended-spectrum β-lactamase-non-producing Escherichia coli isolates.*** Clinic Microbio Infect 2010; 16(2): 132-36.

35- Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood A, Ellington MJ, Livermore DM. ***Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major Escherichia coli lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25: H4-ST131 clone.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53(10): 4472-82.

36- Akhan SC, Coskunkan F, Tansel O, Vahaboglu H. ***Conjugative resistance to tazobactam plus piperacillin among extended-spectrum beta-lactamase-producing nosocomial Klebsiella pneumoniae.*** Scandinavian J Infect Dis 2001; 33(7): 512-15.

37- Safari M, Nejad ASM, Bahador A, Jafari R, Alikhani MY. ***Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in Acinetobacter baumannii strains isolated from patients of intensive care units (ICU).*** Saudi J Biologic Sci 2015; 22(4): 424-29. [Persian]

38- Memariani M, Peerayeh SN, Salehi TZ, Mostafavi SKS. ***Occurrence of SHV, TEM and CTX-M β-Lactamase Genes Among Enteropathogenic Escherichia coli Strains Isolated From Children With Diarrhea.*** Jundishapur J Microbio 2015; 8(4).[Persian]

39- Mehrgan H, Rahbar M. ***Prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in a tertiary care hospital in Tehran, Iran.*** Inter J antimicrobial agents 2008; 31(2): 147-51.

40- Fazeli N, Momtaz H. ***Virulence Gene Profiles of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolated From Iranian Hospital Infections.*** Iranian Red Crescent Med J 2014; 16(10). [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

41- Rafiee R, Eftekhar F, Tabatabaei SA, Tehrani DM. ***Prevalence of Extended-Spectrum and Metallo β-Lactamase Production in AmpC β-Lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Isolates From Burns.*** Jundishapur J Microbio 2014; 7(9). [Persian]

42- Peerayeh SN, Mahabadi RP, Toupkanlou SP, Siadat SD. ***Diversity of β-lactamases produced by imipenem resistant, Pseudomonas aeruginosa isolates from the bloodstream.*** Burns 2014; 40(7): 1360-64. [Persian]

43- Shahcheraghi F, Nikbin V-S, Feizabadi MM. ***Prevalence of ESBLs genes among multidrug-resistant isolates of Pseudomonas aeruginosa isolated from patients in Tehran.*** Microbial Drug Resistance 2009; 15(1): 37-9. [Persian]

44- Taherpour A, Hashemi A. ***Detection of OqxAB efflux pumps, OmpK35 and OmpK36 porins in extended-spectrum-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolates from Iran.*** Hippokratia 2013; 17(4): 355-58. [Persian]

45- Ashayeri-Panah M, Feizabadi MM, Eftekhar F. ***Correlation of multi-drug resistance, integron and blaESBL gene carriage with genetic fingerprints of extended-spectrum β-lactamase producing Klebsiella pneumoniae.*** Jundishapur J Microbio 2014; 7(2). [Persian]

46- Peerayeh SN, Rostami E, Siadat SD, Derakhshan S. ***High Rate of Aminoglycoside Resistance in CTX-M-15 Producing Klebsiella pneumoniae Isolates in Tehran, Iran.*** Lab Med 2014; 45(3): 231-37. [Persian]

47- Eftekhar F, Rastegar M, Golalipoor M, Mansoursamaei N. ***Detection of Extended Spectrum B-Lactamases in Urinary Isolates of Klebsiella pneumoniae in relation to blaSHV, blaTEM and blaCTX-M gene carriage.*** Iranian J Public Health 2012; 41(3): 127. [Persian]

48- Shoeib N, Fereshteh S, Mehdi FM, Sadat NV, Leila N. ***Molecular characterization of CTX-M β-lactamases among Klebsiella pneumoniae isolated from patients at Tehran hospitals.*** Indian J Med Microbio 2011; 29(3): 254. [Persian]

49- Feizabadi MM, Mahamadi-Yeganeh S, Mirsalehian A, Mirafshar SM, Mahboobi M, Nili F, et al. ***Genetic characterization of ESBL producing strains of Klebsiella pneumoniae from Tehran hospitals.*** J Infect Develop Countries 2010; 4(10): 609-15. [Persian]

50- Ranjbar R, Ghazi FM, Farshad S, Giammanco GM, Aleo A, Owlia P, et al. ***The occurrence of extended-spectrum β-lactamase producing Shigella spp in Tehran, Iran.*** Iranian J Microbio 2013; 5(2): 108-12. [Persian]

51- Hamidian M, Tajbakhsh M, Walther-Rasmussen J, Zali MR. ***Emergence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Salmonella enterica in Tehran, Iran.*** Jpn J Infect Dis 2009; 62(5): 368-71. [Persian]

52- Hakemi Vala M, Hallajzadeh M, Hashemi A, Goudarzi H, Tarhani M, Sattarzadeh Tabrizi M, et al. ***Detection of Ambler class A, B and D ss-lactamases among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii clinical isolates from burn patients.*** Ann Burns Fire Disasters 2014; 27(1): 8-13. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

53- Shahraki-Zahedani S, Moghadampour M, Bokaeian M, Ansari-Moghaddam A. ***Prevalence of CTX-M-8 and CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamases between Klebsiella pneumoniae spp. isolated from Zahedan, Southeast Iran.*** J chemotherapy (Florence, Italy) 2015; 1973947815Y0000000008. [Persian]

54- Saeidi S, Boroujeni NA, Ahmadi H, Hassanshahian M. ***Antibacterial Activity of Some Plant Extracts Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia coli Isolates.*** Jundishapur J Microbio 2015; 8(2). [Persian]

55- Bokaeian M, Zahedani SS, Bajgiran MS, Moghaddam AA. ***Frequency of PER, VEB, SHV, TEM and CTX-M Genes in Resistant Strains of Pseudomonas aeruginosa Producing Extended Spectrum β-Lactamases.*** Jundishapur J Microbio 2015; 8(1). [Persian]

56- Alizade H, Fallah F, Ghanbarpour RR, Aflatoonian M, Taherpour A, Sharifi H, et al. ***Genotyping of ESBL Producing Uropathogenic and Diarrheagenic Escherichia coli in Southeast of Iran.*** Infect Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders) 2015; 15(2): 118-24. [Persian]

57- Moghaddam MN, Beidokhti MH, Jamehdar SA, Ghahraman M. ***Genetic properties of blaCTX-M and blaPER β-lactamase genes in clinical isolates of Enterobacteriaceae by polymerase chain reaction.*** Iranian J basic Med Sci 2014; 17(5): 378. [Persian]

58- Nakhaei MM, Forghanifard MM, Moshrefi S. ***Prevalence and Molecular Characterization of Plasmid-mediated Extended-Spectrum β-Lactamase Genes (balaTEM, blaCTX and blASHV) Among Urinary Escherichia coli Clinical Isolates in Mashhad, Iran.*** Iranian J Basic Med Sci 2012; 15(3): 833-39. [Persian]

59- Afzali H, Firoozeh F, Amiri A, Moniri R, Zibaei M. ***Characterization of CTX-M-Type Extend-Spectrum beta-Lactamase Producing Klebsiella spp. in Kashan, Iran.*** Jundishapur J Microbio 2015; 8(10). [Persian]

60- Khoshvaght H, Haghi F, Zeighami H. ***Extended spectrum betalactamase producing Enteroaggregative Escherichia coli from young children in Iran.*** Gastroenterology and Hepatobed to bench 2014; 7(2): 131. [Persian]

61- Farshadzadeh Z, Khosravi AD, Alavi SM, Parhizgari N, Hoveizavi H. ***Spread of extended-spectrum β-lactamase genes of bla OXA-10, bla PER-1 and bla CTX-M in Pseudomonas aeruginosa strains isolated from burn patients.*** Burns 2014; 40(8): 1575-80. [Persian]

62- Peymani A, Farivar TN, Sanikhani R, Javadi A, Najafipour R. ***Emergence of TEM, SHV, and CTX-M-extended spectrum β-lactamases and Class 1 integron among Enterobacter cloacae isolates collected from hospitals of Tehran and Qazvin, Iran.*** Microbial Drug Resistance 2014; 20(5): 424-30. [Persian]

63- Ghasemi Y, Archin T, Kargar M, Mohkam M. ***A simple multiplex PCR for assessing prevalence of extended-spectrum β-lactamases producing Klebsiella pneumoniae in Intensive Care Units of a referral hospital in Shiraz, Iran.*** Asian Pacific J Tropical Med 2013; 6(9): 703-08. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

64- Ghorbani-Dalini S, Kargar M, Doosti A, Abbasi P, Sarshar M. ***Molecular Epidemiology of ESBL Genes and Multi-Drug Resistance in Diarrheagenic Escherichia Coli Strains Isolated from Adults in Iran.*** Iranian J pharmaceutical Res IJPR 2015; 14(4): 1257-62. [Persian]

65- Ghafourian S, Sekawi Z, Neela V, Khosravi A, Rahbar M, Sadeghifard N. ***Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in patients with urinary tract infection.*** Sao Paulo Med J 2012; 130(1): 37-43. [Persian]

66- Rezai MS, Salehifar E, Rafiei A, Langaee T, Rafati M, Shafahi K, et al. ***Characterization of Multidrug Resistant Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli among Uropathogens of Pediatrics in North of Iran.*** Bio Med Res Inter 2015. [Persian]

67- Doosti A, Pourabbas M, Arshi A, Chehelgerdi M, Kabiri H. ***TEM and SHV Genes in Klebsiella pneumoniae Isolated from Cockroaches and Their Antimicrobial Resistance Pattern.*** Osong public health and Res Perspectives 2015; 6(1): 3-8. [Persian]

68- Gholipour A, Soleimani N, Shokri D, Mobasherizadeh S, Kardi M, Baradaran A. ***Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β-Lactamase Produced by Escherichia coli, and Klebsiella pneumoniae Isolates in an Educational Hospital.*** Jundishapur J Microbio 2014; 7(10). [Persian]

69- Kargar M, Kargar M, Jahromi MZ, Najafi A, Ghorbani-Dalini S. ***Molecular detection of ESBLs production and antibiotic resistance patterns in Gram negative bacilli isolated from urinary tract infections.*** Indian J Patho Microbio 2014; 57(2): 244. [Persian]

70- Farajnia S, Azhari F, Alikhani MY, Hosseini MK, Peymani A, Sohrabi N. ***Prevalence of PER and VEB type extended spectrum betalactamases among multidrug resistant Acinetobacter baumannii isolates in North-West of Iran.*** Iranian J Basic Med Sci 2013; 16(6): 751-55. [Persian]

71- Akhi MT, Khalili Y, Ghottaslou R, Aghazadeh M. ***Prevalence of PER-1-type Extended-Spectrum Beta-Lactamaes in Clinical Strains of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Tabriz, Iran.*** Iranian J Basic Med Sci 2012; 15(1): 678. [Persian]

72- Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. ***Contemporary diversity of β-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine United States census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β-lactamase groups.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2013: AAC. 01896-13.

73- Toussaint KA, Gallagher JC. ***β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations From Then to Now.*** Ann Pharmacotherapy 2014: 1060028014556652.

74- Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. ***Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2006; 50(6): 2244-47.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

75- Shiber S, Yahav D, Avni T, Leibovici L, Paul M. ***β-Lactam/β-lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*** J Antimicrobial Chemotherapy 2015; 70(1): 41-7.

76- McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. ***Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2013; 57(10): 5131-33.

77- Livermore DM, Hope R, Mushtaq S, Warner M. ***Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum β-lactamase producers.*** Clinic Microbio Infect 2008; 14(s1): 189-93.

78- Sheng WH, Badal RE, Hseuh PR. ***Distribution of Extended-spectrum β-lactamases (ESBLs), AmpC β-lactamases, and Carbapenemases among Enterobacteriaceae Isolates Causing Intra-abdominal Infections in Asia-Pacific: the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART).*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2013: AAC. 00971-12.

79- Papp-Wallace KM, Winkler ML, Gatta JA, Taracila MA, Chilakala S, Xu Y, et al. ***Reclaiming the Efficacy of β-Lactam–β-Lactamase Inhibitor Combinations: Avibactam Restores the Susceptibility of CMY-2-Producing Escherichia coli to Ceftazidime.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2014; 58(8): 4290-97.

80- Dubée V, Bernut A, Cortes M, Lesne T, Dorchene D, Lefebvre A-L, et al. ***β-Lactamase inhibition by avibactam in Mycobacterium abscessus.*** J Antimicrobial Chemotherapy 2015; 70(4): 1051-58.

81- Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. ***Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more β-lactamases and methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying various SCCmec types.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2012: AAC 00817-12.

82- Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. ***The β-Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam.*** Pharmacotherapy: J Human Pharmaco Drug Therapy 2015; 35(8): 755-70.

83- Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. ***In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae.*** Inter J antimicrobial agents 2012; 39(1): 86-9.

84- Singh R, Kim A, Tanudra MA, Harris JJ, McLaughlin RE, Patey S, et al. ***Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of a β-lactam and β-lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam/avibactam.*** J Antimicrobial Chemotherapy 2015; 70(9): 2618-26.

85- Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, et al. ***Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections.*** Antimicrobial agents and chemotherapy 2014; 58(9): 5350-57.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

86- Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. ***Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/β-Lactamase Inhibitor Combination.*** Pharmacotherapy: J Human Pharmaco Drug Therapy 2015; 35(7): 701-15.

87- Gholipourmalekabadi M, Bandehpour M, Mozafari M, Hashemi A, Ghanbarian H, Sameni M, et al. ***Decellularized human amniotic membrane: more is needed for an efficient dressing for protection of burns against antibiotic-resistant bacteria isolated from burn patients.*** Burns: J Inter Soc Burn Injuries 2015; 41(7): 1488-97. [Persian]

88- Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. ***Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams?*** Lancet Infect Dis 2011; 11(5): 381-93.

89- Hashemi A, Shams S, Barati M, Samedani A. ***Antibacterial effects of methanolic extracts of Zataria multiflora, Myrtus communis and Peganum harmala on Pseudomonas aeruginosa producing ESBL.*** Arak Med Univ J 2011; 14(4): 104-12. [Persian]

90- Fallah F, Taherpour A, Borhan RS, Hashemi A, Habibi M, Nia RS. ***Evaluation of Zataria MultiFlora Boiss and Carum copticum antibacterial activity on IMP-type metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa.*** Ann burns and fire disasters 2013; 26(4): 193-98. [Persian]

91- Hashemi A, Shams S, Kalantar D, Taherpour A, Barati M. ***Antibacterial effect of Methanolic extract of Camellia Sinensis L. on Pseudomonas aeruginosa strains producing β-lactamases.*** J Gorgan Univ Med Sci 2012; 14(1): 136-42. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

REVIEW ARTICLE

ß-Lactam-ß-lactamase Inhibitor Combination against ESBL-Producing Enterobacteriaceae

***Ali Hashemi (PhD)*[*1]**

[1] *Department of Microbiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

Received: 25 Dec 2015 ***Accepted:*** 28 Apr 2016

Abstract

In the last decades, Extended-Spectrum-β-Lactamases (ESBLs) in gram negative bacilli have appeared as a significant mechanism of resistance to antibiotics. Although resistance to carbapenems is increasing among bacteria, they are still the treatment of choice for serious infections caused by ESBL producers. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of ß-lactam-ß-lactamase inhibitor combination against ESBL-producing Enterobacteriaceae.

This is a review study. The PubMed and google scholar databases were searched using the following keywords: β-lactams and beta-lactamase inhibitors, Extended-Spectrum-β-Lactamases, Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and beta-lactamase genes in the time interval from 2008 to 2015. Overall, Ninety one papers were found and included in this study.

The results of the study revealed that the use of beta-lactamase inhibitors in combination with beta-lactam antibiotics is currently the most successful strategy for infections caused by extended-spectrum β-lactamase producers.

Keywords: ß-Lactam-ß-Lactamase Inhibitor; Extended-Spectrum ß-Lactamase; Enterobacteriaceae; Carbapenem

This paper should be cited as:

Ali Hashemi. ***ß-lactam-ß-lactamase inhibitor combination against esbl-producing enterobacteriaceae.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(2): 185-200.

Corresponding author: Tel: 09122947439, email: hashemi1388@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]