فصل سوم
استریلزاسیون، عوامل ضد باکتریایی

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- روشهای مختلف ازبین بردن یا کم کردن تعداد باکتری ها را با مثال شرح دهند.
- روشهای فیزیکی و شیمیایی و نحوه عملکرد عوامل استریل کننده، ضدعفونی کننده و گندزدا را توضیح دهند.
- دسته بندی آنتی بیوتیک ها را نام ببرند.
- مکانیسم عمل آنتی بیوتک ها و روشهای مقاومت آنتی بیوتیکی باکتریها را شرح دهند.

استریلیزاسیون (*Sterilization*)

از بین بردن کلیه میکروب‌ها حتی شکلهای بسیار مقاوم نظیر اسپور باکتری‌ها، مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌های بدون پوشش و قارچ‌ها را استریلیزاسیون گویند. جهت انجام این عمل از روش‌های فیزیکی و شیمیایی استفاده می‌شود (جدول ۱-۳).

حرارت خشک و مرطوب از روش‌های فیزیکی استریلیزاسیون هستند که معمولاً در بیمارستان، جهت استریل کردن به کار می‌روند. این روش فیزیکی البته بیشتر جهت موادی استفاده می‌شود که به حرارت حساس نیستند.

جهت جدا کردن باکتری‌ها و قارچ‌ها از هوای اطراف از روش فیلتراسیون استفاده می‌شود ($HEPA \leftarrow$ این نوع فیلتر مانع از عبور ریز ترین ذرات موجود در هوا می شود). پرتوهای گاما ، X (پرتوهای یونیزان) و ماوراء بنفش از پرتوهای متداول در استریلیزاسیون می‌باشند .

در مورد روش های شیمیایی استریلیزاسیون می توان از گاز هایی مانند اتیل اکساید نام برد که متداولترین گاز مورد استفاده در استریلیزاسیون است. این ترکیب بسیار مؤثر و مفید بوده ولی به علت سمیت استفاده از آن محدود شده است.

گاز فرمالدئید نیز به علت داشتن خواص سرطان‌زایی به ندرت استفاده می‌شود. از فرمالین (فرمالدئید ۳۷ درصد + اب) جهت نگهداری بافت‌ها استفاده می‌شود. از فرمالدئید سال‌هاست که جهت ضدعفونی نمودن اتاق‌ها، محصولات پارچه ای، وسایل و دستگاه‌ها استفاده می‌شود.

بخار پراکسیدهیدروژن جهت استریل نمودن ابزار و وسایل آلوده استفاده می‌شود. در روش گاز پلاسما با استفاده از بخار پراکسیدهیدروژن و انرژی حاصل از فرکانس‌های مایکروویو و فرکانس‌های رادیویی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید می‌شود. در این روش محصولات توکسیک تولید نمی‌شود، بنابراین به عنوان یک روش بی‌خطر در استریلیزاسیون به جای اتیلن اکسید به کار می‌رود. دو محلول استریل‌کننده شیمیایی که به طور معمول استفاده می‌شوند، عبارتند از: پراستیک اسید و گلوتارآلدئید.

پراستیک اسید یک عامل اکسیدکننده است که دارای فعالیت بسیار مناسب بوده و محصولات نهایی واکنش آن اسیداستیک و اکسیژن غیرتوکسیک هستند. گلوتارآلدئید نیز کاربرد خوبی دارد ولی هنگام کار با این ماده باید از تماس و برخورد با آن اجتناب نمود.

ضدعفونی (*disinfection*)

یکی از روش‌های از بین بردن میکروب‌ها، ضدعفونی نمودن است، اما در این روش اشکال مقاوم میکروب ها زنده می‌مانند. گاهی به اشتباه واژۀ استریلیزاسیون و ضدعفونی به جای هم به کار می‌روند. به همین جهت مراحل ضدعفونی به ۳ سطح بالا، متوسط و پایین تقسیم‌بندی شده‌اند (جدول ۲-۳). ضدعفونی با سطح بالا از لحاظ کارایی و تأثیر معادل استریلیزاسیون است .در حالیکه اسپور باکتری در برابر ضدعفونی‌کننده‌هایی با سطح متوسط زنده می‌ماند و بسیاری از باکتری‌ها پس از در معرض قرار گرفتن با ضدعفونی کننده‌های سطح پائین زنده باقی می‌مانند. از ضدعفونی کننده‌های با سطح بالا جهت مواردی که امکان استفاده از استریلیزاسیون نیست، استفاده می‌شود. مثل انواع خاصی از اندوسکوپ‌ها و لوازم و وسایل جراحی پلاستیک و یا سایر موادی که قابل اتوکلاو کردن نیستند.

ضدعفونی کننده‌های سطح بالا مثل گلوتارآلدئید، پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید، کلردی‌اکساید و دیگر ترکیبات کلردار هستند. ضدعفونی کننده با سطح متوسط (الکل‌ها، ترکیبات یدوفور و ترکیبات فنولیک) جهت پاک کردن سطوح یا وسایلی که آلودگی آنها با اسپور باکتری‌ها و دیگر ارگانیسم‌های مقاوم غیرمحتمل است به کار می‌روند، زیرا اسپور باکتری‌ها توسط این ترکیبات از بین نمی‌روند.

ضدعفونی کننده‌ها با سطح پایین (ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی) در مورد ابزار و وسایل غیربحرانی مانند دسته دستگاه فشار خون، الکتروکاردیوگرام و استتوسکوپ کاربرد دارد. لازم به ذکر است که علیرغم تماس مستقیم این ترکیبات با بدن بیمار، باید از ورود آنها به بافت و سطوح موکوسی جلوگیری شود.

ارزیابی ضدعفونی‌کننده‌ها

در آزمون کلاسیک ثابت فنلی، از فنل به عنوان مادۀ شیمیایی استاندارد مرجع استفاده می‌کنند. در این روش بالاترین رقت یک مادۀ شیمیایی مجهول که ارگانیسم مورد آزمایش را در یک زمان معین می‌کشد به بالاترین رقت فنل که همان نتیجه را داشته باشد تعیین می‌شود. در روش تأئید شده، آزمون مواد شیمیایی بر روی سوش‌های *سالمونلاتیفی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *سودوموناس آئروژینوزا* انجام می‌شود. ضریب فنلی کمتر از ۱ نشان‌دهندۀ این است که قدرت ضدعفونی کنندگی ماده مورد نظر کمتر از فنل و ضریب فنلی بیشتر از ۱ نشان دهندۀ قدرت بیشتر آن ماده نسبت به فنل است.

* نکته مهم در مورد ترکیبات فنلی این است که این ترکیبات علیه مایکوباکتریوم مقاوم، مؤثر هستند. در اثر مجاورت ترکیبات فنلی با ترکیبات قلیایی از فعالیت آنها کاسته می‌شود. در صورتی که ترکیب با هالوژن‌ها فعالیت آنها را افزایش می‌دهد. ورود گروه‌های آروماتیک و آلیفاتیک به قسمت مرکزی فنل‌های هالوژنی باعث افزایش فعالیت این ترکیبات می‌شود. فعالیت این ترکیبات به واسطه هالوژنه کردن افزایش می‌یابد. مثال معروف آن هگزاکلروفن است که یک مادۀ گندزدا با فعالیت علیه باکتری‌های گرم مثبت است.

پاستوریزاسیون ← کشته شدن اغلب باکتری‌ها در تماس‌های نسبتاً کوتاه در دمای ۶۰ تا ۶۵ درجه را گویند. این روش اغلب جهت پاستوریزه کردن شیر و فرآوری واکسن‌های باکتریال استفاده می‌شود.

گندزدایی (*Antisepsis*)

آنتی سپتیک ها یا عوامل گندزدا (جدول ۳-۳) به منظور کاهش تعداد میکروبها بر روی سطوح پوستی به کار می‌روند. این ترکیبات براساس کارایی و بی‌خطر بودن، انتخاب و مورد استفاده قرار می‌گیرند. خلاصه‌ای از خصوصیات ضدمیکروبی آنها در جدول ۴-۳آورده شده است.

الکل‌ها فعالیت خوبی علیه همهٔ گروههای میکروبی به استثنای باکتریهای اسپوردار را دارا می باشند. معمولاً از غلظت ۷۰ درصد الکل‌ها جهت گندزدایی استفاده می‌کنند. این ترکیبات غیرسمی بوده و اثر ات جانبی روی موضع ندارند. ضمناً سطح پوست را به علت حذف چربی‌ها خشک می‌کنند. این ترکیبات توسط مواد آلی غیرفعال می‌شوند. بنابراین قبل از به کار بردن بایستی سطح پوست را تمیز نمود.
یدوفورها از عوامل گندزدای پوست هستند. این ترکیبات با محدوده فعالیتی مشابه الکل‌ها جهت ضدعفونی پوست کاربرد دارند. یدوفورها به میزان جزئی برای پوست سمی بوده و به وسیلهٔ مواد آلی غیرفعال می‌شوند. یدوفورها و مشتقات ید غالباً برای ضدعفونی کردن سطح پوست همراه با الکل‌ها استفاده می‌شوند.

اگرچه اثر کلرهگزیدین بر روی میکروارگانیسم‌ها کندتر از الکل می باشد ولی فعالیت ضدمیکروبی وسیعی دارد. در حضور مواد آلی و تغییر pH مقداری از کارایی آن کاسته می‌شود. پاراکلروماتاگزیلنول ($PCMX$) فعالیتش محدود به باکتریهای گرم مثبت است. از آن جایی که این ماده غیرسمی با اثر طولانی مدت است، در محلول‌های شستشوی دست مورد استفاده قرار می‌گیرد. تریکلوزان فقط بر روی باکتری‌ها مؤثر بوده ولی بر دیگر ارگانیسم‌ها تأثیری ندارد. تریکلوزان عامل گندزدایی متداول در صابون‌های دئودورانت و انواع خمیردندان‌ها است.

مکانیسم عمل

در این قسمت به طور اجمالی به بررسی مکانیسم اثر مهم‌ترین عوامل استریل کننده، ضدعفونی کننده و گندزدا می‌پردازیم.

حرارت مرطوب

استریل کردن مواد و وسایل با آب جوش خیلی مؤثر نیست زیرا دمای نسبتاً پایینی (۱۰۰ درجه سانتیگراد) تولید می‌شود که قادر به از بین بردن اسپور باکتری‌ها نمی‌باشد. با اینحال رشد باکتریها در اثر جوشاندن متوقف می شود. فرمهای رویشی باکتریها در اثر جوشاندن از بین رفته ولی اسپورها باقی می‌مانند. اگر ارگانیسم در کشت مجدد از محلول جوشانده قادر به رشد باشد این امر نشان دهنده تولید اسپور در باکتری می‌باشد. بخار تحت فشار (اتوکلاو) عامل استریل کننده بسیار مؤثری است. حرارتهای بالاتر باعث دناتوره شدن پروتئین‌های میکروبی می‌شود. در حرارت اتوکلاو میکروب سریعاً کشته شده و از بین می‌رود. عمل اتوکلاو تحت تأثیر عوامل و شرایط مختلفی از جمله دما، زمان اتوکلاو، اندازه و حجم اتوکلاو، میزان جریان بخار، دانسیته وسایل درون اتوکلاو و طرز قرار گرفتن وسایل در درون اتوکلاو قرار دارد. باید دقت نمود تا هوای اتوکلاو کاملاً تخلیه گردد تا بخار بتواند به داخل وسایل موجود در اتوکلاو نفوذ نماید. اکثر اتوکلاوها در محدوده حرارتی ۱۲۱ درجه سانتیگراد و در فشار ۱۵ پوند بر اینچ مربع، به مدت ۱۵ دقیقه عمل می‌کنند. به کمک چسب‌های تجاری یا آمپول‌های باسیلوس استئاروترموفیلوس، می‌توان از درستی عمل استریلیزاسیون اطمینان حاصل نمود. آمپول حاوی اسپورهای باسیل مذکور را در مرکز وسایل داخل اتوکلاو قرار داده و پس از اتمام مراحل اتوکلاو این آمپول را خارج کرده و سپس آن را در ۳۷ درجه انکوبه می‌کنیم. اگر استریلیزاسیون به طور اصولی و صحیح انجام شده باشد دیگر ارگانیسم نمی‌تواند اسپور تولید کند و در محیط کشت مجدد رشد نماید.

حرارت خشک

دمای بالا می‌تواند جهت استریل کردن وسایل شیشه‌ای به کار رود. البته کارایی آن به اندازه دمای مرطوب نیست زیرا انتشار و نفوذ حرارت خشک کندتر از هوای مرطوب می‌باشد. به همین دلیل، مدت زمان استریلیزاسیون، طولانی و دماهای بالاتری موردنیاز است. مکانیسم عمل حرارت خشک، اکسیداسیون مواد است. برای استریل کردن در حرارت خشک می‌توان از شرایط زیر استفاده کرد: ۱ ساعت در ۱۷۱ درجه، ۲ ساعت در ۱۶۰ درجه و یا ۱۶ ساعت در ۱۲۱ درجه سانتیگراد. ضمناً برای حصول اطمینان از استریل شدن با واسطه حرارت خشک از اسپور باسیلوس سوبتیلیس استفاده می‌شود. اسپور باسیلوس سوبتیلیس در برابر دمای خشک نسبتاً مقاوم است (برخلاف باسیلوس استئاروترموفیلوس).

اتیلن اکسید

اتیلن اکسید گاز بی‌رنگ، محلول در آب و از حلال‌های آلی است که برای استریل کردن وسایل و مواد حساس به حرارت به کار می‌رود. سرعت استریل کردن با این ترکیب، آهسته بوده و بستگی به عواملی از قبیل غلظت گاز، درصد رطوبت جسم استریل شونده، مدت زمان مجاورت جسم با گاز و همچنین درجه حرارت دارد. به ازای افزایش دوبرابر غلظت اتیلن اکسید مدت زمان استریلیزاسیون ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. ضمناً افزایش دما به ازای هر ۱۰ درجه سانتیگراد فعالیت اتیلن اکسید را دو برابر می‌کند.
اثر اتیلن اکسید در رطوبت نسبی تقریباً ۳۰ درصد بهتر می شود و با افزایش یا کاهش رطوبت نسبی میزان فعالیت اتیلن اکسید کاهش می‌یابد. ارزیابی دقیقی از اتیلن اکسید بر روی ارگانیسم‌های خشک شده بر روی سطوح یا ارگانیسم‌های لیوفیلیزه وجود ندارد. فعالیت اسپورکشی این ترکیب به واسطه آلکیله کردن گروههای هیدروکسیل انتهایی، کربوکسیل و آمینوسولفیدریل است. سایر ترکیبات گازی که به عنوان استریل کننده به کار می‌روند عبارتند از: فرمالدئید و بتا ـ پروپیولاکتون. از آنجایی که اتیلن اکسید می‌تواند به بافت‌های زنده آسیب برساند، بنابراین بایستی قبل از استفاده از وسایل استریل شده با این ترکیب وسیله موردنظر را پاک نموده و سپس استفاده کرد. مدت گازدهی با اتیلن اکسید معمولاً ۱۶ ساعت یا بیشتر طول می‌کشد. کارایی استریلیزاسیون توسط اسپور باسیلوس سوبتیلیس ارزیابی می‌شود.

آلدئید

تأثیر این ترکیب مانند اتیلن اکسید از طریق آلکیلاسیون است. دو آلدئید شناخته شده که می‌توانند هم به عنوان استریل کننده و هم به عنوان ضدعفونی کننده سطح بالا مورد استفاده قرار گیرند، شامل فرمالدئید و گلوتارآلدئید هستند. فرمالدئید با غلظت ۳۷ درصد در آب حل شده و به صورت فرمالین مصرف می‌شود. فرمالین در غلظت‌های پایین به صورت باکتریواستاتیک (یعنی باعث توقف رشد باکتری می‌شود ولی منجر به مرگ نمی‌شود)، و در غلظت‌های بالاتر (مثلاً ۲۰ درصد) می‌تواند باکتریوسید باشد (ارگانیسم‌ها را بکشد). در صورت اضافه کردن الکل به فرمالین (مثلاً ۲۰ درصد فرمالین در الکل ۷۰ درصد) فعالیت میکروب‌کشی آن افزایش می‌یابد. مجاورت پوست یا غشاهای مخاطی با فرمالدئید خطرناک است. سمیت گلوتارآلدئید برای بافت‌های زنده کمتر است ولی باعث سوختگی پوست یا غشاهای مخاطی می‌شود. گلوتارآلدئید در pH قلیایی فعال‌تر بوده (فعال شدن به وسیلهٔ هیدروکسید سدیم) ولی پایداری آن در این شرایط کمتر است. همچنین، گلوتارآلدئید به وسیلهٔ مواد آلی غیرفعال می‌شود. بنابراین قبل از استفاده از آن باید وسایل را پاک نمود.

عوامل اکسیدکننده

اکسیدان‌هایی که به طور معمول استفاده می‌شوند شامل ازون، پراستیک اسید و پراکسید هیدروژن هستند. پراکسید هیدروژن با غلظتی برابر ۳ تا ۶ درصد اغلب باکتریها را از بین می‌برد. غلظت‌های بالاتر (۲۵–۱۰ درصد) همه ارگانیسم‌ها از جمله اسپور باکتریها را هم از بین می‌برد. رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل تولید شده در اثر تجزیه پراکسید هیدروژن فرم مؤثر و اکسیدکننده آن هستند. پراکسید هیدروژن به عنوان ضدعفونی کننده وسایل پلاستیکی لنزهای تماسی و پروتزهای جراحی به کار می‌رود.

ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی

این ترکیبات دارای چهار گروه آلی بوده که به طور کووالان به نیتروژن متصل‌اند و فعالیت میکروب‌کشی این ترکیبات کاتیونی به واسطه ماهیت گروه‌های طویل ۱۸–۸ کربنه است. بنزآلکونیوم کلراید و ستیل پریدینیوم کلراید نمونه ای از این ترکیبات هستند که باعث از بین رفتن غشاهای سلولی شده و در نتیجه منجر به آزاد شدن اجزای داخل سلولی می‌شوند. این ترکیبات در غلظت‌های پایین باکتریواستاتیک و در غلظت‌های بالا باکتریسیدال هستند.

به هر حال ارگانیسم‌هایی مانند سودوموناس و مایکوباکتریوم و قارچ‌های تریکوفیتون نسبت به سایر ارگانیسم‌ها به این ترکیبات مقاوم‌تر هستند. بعضی از گونه‌های سودوموناس در ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم به راحتی رشد می‌کنند. اکثر ویروس‌ها و همه باکتری‌های اسپوردار نیز به این ترکیبات مقاوم هستند. اثر آنها به وسیلهٔ درجنت‌های یونی، مواد آلی و رقیق شدن کاهش می‌یابد.

جدول ۱-۳ روش‌های استریلیزاسیون(فیزیکی و شیمیایی)	
روش	**غلظت یا سطح**
استریل‌کننده‌های فیزیکی	۱۲۱ تا ۱۳۲ درجه سانتیگراد با فاصله زمانی متغیر
بخار تحت فشار	
حرارت خشک	۱ ساعت در ۱۷۱ درجه، ۲ ساعت در ۱۶۰ درجه و ۱۶ ساعت در ۱۲۱ درجه سانتیگراد
فیلتراسیون	قطر منفذ ۰/۲۲ تا ۰/۴۵ میکرومتر؛ فیلترهای *HEPA*
پرتوها	طول موج ۲۵۴ نانومتر
پرتو ماوراء بنفش	
پرتوتابی با اشعه یونیزان	پرتومایکروویو یا اشعه گاما
استریل‌کننده‌های شیمیایی	
استریل‌کننده‌های گازی	۴۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر در ۲۹ درجه تا ۶۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲ تا ۵ ساعت
اتیلن اکسید	
بخار فرمالدئید	۲ تا ۵ درصد در ۶۰ تا ۸۰ درجه سانتیگراد
پراکسید هیدروژن	۳۰ درصد در ۵۵ تا ۶۰ درجه سانتیگراد
گاز پلاسما	گاز هیدروژن پراکسید با قدرت یونیزه کنندگی بالا
استریل‌کننده‌های محلول	۰/۲ درصد
پراستیک اسید	
گلوتارالدئید	۲ درصد

جدول ۲-۳ روش‌های ضدعفونی کردن(فیزیکی و شیمیایی)	
روش فیزیکی	**غلظت (سطح فعالیت)**
حرارت	۱۰۰-۷۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه (بالا)
حرارت مرطوب	
روش شیمیایی	
مایع	۲ درصد (بالا)
گلوتارآلدئید	
پراکسید هیدروژن	۳ تا ۲۵ درصد (بالا)
فرمالدئید	۳ تا ۸ درصد (بالا/ متوسط)
کلردی‌اکسید	متغیر (بالا)
پراستیک اسید	متغیر (بالا)
ترکیبات کلر	۱۰۰۰-۱۰۰ *ppm* از کلر آزاد در هر لیتر (بالا)
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۷۰ تا ۹۵ درصد (متوسط)
ترکیبات فنلی	۰/۴ تا ۵ درصد (متوسط/پایین)

ترکیبات یدوفور	ppm ۳ تا ۵۰ از ید آزاد در هر لیتر (متوسط)
ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی	**۰/۴ تا ۱/۶ درصد (پایین)**

جدول ۳-۳ عوامل گندزدا (آنتی سپتیک)

عوامل گندزدا	غلظت
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۷۰-۹۰ درصد
یدوفور	۱-۲ میلی‌گرم ید آزاد در هر لیتر، ۱-۲ درصد ید در دسترس
کلرهگزیدین	۰/۵-۴ درصد
پاراکلرو متاگزیلنول	۰/۵-۳/۷۵ درصد
تریکلوزان	۰/۳-۲ درصد

جدول ۴-۳ صفات میکروب‌کشی ضدعفونی‌کننده‌ها و عوامل گندزدا

عامل	باکتری	مایکوباکتریوم	اسپور باکتری	قارچ	ویروس
ضدعفونی‌کننده					
الکل	+	+	−	+	+/−
پراکسید هیدروژن	+	+	+/−	+	+
فرمالدئید	+	+	+	+	+
فنل	+	+	−	+	+/−
کلر	+	+	+/−	+	+
یدوفور	+	+/−	−	+	+
گلوتارالدئید	+	+	+	+	+
ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم	+/−	−	−	+/−	+/−
عوامل گندزدا					
الکل	+	+	−	+	+
یدوفور	+	+	−	+	+
کلرهگزیدین	+	+	−	+	+
پاراکلرو متاگزیلنول	+/−	+/−	−	+	+/−
تریکلوزان	+	+/−	−	+/−	+

آنتی بیوتیک‌ها

در این بخش به مکانیسم عمل و طیف ضدباکتریایی آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز معرفی آنتی‌بیوتیک‌های رایج و مکانیسم مقاومت میکروبی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها خواهیم پرداخت. در جدول ۵-۳به طور اختصار برخی از تعاریف ضروری آورده شده است.

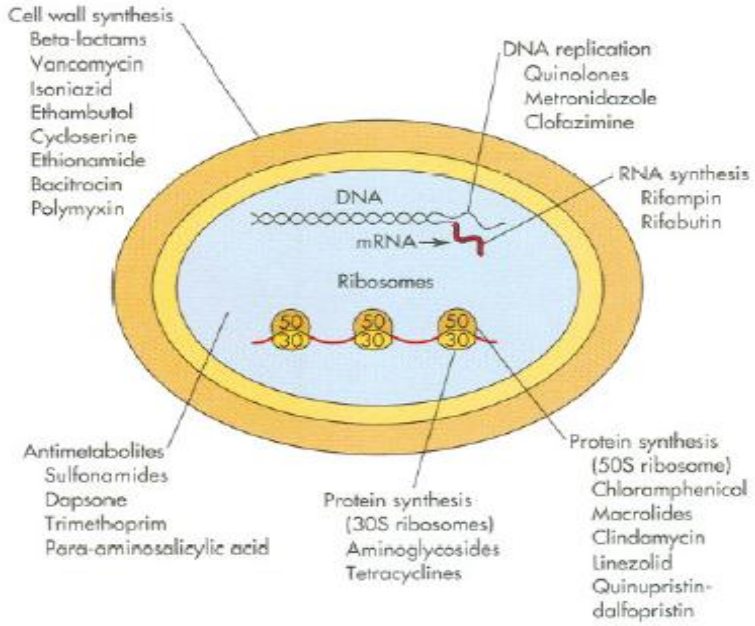
سال ۱۹۳۵ از لحاظ شیمی‌درمانی عفونت‌های سیستمیک باکتریایی سال پرباری بود. چرا که در این سال مواد ضدعفونی کننده برای جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌ها تهیه شدند. تا آن زمان هیچ عامل حیاتی و زنده‌ای که روی عفونت‌های سیستمیک باکتریایی کاملاً مؤثر باشد، ساخته نشده بود. در این سال بود که ترکیبی به نام قرمز آزو برای جلوگیری از عفونت‌های استرپتوکوکی در موش‌ها شناخته شد. این ترکیب علیه عفونت در بیماران به کار رفت که تا حدودی هم مؤثر واقع گردید. به زودی به این نتیجه رسیدند که این ترکیب در بدن به پاراآمینوبنزن سولفونامید یا سولفانیلامید تبدیل می‌شود که این ترکیبات دارای خصوصیات ضدباکتریایی هستند. این تجربیات منجر به کشف داروهای اولیه «سولفا» در پزشکی نوین شد.

سپس با گذشت زمان دانشمندان دریافتند که یکسری ترکیبات (آنتی‌بیوتیک‌ها) توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند که مانع از رشد باکتری‌ها و سایر میکروب‌ها می‌گردند. فلمینگ برای اولین بار ثابت کرد که کپک پنی‌سیلیوم از تکثیر استافیلوکوک‌های بیماری‌زا جلوگیری می‌کند. غلظت مشخصی از محیط کشت این کپک تهیه شد به طوری که دارای فعالیت ضدمیکروبی بوده و در ضمن خاصیت سمی آن نیز حذف شد. این کار منجر به تولید اولین ترکیب پنی‌سیلین شد. در سالهای ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ استرپتومایسین و تتراسایکلین ساخته شد و به دنبال آن سایر آمینوگلیکوزیدها، پنی‌سیلین‌های نیمه سنتزی، سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها به دست آمد. بر اثر مصرف این ترکیبات از میزان بیماری‌های عفونی به شدت کاسته شد و تعداد افرادی که از این بیماری‌ها جان سالم به در بردند افزایش یافت. علی‌رغم تولید و معرفی ترکیبات ضدمیکروبی و عوامل شیمی‌درمانی، باکتری‌ها نیز نسبت به آنها مقاومت پیدا کردند. بنابراین استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌تواند به تنهایی عامل مؤثری در درمان باشد، بلکه به عنوان یکی از عوامل درمانی علیه میکروب‌ها محسوب می‌شود. به دلیل پیدایش مقاومت علیه آنتی‌بیوتیک‌ها، دانشمندان آزمایشات جدیدتری را برای درمان بیماری‌های عفونی آغاز کردند.

در نتیجه روش‌های تعیین حساسیت میکروبی از آزمایشگاه ابداع شد و در اثر آن عوامل و ترکیبات شیمی‌درمانی مؤثری علیه بیماری‌های عفونی پیشنهاد گردید. انتخاب آنتی‌بیوتیک برای هر بیمار به عوامل متعددی از قبیل خصوصیات فارماکولوژیک آنتی‌بیوتیک، سمیت دارو، وضعیت و علائم بالینی بیمار بستگی دارد. در شکل ۱-۳ محل اصلی فعالیت و اثرگذاری آنتی‌بیوتیک‌ها به طور خلاصه آورده شده است.

جدول ۵-۳ واژه‌شناسی
طیف ضدباکتریایی: محدوده فعالیت یک آنتی‌بیوتیک در برابر باکتری‌هاست. دارویی با ***طیف ضدباکتریایی وسیع*** قادر به سرکوب محدوده وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد. در صورتی که دارویی با ***طیف محدود*** تنها علیه تعداد محدودی از باکتری‌ها مؤثر است.
فعالیت باکتریواستاتیک: میزان فعالیت ضدمیکروبی که رشد ارگانیسم را **متوقف** می‌کند. این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با آزمایش غلظت استانداردی از ارگانیسم در برابر یکسری رقت‌های ضدمیکروبی قابل تعیین است. حداقل غلظتی که مانع از رشد ارگانیسم می‌شود را ***حداقل غلظت بازدارنده*** (*MIC*) گویند.
فعالیت باکتریسیدال: میزان فعالیت ضدمیکروبی که موجب ***مرگ*** ارگانیسم می‌شود. این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با قرار دادن غلظت استانداردی از ارگانیسم در برابر یک سری از رقت‌های ضدمیکروبی قابل تعیین است. حداقل غلظتی که موجب مرگ ۹۹/۹ درصد از جمعیت میکروبی می‌شود به عنوان ***حداقل غلظت باکتری‌کشی*** (MBC) در نظر گرفته می‌شود.
ترکیب چند آنتی‌بیوتیک: ترکیب آنتی‌بیوتیک ممکن است به دلایل زیر مورد استفاده قرار گیرد: (۱) افزایش محدوده ضدباکتریایی برای درمان تجربی یا درمان عفونت‌های چند میکروبی (۲) ممانعت از ظهور ارگانیسم‌های مقاوم در طی درمان (۳) رسیدن به یک اثر کشندگی

مضاعف
سینرژیسم آنتی‌بیوتیکی: ترکیبی از ۲ آنتی‌بیوتیک که فعالیت ضدمیکروبی آنها بیشتر از حالتی می‌شود که هر کدام به تنهایی مورد استفاده قرار گیرند.
آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی: ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها که فعالیت یک آنتی‌بیوتیک با فعالیت آنتی‌بیوتیک دیگر تداخل ایجاد می‌کند (به عبارتی مجموع فعالیت آنها کمتر از حالتی است که هر کدام به تنهایی مورد استفاده قرار گیرند).
بتالاکتاماز: آنزیمی حلقه بتالاکتام را در آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هیدرولیز می‌کند. بنابراین آنتی‌بیوتیک را غیرفعال می‌کند. آنزیم اختصاصی برای پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها وکارباپنم به ترتیب به نام پنی‌سیلیناز، سفالوسپوریناز و کارباپنماز معروفند.



شکل ۱-۳ مکان‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک

ممانعت از سنتز دیواره سلولی

در گذشته مهم‌ترین مکانیسم فعالیت آنتی‌بیوتیکی، واکنش با عوامل سنتز دیواره سلولی بوده است. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی باکتری‌ها در دسته‌ای به نام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (پنی‌سیلین، سفالوسپورین، سفامایسین، کاربـاپنم، منوباکتام، ممانعت‌کننده‌های بتالاکتاماز) قرار می‌گیرند. چرا که تمام آنها دارای ساختمان مشابهی به نام حلقه بتالاکتام هستند. سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی شامل ونکومایسین، باسیتراسین و عوامل ضد مایکوباکتریوم مانند ایزونیازید، اتامبوتول، سیکلوسرین و اتیونامید هستند.

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

ترکیب اصلی ساختمان دیواره سلولی باکتری‌ها لایه پپتیدوگلیکان است. اساس این ساختمان زنجیره‌های ۱۰ تا ۶۵ دی‌ساکاریدی متشکل از واحدهای یک در میان N– استیل گلوکز آمین و N– استیل مورامیک اسید است. این زنجیره‌ها سپس با پل‌های پپتیدی به صورت عرضی متصل شده و در اثر این اتصال شبکه‌ای سخت اطراف باکتری به وجود می‌آید. ساخته شدن این پل‌های پنتاپپتید و پنتاگلایسین به وسیله آنزیم‌هایی (مانند ترانس پپتیداز، ترانس گلیکوزیلاز، کربوکسی پپتیداز) صورت می‌گیرد.

این آنزیم‌های تنظیم کننده، پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBP_S) نامیده می‌شوند. چرا که قادر به اتصال به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. هنگامی که باکتری در حال رشد، در معرض این آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گیرد، آنتی‌بیوتیک به PBP_S موجود در غشای سیتوپلاسمی باکتری متصل شده و با مهار سنتز لایه پپتیدوگلیکان سبب آزادی آنزیم‌های اتولیتیک می‌گردد و با تجزیه پیش‌سازهای دیواره سلولی باکتری از بین می‌رود. پس می‌توان گفت آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام عموماً به عنوان عوامل باکتری‌کش عمل می‌کنند.

مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های خانواده بتالاکتام به واسطه سه مکانیسم زیر صورت می‌گیرد: (۱) جلوگیری از واکنش بین آنتی‌بیوتیک و پروتئین‌های PBP هدف (۲) ناتوانی آنتی‌بیوتیک در اتصال به PBP_S (۳) هیدرولیز آنتی‌بیوتیک به وسیله آنزیم‌های بتالاکتاماز. اولین مکانیسم مقاومت در باکتری‌های گرم منفی در سویه‌های سودوموناس دیده شد. زیرا آنها دارای غشای خارجی هستند که آنتی‌بیوتیک باید از منافذ غشای خارجی عبور نماید. اگر تغییراتی در پروتئین‌های تشکیل دهنده این منافذ (پورین) پیش آید مثلاً تغییر در اندازه و یا شکل آنها ایجاد شود، آنتی‌بیوتیک نمی‌تواند وارد دیواره سلولی باکتری شود.

همچنین باکتری‌ها با تغییر در PBP ، به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم می‌شوند. این مکانیسم شامل: (۱) تولید بیش از حد PBP (فرآیند نادر)، (۲) کسب PBP جدید (استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین)، (۳) تغییر در PBP موجود توسط نوترکیبی (استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین) یا موتاسیون‌های نقطه‌ای (انتروکوکوس فاسیوم مقاوم به پنی‌سیلین).

بالاخره باکتری‌ها می‌توانند با تولید آنزیم بتالاکتاماز آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال کنند. بیش از ۲۰۰ بتالاکتاماز تا به‌حال شناسایی شده است. برخی از آنها اختصاص به پنی‌سیلین داشته (پنی‌سیلیناز) و بعضی مختص سفالوسپورین‌ها (سفالوسپوریناز) هستند، یکسری هم از لحاظ فعالیت طیف وسیعی داشته و قادر به غیرفعال کردن بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. در یک طبقه‌بندی، بتالاکتامازها در ۶ گروه A تا D طبقه‌بندی شده‌اند. بتالاکتاماز کلاس A: SHV-1 و TEM-1، شایعترین پنی‌سیلینازهای یافت شده در باسیل‌های گرم منفی (اشریشیاکلی و کلبسیلا) هستند که حداقل فعالیت را بر ضد سفالوسپورین‌ها دارد. موتاسیون نقطه‌ای در ژن کدکننده این آنزیم منجر به ایجاد بتالاکتامازی بر ضد همه پنی‌سیلین‌ها می‌شود. این گروه از بتالاکتامازها به نام بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف یا ($ESBL_S$) معروف هستند. این عوامل بسیار مشکل‌ساز هستند، چرا که توسط پلاسمیدها کد شده و می‌توانند به راحتی از ارگانیسم به ارگانیسم دیگر منتقل شوند.

این عوامل موجب محدود شدن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در برخی از بیمارستان‌ها شده است. بتالاکتاماز کلاس B : متالوآنزیم‌های وابسته به روی (Zn)است که فعالیت گسترده‌ای برضد تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند سفامایسین ها و کارباپنم ها) دارد. بتالاکتاماز کلاسC : سفالوسپورینازهای اولیه هستند که توسط کروموزوم باکتری کد می‌شوند. بیان این آنزیم‌ها معمولاً سرکوب می‌شود. بیان این دسته از بتالاکتامازها بسیار مشکل‌ساز است، چرا که برعلیه اکثر سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف فعال هستند. کلاسD بتالاکتامازها: پنی‌سیلینازهای یافت شده در باسیل‌های گرم منفی هستند.

پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین (جدول ۶-۳) ترکیباتی با تأثیر زیاد و با سمیت اندک هستند. ترکیب اصلی آنها نوعی اسید آلی دارای حلقه بتالاکتام تهیه شده از کشت قارچ پنی‌سیلیوم گریزوژنوم است. در طی مرحله رشد کپک و در فرآیند تخمیر مقادیر زیادی از واسطه‌های کلیدی مانند ۶- آمینو پنی‌سیلانیک اسید (حلقه بتالاکتام ترکیب شده با حلقه تیازولیدین) تولید می‌شود. ایجاد ترکیبات جایگزین در ساختمان اصلی پنی‌سیلین باعث ایجاد ترکیباتی با مقاومت نسبت به اسید معده و افزایش جذب از طریق دستگاه گوارش و نیز مقاومت نسبت به اثرات مخرب آنزیم بتالاکتاماز (پنی‌سیلیناز) و یا ایجاد طیف وسیع فعالیت بر علیه باکتری‌های گرم منفی خواهد شد.

پنی‌سیلین G نسبت به اسید معده حساس بوده و به همین علت تجویز آن به صورت درون‌رگی و تزریقی برای درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله تعداد محدودی از میکروارگانیسم‌ها می‌باشد. پنی‌سیلین V نسبت به اسید معده مقاوم بوده و به عنوان داروی خوراکی جهت درمان استفاده می‌شود. *پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز* نظیر متی‌سیلین و اگزاسیلین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های حساس به کار می‌رود. آمپی‌سیلین اولین *پنی‌سیلین وسیع‌الطیف* بوده که علیه بسیاری از باسیل‌های گرم منفی خصوصاً اشرشیاکلی، پروتئوس و هموفیلوس مؤثر بوده است. همچنین پنی‌سیلین‌های دیگری (کاربنی‌سیلین، تیکارسیلین، پیپراسیلین) علیه طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی شامل کلبسیلا، انتروباکتر و سویه‌های سودوموناس مؤثر هستند.

دسته جدیدی از پنی‌سیلین‌ها در اثر ترکیب *با بازدارنده‌های بتالاکتاماز* تولید شده اند. این ممانعت کننده‌های بتالاکتاماز (مانند کلاوولانیک اسید، سولباکتام، تازوباکتام) به‌طور نسبی بطور خودبخود غیرفعال می‌شوند، اما هنگامی که با پنی‌سیلین‌ها (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، تیکارسیلین و پیپراسیلین) ترکیب می‌گردد، در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتاماز مؤثر واقع می‌شوند. این ممانعت‌کننده‌ها به طور غیرقابل برگشت به بتالاکتاماز باکتریایی متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کنند (البته همه آنزیمها به این ممانعت کننده‌ها متصل نمی‌شوند) پس از این اتصال، ترکیب دارویی منجر به تخریب دیواره سلولی باکتری میگردد.

جدول ۶-۳ پنی‌سیلین

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
پنی‌سیلین‌های طبیعی، بنزیل پنی‌سیلین و فنوکسی متیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین V)	مؤثر علیه تمام استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک و اکثر آنها فعالیت محدود علیه استافیلوکوک‌ها دارند، فعال علیه منگوکوک‌ها و اکثر بی‌هوازی‌های گرم مثبت، فعالیت ضعیف علیه باسیل‌های هوازی و بی‌هوازی گرم منفی
پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (نفسیلین، متی‌سیلین، اگزاسیلین، کلواگزاسیلین، دی کلوگزاسیلین)	مشابه پنی‌سیلین‌های طبیعی دارای فعالیت علیه استافیلوکوک‌ها
پنی‌سیلین‌های با طیف گسترده آمینو پنی‌سیلین (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین)، کاربنی سیلین، تیکارسیلین، یوریدوپنی‌سیلین (پیپراسیلین)	فعالیت علیه کوکوسی‌های گرم مثبت معادل پنی‌سیلین‌های طبیعی، فعال علیه برخی از باسیل‌های گرم منفی
بتالاکتام همراه بازدارنده بتالاکتاماز (آموکسی‌سیلین/ کلاوولانیک اسید، پیپراسیلین/ تازوباکتام، آمپی‌سیلین/ سولباکتام)	فعالیت مشابه با بتالاکتام به اضافه فعالیت بهبودیافته علیه استافیلوکوک‌های مولد بتالاکتاماز و باسیل‌های گرم منفی انتخابی، مانع عمل تمام بتالاکتامازها نمی‌شود، پیپراسیلین/ تازوباکتام بیشتر از همه مؤثر هستند.

سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

سفالوسپورین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند که از ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید (حلقه بتالاکتام ترکیب شده با حلقه دی‌هیدروتیازین) از قارچ سفالوسپوریوم به دست آمده‌اند (جدول ۷-۳). سفامایسین‌ها شبیه سفالوسپورین‌ها بوده به استثنای اینکه آنها دارای یک اکسیژن در مکان سولفور در حلقه دی‌هیدروتیازین بوده و نسبت به هیدرولیز توسط بتالاکتاماز پایداری بیشتری دارند. سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها مکانیسمی مشابه با پنی‌سیلین دارند. اما نسبت به پنی‌سیلین‌ها طیف ضدباکتریایی وسیع‌تری دارند. ضمن اینکه نسبت به تعداد زیادی از بتالاکتامازها مقاومت دارند و خصوصیات فارماکولوژیک آنها بهبود یافته است (مانند افزایش نیمه عمر).

جدول ۷-۳ مثال‌هایی از سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها	
آنتی‌بیوتیک‌ها	**محدوده فعالیت**
طیف محدود (سفالکسین، سفالوتین، سفازولین، سفاپیرین، سفرادین)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، برخی گرم منفی‌ها (مانند اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس)
طیف گسترده (سفاکلور، سفوروکسیم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت مؤثر علیه گرم منفی‌ها شامل انتروباکتر، سیتروباکتر و گونه‌های پروتئوس
طیف گسترده (سفوتتان، سفوکسی‌تین)	فعالیتی شبیه به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف دارد اما به بتالاکتامازها کمتر حساس هستند.
طیف وسیع (سفکسیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت مؤثر علیه گرم منفی‌ها شامل سودوموناس
طیف افزایش یافته (سفپیم، سفپیروم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت تا حدی بهبود یافته بر روی گرم منفی‌ها

تغییرات بیوشیمیایی در مولکول اصلی این آنتی‌بیوتیک باعث ایجاد آنتی‌بیوتیک‌هایی با خصوصیات دارویی بهتر و فعال‌تر شده است. آنتی‌بیوتیک‌های نسل اول با *طیف فعالیت محدود* منحصر به سویه‌های اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس و کوکسی‌های گرم مثبت حساس به اگزاسیلین می‌باشند. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های *وسیع‌الطیف* نسل دوم علیه هموفیلوس آنفلوانزا، گونه‌های انتروباکتر، سیتروباکتر و گونه‌های سراشیا، برخی از بی‌هوازی‌ها مانند باکتروئیدس فراژیلیس مؤثر هستند. آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم با *طیف گسترده* و آنتی‌بیوتیک‌های نسل چهارم با *طیف گسترده‌تر* بر علیه بیشتر اعضای خانواده انتروباکتریاسه و سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های با طیف اثربخشی گسترده‌تر علیه بتالاکتامازهای پایدار استفاده می‌شوند. متأسفانه باکتری‌های گرم منفی به سرعت در برابر سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها مقاومت نشان می‌دهند. این مقاومت در ابتدا به صورت تولید بتالاکتاماز بوده و در نتیجه استفاده از این عوامل را در بسیاری موارد محدود کرده است.

سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

انواع دیگری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل *کارباپنم* (مانند ایمی‌پنم، ارتاپنم و مروپنم) و *مونوباکتام‌ها* (آزترونام) هستند (جدول ۸-۳). کارباپنم‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشند که علیه ارگانیسم‌های گروه‌های مختلف به استثنای یک گروه (شامل استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین، انتروکوک فسیوم و سویه‌های سودوموناس و برخی باسیل‌های گرم منفی) مؤثر هستند. در عوض منوباکتام‌ها، آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف محدود هستند که تنها در مقابل باکتری‌های گرم منفی هوازی کاربرد دارند. باکتری‌های بی‌هوازی و گرم مثبت نسبت به آنها مقاوم هستند. آنتی‌بیوتیک‌های با طیف ضدمیکروبی کم در درمان عفونت‌های خاص، بدون ایجاد عارضه در بیماران و نیز اثر سوء بر روی باکتری‌های فلور طبیعی بدن کاربرد دارد.

جدول ۸-۳سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	
آنتی‌بیوتیک‌ها	**محدوده فعالیت**
کارباپنم (ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم)	آنتی‌بیوتیک با طیف گسترده که علیه اکثر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی هوازی و بی‌هوازی به استثنای استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین، اکثر انتروکوک‌های فسیوم و باسیل‌های گرم منفی (مانند بورخولدریا، استنوتروفوموناس و برخی از سودوموناس‌ها) مؤثر است.
منوباکتام (آزترونام)	فعال علیه باسیل‌های گرم منفی هوازی اما غیرفعال در برابر کوکسی‌های گرم مثبت یا بی‌هوازی

گلیکوپپتیدها

ونکومایسین گلیکوپپتید مؤثر بر دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت است که از *استرپتومایسس اورینتالیس* گرفته شده است. ونکومایسیس ضمن واکنش با *D*- آلانین – *D*- آلانین انتهایی زنجیره‌های پنتاپپتید، تشکیل پل بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان را مختل می‌کند. این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین و سایر باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به کار می‌رود.

ونکومایسین بر روی باکتری‌های گرم منفی مؤثر نیست. چرا که مولکول بزرگی بوده و قادر به عبور از غشای خارجی و رسیدن به مکان هدف در پپتیدوگلیکان نمی‌باشد. علاوه بر این بعضی از ارگانیسم‌ها به طور ذاتی نسبت به ونکومایسین مقاوم هستند (مانند لوکونوستوک، *لاکتوباسیلوس پدیکوکوس* و گونه‌های اریزیپلوتریکس) چرا که پنتاپپتید در این باکتری‌ها به *D*- آلانین – *D*- لاکتات ختم شده در نتیجه ونکومایسین به آنها متصل نمی‌شود. این مقاومت در برخی از گونه‌های انتروکوک که به انتهای *D*- آلانین – *D*- سرین ختم می‌شوند هم مشاهده می‌گردد (نظیر *انتروکوکوس گالیناروم* و *انتروکوکوس کازئی فلاووس*).

برخی از سویه‌های انتروکوکوس (به ویژه *انتروکوکوس فسیوم* و *انتروکوکوس فکالیس*) نوعی مقاومت (*VanA* , *VanB*) اکتسابی نسبت به ونکومایسین پیدا نموده‌اند. به این ترتیب که ژن‌های عامل این مقاومت بر روی پلاسمید بوده و به همین جهت سبب ایجاد مشکل در درمان عفونت‌های انتروکوکوسی شده است. در ضمن شواهدی وجود دارد که این ژن‌ها به استافیلوکوک‌ها منتقل می‌شوند (برمبنای تجربیات آزمایشگاهی) و در نتیجه یک ارگانیسم با مقاومت بالا و بیماری‌زایی بیشتر حاصل می‌شود. ژن مقاومت به ونکومایسین بر روی ترانسپوزون روی پلاسمید کونژوگاتیو چند مقاومتی، حمل می‌شود. ترانسپوزون از *انتروکوکوس فکالیس* وارد پلاسمید مقاومت در *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌شود. در نتیجه این انتقال، استافیلوکوکوس اورئوس به ونکومایسین، آمینوگلیکوزید و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت پیدا می‌کند. این پلاسمید توسط کونژوگاسیون می‌تواند به سایر استافیلوکوک‌ها منتقل شود.

پلی‌پپتیدها

باسیتراسین از باسیلوس لیکنی فرمیس به‌دست آمده و یک پلی‌پپتید است که به صورت ترکیبات جلدی و موضعی استفاده می‌شود (مثلاً در کرم، پماد و اسپری‌ها). به همین جهت از آن بیشتر در درمان عفونت‌های پوستی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شود (مخصوصاً علیه استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس گروه *A*). باکتری‌های گرم منفی نسبت به دارو مقاومت دارند. این دارو باعث مهار سنتز دیواره سلولی با مداخله در دفسفریلاسیون و عملکرد حامل‌های پپتیدی (مسئول انتقال پیش‌سازهای پپتیدوگلیکان از میان غشای سیتوپلاسمی به دیواره سلولی) می‌شوند. باسیتراسین ممکن است باعث تخریب غشای سیتوپلاسمی و مهار نسخه‌برداری *RNA* شود. مقاومت نسبت به آن به احتمال زیاد در اثر نقص در ورود و نفوذ آنتی‌بیوتیک به داخل ارگانیسم ایجاد می‌شود.

پلی‌میکسین جزء گروه پلی‌پپتیدهای حلقوی مشتق از *باسیلوس پلی میکسا* است. اثرگذاری این آنتی‌بیوتیک بر روی غشاهای باکتری به دلیل واکنش با لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدهای غشای خارجی بوده و در نتیجه موجب افزایش نفوذپذیری غشا و مرگ سلول می‌شود. پلی‌میکسین *B* و *E* (کلیستین) باعث ایجاد عوارض شدید کلیوی می‌گردند (نفروتوکسیسیتی) و بنابراین استفاده از آن محدود به درمان خارجی عفونت‌های موضعی مانند اوتیت بیرونی، عفونت چشم و عفونت‌های پوست می‌شود. این آنتی‌بیوتیک‌ها تنها علیه باسیل‌های گرم منفی مؤثر هستند. چرا که باکتری‌های گرم مثبت غشای خارجی ندارند.

ایزونیازید، اتیونامید، اتامبوتول و سیکلوسرین

تمام این آنتی‌بیوتیک‌ها بر دیواره سلولی باکتری مؤثر بوده و در درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌ها کاربرد دارند. *ایزونیازید* (ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید [INH]) به‌صورت باکتریسیدال بر روی تقسیم مایکوباکتریوم‌ها عمل می‌کند. اما مکانیسم دقیق عملکرد آن به خوبی شناسایی نشده است. ممکن است که بر سنتز مایکولیک اسید (مانع از اشباع زنجیره‌های بلند اسیدچرب و طویل شدن اسیدهای چرب می شود) مؤثر باشد. *اتیونامید* مشتقی از ایزونیازید بوده و سنتز مایکولیک اسید را بلوکه می‌کند. *اتامبوتول* در سنتز آرابینوگالاکتان دیواره سلولی اختلال ایجاد می‌کند. *سیکلوسرین* موجب مهار در آنزیم D– آلانین – D– آلانین سنتتاز و آلانین راسماز که سنتز دیواره سلولی را کاتالیز می‌کند، می‌شود. مقاومت به هر آنتی‌بیوتیک در نتیجه کاهش جذب دارو به داخل سلول باکتری و یا تغییر مکان‌های هدف به وجود می‌آید.

ممانعت از سنتز پروتئین‌ها

آنتی بیوتیک های ممانعت کننده از سنتز پروتئین با اثر بر روی زیر واحدهای کوچک و بزرگ ریبوزوم به دو دسته اصلی تقسیم می شوند.

۱- آنتی بیوتیک هایی که با اثر بر روی زیر واحد ۳۰S ریبوزوم از پروتئین سازی ممانعت می نمایند. مثل آمینوگلیکوزیدها و تتراسایکلین

۲- آنتی بیوتیک هایی که با اثر بر روی زیر واحد ۵۰S ریبوزوم از پروتئین سازی ممانعت می نمایند. مثل اگزازولیدینون ها، کلرامفنیکل، ماکرولید، کلیندامایسین و استرپتوگرامین

آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی از قندهای آمینی تشکیل شده‌اند که به واسطه پیوندهای گلیکوزیدی به یک حلقه آمینوسیکلیتول متصل می‌شوند (جدول ۹-۳). استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین و توبرامایسین از گونه‌های استرپتومایسس حاصل شده و جنتامایسین و سیزومایسین از گونه‌های میکرومنوسپورا به دست آمده است. آمیکاسین و نتیل مایسین به ترتیب مشتقات سنتزی کانامایسین و سیزومایسین هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق غشاهای خارجی (در باکتری‌های گرم منفی) دیواره سلولی و غشای سیتوپلاسمی به سیتوپلاسم سلول باکتری وارد شده و از طریق اتصال غیرقابل برگشت به پروتئین‌های ریبوزومی $30S$، سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. این اتصال به ریبوزوم دو اثر دارد: اول تولید پروتئین‌های غیرعادی در نتیجه اشتباه در خواندن $mRNA$ و دوم باعث قطع پروتئین‌سازی به علت آزادی پیش از موعد ریبوزوم از $mRNA$.

آمینوگلیکوزیدها در نتیجه توانایی اتصال غیرقابل برگشت به ریبوزوم، باکتریسیدال هستند و به طور معمول در درمان عفونت‌های بدخیم ناشی از باسیل‌های گرم منفی (مثل انتروباکتریاسیه، سودوموناس و اسینتوباکتر) و برخی از باکتری‌های گرم مثبت به کار می‌روند. نفوذ آنها به غشای سیتوپلاسمی در شرایط هوازی و با مکانیسم وابسته به انرژی صورت می‌گیرد.

پس بی‌هوازی‌ها نسبت به آنها مقاوم هستند، استرپتوکوکوس و انتروکوکوس نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند، چرا که آنتی‌بیوتیک به سختی می‌تواند به دیواره سلولی این باکتری‌ها نفوذ نماید. به همین علت جهت درمان این میکروارگانیسم‌ها به استفاده هم‌زمان از یک آمینوگلیکوزید و یک ممانعت کننده از سنتز دیواره سلولی (مانند پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و ونکومایسین) نیاز می‌باشد.

آنتی‌بیوتیک‌های *جنتامایسین* و *توبرامایسین* و *آمیکاسین* عموماً بیشتر از بقیه استفاده می‌شوند، ضمن این‌که دارای طیف وسیع فعالیت ضدمیکروبی هستند. هر سه آنتی‌بیوتیک مذکور برای درمان عفونت‌های سیستمیک ناشی از باکتری‌های گرم منفی مانند خانواده آنتروباکتریاسیه و سودوموناس استفاده می‌شوند. *آمیکاسین* غالباً برای درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله باکتری‌های گرم منفی مقاوم به جنتامایسین و *استرپتومایسین* برای درمان توبرکلوزیس، تولارمی و درمان عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به جنتامایسین یا عفونت‌های انتروکوکی (به صورت ترکیب با یک پنی‌سیلین) استفاده می‌شوند.

مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها به سه صورت روی می‌دهد: (۱) موتاسیون در محل اتصال به ریبوزوم، (۲) کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل باکتری، (۳) تغییر آنزیماتیک آنتی‌بیوتیک (۶) افزایش خروج آنتی‌بیوتیک از سلول. به غیر از جنس انتروکوکوس، ایجاد مقاومت در اثر تغییر ریبوزوم باکتری نسبتاً غیرمعمول است. در نتیجه کوکسی‌های گرم مثبت مهم فقط در صورت استفاده از یک آمینوگلیکوزید با یک آنتی‌بیوتیک مؤثر بر دیواره سلولی از بین می‌روند که این مقاومت از نظر کلینیکی با اهمیت است. مقاومت ایجاد شده در اثر مهار انتقال آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری در برخی مواقع در سودوموناس مشاهده شده است. ولی این حالت بیشتر در باکتری‌های بی‌هوازی دیده می‌شود. تغییرات آنزیماتیک آمینوگلیکوزیدها با فسفریلاسیون، آدنیلاسیون و استیلاسیون گروه‌های آمین و هیدروکسیل ایجاد می شود که باعث ایجاد مقاومت به آمینوگلیکوزیدها می گردد. تفاوت در فعالیت ضدباکتریایی آمینوگلیکوزیدهای مختلف، به واکنش متقابل بین این آنتی بیوتیکها و آنزیم‌های فوق بستگی دارد.

جدول ۹-۳ آمینوگلیکوزیدها و آمینوسیکلیتول‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
آمینوگلیکوزیدها (استرپتومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین)	در ابتدا برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی به کار می‌رفت، کانامایسین فعالیت محدود دارد، توبرامایسین نسبت به جنتامایسین برای درمان عفونت های ناشی از سودوموناس مؤثرتر است. آمیکاسین بیشتر از همه مؤثر است. استرپتومایسین و جنتامایسین با دیواره سلولی ترکیب می‌شوند و در درمان عفونت‌های انتروکوکی به کار می‌روند. استرپتومایسین علیه مایکوباکتریوم و برخی از باسیل‌های گرم منفی به کار می‌رود.
آمینوسیکلیتول (اسپکتینومایسین)	فعال علیه نیسریا گونورهآ

تتراسایکلین

تتراسایکلین‌ها (جدول ۹-۳) آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و باکتریواستاتیک هستند که سنتز پروتئین در باکتری را با جلوگیری از اتصال آمینو آسیل ـ *tRNA* به کمپلکس ریبوزوم(۳۰S + *mRNA*)، مهار می‌کنند. تتراسایکلین‌ها (شامل *تتراسایکلین*، *داکسی سایکلین* و *مینوسایکلین*) در درمان عفونت‌های ناشی از کلامیدیا، مایکوپلاسما، ریکتزیاها و دیگر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی انتخابی مؤثر هستند. همه تتراسایکلین‌ها دارای طیف فعالیت مشابهی بوده ولی از نظر خصوصیات فارماکوکینتیک متفاوتند. مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند ناشی از کاهش نفوذ آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری، خروج فعال آنتی‌بیوتیک به خارج از سلول باکتری(efflux) یا تغییر در محل اثر آنتی‌بیوتیک در ریبوزوم و یا تغییرات آنزیماتیک باشد.

جهش در ژن کروموزومی کدکننده پروتئین پورین غشای خارجی (*ompF*) می‌تواند به مقاومت سطح پایین نسبت به تتراسایکلین‌ها و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند بتالاکتام‌ها، کوینولون‌ها و کلرامفنیکل) منجر شود.

محققین نوعی از ژن‌ها را که خروج فعال تتراسایکلین‌ها را از سلول باکتری کنترل می‌کنند، مشاهده کرده‌اند. این حالت متداول‌ترین علت مقاومت به تتراسایکلین‌هاست. همچنین مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند در نتیجه تولید پروتئین‌هایی مشابه با فاکتور طویل کننده باشد که ریبوزوم ۳۰S را محافظت می‌کند، در نتیجه آنتی‌بیوتیک به ریبوزوم متصل شده اما سنتز پروتئین مختل نمی‌گردد.

جدول ۱۰-۳ ماکرولیدها، تتراسایکلین‌ها و لینکوزامید	
آنتی‌بیوتیک‌ها	**محدوده فعالیت**
ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین، آزیترومایسین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف وسیع و فعال علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از گرم منفی‌ها، نیسریا، لژیونلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا، کلامیدوفیلا، ترپونما و ریکتزیا. کلاریترومایسین و آزیترومایسین علیه برخی از مایکوباکتریوم‌ها فعال هستند.
تتراسایکلین‌ها (تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف وسیع و فعال مشابه با ماکرولیدها
لینکوزامید (کلیندامایسین)	فعالیت وسیع بر ضد کوکسی گرم مثبت و بی‌هوازی‌ها

اگزازولیدینون ها[1]

این آنتی‌بیوتیک طیف ضدمیکروبی کمی داشته و به وسیله واکنش متقابل با کمپلکس آغازگر شامل *mRNA* ،*tRNA* و ریبوزوم از شروع سنتز پروتئین‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد. دارو به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم ، جایی که محل قرارگیری *tRNA* است، متصل شده و مانع از تشکیل کمپلکس آغازگر ۷۰S می‌شود. به علت اثر منحصر به فرد این آنتی‌بیوتیک، هیچ گونه مقاومتی به این آنتی‌بیوتیک مشاهده نشده است. نماینده این گروه، *لینزولاید*[2] است که علیه همه استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و انتروکوکها (شامل گونه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، ونکومایسین و آمینوگلیکوزیدها) فعال است. مقاومت چند دارویی در انتروکوک‌ها یکی از مشکلات اساسی درمان این ارگانیسم‌هاست، بنابراین استفاده از لینزولاید برای درمان این عفونت‌ها پیشنهاد می‌شود.

کلرامفنیکل

کلرامفنیکل مانند تتراسایکلین‌ها طیف ضدمیکروبی وسیعی دارد و داروی انتخابی برای درمان تب تیفوئید است. دلیل استفاده محدود کلرامفنیکل این است که علاوه بر ممانعت از سنتز پروتئین‌های باکتریایی، سنتز پروتئین در سلول‌های مغز استخوان انسان را نیز مختل می‌کند و می‌تواند باعث ایجاد آنمی آپلاستیک شود (۱ مورد به ازای هر ۲۶۰۰۰ بیمار معالجه شده). کلرامفنیکل تأثیر باکتریواستاتیک خود را توسط اتصال به جزء پپتیدیل ترانسفراز زیرواحد ۵۰S ریبوزومی اعمال می‌کند و طویل شدن پپتید را متوقف می سازد. مقاومت به کلرامفنیکل در باکتری‌های دارای پلاسمید کدکننده آنزیم کلرامفنیکل استیل ترانسفراز مشاهده می‌شود. این آنزیم، استیلاسیون گروه ۳- هیدروکسی کلرامفنیکل را کاتالیز می‌کند که در نتیجه کلرامفنیکل استیله شده قادر به اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم نخواهد بود. به نسبت کمتری، موتاسیون کروموزومی بر روی پروتئین‌های پورین غشای خارجی تأثیر گذاشته و باعث می‌شوند که باسیل‌های گرم منفی به کلرامفنیکل کمتر نفوذپذیر باشند.

ماکرولیدها

اریترومایسین که از استرپتومایسس اریترئوس مشتق شده است به عنوان الگوی آنتی‌بیوتیک ماکرولید مطرح می‌باشد (جدول ۶-۷). ساختمان پایه این آنتی‌بیوتیک‌ها یک حلقه لاکتون ماکروسایکلیک متصل به دو قند دزوزامین[3] و کلادینوز[4] است. تغییر در ساختمان ماکرولیدی منجر به ظهور عوامل یا آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتری مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین می‌شود. ماکرولیدها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با طیف وسیع هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ریوی ایجاد شده به وسیله *مایکوپلاسما*، *لژیونلا* و *کلامیدیا* و نیز در درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله گونه کمپیلوباکتر و باکتری‌های گرم مثبت در بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند به کار می‌رود.

[1] *Oxazolidionones*
[2] *Llinezolid*
[3] *Desosamine*
[4] *Cladinose*

آزیترومایسین و کلاریترومایسین نیز در درمان عفونت‌های ایجاد شده بـه وسـیله مایکوبـاکتریوم‌هـا (بـه عنـوان مثـال کمـپلکس مایکوباکتریوم – آویوم) استفاده می‌شوند. ماکرولیدها با اتصال قابل برگشت به ریبوزوم ۵۰S اثر خود را اعمال می‌کنند که در نتیجه عمل طویل شدن پپتید متوقف می‌شود. مقاومت به ماکرولیدها بعلت متیلاسیون جزء ۲۳S *rRNA* است که به واسطه این عمـل از اتصال آنتی‌بیوتیک جلوگیری می‌شود. سایر مکانیسم‌های مقاوم عبارتند از: غیرفعـال کـردن آنزیمـی ماکرولیـدها (ماننـد اسـترازها، فسفوریلازها، گلیکوزیدازها) یا موتاسیون در ۲۳S *rRNA* و پروتئین‌های ریبوزومی است.

کلیندامایسین

کلیندامایسین (در خانواده آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزآمید قرار دارد) مشتقی از لینکومایسین بوده که از استرپتومیسس لینکولنسـیس بـه دست می‌آید. مانند کلرامفنیکل و ماکرولیدها، کلیندامایسین از طویل شدن پروتئین با اتصال به ریبـوزوم ۵۰S جلـوگیری بـه عمـل می‌آورد. این آنتی‌بیوتیک پپتیدیل ترانسفراز را به وسیله ممانعت در اتصال کمپلکس آمینواسـید ـ آسـیل ـ *tRNA* مهـار مـی‌کنـد. کلیندامایسین علیه استافیلوکوک‌ها و باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی فعال بـوده و عمومـاً علیـه باسـیل‌هـای گـرم منفـی هـوازی غیرفعال است. متیلاسیون ۲۳S *rRNA* منبع مقاومت باکتریایی علیه کلیندامایسین است. از آنجایی کـه هـم اریترومایسـین و هـم کلیندامایسین می‌توانند این نوع مقاومت آنزیماتیـک (بـه واسـطه پلاسـمید) را القـاء کننـد، مقاومـت متقـاطع بـین ایـن دو رده از آنتی‌بیوتیک مشاهده شده است.

استرپتوگرامین‌ها

این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها جزء پپتیدهای حلقوی که توسط گونه‌های استرپتومایسس تولید می‌شود، قرار دارند. این آنتی‌بیوتیک‌هـا به صورت ترکیبی از استرپتوگرامین‌های گروه *A* و گروه *B* آن هم به صورت سینرژیسم باعث ممانعت از سنتز پروتئین‌ها می‌شوند. آنتی‌بیوتیک پر مصرف این گروه *کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین*[1] با نام تجاری سینرسید می‌باشد.

دالفوپریستین با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزومی و در نتیجه تغییر ساختمان آن باعث تسـهیل اتصـال کوئینوپریسـتین مـی‌شـود. دالفوپریستین مانع ازطویل شدن زنجیره پپتیدی می‌شود و کوئینوپریستین موجب جدا شدن زنجیـره پپتیـدی بـه صـورت نـاقص از ریبوزوم می‌گردد. این داروهای ترکیبی علیه استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و انتروکوکوس فسیوم (البته نه انتروکوکوس فکالیس) به کار می‌روند. استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس فسیوم پیشنهاد می‌شود.

ممانعت از سنتز اسید نوکلئیک

کینولون‌ها

کینولون‌ها (جدول ۱۱– ۳) عوامل شیمیایی مصنوعی (سـنتزی) هسـتند کـه *DNA* ژیـراز (تـوپرایزومراز *II*) یـا تـوپرایزومراز *IV* باکتریایی (مورد نیاز برای همانندسازی و نوترکیبی *DNA*)را مهار می‌کنند. نالیدیکسیک اسید جهت درمان عفونـت‌هـای دسـتگاه ادراری ناشی از باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شود، اما به هر حال مقاومت نسبت به این دارو (نالیدیکسیک اسید) به سرعت رو به افزایش است و به همین دلیل استفاده از آن محدود شده است. این دارو امروزه توسط کینولـون‌هـای جدیـدتر و فعـال‌تـر نظیـر *سیپروفلوکساسین*، *لووفلوکساسین* و *گاتی فلوکساسین* و *موکسی‌فلوکساسین* جایگزین شده اسـت. کینولـون‌هـای جدیـدتر (کـه بـه عنوان فلوروکینولون‌ها معرفی شده‌اند) از تغییر در ساختمان حلقه مرکزی کینولونی ایجاد می‌شوند. این آنتی‌بیوتیک‌ها فعالیت بسـیار خوبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارند.

[1] *Quinupristin - dalfopristin*

البته مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها به سرعت در سودوموناس و استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین و انتروکوکوس گسترش یافته است.

مقاومت به کینولون بعلت جهش کروموزومی در ژن‌های ساختمانی کدکننده *DNA* ژیراز یا توپوایزومراز *IV* است. تغییر این زیرواحد مکانیسم اصلی مقاومت باکتری به این دسته از آنتی‌بیوتیک‌هاست. اگرچه کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری مکانیسم دیگر مقاومت است. کاهش ورود آنتی‌بیوتیک از تغییر در پروتئین‌های پورین سطح باکتری ناشی می‌شود. هر دو مکانیسم مقاومت در اثر جهش کروموزومی اتفاق می‌افتد.

جدول ۱۱-۳ کینولون‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
طیف محدود (نالیدیکسیک اسید)	فعالیت انتخابی بر ضد باسیل‌های گرم منفی، روی گرم مثبت‌ها بی‌اثر
طیف گسترده (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، افلوکساسین)	آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف با فعالیت بر ضد باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی
طیف وسیع (گاتی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین، کلینافلوکساسین)	آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف با فعالیت افزایش یافته بر ضد باکتری‌های گرم مثبت (به خصوص استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس) در مقایسه با کینولون‌های اولیه، فعالیت بر ضد باسیل‌های گرم منفی شبیه سیپروفلوکساسین و سایر کینولون‌های مربوطه است.

ریفامپین و ریفابوتین

ریفامپین مشتق نیمه سنتزی ریفامایسین *B* است که به وسیله استرپتومایسس مدیترانه‌ای تولید می‌شود و با اتصال به *RNA* پلیمراز وابسته به *DNA* مانع از سنتز *RNA* می‌شود. ریفامپین برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باکتریسیدال و برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی شامل استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها بسیار فعال است. از آنجایی که مقاومت به این آنتی‌بیوتیک می‌تواند به سرعت ایجاد شود، ریفامپین معمولاً به صورت ترکیب با یک یا چند آنتی‌بیوتیک مؤثر به کار می‌رود. مقاومت به ریفامپین در باکتری‌های گرم مثبت بعلت جهش کروموزومی است. باکتری‌های گرم منفی به طور ذاتی نسبت به ریفامپین مقاومت دارند، چرا که این باکتری‌ها موجب کاهش ورود آنتی‌بیوتیک‌های هیدروفوب می‌شوند. *ریفابوتین*، مشتق ریفامایسین بوده که نحوه اثر آن مانند ریفامپین است و به طور اختصاصی علیه مایکوباکتریوم آویوم مؤثر است.

مترونیدازول

مترونیدازول در ابتدا به عنوان داروی خوراکی برای درمان واژینیت تریکوموناسی معرفی شد، ولی بعدها در معالجه آمیبیاز، ژیاردیازیس و عفونت‌های خطرناک ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی (باکتروئیدس فراژیلیس) مؤثر واقع شد. مترونیدازول فعالیت قابل توجهی علیه باکتری‌های هوازی یا بی‌هوازی اختیاری ندارد. خاصیت ضد میکروبی مترونیدازول از احیای گروه نیترو توسط نیتروردوکتاز باکتریایی ناشی می‌شود. در نتیجه این عمل ترکیبات سیتوتوکسیک ایجاد می‌شود که *DNA* ی باکتری را تخریب می‌کند. مقاومت به مترونیدازول یا در نتیجه کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل باکتری و یا در نتیجه حذف ترکیبات سیتوتوکسیک است.

آنتی‌متابولیت

سولفونامیدها آنتی‌متابولیت‌هایی هستند که با پاراآمینوبنزوئیک اسید رقابت می‌کنند. نتیجه این رقابت مهار سنتز یا ممانعت از سنتز اسیدفولیک (ترکیب مورد نیاز برخی ارگانیسم‌ها) است. از آنجایی که پستانداران اسیدفولیک را نمی‌توانند سنتز کنند، بنابراین سولفونامیدها در متابولیسم سلول‌های پستانداران اختلال ایجاد نمی‌کنند. *تری‌متوپریم* یکی دیگر از آنتی‌متابولیت‌هاست که با ممانعت از عمل آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز مانع از متابولیسم اسید فولیک می شود، در نتیجه از تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات جلوگیری می‌شود و نهایتاً عدم تشکیل هیدورفولات منجر به توقف سنتز تیمیدین، بعضی پورین‌ها، متیونین و گلیسین می شود. تری متوپریم به طور معمول با سولفامتوکسازول ترکیب شده و یک ترکیب سینرژیستیک فعال ایجاد شود که می‌تواند در دو مرحله سنتز اسیدفولیک را مختل نماید. *داپسون* و *پاراآمینوسالیسیلیک* اسید نیز آنتی‌فولات هستند که برای معالجه عفونت‌های مایکوباکتریومی بکار می روند. سولفونامیدها علیه طیف وسیعی از ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت مانند نوکاردیا، کلامیدیا و برخی پروتوزوآها مؤثر هستند. سولفونامیدهایی با زمان فعالیت کوتاه (مانند سولفی‌سوکسازول)، داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های حاد دستگاه ادراری ناشی از باکتری‌هایی نظیر اشرشیاکلی است. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول علیه میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی مؤثر است. همچنین داروی انتخابی برای معالجه عفونت‌های حاد و مزمن دستگاه اداری نیز به حساب می‌آید. از این ترکیب دارویی در درمان عفونت‌های ناشی از *پنوموسیستیس کارینی*، عفونت‌های باکتریایی دستگاه تنفسی تحتانی، عفونت گوش میانی و گونوره‌آی بدون عارضه استفاده می شود.

مقاومت در برابر این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در اثر مکانیسم‌های مختلفی ایجاد شود. باکتری‌هایی مانند سودوموناس ها در نتیجه سدهای نفوذپذیری مقاوم هستند. کاهش میل ترکیبی دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌تواند عامل مقاومت در برابر تری‌متوپریم باشد. علاوه بر آن باکتری‌هایی که از تیمیدین اگزوژن استفاده می‌کنند (مانند انتروکوکوس‌ها) به طور ذاتی در برابر آنتی‌متابولیت‌ها مقاوم هستند.

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها

کلوفازیمین نوعی آنتی‌بیوتیک لیپوفیل(چربی دوست) است که به DNAی مایکوباکتریوم‌ها متصل می‌شود. این آنتی‌بیوتیک در برابر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بسیار فعال است و داروی خط اول درمان علیه عفونت مایکوباکتریوم لپره است و به عنوان آنتی‌بیوتیک ثانویه جهت درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط سایر گونه‌های مایکوباکتریوم پیشنهاد شده است.

پیرازینامید (PZA) علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در pH پایین فعال است(pH فاگولیزوزوم اسیدی است). ، وقتی پیرازینامید در کبد هیدرولیز می‌شود فرم فعال آن یعنی پیرازینوئیک اسید به دست می‌آید که این مکانیسم درستی شناخته نشده است.

خلاصه:

مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک ها	
آنتی‌بیوتیک	عملکرد
شکستن دیواره سلولی پنی‌سیلین سفالوسپورین سفامایسین کارباپنم مونوباکتام	اتصال به PBP_S و آنزیم‌های مسئول سنتز پپتیدوگلیکان
بتالاکتام/ بازدارنده بتالاکتاماز	اتصال به بتالاکتامازها و ممانعت از غیرفعال شدن بتالاکتام
ونکومایسین	ممانعت از تشکیل پیوند عرضی لایه‌های پپتیدوگلیکان
ایزونیازید اتیونامید	ممانعت از سنتز مایکولیک اسید
اتامبوتول	ممانعت از سنتز آرابینوگالاکتان
سیکلوسرین	ممانعت از تشکیل پیوند عرضی لایه‌های پپتیدوگلیکان
پلی‌میکسین	تأثیر بر غشاهای باکتریایی
باسیتراسین	تأثیر بر غشای سیتوپلاسمی و حرکت پیش‌سازهای پپتیدوگلیکان
ممانعت از سنتز پروتئین آمینوگلیکوزید	رهایی زنجیره‌های پپتیدی ناقص از ریبوزوم ۳۰S
تتراسیکلین	ممانعت از طویل شدن پلی‌پپتید در ریبوزوم ۳۰S
اگزازولیدینون	ممانعت از آغاز سنتز پروتئین در ریبوزوم ۵۰S
ماکرولید کلیندامایسین استرپتوگرامین ها	ممانعت از طویل شدن پلی‌پپتید در ریبوزوم ۵۰S
ممانعت از سنتز اسیدنوکلئیک کینولون	اتصال به زیرواحد آلفای DNA ژیراز
ریفامپین ریفابوتین	ممانعت از رونویسی به‌وسیله اتصال به RNA پلیمراز وابسته به DNA
مترونیدازول	متلاشی کردن DNA (زیرا یک ترکیب سیتوتوکسیک است)
آنتی‌متابولیت سولفونامیدها	ممانعت از دی‌هیدروپتروآت سنتاز و برهم زدن سنتز اسیدفولیک
داپسون	ممانعت از دی‌هیدروفولات سنتاز
تری متوپریم	ممانعت از دی‌هیدروفولات ردوکتاز و برهم زدن سنتز اسیدفولیک