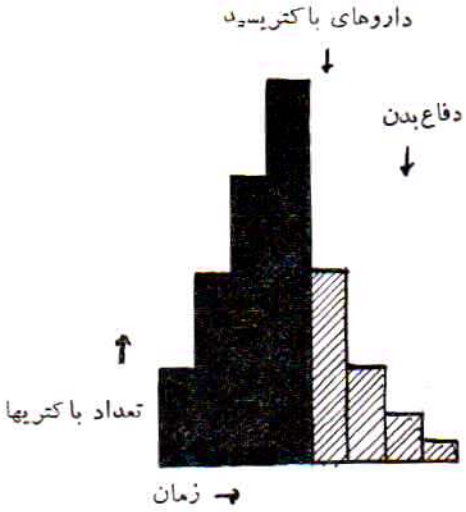
اصولی از بکار بردن آنتی بیوتیکها در عفونتهای باکتریال

مجله علمی نظام پزشکی
سال ۲ ، شمارهٔ ۱و۲ ، صفحهٔ ۸۰ ، ۱۳۵۰

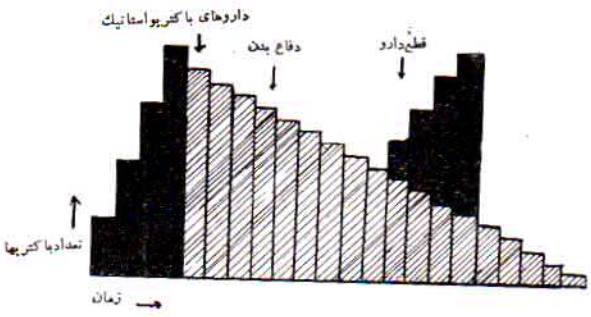
دکتر ایرج صمیمی *

باکشف پرونتوزیل(Prontosil) توسط Domagk درسال۱۹۳۵، طب درمـانی وارد مرحله جدیدی گردید . پس از آن انـواع سولفامیدها، سپس آنتی بیوتیکها پابعرصه طب درمانی نهـادند . تحقیقات دامنه‌دار دراین زمینه منجر به‌پیدایش آنتی بیوتیکهای بسیار دیگری گردید که عده‌ای از آنها درطب مورد استفاده قرار گرفتند واینك اکثر عفونتهـا ، بجز آنهائی که عامل ویروسی دارند ، دارای‌درمان مؤثر آنتی بیوتیکی میباشند ولی بایدتوجه داشت که این امکانات خود برانگیزنده مسائل و مشکلات متعدد مربوط به‌خود بوده‌اند ولذا درانتخـاب آنتی بیوتیکی که دارای بهترین اثر مورد نظر باشد باید دقت و قضاوت صحیح بکار برد وتوجه داشت که‌عده‌ای‌ازمیکروبها نسبت به‌آنتی بیوتیکهامقاومت پیدا میکنند و بسیاری از آنتی بیوتیکهـای مفید و موثر دارای اثرات و عوارض بد نیز میباشند . برای بدست آوردن بهترین نتایج ازبکار بردن آنتی بیوتیکها باید اصول چندی راکه بطور خلاصه ذکر میگردد درنظر داشت .

داروهائی که به‌منظورمبارزه باعوامل میکروبی بکار میروندبه‌دو دسته بزرگ داروهای کشنده میکروب (باکتریسید) و متوقف کننده (باکتریواستاتیك) تقسیم‌میکنیم.داروهای باکتریسیدبطور فعال میکروبها را کشته بکمك مکانیسم دفاعی بدن آنها را دفع میکنند ، درحالیکه داروهای باکتریواستاتیك فقط قادرند که رشدوازدیاد میکروبهارا جلوگیری کنند ودفع نهائی آنها بستگی کاملی بچگونگی دفـاع بدن میزبـان دارد . لذا درصورتیکه دفـاع بـدن ناقص باشد ویا این گروه داروها زودتر از موقع قطع گردنـد ، این احتمال وجود خواهد داشت که میکروبها مجدداً فعالیت ورشد خود را شروع کرده سبب بازگشت بیماری شوند . (شکل ۱ و ۲)



شکل ۱



شکل۲

اهواز ـ بهداری شرکت ملی نفت ایران.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

از داروهای باکتریواستاتیك ، انواعی‌که در کلینیك زیاد مورد استعمال دارند ، عبارتند از :

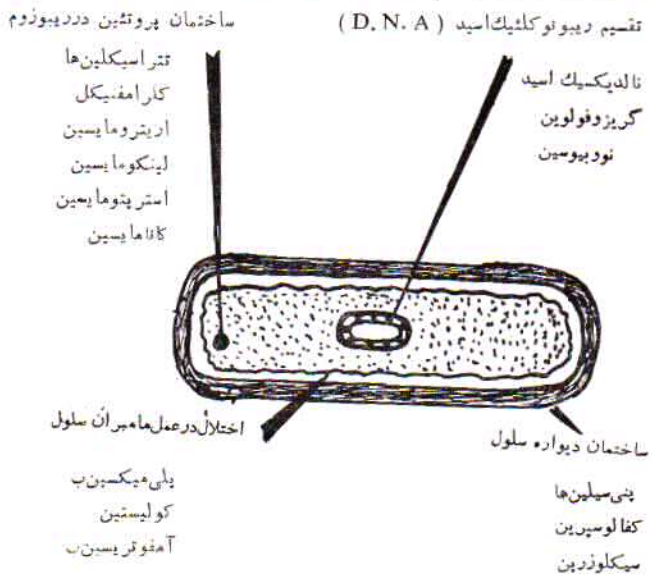
کلرامفنیکل	Chloramphenicol
اریترومایسین	Erythromycin
تتراسیکلین‌ها	Tetracyclines
نوو بیوسین	Novobiocin
سولفانامیدها	Sulphonamides

واز داروهای باکتریسید معمول ومورد استفاده،داروهای زیر را میتوان نام‌برد:

آمپی‌سیلین	Ampicillin
کلکزاسیلین	Cloxacillin
کفالوریدین	Cephaloridine
کاربنی سیلین	Carbenicillin
کولیستین	Colistin
جنتامایسین	Gentamycin
کانامایسین	Kanamycin
متی‌سیلین	Methicilline
پنی‌سیلین	Penicillin
پلی میکسین	Polymyxin
استرپتومایسین	Streptomycin

اختلاف بین این دو گروه باکتریواستاتیك وباکتریسیدتاحدودی نسبی است ، چه اگریك داروی باکتریواستاتیك بمدت‌طولانی بکار برده‌شود ومقاومت داروئی‌بوجود نیاید ، سرانجام‌میکروبها بعلت عدم‌رشد توسط دفاع بدن ازبین‌برده میشوند . بعلاوه‌ایجاد مصونیت (Active Immunity) نیز بدفع میکروب کمك خواهد کرد . برای مثال در مورد تولارمی که از مخاطرات معروف و شناخته شده‌ای است که متوجه کارکنان آزمایشگاه‌ها میباشد ومیتوان تاریخ ابتلا وشروع بیماری را بسرعت شناخت و با تتراسیکلین‌که داروی باکتریواستاتیك است مبتلایان را تحت درمان‌قرارداد، مشاهده شده‌که درصورتیکه درمان را یك‌هفته از شروع بیماری‌بتأخیر بیاندازیم‌نتیجه معالجه خیلی بهترواحتمال عود بیماری بسیارکمتر خواهد بود . این امرنتیجه بروز یك حالت هماهنگی (Synergy) بین دفاع بدن ودارو است‌که ناشی ازپیدایش مصونیت میباشد . بعلاوه بعضی از داروهای باکتریو-استاتیك‌مانند اریترومایسین‌درغلظت‌کم باکتریواستاتیك‌می‌باشند ولی در غلظتهای بالا خاصیت باکتریسید پیدا میکنند . همچنین درخود دسته باکتریسیدها درجه فعالیت یامیکروب‌کشی دارو، متناسب باازدیاد غلظت‌آنها درخون، افزایش مییابد .

چگونگی عمل مواد داروئی . بطورکلی داروهای باکتریسید بهیکی از سه‌طریق زیر عمل می‌کنند : یاآنکه برپوشش‌خارجی یادیواره باکتری اثر کرده باایجاد اختلال در دفاع اسموتیك آن ، باعث جذب مقدار زیادتری آب شده موجب ترکیدن باکتری‌میگردند. یاآنکه برغشاء باکتری اثرکرده‌باعث‌ازدست رفتن‌متابولیتهای حیاتی‌میگردند ویاآنکه درساختن‌پروتئین‌های لازم برای ادامه زندگی باکتری ایجاد اختلال می‌کنند . داروهای باکتریواستاتیك بیشترسبب میشوندکه ازنظرکمیت، پروتئین‌های لازم برای رشد باکتری ساخته نشود و بهمین جهت بجای‌کشتن باکتری فقط ازرشد وتقسیم آن جلوگیری می‌کنند درحالیکه داروهای‌باکتریسیدسبب میشوندکه‌درساختمان‌پروتئین ازنظر مولکولی اختلال ایجاد شود . مکانیسم تأثیر و محل عمل آنتی‌بیوتیکها در شکل شماره ۳ نشان داده شده است . انواع پنی‌سیلین، کفالوسپورین و سیکلوزرین ساختمان پوشش خارجی سلول باکتری را دچار اختلال می‌کنند .



شکل ۳

پلی میکزین ب ،کولیستین ، آمفوتریسین ب ونیستاتین موجب اختلال درعمل جذب و دفع غشاء سلول (مامبران) میشوند .

باکتریواستاتیکها مانند ، تتراسیکلین‌ها ، کلرامفنیکل ، اریترومایسین ولینکومایسین‌مراحل‌اولیه ساختمان پروتئین‌ها را توسط ریبوزوم Ribosome ، دچار اشکال میکنند .

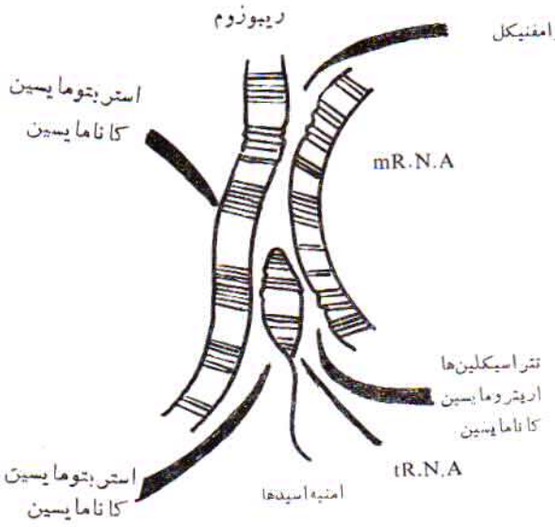
استرپتومایسین، کانامایسین ونئومایسین، سبب میشوندکه‌ریبوزوم اشتباهاً پروتئین ویاآنزیمی مسموم‌کننده تولیدکند .

نالیدیکسیك‌اسید(Nalidixic acid)، گریزوفولوین(Grisofulvin)

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

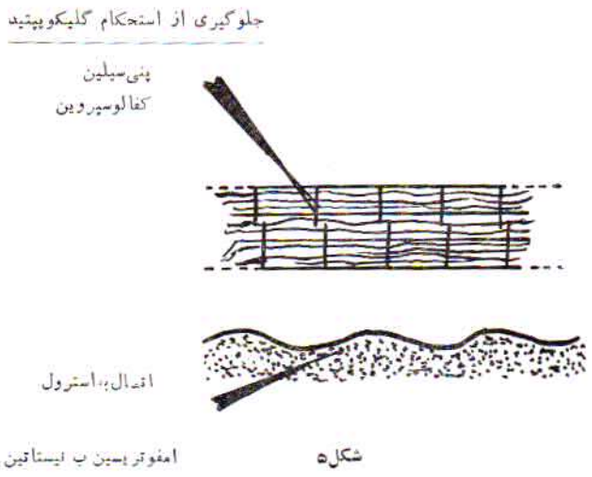
و نوو بیوسین در تقسیم شدن دزاوکسی ریبونوکلئیک اسید (D.N.A.) کروموزوم ایجاد اختلال می کند .

تأثیر آنتی بیوتیکها بر تولید پروتئین ـ ریبونوکلئیک اسید پیام بر (mR.N.A) (Messenger - Ribonucleic acid) حامل فرمان ریبونوکلئیک اسید هسته به ریبوزومها برای ساختن پروتئین است. ریبوزومها درسیتوپلاسم سلول قرار دارند ومحل تولید پروتئین هستند . کلرامفنیکل سبب میشود که mR.N.A. به ریبوزوم نرسد و باقطع این تحریک یا پیام ، پروتئین مربوط ساخته نمیشود. ریبونوکلئیک اسید ناقل عاملی است که (t R.N.A.) (Transfer-Ribonucleic acids) آمینواسیدهای مختلف را به مجموعهٔ (کمپلکس) Ribosome و mR N A. متصل ساخته شرایط لازم را برای تولید پروتئینهای مختلف بوجود میآورند. (شکل ۴)



شکل ۴

تتراسیکلین‌ها ، اریترومایسین ولینکومایسین، احتمالاً از طرق مختلفی عمل tR.N.A. را مختل کرده مانع عمل اتصال آمینواسید به مجموعهٔ ریبوزوم و mR.N.A. میگردند و از تولید پروتئین جلوگیری می کنند. در تجارب خارج از محیط بدن یعنی در آزمایشگاه، مشاهده شده است که استرپتومایسین و کاناماپسین و نئومایسین در قسمتی از ریبوزوم انحراف تولید می کنند و سبب میشوند که تحریکات تولید شده توسط mR.N.A. ، بغلط دریافت شده پروتئین اشتباهی یا غیر ضرور تولید شود. این امر به تنهائی باعث کشته شدن میکروبها نمی گردد، چه مشاهده شده که عده‌ای از میکروبها در تماس با استرپتومایسین و وجود ۸۰٪ پروتئین اشتباهی، بزندگی کم فعالیت ادامه میدهند. تجربیات Luzatto و همکارانش درسال ۱۹۶۸ چنین نشان داده است که بزرگترین عمل استرپتومایسین ایجاد اختلال در کمپلکس mR.N.A. و t R.N.A. وقسمتی از ریبوزوم و جلوگیری از ساخت پروتئین است.



شکل ۵

تأثیر آنتی بیوتیکها بر پوشش خارجی (دیواره) وغشاء سلول (مامبران) درشکل ۵ که نماینده قسمتی از دیواره وغشاء سلول است نشان داده میشود. پنی‌سیلین و کفالوریدین با تغییر شکل (Transpeptidization) گلیکوپپتیدی که در دیواره سلول وجود دارد ، مانع استحکام آن میگردد . دیواره سلول باکتری دارای سه خصوصیت ساختمانی است که در سلولهای میزبان دیده نمیشود. این سه خصوصیت عبارتند از وجود مورامیک اسید (Muramic acid)، د-آمینواسید (D-Amino acids) و گاهی دی آمینوپیملیک اسید. (Diamin-opimelic acid) چون این سه خصوصیت در سلولهای میزبان وجود ندارد ، پنی‌سیلین و کفالوریدین نسبت به آنها سمی نیست. بنظر میرسد که عامل اصلی تخریب دیواره سلول باکتری، اختلال موکوپپتیدازی است که خود باکتری تولید میکند. Mucopeptidas.s وعمل آن نرم کردن دیواره باکتری از سطح داخل وقابل اتساع کردن آن برای رشد ، یعنی ازدیاد سیتوپلاسم ، میباشد . سطح خارجی دیواره بارشد باکتری ساخته وترمیم میشود . پنی‌سیلین درغلظتهای نسبتاً کم نمیتواند بطور کامل از ساخته شدن پروتئین توسط باکتری جلوگیری کند ولذا باکتری به ساختن موکوپپتیداز ادامه میدهد واین امر مؤید این حقیقت است که درشرایط تجربی، پیدایش اثر کشنده پنی‌سیلین یکساعت یا بیشتر، پس از بکار بردن، بطول می انجامد ودرظرف این مدت درصورت حذف دارو تأثیر آن قابل باز گشت است .

شباهت ساختمان مولکولی سیکلوزرین (Cycloserin) به د-آلانین (D-Alanine)، آمینواسیدی که برای ساختمان دیواره سلول بکار میرود، سبب جذب اشتباهی این دارو شده به علت جلوگیری از ساختن آنزیم مربوط ، درساختمان دیواره سلول اختلال تولید میکند . غشاء سلول باکتری احتمالا دارای نقش مهمی در نگاهداری متابولیتها

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

وآنزیمهای‌درون سلول وکنترل رابطه درون‌سلول بامحیط‌خارج میباشد . طرز عمل یـا تأثیر آمفوتریسین ب ونیستـاتین به‌این نحواست که باچسبیدن به‌یك‌استرول(Sterol) درغشاء سلول، در عمل اسموتیکـی آن اختلال تـولید میکند . پلی میکسین ب و کولیستین نیز کم وبیش‌چنین اختلالی را درمتابلیسم سلول بوجود میآورند .

سازش وعدم سازش داروها بایکدیگر

الف ـ سازش(Synergism)

Jawtez & Gunnison نشـان دادندکه درصورتیکه دو داروی باکتریسید را به‌غلظتی‌که هریك به‌تنهائی فقط به آسـتانه تأثیر (Marginal Effect)خودبرسند، تواماً بکاربریم، قدرت‌میکروب کشی آنها بنحو بـارزی تشدید میگردد . بنظر میرسد که این ازدیاد تأثیر ناشی از ایجاد دواختلال متابولیکی جداگـانه در میکروب باشد . درکلینیك ، درمعالجه بسیاری از عفونتها ، در صورت حسـاس بودن میکروب بداروی بکار برده شده ، تـوأم کردن دو آنتی بیوتیك بایکدیگر برای ایجاد خاصیت سینرژی لزومی ندارد ولی در مورد عفونتهائی‌که دفع آنان مشکل است استفاده از این اثر سینرژیسم ممکن است‌کاملا مؤثر وبجاباشد. مثلاً دردرمان‌آندوکاردیت باکتریال‌انترکوکی (Enterococal) استفاده از اثر سینرژیسم پنی‌سیلین و استرپتومایسین یاپنی‌سیلین و کانامـایسین کـاملاً بجـا است . همچنین در درمـان برونشیت‌های مزمن ویابرونشکتازی‌ناشی‌از هموفیلوس انفلوانزا (Hemophilus Influenza) ودرآندوکاردیت‌های باکتریال یا سپتی سمی‌های ناشی از میکروبهای غیر عادی یـامقاوم ، کمك آزمایشگاه درمورد چگونگی توأم‌کردن داروهـا واستفـاده از خاصیت سینرژیسم آنها ، راهنمای خوبی برای طبیب درانتخاب نحوه درمان میباشد . از طرف دیگر باید توجه داشت‌که دربین داروهای باکتریواستـاتیك این اثر سینرژی درحقیقت هیچگاه بوجود نمیآید و در مواردی‌که درکلینیك مقادیر زیـادی از دو داروی باکتریواستاتیك تواماًداده میشود ، اثری‌که بدست‌میآید فقط مساوی اثر داروی قویتر بوده وداروی دوم بی‌فایده است .

ب ـ عدم سازش (Antagonism) ـ عدم سـازش دربین آنتی‌بیوتیکها ازنظر تئوری‌کاملاً موردتوجه استولی درحقیقت‌دارای اهمیت کلینیکی نیست. درتجارب آزمایشگاهی‌نشان داده‌شده‌است‌که اثر میکروب‌کشی داروهای باکتریسید در حداقل مقـدار مؤثر (دوزمارژینال) ، درصورتیکه توأم با حداقل مقدارمؤثرداروی باکتریواستاتیك یاپس ازآن داده شود، کاهش‌مییابد. دربسیاری‌از مواردتوجیه‌این‌خاصیت آنتاگونیسم‌ساده‌وبه‌این‌دلیل‌است‌که‌داروی باکتریسید دارای حداکثر تأثیر برمیکروبهائی است‌که درحال رشد وفعالیت‌ودارای متابلیسم زیاد میباشند، زیرا هرچه‌متابلیسم میکروب بیشترباشد جذب دارو واختلالی که‌بوجودمیآوردزیادتر خواهدبود ولی‌مصرف قبلی‌داروی‌باکتریواستاتیك یا توأم کردن داروی‌باکتریسید با باکتریواستاتیك، سبب‌کندشدن‌رشدومتابلیسم سلول گردیده اثر مخرب داروی باکتریسید را کمتر میکند . جالب‌توجه‌است‌که‌کلرامفنیکل نه‌تنها اثرباکتریسید پنی‌سیلین‌را کاهش میدهد بلکه تأثیرپادتن‌سرم‌انسان برضد ایشریشیاکولی‌را (Escherichia coli) نیزکمترمیکند . تصور میشود که‌کم شدن فعالیت باکتری به‌علت کلرامفنیکل سبب میشودکه حساسیت آن نسبت به‌پادتن سرم‌کمترگردد .

باوجود این محققاً عدم سازش آنتی‌بیوتیکهـا دارای هیچگونه اهمیت‌کلینیکی‌نیست، چه‌درکلینیك داروها درحداقل مقدارمؤثر بکار برده نمیشوند وتأثیر میکروب‌کشی داروهای باکتریسیددر مقادیر بالا ، بابکار بردن توأم بادارویی باکتریواستاتیك، تقلیل نمیابد .

گزارشهای مبنی‌برکاهش‌تأثیرپنی‌سیلین برمننژیت پنوموکوکی (Pneumococal)درصورت‌توأم بودن‌باتتراسیکلین، درآزمایش‌های بعدی تأیید نگردیده است .

عدم موفقیت درمعالجات دارویی

دربین علل بسیاری‌که درمورد عدم موفقیت در درمان ویابرگشت عفونت پس ازبهبود کلینیکی ذکر گردیده ، باید بعلل زیرتوجه مخصوص داشت :

۱ـ مقاومت باکتری‌نسبت بدارو ۲ـ پایداری باکتری ۳ـضعف قوای دفاعی بدن ۴ـ نقص جذب دارو ۵ـ کم‌شدن تـأثیر دارو بواسطه پروتئین یافلور میکروبی میزبان ۶ـ نقص نفوذ دارو به نسوج یاسلولهای بدن.

۱ـ مقاومت نسبت به‌دارو.

مقاومت داروئی‌را میتوان به‌سه‌گروه متمایز تقسیم‌کرد :

الف ـ مقاومت طبیعی نسبت بدارو. در اینحال میکروبها طبیعتاً نسبت بداروی مورد نظر مقاوم هستند و یا لااقل در بیمار مورد درمان تحت‌تأثیردارو واقع نمیشوند.

ب ـ مقاومت اکتسابی که درنتیجه برخورد میکروب بـا دارو بوجود میآید وممکن است درحین درمان بیمار ایجاد شود .

پ ـ مقاومت‌انتقالی که درآن ماده ژنتیکی‌مولد مقاومت ممکن است ازیك خانواده یاگونه مقاوم، به‌گونه حساس انتقال یابد .

الف- مقاومت‌طبیعی

مقاومت طبیعی‌بدارو ممکن است ازصفات ویامشخصات تمامی‌یك گونه میکروبی‌باشد ولی بعضی اوقات‌این مقاومت درخانواده‌ای

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

ازیك گونه دیده میشود مانند استافیلوکوك مقاوم به پنی‌سیلین . مقاومت طبیعی ممکن است یا به‌علت فقدان فرآیند(Processus) متابولیکی میکروب باشد که با آنتی بیوتیك مورد نظر باید فلج گردد ویا بدلیل خصوصیت ساختمانی آن، مانند نداشتن پوشش خارجی در Mycoplasmata است که سبب مقاومت در برابر پنی‌سیلین میگردد. وبالاخره عامل دیگر مقاومت، آنزیمهائی است که سبب عدم فعالیت دارو میگردند مانند تولید پنی‌سیلیناز(Penicillinase) در استافیلوکوك. میدانیم که تعدادی از آنتی بیوتیکها دارای مشخصات ساختمانی مشابه با مولکولهای مواد لازم برای متابلیسم باکتری میباشند و از اینرو به‌جای این مواد جذب باکتری شده حیات باکتری را مختل میکنند ، لذا کوچکترین تغییر در مولکول باکتری میتواند فرآیند متابلیسمی آنرا تغییر داده آنرا نسبت به‌آنتی‌بیوتیك مورد نظر مقاوم یا مصون کند. مثلا تتراسیکلین‌ها واریتروومایسین هردو در اتصال کمپلکس آمینواسید و t R. N.A. به کمپلکس mR.N.A. - Ribosom اختلال بوجود میآورند ولی تتراسیکلین‌ها بر بسیاری از باکتریهای گرم منفی که اریتروومایسین برآنها مؤثر نیست ، تأثیر فوق‌العاده‌ای دارند و این دلیل برآنست که ایندو دارو ازطرق مختلف برمتابلیسم باکتری تأثیر میکنند ودراین مورد اریتروومایسین قادر به‌اختلال در متابلیسم این باکتریهای گرم منفی نمیباشد . طرز تأثیر سولفونامیدها به‌این نحواست که درتولید آنزیمی که تتراهید روپتروئیك اسید (Tetrahydropteroic acid) را از پارا آمینو بنزوئیك اسید و ماده دیگری میسازد اختلال بوجود میآورند . در صورتی که مقدار زیادتری پارا آمینو بنزوئیك اسید ، که برای ادامه حیات میکروبهای حساس به سولفونامید ضرور است، در دسترس آنها قرار دهیم میتوان از اثر سولفونامید برآنها جلوگیری کرد . گروهی از میکروبها بعلت آنکه یا خود پارا آمینو بنزوئیك اسید لازم‌را برای ادامه حیاتشان میسازند ویا آنزیمی متفاوت از انواع دیگر دارند و یا در برابر سولفونامید کمتر نفوذپذیرند نسبت به‌این دارو مقاوم میباشند و همچنین تغییر یك ژن که منجر به تغییر یك آمینواسید درآنزیم میکروب گردد میتواند آنرا نسبت به سولفونامید مقاوم کند . نبودن پوشش خارجی در میکوپلاسمها (Mycoplasmata) علت مقاومت آنها نسبت به‌پنی‌سیلین میباشد وهمچنین الفرمها (L. Forms) یا پروتوپلاستها(Protoplasts) که ممکن است از گونه‌های مخصوص باکتری بوجود آیند بدون دیواره سلولی بوده نسبت به آنتی‌بیوتیکهائی که بردیواره سلولی مؤثرند مقاوم هستند ، گرچه معمولا این چنین میکروبها نسبت به‌داروهای باکتریواستاتیك حساسیت فوق‌العاده دارند .

پیدایش آنزیمهائی درمیکرب که سبب خرابی یا عدم فعالیت آنتی‌بیوتیکها میگردند واز همه معروفتر پنی‌سیلیناز است، حربه‌ای طبیعی برای بقای نسل میکروب محسوب میگردد ودرمحیط بیمارستانهائی که یك آنتی بیوتیك بخصوص به مقدار زیاد مصرف می‌شود ، پیدایش تیره‌ای تغییر شکل یافته (موتانت) از میکروبها که دارای آنزیم خراب کننده آنتی بیوتیك مورد مصرف باشد ، مانند استافیلوکوك مقاوم به‌پنی‌سیلین، حربه‌ای برای بقای نسل میکروبها و عامل مهمی در دشواری معالجه محسوب میگردند . دراین محیطها باکتریهای مقاوم به‌آنتی بیوتیك‌های مورد مصرف بتدریج جایگزین انواع حساس میگردند و متأسفانه این امکان وجود دارد که این روش انتخاب طبیعی با انتقال ژنهای مقاومت دهنده به‌نسلهای حساس بعدی، شدیدتر گردد . لذا در بیمارستانها بخصوص ذخیره کردن داروهای مشخصی برای معالجه مبتلایان به‌این گروههای مقاوم دارای نهایت اهمیت است . وهرگاه داروهائی چون کلولکزاسیلین Cloxacilline یا Methicillin در درمان عفونتهای استافیلوکوکی مقاوم ویامشکوك به‌مقاومت در برابر داروهای معمولی، بکاررود باید بیمار راکاملا جدا نگاهداشت تا از بروز ژرمهای مقاوم به‌این داروهای ذخیره جلوگیری بعمل آید. اگر بتوان تولید پنی‌سیلیناز را با کم کردن متابلیسم سلول توسط یك پنی‌سیلین مقاوم به‌پنی‌سیلیناز، مانند کلوکزاسیلین و متی‌سیلین تقلیل داد، بنزیل پنی‌سیلین که به‌علت تولید پنی‌سیلیناز اثر آن ناچیز است، درصورتیکه تواماً با داروهای اخیر بکار برده شود، کاملا مفید واقع میگردد. بنظر میرسد که پنی‌سیلیناز با متی‌سیلین یا کلولکزاسیلین پوشیده شده وبنزیل پنی‌سیلین بفعالیت خود ادامه میدهد. بطور تجربی این چنین ترکیب بنزیل پنی‌سیلین با کلولکزاسیلین یا متی‌سیلین حتی برروی باسیلهای گرم منفی دارای اثر سینرژیك میباشند ولی مقدار بکار برده شده خیلی زیاد است ودر کلینیك بکار نمیرود .

ب- مقاومت اکتسابی

مقاومت اکتسابی عبارتست از مقاومتی که میکروبهای حساس بداروی مورد نظر درحین درمان بیمار بدست میآورند. درگذشته چگونگی پیدایش این مقاومت معلوم نبود و نمیدانستند که آیا ناشی از سازش کلی میکروبها نسبت بداروی مورد مصرف میباشد یا با رشد گروهی از میکروبهای مقاوم طبیعی مربوط است ولی امروزه پایه ژنتیکی آن مورد قبول همگان است و روشن شده که بروز مقاومت اکتسابی ناشی از استعداد یا ظرفیت ژنتیکی میکروبها میباشد .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

مواد داروئی‌را که‌دردرمان‌عفونتها بکارمیروند میتوان‌از نظر پیدایش مقاومت‌اکتسابی‌میکروبها نسبت‌به‌آنها بدودسته مجزا تقسیم کرد. یك‌دسته که‌مقاومت‌میکروب‌نسبت‌بآنها بسهولت‌وسرعت‌ایجادمیگردد ودسته دیگری که این‌مقاومت خیلی‌بآهستگی‌واشکال‌تولیدمیشود. درمورد دسته دوم در صورتیکه میکروبها را در غلظتهای متزاید این داروها کشت دهیم وکشت بعدی را ازلوله‌ای انتخاب کنیم که درآن میکروب دربالاترین غلظت دارو رشدکرده‌باشد ، مشاهده میگردد که‌درجه مقاومت میکروب نسبت‌بداروخیلی بکندی‌واشکال بالا میرود . این مراحل تدریجی ازدیاد مقاومت احتمالا ناشی از پیدایش موتاسیون در تعدادی از ژنهاست که هریك از آنهـا مسئول پیدایش درجه‌ای ازمقاومت میباشند. درمورد باکتریهای مقاوم‌به‌کلرامفنیکل‌مشاهده‌شده که‌این‌ژنهای‌مقاومت‌دهنده درطول کروموزوم میکروب وجوددارند. بعلت دشواری پیدایش‌مقاومت نسبت به‌این داروها و شاید هم بعلت از دست دادن بیماری زائی (Pathogenicity) میکروبها دراین‌مورد، وازبین رفتنشان‌توسط دفاع‌بدن، این‌نوع‌مقاومت‌اکتسابی‌بندرت مشاهده میشود، معذالك درصورتی که این داروها در اجتماعی بطور وسیع مورد استعمال باشندبعلت انتخاب‌طبیعی که‌قبلاذکر گردید ممکن‌است گروههای مقاوم زیاد شوند .

درمورد دسته‌اول‌داروها که مقاومت اکتسابی‌نسبت به‌آنها بسهولت ایجاد میگردد، درصورتیکه کشت میکروب درغلظتهـای متزاید دارو انجام‌گردد، مقاومت اکتسابی خیلی بسرعت پیدا می‌شود و ممکن‌است حتی‌درلولهٔ دوم‌کشت(Subculture)، مقاومت قابل توجهی‌مشاهده‌شود واین‌امراحتمالا بدلیل‌آنست که موتاسیون در ژنهای قوی‌تری که مقـاومت بیشتری را منتقل میکنند ، بوقوع می‌پیوندد .

اهمیت کلینیکی مقـاومت اکتسابی

شناسائی داروهائی که مقاومت به‌آنها بآسانی تولید میشود برای کلینیسین‌ها دارای‌اهمیت‌بسیاراست وبدلائلی که ذیلا ذکرمیگردد ایندسته داروها را باید همیشه تـوأم با داروی دیگر بکار برد . داروهائی‌راکه معمولا دردرمان عفونتها ، غیرازسل، بکارمیروند میتوان ازلحاظ خطر بروز مقاومت اکتسابی، بصورت زیر تقسیم بندی کرد :

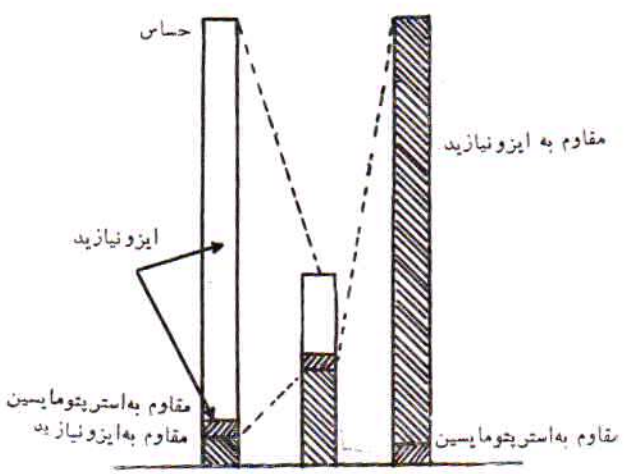
کم‌خطر

پنی‌سیلین، تتراسیکلین ، کلرامفنیکل، کولیستین، پلی‌میکسین ب جنتامایسین، سیکلوزرین.

پرخطر

استرپتومایسین ، اریترومایسین، نوبیوسین ، لینکومایسین.

مقاومت‌اکتسابی‌نسبت‌به‌تمام داروهای ضدسل‌درصورتیکه به‌تنهائی بکار روندخیلی‌سریع‌ایجاد میشود، احتمالا باستثنای‌سیکلوزرین. ایجاد مقاومت سریع نسبت بدارو دارای اهمیت کلینیکی زیادی است ودرصورتیکه این داروها به‌تنهـائی بکار برده شوند برای بیماراز نظر بروز مقاومت میکروبی،خالی‌از خطر نخواهند بود. بطورکلی میکروبهائی‌که به‌این نحو مقـاوم میشوند ، بخصوص نسبت به‌اریترومایسین ، بآسانی مقاومت خود را از دست نداده مجدداً حساس نمیگردند . مکانیسم این تظـاهررا میتوان درسل سینه‌که بایك دارو مورد مداوا قرار گرفته است، بخوبی‌مشاهده نمود. دربین باسیلهای‌توبرکولوزحساس‌به‌ایزونیازید، بطورطبیعی درحدود۱درمیلیون باسیل مقاوم بطریق موتاسیون وجود دارد . در(شکل۶)شرایط طبیعی‌این نسبت‌هم‌چنان‌فوق‌العاده کم‌باقی‌میماند



شکل۶
ظهورمقاومت میکربی به‌ایزونیازید درصورت بکاربردن یك دارو

(احتمالا بدلیل‌آنکه این موتان‌های مقاوم‌نسبت به‌گروه حساس، از نظر بیولوژیکی در شرایط نامساعدتری قـرار دارند) . در صورتیکه‌ایزونیازید به‌تنهائی‌بکاربرده‌شود، تعدادباسیلهای‌حساس، بتدریج کمترشده‌وباسیلهای‌مقاوم‌به‌ایزونیازیددرشرایط‌بیولوژیکی مطلوبتری قرار میگیرند ودراینحال درصورتیکه تعداد آنهازیاد وقوای دفاعی‌بیمار ضعیف باشد ممکن است موتان‌های مقاوم زیاد شده بالاخره جانشین باسیلهای حساس گردند . این باسیلهـای مقاوم معمولا در طول بقیه زندگی بیمار باقی مانده ممکن است افراد دیگری را نیز آلوده کنند .

ازطرف دیگر درصورتیکه هردو دارو یعنی ایزونیازیدواسترپتو- مایسین تواماً بکاررویند ، (شکل۷) استرپتومایسین برهردوگروه حساس به ایزونیازید و موتان‌های مقاوم به‌ایزونیازید ، تـأثیر

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

می‌کند و گروه کوچکی که نسبت به‌استرپتومایسین مقاومندتحت تأثیرایزونیازید ازبین‌میروند وباین‌ترتیب ازپیدایش‌میکروبهای مقاوم نسبت به هریك از دو داروی ضد سل جلوگیری‌میگردد.

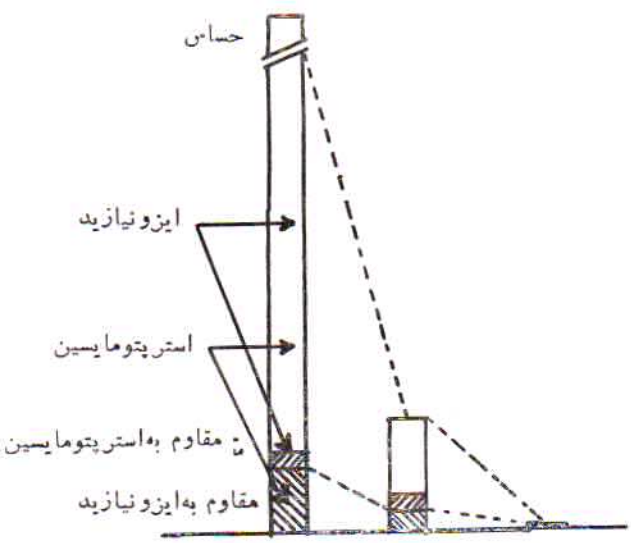
پیدایش میکروبهای مقاوم در صورت بکار بردن یکی ازا ین داروها به‌تنهائی،ممکن است از ۲ هفته تا ۲ ماه بطول انجامد ولی درصورتیکه استرپتومایسین به‌تنهائی برای بیمار مبتلی به پنومونی‌حاصل از Klebsiella pneumoniae تجویز گردد،این مقاومت ممکن است حتی در ظرف یك یا دو روز بوجود آید.

لذا هر گاه یکی از این داروهای پرخطر (High risk) برای درمان عفونتی لازم شود باید همیشه توام با داروی دیگری که میکروبهای مولد بیماری به‌آن حساس باشند و مقاومت متقابل Cross resistance باآن نداشته باشد ، تجویز گردد .

ب - مقاومت انتقالی یا عفونی-Transfered or infectious drug resistance

این مقاومت عبارتست از انتقال ماده ژنتیکی ازیك خانواده یا گونه مقاوم نسبت بداروی مشخص، به‌گونه دیگری‌که قبلاً به‌آن دارو حساس بوده است . کشف این مطلب که این چنین انتقال مقاومت نسبت بدارو ، از گونه‌ای غیربیماری‌زا به گونه‌ای بیماری‌زا،میتوانددر روده حیوانات‌ویاانسان انجام یابد،بروشن شدن چگونگی‌این انتقال کمك شایان‌کرد . این امکان نه‌تنهادر محیط روده بلکه در مجاری فوقانی تنفس و احتمالا در محیط بیمارستانها نیزوجود دارد . این پدیده بطورجدی موردبررسی وتجسس‌قرارگرفته وبخصوص‌ازنظر بیولوژی مولکولی‌موردتوجه واقع شده است . ازنظراهمیت دراینجابطورمختصر به‌بررسی آن میپردازیم .

ماده ژنتیکی (Genetic material) در باکتری ، اکثراً



شکل۷
جلوگیری از بروزمقاومت میکروبی با بکاربردن توام دو دارو

دریك کروموزوم مجتمع گردیده است ولی در بیشتر گونه‌های استافیلوکوکی و انتروباکتریاسه‌آ (Enterobactriacea) ، تقریباً ۲۰٪ دی‌اکسی‌ریبونوکلئیك‌اسید(D.N.A.)،توأم بااجسام سیتوپلاسمیك Cytoplasmic body که پلاسمیدز Plasmids یا اپی‌زوم Episome نامیده میشوند ، در سیتوپلاسم قرار دارند . ژنهای مربوط به‌مقاومت باکتری بدارو ممکن است همراه (D.N.A.) درکروموزوم ویاسیتوپلاسم‌باشند وتحت شرایط‌خاصی به‌گروههای حساس انتقال یابند . نکته شایان اهمیت در مورد این‌پدیده‌آنست که ممکن‌است انتقال‌مقاومت‌نسبت به‌چند دارو در یکزمان‌انجام گردد. میکربهائی که‌بیشترمستعدپذیرش‌این‌مقاومت انتقالی‌میباشند عبارتند ازمیکروبهای مولد دیسانتری، تیفوئید، عفونتهای‌ادراری،وبا وطاعون.همچنین‌درگونه‌هایKlebsiella و استافیلوکوك نشان داده شده‌که مقاومت انتقالی درهردو آنهادر محیط بیمارستانها اهمیت بسیار دارد .

ژنهائی که ازاجسام سیتوپلاسمیك منتقل میشوند ممکن است‌بعلت ایجاد اختلال درعمل غشاء سلول وتقلیل خاصیت‌نفوذپذیری‌غشاء نسبت بدارو و یاتولید آنزیمهائی دربین غشاء ودیواره سلول که باعث خرابی آنتی‌بیوتیك میگردند ، سبب مقاومت گردند.

مکانیسم یا چگونگی انتقال مقاومت

ماده ژنتیکی مولد مقاومت ممکن است به‌یکی ازسه‌طریق زیراز یك‌خانواده مقاوم به‌یك خانواده حساس انتقال یابد :

تغییر شکل (Transformation) ،جفت شدن(Conjugation)، Transduction

۱–طریقه‌تغییر شکل‌عبارتست‌ازانتقال‌قسمتی‌از D.N.A. کروموزوم میکروب وترکیب‌آن بامیکروب میزبان. این‌روش تحت شرایط مخصوص‌آزمایشگاه‌انجام گردیده ودرکلینیك‌دارای‌اهمیتی‌نیست.

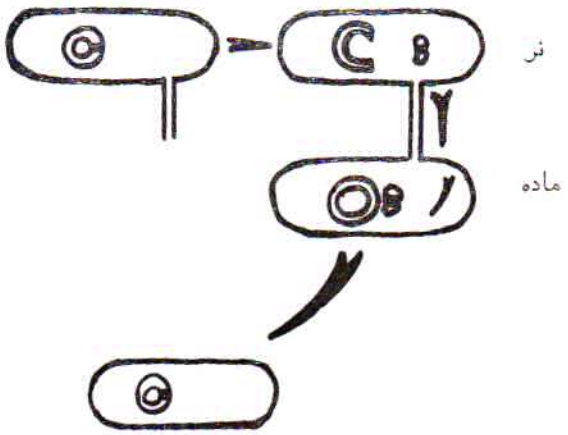
۲– طریقه جفت شدن‌عبارتست‌ازانتقال‌ماده ژنتیکی‌ازیك میکرب به‌میکروب‌دیگر، بوسیله پل یاراهنمای سیتوپلاسمیك دراثر تماس فیزیکی باکتریها بایکدیگر .

۳– طریقه Transduction که عبارتست ازانتقال ماده ژنتیك‌از میکروبهای مقاوم به‌حساس بتوسط باکتریوفاژ.

در روش‌جفت‌شدن، باکتریهای نوع مذکر Male type از خود یك‌زائده یاپلی‌بوجود میآورندکه سبب‌ارتباط بامیکروب‌دریافت کننده یامیکروب‌ماده میگردد. درحال‌حاضردرست‌روشن‌نیست‌که ماده ژنتیکی ازطریق این‌پل‌ارتباطی به‌سلول دیگرمنتقل‌میگردد ویااین پل‌مانند چنگك یاقلابی عمل‌میکند وارتباط سیتوپلاسمیك سلولها را درجای دیگری ازسلول بوجود میآورد . تاکنون دو نوع مهم جفت شدن شرح داده شده است : نوع فرکانس شدید (High frequence)یا (H.fr.) ونوع مقاومت (Resistance) یا (R) . در نوع (H.fr.) (شکل۸)، سلولهای نر قسمتی از

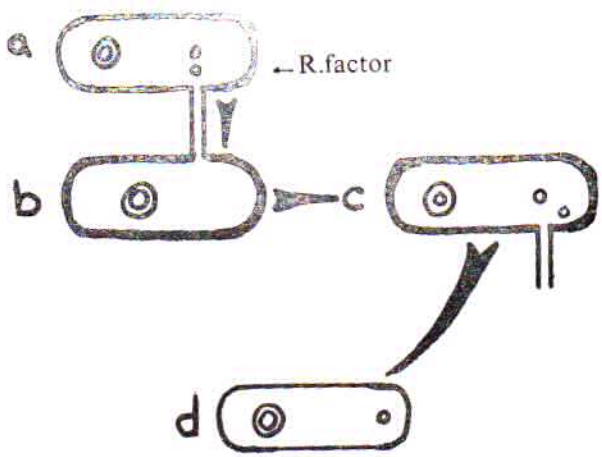
[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

کروموزوم خودرا که احتمالاً حاوی ژن مقاومت میباشد بسلول نوع ماده منتقل میسازند که ممکن است باکروموزوم سلول ماده ترکیب گردد. این پدیده را ترکیب دوباره (Recombination) مینامند .



شکل ۸- انتقال مقاومت دارویی بوسیلهٔ جفت شدن نوع Hfr

در نوع جفت شدن R (شکل ۹) ، یك اپی‌زوم سیتوپلاسمیك Cytoplasmic episome یا فاکتور R که مسئول ایجاد مقاومت به چند دارو میباشد، درسیتوپلاسم خود بدو قسمت تقسیم میشود و همچنین تولید پل ارتباطی میکند و بهاین ترتیب انتقال یك فاکتور R بسلول ماده حساس انجام میگردد. این عمل، سلول دریافت کننده را مقاوم میکند و بعلاوه سبب پیدایش پل ارتباطی در آن گردیده سلول جدید را بر آن میدارد که بنوبه خود مانند سلول مذکر، سلول‌های ماده دیگری را مقاوم سازد ، تازمانی که پیدایش یك عامل جلوگیری کننده مانع ادامه این انتقال گردد. (شکل۹) روش Transduction عبارتست از انتقال ژن مقاومت دهنده از یك نوع مقاوم بهیك نوع حساس توسط باکتریوفاژ. (شکل ۱۰) این طریقه بخصوص دراستافیلوکوك نشان داده شده است .



شکل۹ - انتقال مقاومت نسبت به دارو بطریق جفت شدن نوع R

فاژ (Phage) ممکن است یك کوکوس را که مثلا دارای پلاسمید سیتوپلاسمیك برای تولید پنی‌سیلیناز میباشد ، آلوده سازد. این فاژ ممکن است که درموقع تقسیم در داخل کوکوس، ماده ژنتیکی پلاسمید را درخود گیرد سپس فاژ تقسیم شده از کوکوس مربوط خارج گردیده کوکوس دیگری را که قبلا حساس به‌پنی‌سیلین بوده است آلوده نماید .D.N.A پلاسمید ، کوکوس آلوده را قادر به‌تولید پنی‌سیلیناز خواهد کرد.

ایجاد مقاومت متقابل نسبت به‌داروها. Cross resistance

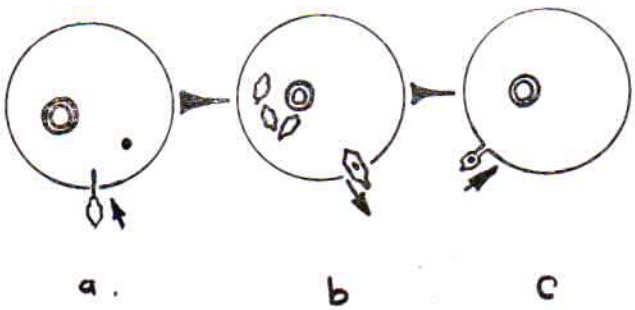
دراینحال دسته‌ای از میکروبها علاوه برمقاومت نسبت بداروی مشخصی به‌داروهای دیگری نیز متقابلا مقاومت نشان میدهند، و بدلائل زیر کلینیسین باید ازاین احتمال آگاهی کامل داشته باشد.

اول ـ در صورتیکه داروی مورد تجویز قادر بدفع عفونت ومعالجه بیمار نباشد باید متوجه بود که تعویض آن بادارویی انجام گردد که عامل عفونت نسبت به آن مقاومت متقابل نداشته باشد، واین امر بخصوص وقتی بیشتر حائز اهمیت است که داروی تجویز شده اول ازدسته داروهای پرخطر (High risk) باشد که مقاومت به‌آنها درمیکروب زود پدیدار میشود .

دوم ـ چنانچه مقاومت متقابل نسبت به‌چند دارو ، که به‌عنوان داروی ذخیره برای درمان عفونتهای خطرناك محسوب میشوند، بوجود آید باید از بکار بردن کلیه اعضاء این گروه داروها خودداری کرد .

سوم ـ در توأم ساختن داروها با یکدیگر ، به‌منظور جلوگیری از بروز مقاومت اکتسابی، باید از بکار بردن دو داروکه احتمال مقاومت متقابل دربرابر آنها وجوددارد خودداری گردد، چه هریك ازآنها ممکن است نسبت به میکروبهای موتانت مقاوم بدیگری، بی‌اثر باقی بماند .

درمورد اول میتوان استعمال تتراسیکلین‌ها را بعنوان مثال ذکر کرد، چه تعویض یك تتراسیکلین باتتراسیکلین دیگر درمعالجه



شکل۱۰- انتقال مقاومت نسبت به پنی‌سیلین در استافیلوکوك

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

بیمار ، بمنظور بدست آوردن تأثیر بیشتر، بی نتیجه است زیرا دربین آنها مقاومت متقابل کامل وجود دارد ، ولی در مواردی اثرات سوء یك تتراسیکلین دربیمار کمتر از تتراسیکلین دیگر است ودلیلی برای تعویض تتراسیکلین محسوب میگردد. همچنین دربین گروهی از داروها ازجمله اریترومایسین، اولئاندومایسین (Oleandomycin)، کاربومایسین(Carbomycin)، اسپیرامایسین (Spiramycin) و لینکومایسین (Lincomycin) ، مقاومت متقابل درتجارب آزمایشگاهی نسبتاً شایع میباشد ، ولی در کلینیك کمتر دیده میشود ، لذا تعویض این داروها بایکدیگر دارای نتیجه‌ای مشکوك خواهد بود مگر مواردی که بطور یقین حساسیت میکروب به آنها معلوم شده باشد .

در گروه داروهای ذخیره اهمیت کلینیکی عمده ، خطر بروز مقاومت متقابل نسبت به متی سیلین(Methicilline)، کلوگزاسیلین و کفالوریدین میباشد ودرحقیقت بین متی سیلین و کلوگزاسیلین مقاومت متقابل کامل وجود دارد. ولی میکروبهائی که به متی سیلین مقاومند نسبتاً بندرت به کفالوسپورین مقاومت نشان میدهند و هرگاه این مقاومت نسبت به کفالوسپورین باشد مقاومت متقابل به متی سیلین نیزدیده میشود . هنوز درخصوص این نکات اطلاعات کامل کلینیکی وجودندارد ولی کاملا عاقلانه است که مصرف این سه دارو در موارد لزوم بشرط جدا نگاهداشتن بیمار(Isolotion)، انجام گردد .

اهمیت مقاومت میکروبها نسبت به دارو

ازآنچه ذکر گردید مشاهده میشود که مسئله مقاومت میکرب نسبت به داروها مسئله‌ای بغرنج وپیچیده است ومقاومت اکتسابی برای کلنیسین دارای نهایت اهمیت میباشد وبرای اجتناب از بروز آن در درمان عفونتها ، حداقل توأم کردن دو دارو که میکروب به آنها حساس بوده ومقاومت متقابل نداشته باشد، ضرور است . برای مقابله با مسئله مقاومت طبیعی درمحیط بیمارستانها در هرواحد درمانی بایدیك سیاست آنتی بیوتیکی رعایت گردد و تعدادی از آنتی بیوتیکها را برای معالجه عفونتهای خطرناك، مانند، استافیلوکوك که بداروهای موردمصرف روزانه مقاومند، ذخیره کرد و بیمارانی راکه به این داروهای ذخیره احتیاج پیدامیکنند باید از سایر بیماران جدا نمود ومعالجه کرد . کشف مقاومت انتقالی یاعفونی این حقیقت را روشن کرده که درصورتیکه آنتی بیوتیکها بطور وسیع بکار برده شوند گروههای میکروبی غیر بیماری زا کسب مقاومت میکنند واین مقاومت را به میکروبهای بیماری زا انتقال میدهند . همچنین ممکن است که باکتریهای مقاوم بی آزار ازحیوانات به انسان انتقال یابند و لذا لزوم اتخاذ سیاست آنتی بیوتیکی خاص درمورد معالجه حیوانات اهلی که با انسان تماس دارند، قابل توجه میباشد .

۲- پایداری یادوام باکتریها

پایداری باکتری عبارتست از زنده ماندن عده‌ای از باکتریهای حساس بدارو درمجاورت غلظتی از داروکه اکثر باکتریهای آن دسته را ازبین میبرد . این پدیده برای اولین بار توسط Hoobby وهمکارانش درسال ۱۹۴۲ درمورد استرپتوکوك و استافیلوکوك شرح داده شد سپس بطور کامل توسط مك درموت Mcdermott واخیراً توسط یو Yow و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. باکتریهای پایدار معمولا تعدادکوچکی از گروهی را که تحت اثر دارو قرار گرفته‌اند تشکیل میدهند و اهمیت کلینیکی آنها اینست که این عده ممکن است مسئول بروز عود بیماری باشند . پیدایش باکتریهای پایدار بخصوص درعفونتهای مزمن توأم باچرك یا در موارد نقص جریان چرك و یا تخلیه ناکامل چرك و یا وجود جسم خارجی بیشتر دیده میشود . درمان سریع و بموقع عفونت بامقدار کافی داروهای باکتریسید ازامکان پیدایش آنها بسیار میکاهد . بنظر میرسد که دلیل پیدایش این باکتریهای پایدار احتمالا آنست که عده‌ای ازباکتریها دارای فعالیت ومتابلیسم کمتری از سایرین میباشند وجذب دارو توسط آنها کمتر انجام میگردد . دربعضی موارد، پایداری ممکن است بعلت پیدایش باکتریهای شکل ال (L. Form) باشدکه دیوارهٔ سلولی خودرا از دست داده ولذا نسبت به داروهائی که مکانیسم عمل آنها بردیواره سلول باکتری است، مقاوم میمانند . دراکثر موارد باکتریهای پایدار بالاخره در اثر دفاع بدن میزبان از بین میروند. مدت ادامه درمان نیز بخصوص هنگامیکه دفاع بدن ناقص است ممکن است مؤثر باشد. مثال ارزنده دراین مورد، سل ریوی است . در لوله آزمایش، باسیلهای سل را میتوان بکمك دارو درظرف چند روز از بین برد، درصورتیکه در کلینیك برای معالجه وازبین بردن عفونتهای شدید سل ریه زمانی طولانی درحدود ۱۸ ماه لازم است . درصورتیکه داروی مؤثر بکاربرده شود باسیلهای پایدارهمچنان بدارو حساس باقی می‌مانند و بالاخره یابعلت شروع فعالیت ومتابلیسم زیاد میکروب وجذب دارو بمیکروب و یا توسط دفاع بدن ازبین میروند. آندوکاردیت باکتریال و برونشیت‌های مزمن و عفونتهای دستگاه ادراری وتناسلی موارد شناخته شده‌ی پیدایش باکتریهای پایدار میباشد.

۳- نقص دفاع بدن

بیمارانی که دارای دفاع ضعیف یا ناقص میباشند بیشتر موردتهاجم میکروبهای بیماری زا قرار گرفته دیرتر بدرمان جواب میدهند

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

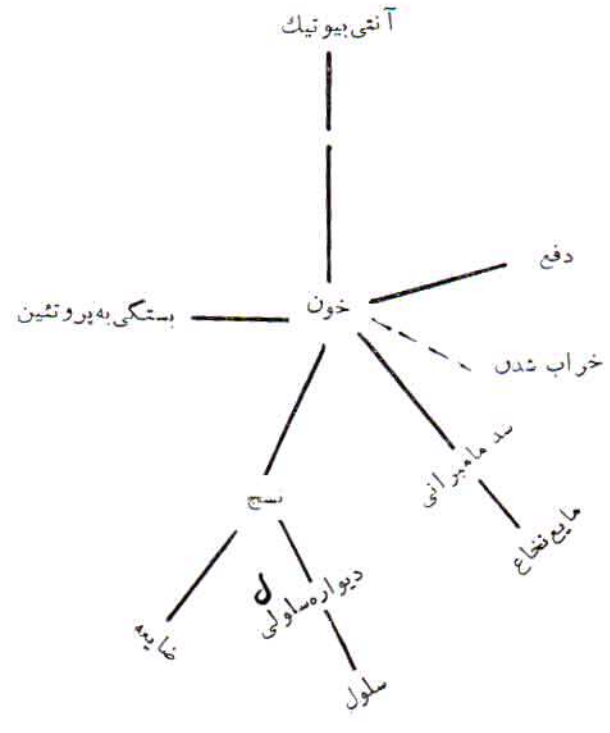
وایجاد عفونت ثانوی بامیکروبهای مقاوم بداروئی که برای درمان عفونت اولیه بکار برده شده در آنان خیلی بیشتر از بیمارانی است که دارای دفاع بدنی مناسب هستند . عواملی که باعث نقص دفاع میزبان میگردند ممکن است مادرزادی باشند، مانند فقدان مادرزادی ایمونوگلوبولین‌ها Immunoglobulins ویا فاکتورهای سلولی و بیماری فیبروسیستیك پانکراس Fibrocystic یا موکوویسیدوزیس Mucuvicidosis و یا اکتسابی باشند مانند، کهولت و بیماری‌های مزمن مانند دیابت، رتیکولوزیس (Reticulosis) و الکلیسم و بکار بردن داروهائی چون کورتیکواستروئیدها وایمنی زداها (Immunosuppressants) و مواد سیتوتوکسیك (Cytotoxic) و عوامل بسیار دیگری که شرح کلی آنها دراینجا میسر نیست .

۴- جذب - اتصال به‌پروتئین- دفع و از بین‌رفتن آنتی بیوتیکها

Absorption - protein binding - Excretion & Destruction of antibiotics

تأثیر آنتی‌بیوتیك بستگی به‌غلظت آن درمجاورت باکتری در ضایعه دارد . واین امر بنوبه خود بستگی به‌عوامل مختلفی‌دارد که در (شکل ۱۱) بخوبی نشان‌داده شده است .

چنانچه در شکل زیر دیده میشود غلظت آنتی‌بیوتیك در نسوج



شکل ۱۱

وضایعه بسته به‌غلظت آنتی‌بیوتیك آزاد یعنی ترکیب نشده با پروتئین در خون میباشد وعلاوه بر نفوذ بداخل نسوج، قسمتی از آنتی بیوتیك آزاد توسط متابلیسم مخصوص درکبد و نقاط دیگر از بین می‌رود وقسمتی نیز توسط کلیه‌ها دفع میگردد . هرچه نسوج دورتر ازعروق باشند غلظت دارو درآنها پائین‌تر خواهد بود مگر آنکه غلظت دارو را درسرم برای مدتی بالا نگاهداریم تا فرصت بوجود آمدن تعادل بین غلظت دارو در سرم ونسج بوجودآید. این‌امر بخصوص درضایعات بدون‌عروق Avascular مانند آبسه‌های باجدار ضخیم دارای اهمیت فوق‌العاده است . همچنین تخلیه وجریان چرك کمك به‌جریان خون دربافت‌ونفوذ دارو میکند .

موانع‌غشائی Membrane - درافرادسالم قسمت کمی‌ازپنی‌سیلین موجود در خون بداخل مایع مغز و نخاع نفوذ میکند ولی در التهابات پرده مغزمانند منتژیت مقدار نفوذ دارو بیشترمیگردد. به‌علت‌کمی مقدار پروتئین موجود درمایع نخاع بستگی یااتصال پنی‌سیلین به‌پروتئین خیلی‌کم است وقسمت اعظم پنی‌سیلین وارد شده بحالت آزاد و فعال باقی میماند . داروهای دیگر مانند ایزونیازید بآسانی از سد شامه‌های مغز عبور میکند .

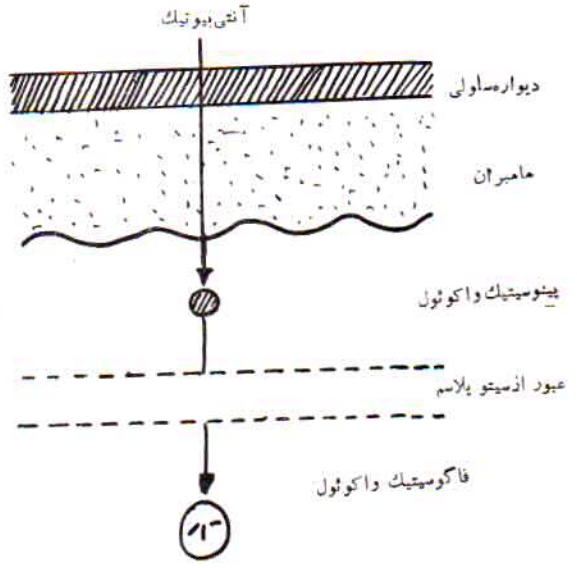
سد یامانع‌سلولی Cell barrier

دربعضی عفونتها تعداد زیادی باکتری درسیتوپلاسم سلولهای میزبان‌وارد میگردند ولذا تأثیر آنتی‌بیوتیك بسته‌به‌میزان نفوذ آن بداخل سلول میباشد . باکتری‌ها درسلول درداخل یك‌حفره فاگوسیتیك Phagocytic vacuole قرارمیگیرندوآنتی بیوتیك‌ها درصورتیکه از دیواره ومامبران سلول بگذرند درحفره‌ای بنام پینوسیتیك واکوئول Pinocytic vacual در سیتوپلاسم قرار میگیرند. پس ازاین مرحله باید آنتی‌بیوتیك از سیتوپلاسم‌عبور کند ووارد دیواره‌حفره‌ای‌شود که‌محتوی باکتری‌است. (شکل ۱۲) درمورد تتراسیکلین که‌دارای‌خاصیت‌فلورسنت وقابل‌ردگیری‌است نشان‌داده‌شده که‌دارو دراغلب‌مواردقادر به‌تماس بامیکروب‌درحفره پینوسیتیك نمیگردد. عفونتهائی که درآنها این سدیا مانع‌دارای اهمیت میباشند عبارتند ازبروسلوزیس Brucellosis وعفونتهای سالمونلایی Salmonella و جذام وسل .

۵- اتصال آنتی‌بیوتیك به‌پروتئین

نسبت اتصال آنتی‌بیوتیکها به‌پروتئین در آنتی بیوتیکهای مختلف متفاوت میباشد. این نسبت همچنین در گونه‌های مختلف حیوانات فرق میکند. اکثرآنتی بیوتیکها دراتصال به‌پروتئین، به‌آلبومین اتصال میابند ولی اریترومایسین به‌الفاك گلوبولین اتصال میابد .

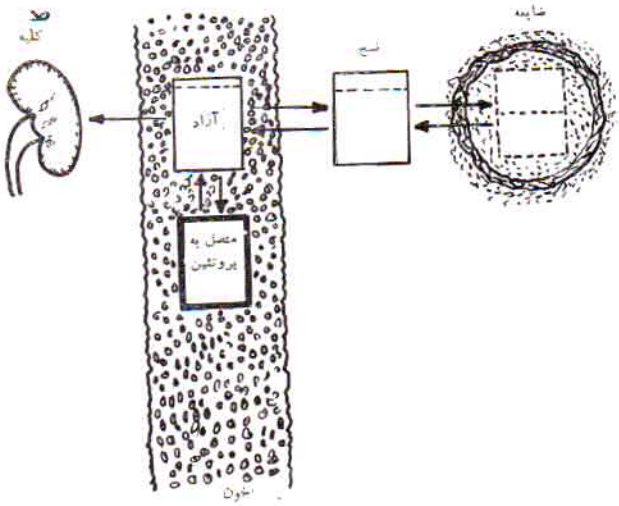
[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]



شکل ۱۲

آن قسمتی از آنتی بیوتیك دارای اثر ضد میکروبی خواهدبود که بحالت آزادباقی بماند وبه‌پروتئین متصل نگردیده باشدولی آنتی بیوتیك‌متصل به‌پروتئین‌همچنان‌که آنتی‌بیوتیك آزادبداخل نسوج نفوذ یافته واز طریق کلیه‌ها دفع میگردند ، بآسانی از پروتئین‌جدا وآزاد میشوند (شکل۱۳) وباین نحو آنتی‌بیوتیك متصل به‌پروتئین‌عمل‌ذخیره‌ای، مشابه هموگلوبین برای‌اکسیژن، انجام میدهد .

معذالك مقدارکمی از داروی متصل به‌پروتئین از خون به‌نسوج نفوذ میکند، اگرچه این‌مقدار درالتهابات‌تاحدودی اضافه‌میشود. غلظت مؤثر دارو در خون، نسوج وضایعه به مقدار داروی آزاد



شکل ۱۳

درخون، خاصیت نفوذپذیری‌دارو ومدت‌زمان تجویزدارو، بستگی دارد. حداکثرسطح دارو درضایعه تقریباً هیچگاه بیشترازحداکثر سطح‌داروی‌آزاد درخون نمیگردد. بطورکلی سطح دارو درضایعه دیرتر ازخون به‌حداکثر خود رسیده ومقدار آن بسته بـه مدت زمانی است‌که دارو در خون درماکزیمم مقدار خود قرار داشته باشد . بـاشروع تقلیل سطح دارو درخون، دارو ازطرف نسوج وضایعه بطرف خون نفوذکرده وتدریجاً بازگشت مینماید .

اتصال یابستگی دارو به‌پروتئین در نسوج تقریباً بی‌اهمیت است زیرا از طرفی مقدار پروتئین آزاد درنسوج اندك است‌وازطرف دیگر قابلیت این اتصال درنسوج کمتر میباشد .

آنتی‌بیوتیك چون پنی‌سیلین درغلظت کم در مایع نخـاع ممکن است مؤثر واقع شود زیرا تقریباً همه دارو بصورت آزاد بـاقی میماند .

تخمین‌مقدار دارو درخون باطریقه‌کاپ وپلیت Cup-Plate ممکن است گمراه‌کننده بـاشد زیرا همچنـان‌که داروی آزاد درآگار Agar انتشار میـابد داروی متصل به‌پروتئین از پروتئین جدا گردیده سبب اشتبـاه در تعیین مقدار داروی مـؤثر میگردد . طریقه لوله Tube نیز گرچه ممکن است دارای اشتباه‌کوچکی باشد ولی بیشتر قابل اعتماد است .

گرچه آنچه ذکر گردید ممکن است بـرای طبیب تـا حدودی ناراحت‌کننده بنظر برسد ولی رولینسون Rolinson در سـال ۱۹۶۷ نشان دادکه مثلا درمورد داروهائی‌که براستـافیلوکوك مؤثرند وبا مقدار معمولی تجویز میگردند حداکثر مقدار آزاد دارو درسرم به‌چندین برابر حداقل مقداری‌که در آزمـایشگاه بـرای جلوگیری از رشد میکروب تعیین شده است ، میرسد . ودر مورد داروئی چون نوویبوسین Novobiocin که ۹۴٪ آن درسرم بصورت متصل به‌پروتئین میباشد میتوان باتجویز طولانی دارو حداکثر مقدار آزاد دارو را درسرم برای مدت زیادی بالا نگاهداشت وبـاین نحو نفوذ مؤثر آنـرا بداخل ضـایعه امکان پذیر ساخت .

۶- عدم‌فعالیت آنتی‌بیوتیك بواسطه فلورمیکروبی‌بدن.

از نظرتئوری یك آنتی‌بیوتیك مـانند پنی‌سیلین ممکن است در بعضی نقاط بوسیله پنی‌سلیناز ایجاد شده توسط باکتریهائی غیر از باکتریهای مولد بیماری ، دربدن بیمار خنثی گردد . مثلادر پیش گیری‌تب رماتیسم‌باپنی‌سیلین مشاهده‌شده است‌که پنی‌سیلیناز تولید شده توسط استـافیلوکوکهای موجود درگلو ممکن است مانع تـأثیر پنی‌سیلین براستر پتوکوك همولیتیك گردد ولی‌این پدیده درکلینیك زیاد اتفاق نیافتاده ودارای اهمیت نیست .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

نتیجه

آنچه ذکر گردید فقط خلاصه‌ایست از قسمتی از مطالب مفصل ومندرجات بسیاری که درسالهای اخیردرخصوص اصول بکاربردن آنتی بیوتیکها نوشته شده است وسعی بر آن گردیده که باخلاصه کردن مطالب بتوان بهتر آنرا بذهن سپرد و برای طبیب آن رضایت خاطر فراهم شودکه دربکار بردن دارو به‌آنچه در بدن بیمار وعامل بیماری میگذرد آگاهی و وقوف کامل داشته باشد وباتوجه به‌مسائل ومشکلاتی که در درمان و مبارزه باعفونتها وجود دارد درعمل ازآن دوری‌جوید واز درمان ناقص‌وناکافی که ممکن است منجر به‌ناتوانی ویامرگ بیمار گردد ، بپرهیزد .

REFERENCES:

1- Bach, J.A. (1966) Antimicrobial agents and chemotherapy, P. 328.
2- Hewit, W.L. & Deigh, Rosalin, A. (1965). Antimicrobial Agents & Chemotherapy, P.278.
3- Jawets, E. (1964). Modern treatment, 1, 819
4- Kunin C.M. (1967). Annals of internal Medicine, 67, 151.
5- Medonald, Sheila (1966) Lancet, 2, 1107.
6- Jhon Crofton (1966) B.M.G, 4, P. 136
7- Jhon Crofton (1966) B.M.G, 4, P. 209
8- Garrod, L.P. & Walter worth, P.M. (1962). Journal of clinical pathology, 15, 328.
9- Richard, M.H. & Stewart, G.T (1966) Antimicrobial agents & Chemotherapy, P.294.
10- Novick, R.P. & Morse, S.I (1967) Journal of Experimetal Medicin, 125, 45.
11- Stanley davidson, The principal & Practical of Medicin (1969) P. 65.
12- Bigger, J.W. (1964) Lancet, 2, 4907.
13- Crofton, J.W. & douglas, A.C (1969) Respiratory diseases blackwell, oxford
14- davis, W.M (1954) American journal of Medical science, 227. 391.
15- Salton, M.R.J (1967) Annual review of microbiology. 21. 417.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]