

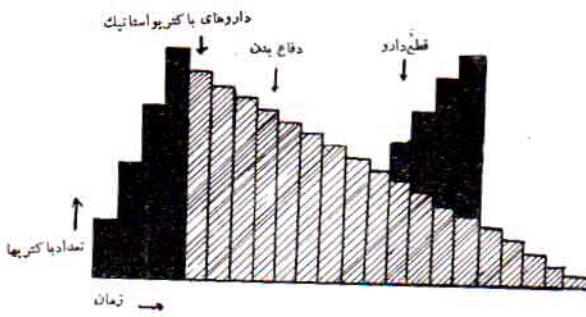
# اصولی از بکار بردن آنتی بیوتیکها در عفونتهای باکتریال

مجله علمی نظام پزشکی  
سال ۲، شماره ۲۱، صفحه ۸۰-۱۳۵۰

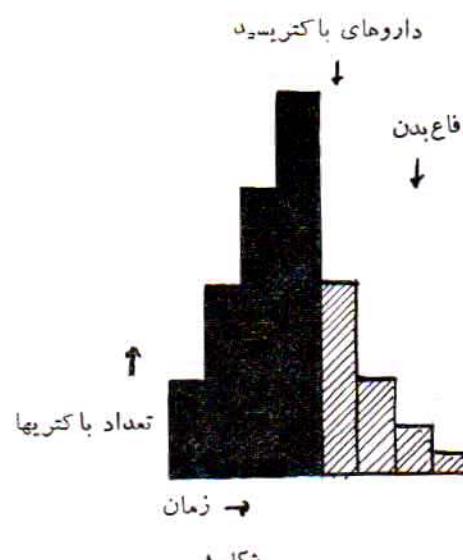
\* دکتر ایرج صمیمی

پیدا میکنند و بسیاری از آنتی بیوتیکهای مفید و موثر دارای اثراحت و عوارض بد نیز میباشند. برای بدست آوردن بهترین نتایج از بکار بردن آنتی بیوتیکها باید اصول چندی را که بطود خلاصه ذکر میگردد درنظر داشت.

داروهایی که به منظور مبارزه باعوامل میکروبی بکار میروند بدهدو دسته بزرگ داروهای کشنده میکروب (باکتریسید) و متوقف کشنده (باکتریو استاتیک) تقسیم میکنیم. داروهای باکتریسید بطود فعال میکرو بها را کشته یکمک مکانیسم دفاعی بدن آنها را دفع میکنند، درحالیکه داروهای باکتریو استاتیک فقط قادرند که رشد و افزایش میکرو بها را جلوگیری کنند و دفع نهایی آنها بستگی کاملی به چگونگی دفع از بدن میزبان دارد. لذا در صورتیکه دفع از بدن ناقص باشد و یا این گروه داروها زودتر از موقع قطع گردند، این احتمال وجود خواهد داشت که میکرو بها مجدداً فعالیت ورشد خود را شروع کرده سبب بازگشت بیماری شوند. (شکل ۱ و ۲)



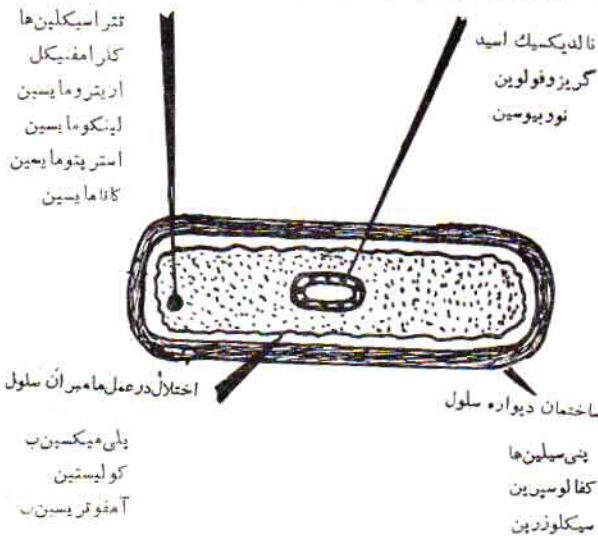
شکل ۲



شکل ۱

چگونگی عمل مواد داروئی . بطور کلی داروهای باکتریسید بدبکری از سه طریق زیر عمل می کنند : یا آنکه برپوشش خارجی یادیواره باکتری اثر کرده باایجاد اختلال در دفاع اسموتیک آن ، باعث جذب مقدار زیادتری آب شده موجب ترسکیدن باکتری میگردد. یا آنکه برغشاء باکتری اثر کرده باعث ازدست رفتن متابولیتهای حیاتی میگردد و یا آنکه در ساختن پروتئین های لازم برای ادامه زندگی باکتری ایجاد اختلال می کنند . داروهای باکتریو استاتیک بیشتر سبب میشوند که از نظر کمیت، پروتئین های لازم برای رشد باکتری ساخته نشود و بهمین جهت بجای کشتن باکتری فقط ازشد و تقسیم آن جلو گیری می کنند درحالیکه داروهای باکتریسید سبب میشوند که در ساختمان پروتئین از نظر مولکولی اختلال ایجاد شود . مکانیسم تأثیر و محل عمل آنتی بیوتیکها در شکل شماره ۳ نشان داده شده است . انواع پنی سیلین، کفالوسپورین و سیکلوزرین ساختمان پوشش خارجی سلول باکتری را چهار اختلال می کنند .

نقشه ریبو نوکلئیک اسید (D.N.A) ساختمان پروتئین در بیوزوم



شکل ۳

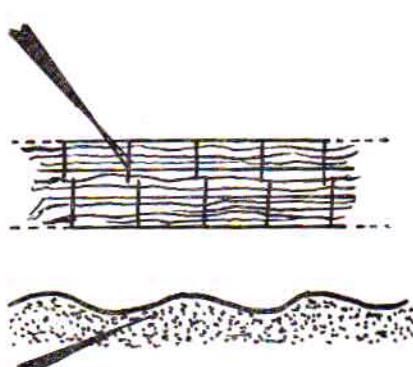
پلی میکرین ب ، کولیستین ، آمفوتوماپسین ب و نیستاتین موجب اختلال در عمل جذب و دفع غشاء سلول (مامبران) میشوند . باکتریو استاتیکها مانند ، تراسیکلین ها ، کلرامفنیکل ، اریتروماپسین و لینکوماپسین مراحل اولیه ساختمان پروتئین ها را توسط ریبووزوم Ribosome ، چهار اشکال میکنند . استرپتوماپسین ، کانا مایسین و نئوماپسین ، سبب میشوند که در بیوزوم (Grisofulvin) ، نالیدیکسیک اسید(Nalidixic acid) ، گریزو فولوین(Nalidixic acid)

از داروهای باکتریو استاتیک ، انواعی که در کلینیک زیاد مورد استعمال دارند ، عبارتند از :

Chloramphenicol	کلرامفنیکل
Erythromycin	اریتروماپسین
Tetracyclines	تراسیکلین ها
Novobiocin	نوو بیوسین
Sulphonamides	سولفانامیدها
واز داروهای باکتریسید معمول و مورد استفاده ، داروهای زیر را میتوان نام بردن :	
Ampicillin	آمپی سیلین
Cloxacillin	کلکزاسیلین
Cephaloridine	کفالوریدین
Carbenicillin	کاربنی سیلین
Colistin	کولیستین
Gentamycin	جنتمامایسین
Kanamycin	کانا مایسین
Methicillin	متی سیلین
Penicillin	پنی سیلین
Polymyxin	پلی میکسین
Streptomycin	استرپتومایسین

اختلاف بین این دو گروه باکتریو استاتیک و باکتریسید تاحدودی نسبی است ، چه اگریک داروی باکتریو استاتیک بمدت طولانی بکار برده شود و مقاومت داروئی بوجود نیاید ، سرانجام میکروبها بعلت عدم رشد توسط دفاع بدن ازین برده میشوند . بعلاوه ایجاد مصونیت (Active Immunity) نیز بدفع میکروب کمک خواهد کرد . برای مثال در مورد توکارمی که از مخاطرات معروف و شناخته شده ای است که متوجه کارکنان آزمایشگاهها میباشد و میتوان تاریخ ابتلا و شروع بیماری را بسرعت شناخت و با تراسیکلین که داروی باکتریو استاتیک است مبتلایان را تحت درمان قرارداد ، مشاهده شده که درصورتیکه درمان را یک عقنه از شروع بیماری بتأخیر بیاندازیم نتیجه معالجه خیلی بهتر و احتمال عود بیماری بسیار کمتر خواهد بود . این امر نتیجه بروز یک حالت هماهنگی (Synergy) بین دفاع بدن و دارو است که ناشی از بیدایش مصونیت میباشد . بعلاوه بعضی از داروهای باکتریو استاتیک مانند اریتروماپسین در غلط نظر کم باکتریو استاتیک میباشند ولی در غلط های بالا خاصیت باکتریسید پیدا میکنند . همچنین در خود دسته باکتریسیدها درجه فعالیت یا میکروب کشی دارو ، متناسب بازدیاد غلظت آنها درخون ، افزایش میباشد .

جلوگیری از استحکام گلیکوپپتید

پنی سیلین  
کفالو سیر دین

امفوتربیسین ب ایستاتین

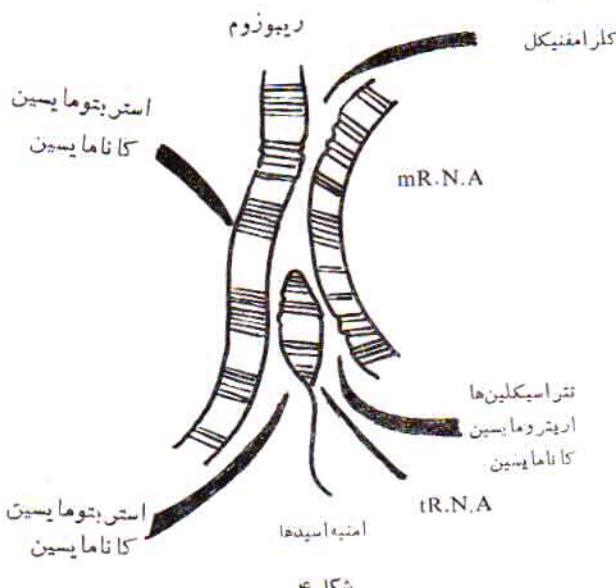
شکل ۵

و R.N.A. t و قسمتی از ریبوزوم و جلوگیری از ساخت پروتئین است. تأثیر آنتی بیوتیکها بر پوشش خارجی (دیواره) و غشاء سلول است نشان داده میشود. در شکل ۵ که نماینده قسمتی از دیواره و غشاء سلول است نشان داده میشود، پنی سیلین 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-آمینو پیتمیلیک اسید (Diaminopimelic acid). این سه خصوصیت در سلولهای میزبان وجود ندارد، پنی سیلین و کفالوریدین نسبت به آنها سمی نیست. بنظر میرسد که عامل اصلی تخریب دیواره سلول باکتری، اختلال موکوپپتیدازی است که خود باکتری تولید میکند. مثلاً Mucopeptidas و عمل آن نرم کردن دیواره باکتری از سطح داخل وقابل اتساع کردن آن برای رشد، یعنی افزایش سیتوپلاسم، میباشد. سطح خارجی دیواره بارشد باکتری ساخته و ترمیم میشود. پنی سیلین در غلطنهای نسبتاً کم نمیتواند بطور کامل از ساخته شدن پروتئین توسط باکتری جلوگیری کند ولذا باکتری به ساختن موکوپپتیداز ادامه میدهد و این امر مؤید این حقیقت است که در شرایط بجر بی اپدایش اثر کشنده پنی سیلین یک ساعت یا بیشتر، پس از بکاربردن، بطول می انجامد و در ظرف این مدت در صورت حذف دارو تأثیر آن قابل بازگشت است.

شباهت ساخته ایان مولکولی سیکلوزرین (Cycloserin) به D-آلانین (D-Alanine)، آمینواسیدی که برای ساخته ایان دیواره سلول بکار می رود، سبب جذب اشتباهی این دارو شده به عمل جلوگیری از ساختن آنزیم مربوط، در ساخته ایان دیواره سلول اختلال تولید میکند. غشاء سلول باکتری احتمالاً دارای نقش مهمی در نگاهداری متابولیتها

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

تأثیر آنتی بیوتیکها بر تواید پروتئین - ریبونوکلئیک اسید پیامبر (mRNA - Messenger Ribonucleic acid) حامل فرمان ریبونوکلئیک اسید هسته به ریبوزومها برای ساختن پروتئین است. ریبوزومها در سیتوپلاسم سلول قرار دارند و محل تولید پروتئین هستند. کلرامفینیکل سبب میشود که mRNA (Transfer-Ribonucleic acids) به مجموعه (کمپلکس) Ribosome و mRNA متصل ساخته شرایط لازم را برای تولید پروتئین های مختلف بوجود می آوردند. (شکل ۶)



شکل ۶

ترا اسیکلین ها، اریترومایسین و لینکومایسین، احتمالاً از طرق مختلفی عمل R.N.A. t را مختل کرده مانع عمل اتصال آمینواسید به مجموعه ریبوزوم و mRNA میگردند و از تولید پروتئین جلوگیری می کنند. در تجارت خارج از محیط بدن یعنی در آزمایشگاه، مشاهده شده است که استر پتومایسین و کانا ماما یسین و نئومایسین در قسمتی از ریبوزوم احراف تولید می کنند و سبب میشوند که تحریکات تولید شده توسط mRNA، بغلط دریافت شده پروتئین اشتباهی با غیر ضرور تولید شود. این امر به تنها می باشد که شده ایان میکرو و بیانی گردد، چه مشاهده شده که عده ای از میکروب و بهادر تماس با استر پتومایسین وجود ۸۰٪ پروتئین اشتباهی، بزرگی کم فعالیت ادامه میدهد. تجربیات Luzatto و همکارانش در سال ۱۹۶۸ چنین نشان داده است که بزرگترین عمل استر پتومایسین ایجاد اختلال در کمپلکس mRNA.

باکتریسید دارای حداکثر تأثیر بر میکروبی بهائی است که در حال رشد و فعالیت و دارای متاپلیسم زیاد میباشد، زیرا هر چه متابلیسم میکروب بیشتر باشد جذب دارو واختلالی که بوجود میآورد زیادتر خواهد بود ولی مصرف قبلی داروی باکتریو استاتیک یا توأم کردن داروی باکتریسید با باکتریو استاتیک، سبب کندشدن رشد و متاپلیسم سلول گردیده اثر مخرب داروی باکتریسید را کمتر میکند.

جالب توجه است که کلر امفینیکل نه تنها اثر باکتریسید پنی سیلین را کاهش میدهد بلکه تأثیر پادتن سرم انسان بر ضد ایشوریشا کولی را (Escherichia coli) نیز کمتر میکند. تصور میشود که کم شدن فعالیت باکتری به علت کلر امفینیکل سبب میشود که حساسیت آن نسبت به پادتن سرم کمتر گردد.

با وجود این محققان عدم سازش آنتی بیوتیکها دارای هیچگونه اهمیت کلینیکی نیست، چه در کلینیک داروهای در حداقل مقدار مؤثر بکار برده نمیشوند و تأثیر میکروب کشی داروهای باکتریسید در مقادیر بالا، با بکار بردن توأم باداروی باکتریو استاتیک، تقلیل نمیابد.

گزارش های مبنی بر کاهش تأثیر پنی سیلین بر منژیت پنومو کوکی (Pneumococal) در صورت توأم بودن با تراسیکلین، در آزمایش های بعدی تأیید نگردیده است.

### عدم موقفيت در معالجات داروئی

درین علل بسیاری که در مورد عدم موقفيت در درمان ویا برگشت عفونت پس از بهبود کلینیکی ذکر گردیده، باید بعلل زیر توجه مخصوص داشت:

۱- مقاومت باکتری نسبت بدارو ۲- پایداری باکتری ۳- ضعف قوای دفاعی بدن ۴- نفس جذب دارو ۵- کم شدن تأثیر دارو بواسطه پروتئین یافلوور میکروبی میزبان ۶- نفس نفوذ دارو به نسوج یاسلو لهای بدن.

۷- مقاومت نسبت به دارو.

مقاومت داروئی را میتوان به سه گروه متمایز تقسیم کرد:

الف - مقاومت طبیعی نسبت بدارو. در اینحال میکروبها طبیعتاً نسبت بداروی مورد نظر مقاوم هستند و یا لاقل در بیمار مورد درمان تحت تأثیر دارو واقع نمیشوند.

ب - مقاومت اکتسابی که در نتیجه برخورد میکروب با دارو بوجود میآید و ممکن است در حین درمان بیمار ایجاد شود.

پ - مقاومت انتقالی که در آن ماده ژنتیکی مولد مقاومت ممکن است از یک خانواده یا گونه مقاوم، به گونه حساس انتقال یابد.

الف - مقاومت طبیعی بدارو ممکن است از صفات ویامشخصات تمامی یک گونه میکروبی باشد ولی بعضی اوقات این مقاومت در خانواده ای مقاومت طبیعی بدارو ممکن است از صفات ویامشخصات تمامی یک گونه میکروبی باشد ولی بعضی اوقات این مقاومت در خانواده ای

آنژیمهای درون سلول و کنترل رابطه درون سلول با محیط خارج میباشد. طرز عمل یا تأثیر آمفوتیرسین ب ویستاتین به این نحو است که با چسبیدن به یک استرول (Sterol) در غشاء سلول، در عمل اسموتیکی آن اختلال تولید میکند. پلی میکسین ب و کولیستین نیز کم و بیش چنین اختلالی را در متابلیسم سلول بوجود میآورند.

### سازش و عدم سازش داروها با یکدیگر

#### الف - سازش (Synergism)

Jawtez & Gunnison نشان دادند که در صورتی که دو داروی باکتریسید را به غلطی که هر یک به تهائی فقط به آستانه تأثیر خود بر سند، تواناً بکار بریم، قدرت میکروب کش آنها بنحو بارزی تشدید میگردد. بنظر میرسد که این از دیگر تأثیر ناشی از ایجاد دواختال متابولیکی جداگانه در میکروب باشد. در کلینیک، در معالجه بسیاری از عفونتها، در صورت حساس بودن میکروب بداروی بکار برده شده، توأم کردن دو آنتی بیوتیک با یکدیگر برای ایجاد خاصیت سینرژی لزومی نداده ولی در مورد عفونتها که دفع آنان مشکل است استفاده از این اثر سینرژیسم ممکن است کاملاً مؤثر و بجا باشد. مثلاً در درمان آندوکاردیت باکتریال انترکوکی (Enterococcal) استفاده از اثر سینرژیسم پنی سیلین و استرپتومایسین یا پنی سیلین و کانامایسین کاملاً بجا است. همچنین در درمان برونشیت های مزمن ویا بر و نشکنگی ناشی از هموفیلوس انفلوانزا (Hemophilus Influenza) و در آندوکاردیت های باکتریال یا سپتی سمی های ناشی از میکروب های غیر عادی یا مقاوم، کمک آزمایشگاه در مورد چگونگی توأم کردن داروهای استفاده از خاصیت سینرژیسم آنها، راهنمای خوبی برای طبیب در انتخاب نحوه درمان میباشد. از طرف دیگر باید توجه داشت که درین داروهای باکتریو استاتیک این اثر سینرژی در حقیقت هیچگاه بوجود نمیآید و در مواردی که در کلینیک مقادیر زیادی از داروی باکتریو استاتیک توأم آداده میشود، اثری که بدت میآید فقط مساوی اثر داروی قویتر بوده و داروی دوم بی فایده است.

ب - عدم سازش (Antagonism) - عدم سازش درین آنتی بیوتیکها از نظر تئوری کاملاً مورد توجه است ولی در حقیقت دارای اهمیت کلینیکی نیست. در تجارت آزمایشگاهی نشان داده شده است که اثر میکروب کشی داروهای باکتریسید در حداقل مقدار مؤثر (دو زمارژینال)، در صورتی که توأم با حداقل مقدار مؤثر داروی باکتریو استاتیک یا پس از آن داده شود، کاهش میباشد. در بسیاری از موارد توجیه این خاصیت آنتاگونیسم ساده و باید دلیل است که داروی

حساسیت فوق العاده داردند.

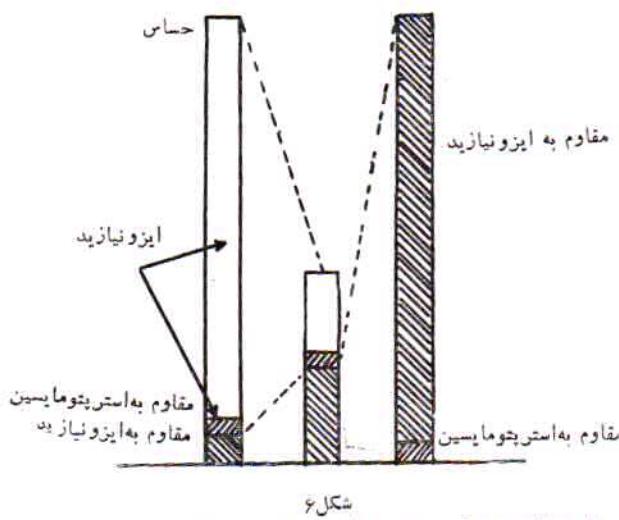
پیدایش آنزیمهای در میکروب که سبب خرابی با عدم فعالیت آنتی-بیوتیک های میکروب دند و از همه معروف ترین سیلیناز است، حر بهای طبیعی برای بقای نسل میکروب محسوب میگردد و در محیط بیمارستانها ای میگردند. که یاک آنتی بیوتیک بخصوص به مقادیر زیاد مصرف می شود، پیدایش تیزهای تغییر شکل یافته (موتانت) از میکروبها که دارای آنزیم خراب کننده آنتی بیوتیک مورد مصرف باشد، مانند استافیلوکوک مقاوم به پنی سیلین، حر بهای برای بقای نسل میکروها و عامل مهمی در دشواری معالجه محسوب میگردد. در این محیطها باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیک های موردمصرف بتدربیج جایگزین انواع حساس میگردند و متأسفانه این امکان وجود دارد که این روش انتخاب طبیعی با انتقال ژنهای مقاومت دهنده به نسلهای حساس بعدی، شدیدتر گردد. لذا در بیمارستانها بخصوص ذخیره کردن داروهای مشخصی برای معالجه مبتلايان به این گروههای مقاوم دارای نهایت اهمیت است. و هرگاه داروهایی چون کلولکز اسیلین Cloxacilline یا Methicillin در درمان عفونتهای استافیلوکوکی مقاوم و یامشکوک به مقاومت در بر این داروهای معمولی، بکار رود باید بیمار را کاملاً جدا نگاهداشت تا از بروز ژرمهای مقاوم به این داروهای ذخیره جلو گیری بعمل آید. اگر بتوان تولید پنی سیلیناز را با کم کردن متابلیسم سلول توسط یاک پنی سیلین مقاوم به پنی سیلیناز، مانند کلولکز اسیلین و متی سیلین تقلیل داد، بنزیل پنی سیلین که به علت تولید پنی سیلیناز اثر آن ناچیز است، در صورتیکه توأم با داروهای اخیر بکار برده شود، کاملاً مفید واقع میگردد. بنظر میرسد که پنی سیلیناز با متی سیلین یا کلولکز اسیلین پوشیده شده و بنزیل پنی سیلین بفعالیت خود ادامه میدهد. بطور تجربی این چنین ترکیب بنزیل پنی سیلین با کلولکز اسیلین یا متی سیلین حتی بر روی بسیلهای گرم منفی دارای اثر سینه ریک میباشد ولی مقدار بکار برده شده خیلی زیاد است و در کلینیک بکار نمیروند.

ب- مقاومت اکتسابی

مقاومت اکتسابی عبارتست از مقاومتی که میکروبهای حساس بداروی مورد نظر در حین درمان بیمار بدهست میاورند. در گذشته چگونگی پیدایش این مقاومت معلوم نبود و نمیدانستند که آیا ناشی از سازش کلی میکروها نسبت بداروی مورد مصرف میباشد یا با رشد گروهی از میکروبهای مقاوم طبیعی مربوط است ولی امزوزه پایه ژنتیکی آن مورد قبول همگان است و روش شده که بروز مقاومت اکتسابی ناشی از استعداد یا انتقال ژنتیکی میکروبها میباشد.

از یک گونه دیده میشود مانند استافیلوکوک مقاوم به پنی سیلین. مقاومت طبیعی ممکن است یا به عمل فقادان فرآیند (Processus) متابولیکی میکروب باشد که با آنتی بیوتیک مورد نظر بايدفلج گردد و یا بدليل خصوصیت ساختمانی آن، مانند نداشتن پوشش خارجی در Mycoplasmata است که سبب مقاومت در برابر پنی سیلین میگردد. وبالاخره عامل دیگر مقاومت آنزیمهای است که سبب عدم فعالیت دارد میگردد مانند تولید پنی سیلیناز (Penicillinase) در استافیلوکوک. میدانیم که تعدادی از آنتی بیوتیکها دارای مشخصات ساختمانی مشابه با مولکولهای مواد لازم برای متابلیسم باکتری میباشند و از اینرو به جای این مواد جذب باکتری شده حیات باکتری را مختل میکنند، لذا کوچکترین تغییر در مولکول باکتری میتواند فرآیند متابلیسمی آنرا تغییر داده آنرا نسبت به آنتی بیوتیک مورد نظر مقاوم یا مصون کند. مثلاً ترا اسیکلین هاواردیتر و مايسین هردو در اتصال کمپلکس آمینواسید و R.N.A. به کمپلکس Ribosom اختلال بوجود میآورند ولی ترا اسیکلین ها بر بسیاری از باکتریهای گرم منفی که اریترومايسین بر آنها مؤثر نیست، تأثیر فوق العاده ای دارند و این دلیل بر آنست که ایندو دارو از طرق مختلف بر متابلیسم باکتری تأثیر میکنند و در این مورد اریترومايسین قادر به اختلال در متابلیسم این باکتریهای گرم منفی نمیباشد. طرز تأثیر سولفونامیدها به این نحو است که در تولید آنتی بیوتیک که ترا اهید روپتر وئیک اسید (Tetrahydropteroic acid) را از پارا آمینو بنزوئیک اسید و ماده دیگری میسازد اختلال بوجود میآورند. در صورتی که مقدار زیادتری پارا آمینو بنزوئیک اسید، که برای ادامه حیات میکروبهای حساس به سولفونامید ضرور است، در دسترس آنها قرار دهیم میتوان از اثر سولفونامید بر آنها جلو گیری کرد. گروهی از میکروها بعلت آنکه یا خود پارا آمینو بنزوئیک اسید لازم را برای ادامه حیاتشان میسازند و یا آنتی بیوتیک متفاوت از انواع دیگر دارند و یا در برابر سولفونامید کمتر نفوذ پذیرند نسبت به این دارو مقاوم میباشد و همچنین تغییر یاک ژن که منجر به تغییر یاک آمینواسید در آنزیم میکروب گردد میتواند آنرا نسبت به سولفونامید مقاوم کند. نبودن پوشش خارجی در میکوپلاسمها Mycoplasmata علت مقاومت آنها نسبت به پنی سیلین میباشد و همچنین ال فرمها L. Forms یا پروتوپلاستها Protoplasts که ممکن است از گونه های مخصوص باکتری بوجود آیند بدون دیواره سلولی بوده نسبت به آنتی بیوتیک هایی که بر دیواره سلولی مؤثر ند مقاوم هستند، گرچه عموماً این چنین میکروها نسبت بداروهای باکتریواستاتیک

مقاومت اكتسابي نسبت به تمام داروهای ضد سل در صورتیکه به تهائی بکار روند خيلي سریع ایجاد میشود، احتمالاً باستثنای سیکلوزرین. ایجاد مقاومت سریع نسبت بدارو دارای اهمیت کلینیکی زیادی است و در صورتیکه این داروها به تهائی بکار برده شوند برای بیمار از نظر بروز مقاومت میکروبی، خالی از خطر نخواهد بود. بطور کلی میکرو بهائی که به این نحو مقاوم میشوند، بخصوص نسبت به ایتر و مایسین، باسانی مقاومت خود را از دست نداده مجدداً حساس نمیگردد. مکانیسم این ظاهر را میتوان در سل سینه که بایک دارو مورد مداوا قرار گرفته است، بخوبی مشاهده نمود. درین باسیلهای توبر کولوز حساس به ایزونیازید، بطور طبیعی در حدود ۱۰ میلیون باسیل مقاوم بطریق موتاسیون وجود دارد. در (شکل ۶) شرایط طبیعی این نسبت هم چنان فوق العاده کم باقی نمیماند.



شکل ۶

ظهور مقاومت میکرولی بایزونیازید در صورت بکار بردن یک دارو

(احتمالاً بدلیل آنکه این موتان های مقاوم نسبت به گروه حساس، از نظر بیولوژیکی در شرایط نامساعدتری قرار دارند). در صورتیکه ایزونیازید به تهائی بکار برده شود، تعداد باسیلهای حساس، بتدریج کمتر شده و باسیلهای مقاوم به ایزونیازید در شرایط بیولوژیکی مطلوبتری قرار میگیرند و در این حال در صورتیکه تعداد آنها زیاد و قوای دفاعی بیمار ضعیف باشد ممکن است موتان های مقاوم زیاد شده بالاخره جانشین باسیلهای حساس گردند. این باسیلهای مقاوم معمولاً در طول بقیه زندگی بیمار باقی مانده ممکن است افراد دیگر را نیز آلوده کنند.

ازطرف دیگر در صورتیکه هر دو دارو یعنی ایزونیازید و استرپتو-مایسین تواناً بکار بود، (شکل ۷) استرپتو-مایسین بر هر دو گروه حساس به ایزونیازید و موتان های مقاوم به ایزونیازید، تأثیر

مواد داروئی را که در درمان عفونتها بکار میروند میتوان از نظر پیدایش مقاومت اكتسابي میکرو بهائی نسبت به آنها بدوسته مجزا تقسیم کرد. یک دسته که مقاومت میکرو بهائی با هستگی و اشکال تولید میشود. درمورد دسته دوم در صورتیکه میکرو بهائی را در غلظتهاي مترايد این داروها كشت دهيم و كشت بعدی را از لولهای انتخاب كنیم که در آن میکرو بهائی در بالاترین غلظت دارو رشد کرده باشد، مشاهده میگردد که درجه مقاومت میکرو بهائی نسبت بدارو خيلي بکندی و اشکال بالا میرود. این مرافق تدریجي از دیاد مقاومت احتمالاً ناشی از پیدایش موتاسیون در تعدادی از ژنهای است که هریک از آنها مسئول پیدایش درجهای از مقاومت میباشند. درمورد باکتربیهای مقاوم به كلر امفنتیکل مشاهده شده که این ژنهای مقاومت دهنده در طول کروموزوم میکرو بهائی وجود دارند. بعلت دشواری پیدایش مقاومت نسبت به این داروها و شاید هم بعلت از دست دادن بیماری زائی (Pathogenicity) میکرو بهائی در این مورد، وازین رفتگان توسط دفاع بدن، این نوع مقاومت اكتسابي بمندرت مشاهده میشود، معاذالک در صورتی که این داروها در اجتماعی بطور وسیع موجود مورد استعمال باشند بعلت انتخاب طبیعی که قبل از گردید ممکن است گروههای مقاوم زیاد شوند.

درمورد دسته اول داروها که مقاومت اكتسابي نسبت به آنها به سهولت ایجاد میگردد، در صورتیکه کشت میکرو بهائی در غلظتهاي مترايد دارو انجام گردد، مقاومت اكتسابي خيلي بسرعت پیدا میشود و ممکن است حتی در لوله دوم کشت (Subculture)، مقاومت قابل توجهی مشاهده شود و این امر احتمالاً بدلیل آنست که موتاسیون در ژنهای قوی تری که مقاومت بیشتری را منتقل میکنند، بوقوع می پیوندد.

#### اهمیت کلینیکی مقاومت اكتسابي

شناسائی داروهایی که مقاومت به آنها باسانی تولید میشود برای کلینیسین ها دارای اهمیت بسیار است و بدلاً ائم که ذیلاً ذکر میگردد ایندسته داروها را باید همیشه توأم با داروی دیگر بکار برد. داروهایی را که معمولاً در درمان عفونتها، غیر از سل، بکار میروند میتوان از لحاظ خطر بروز مقاومت اكتسابي، بصورت زیر تقسیم بندی کرد:

#### کم خطر

بنی سیلين، تراسیکلین، کلرامفنتیکل، کولیستین، پلی میکسین ب جنتامايسین، سیکلوزرین.

#### پر خطر

استرپتو-مایسین، ادیتر و مایسین، نوو بیوسین، لینکو-مایسین.

دریک کروموزوم مجتمع گردیده است ولی در بیشتر گونهای استافیلوکوکی و انتروباکتریا سا (Enterobacteriaceae)، تقریباً ۲۰٪ دیاکسی دی‌ریبونوکلئیک اسید (D.N.A.)، توأم بالجسم سیتوپلاسمیک Cytoplasmic body که پلامسیدز Plasmids یا اپی‌زوم Episome نامیده می‌شوند، در سیتوپلاسم قرار دارند. ژنهای مربوط به مقاومت باکتری بدارو ممکن است همراه (D.N.A.) در کروموزوم و یا سیتوپلاسم باشند و تحت شرایط خاصی به گروههای حساس انتقال یابند. نکته شایان اهمیت در مورد این پدیده آنست که ممکن است انتقال مقاومت نسبت به چند دارو در یکزمان انجام گردد. میکروبهایی که بیشتر مستعد پذیرش این مقاومت انتقالی می‌باشند عبارتند از میکروبهای مولد دیسانتری، تیفوئید، عفونهای ادراری، وبا و طاعون. همچنین در گونهای Klebsiella و استافیلوکوک ننان داده شده که مقاومت انتقالی در هر دو آنها در محیط بیمارستانها اهمیت بسیار دارد.

ژنهایی که از جسام سیتوپلاسمیک منتقل می‌شوند ممکن است بعلت ایجاد اختلال در عمل غشاء سلول و تقلیل خاصیت نفوذ پذیری غشاء نسبت بدارو و یا تولید آنزیمهایی درین غشاء و دیواره سلول که باعث خرابی آنتی بیوتیک می‌گردد، سبب مقاومت گردد.

#### مکانیسم یا چگونگی انتقال مقاومت

ماده ژنتیکی مولد مقاومت ممکن است به یکی از سه طریق زیرا زیک خانواده مقاوم به یک خانواده حساس انتقال یابد:

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

۱- طریقه تغییر شکل عبارتست از انتقال قسمتی از D.N.A. کروموزوم میکروب و ترکیب آن با میکروب میزبان. این روش تحت شرایط مخصوص آزمایشگاه انجام گردیده و در کلینیک دارای اهمیتی نیست.

۲- طریقه جفت شدن عبارتست از انتقال ماده ژنتیکی از یک میکروب به میکروب دیگر، بواسیله پل یارا هنمای سیتوپلاسمیک در اثر تماس فیزیکی باکتریها با یکدیگر.

۳- طریقه Transduction که عبارتست از انتقال ماده ژنتیک از میکروبهای مقاوم به حساس بتوسط باکتریوفاژ.

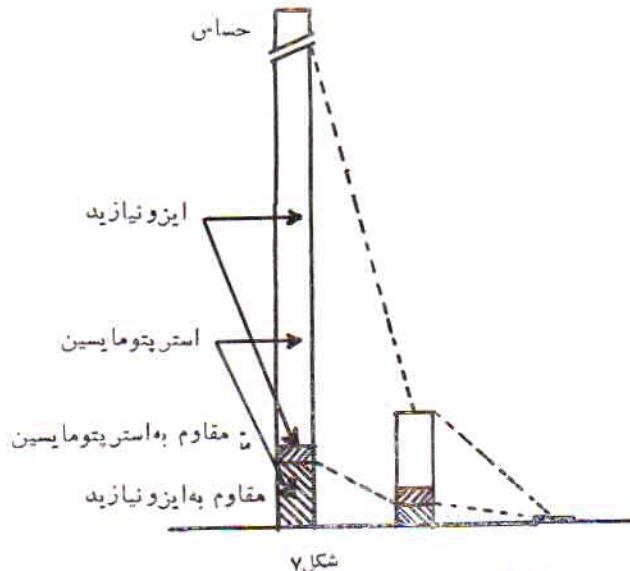
در روش جفت شدن، باکتریهای نوع مذکور Male type از خود یک‌زاده یا پلی بوجود می‌آورند که سبب ارتباط با میکروب دریافت کننده یا میکروب ماده می‌گردد. در حال حاضر درست روشن نیست که ماده ژنتیکی از طریق این پل ارتباطی به سلول دیگر منتقل می‌گردد و یا این پل مانند چنگاه یا قلابی عمل می‌کند و ارتباط سیتوپلاسمیک سلولها را در جای دیگری از سلول بوجود می‌آورد. تاکنون دو نوع مهم جفت شدن شرح داده شده است: نوع فرکانس شدید (High frequency) یا (H.fr.) و نوع مقاومت (Resistance) (R). در نوع (H.fr.) (شکل ۸)، سلولهای نر قسمتی از

می‌کند و گروه کوچکی که نسبت به استرپتومایسین مقاومند تحت تأثیر ایزو نیازید ازین میروند و باین ترتیب از پیدایش میکروبهای مقاوم نسبت به هریک از داروی ضد سل جلوگیری می‌گردد. پیدایش میکروبهای مقاوم در صورت بکار بردن یکی از این داروها به‌نهایی ممکن است از ۲ هفته تا ۲ ماه بطول انجامد ولی درصورتیکه استرپتومایسین به‌نهایی برای بیمار مبتلی به پنومونی حاصل از Klebsiella pneumoniae تجویز گردد، این مقاومت ممکن است حتی در ظرف یک یا دو روز بوجود آید. لذا هر گاه یکی از این داروهای پر خطر (High risk) برای درمان عفونتی لازم شود باید همیشه توام با داروی دیگری که میکروبهای مولد بیماری به آن حساس باشند و مقاومت متقابل Cross resistance با آن نداشته باشد، تجویز گردد.

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

این مقاومت عبارتست از انتقال ماده ژنتیکی از یک خانواده یا گونه مقاوم نسبت بداروی مشخص، به گونه دیگری که قبل از آن دارو حساس بوده است. کشف این مطلب که این چنین انتقال مقاومت نسبت بدارو، از گونهای غیر بیماری‌زا به گونهای بیماری‌زا، میتواند در روده حیوانات و یا انسان انجام یابد، بروشند چگونگی این انتقال کمک شایان کرد. این امکان نه تنها در محیط بیمارستانها نیز وجود دارد. این پدیده بطور جدی مورد بررسی و ترجیس قرار گرفته و بخصوص از نظر بیولوژی مولکولی مورد توجه واقع شده است. از نظر اهمیت در اینجا بطور مختصر به بررسی آن می‌پردازیم.

ماده ژنتیکی (Genetic material) در باکتری، اکثر



شکل ۷  
جلوگیری از بروز مقاومت میکروبی با بکار بردن توام دو دارو

فائز (Phage) ممکن است یک کوکوس را که مثلاً دارای پلاسمید سیتوپلاسمیک برای تولید پنی سیلیناز میباشد، آلووده سازد. این فائز ممکن است که در موقع تقسیم در داخل کوکوس، ماده ژنتیکی پلاسمید را در خود گیرد گیرد سپس فائز تقسیم شده از کوکوس هر بوط خارج گردیده کوکوس دیگری را که قبل از حساس به پنی سیلین بوده است آلووده نماید. D.N.A. پلاسمید، کوکوس آلووده را قادر به تولید پنی سیلیناز خواهد کرد.

#### ایجاد مقاومت متقابل نسبت به داروها. Cross resistance

در اینحال دسته‌ای از میکروبها علاوه بر مقاومت نسبت بداروی مشخصی به داروهای دیگری نیز متقابلاً مقاومت نشان میدهند، و بدلاً ائل زیر کلینیسین بایدا زاین احتمال آگاهی کامل داشته باشد.

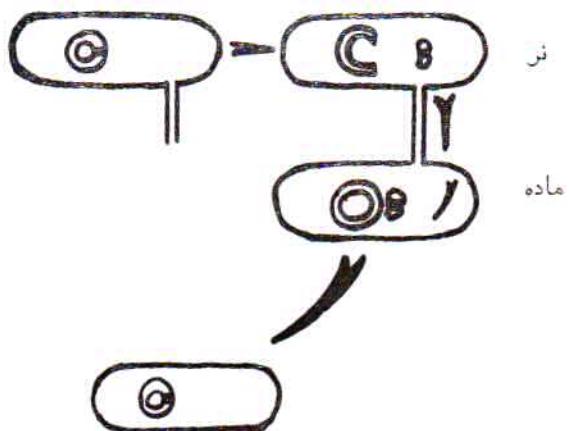
اول - در صورتیکه داروی مورد تجویز قادر بدفع عفونت و معالجه بیمار نباشد باید متوجه بود که تعویض آن بداروی انجام گردد که عامل عفونت نسبت به آن مقاومت متقابل داشته باشد، و این امر بخصوص وقتی بیشتر حائز اهمیت است که داروی تجویز شده اول از دسته داروهای پر خطر (High risk) باشد که مقاومت به آنها در میکروب زود پیدا میشود.

دوم - چنانچه مقاومت متقابل نسبت به چند دارو، که بعنوان داروی ذخیره برای درمان عفونتهای خطرناک محسوب میشوند، بوجود آید باید از بکار بردن کلیه اعضاء این گروه داروها خودداری کرد.

سوم - در توأم ساختن داروها با یکدیگر، به منظور جلو گیری از بروز مقاومت اکتسایپی، باید از بکار بردن دو دارو که احتمال مقاومت متقابل در برآبر آنها وجود دارد خودداری گردد، چه هر یک آنها ممکن است نسبت به میکروبها موتانت مقاوم بگیری، بی اثر باقی بماند.

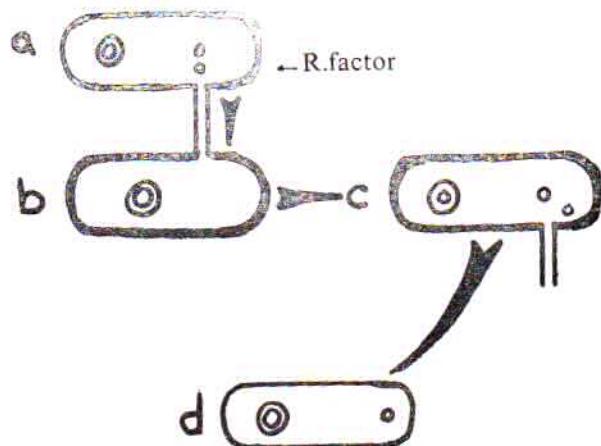
در مورد اول میتوان استعمال تتراسیکلین‌ها را بعنوان مثال ذکر کرد، چه تعویض یک تتراسیکلین با تتراسیکلین دیگر در معالجه

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

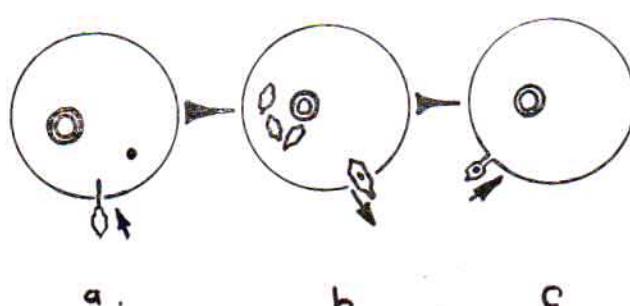


شکل ۸- انتقال مقاومت دارویی بوسیله جفت شدن نوع Hfr

در نوع جفت شدن R (شکل ۹)، یک اپیزوم سیتوپلاسمیک Cytoplasmic episome که مسئول ایجاد مقاومت به چند دارو میباشد، در سیتوپلاسم خود بدو قسمت تقسیم میشود و همچنین تولید پل ارتیباطی میکند و به این ترتیب انتقال یک فاکتور R بسلول ماده حساس انجام میگردد. این عمل اسلول دریافت کننده را مقاوم میکند و علاوه سبب پیدایش پل ارتیباطی در آن گردیده سلول جدید را بر آن میدارد که بنویه خود مانند سلول مذکور، سلول‌های ماده دیگری را مقاوم سازد، تازمانی که پیدایش یک عامل جلو گیری کننده مانع ادامه این انتقال گردد. (شکل ۹) روش Transduction عبارتست از انتقال ژن مقاومت دهنده از یک نوع مقاوم به یک نوع حساس توسط باکتریوفائز. (شکل ۱۰) این طریقه بخصوص دراستافیلوکوک نشان داده شده است.



شکل ۹- انتقال مقاومت نسبت به داروی بطری جفت شدن نوع R



شکل ۱۰- انتقال مقاومت نسبت به پنی سیلین در استافیلوکوک

سیاست آنتی بیوتیکی خاص در مورد معالجه حیوانات اهلی که با انسان تماس دارند، قابل توجه میباشد.

## ۲- پایداری یادو ام باکتری ها

پایداری باکتری عبارتست از زنده ماندن عده ای از باکتری های حساس بدارو در مجاورت غلظتی از دارو که اکثر باکتری های آن دسته را از بین می برد. این پدیده برای اولین بار توسط Hobby و همکارانش در سال ۱۹۴۲ در مورد استرپتوکوک و استافیلوکوک شرح داده شد سپس بطور کامل توسط مک در مت Medermott واخیراً توسط Yow و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. باکتری های پایدار معمولاً تعداد کوچکی از گروهی را که تحت اثر دارو قرار گرفته اند تشکیل میدهند و اهمیت کلینیکی آنها اینست که این عده ممکن است مسئول بروز عود بیماری باشد. پیدایش باکتری های پایدار بخصوص در عفونتهای مزمن توأم با چرک یا در موارد نقص جریان چرک و یا تخلیه ناکامل چرک و یا وجود جسم خارجی بیشتر دیده میشود. درمان سریع و بموضع عفونت بامقدار کافی داروهای باکتریسید از امکان پیدایش آنها بسیار ممکن است. بنظر میرسد که دلیل پیدایش این باکتری های پایدار احتمالاً آنست که عده ای از باکتری ها دارای فعالیت و متابلیسم کمتری از سایرین میباشند و جذب دارو توسط آنها کمتر انجام میگردد. در بعضی موارد، پایداری ممکن است بعلت پیدایش باکتری های شکل ال (L. Form) باشد که دیواره سلولی خود را از دست داده ولذا نسبت به داروهایی که مکانیسم عمل آنها بر دیواره سلول باکتری است، مقاوم میمانند. در اکثر موارد باکتری های پایدار بالاخره در اثر دفاع بدن میزبان از بین میروند. مدت ادامه درمان نیز بخصوص هنگامی که دفاع بدن ناقص است ممکن است مؤثر باشد. مثلاً ارزنه در این مورد، سل دیوی است. در لوله آزمایش، با سیله ای سل را میتوان بکمک دارو در ظرف چند روز از بین برد، در صورتی که در کلینیک برای معالجه واژین بردن عفونتهای شدید سل دیه زمانی طولانی در حدود ۱۸ ماه لازم است. در صورتی که داروی مؤثر بکار برده شود با سیله ای پایدار همچنان بدارو حساس باقی میمانند و بالاخره یا بعلت شروع فعالیت و متابلیسم زیاد میگردد و جذب دارو به میکروب و یا توسط دفاع بدن از بین میروند. آندو کاردیت باکتریال و برونشیت های مزمن و عفونتهای دستگاه ادراری و تناسلی موارد شناخته شده دیگر پیدایش باکتری های پایدار میباشد.

## ۳- نقص دفاع بدن

بیمارانی که دارای دفاع ضعیف یا ناقص میباشند بیشتر مورد تهاجم میکروب های بیماری زا قرار گرفته دیرتر بدرمان جواب میدهند

بیمار، به منظور بدست آوردن تأثیر بیشتر، بی تیجه است زیرا درین آنها مقاومت متقابل کامل وجود دارد، ولی در مواردی اثرات سوء یک ترا اسیکلین در بیمار کمتر از ترا اسیکلین دیگر است و دلیلی برای تمویض ترا اسیکلین محسوب میگردد. همچنین درین گروهی از داروها از جمله اریترومایسین، او لثاندومایسین (Oleandomycin)، کاربومایسین (Carbomycin) و لینکومایسین (Lincomycin)، مقاومت متقابل در تجارب آزمایشگاهی نسبتاً شایع میباشد، ولی در کلینیک کمتر دیده میشود، لذا تمویض این داروها باید دیگر دارای نتیجه ای مشکوک خواهد بود مگر مواردی که بطور یقین حساسیت میگردد به آنها معلوم شده باشد.

در گروه داروهای ذخیره اهمیت کلینیکی عده، خطر بروز مقاومت متقابل نسبت به متی سیلین (Methicilline)، کلو گر اسیلین و کفالوریدین میباشد و در حقیقت بین متی سیلین و کلو گر اسیلین مقاومت متقابل کامل وجود دارد. ولی میکروب های 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 نیز دیده میشود. هنوز درخصوص این نکات اطلاعات کامل کلینیکی وجود ندارد ولی کاملاً عاقلانه است که مصرف این سه دارو در موارد لزوم بشرط جدا نگاهداشتن بیمار (Isolation)، انجام گردد.

## ۴- اهمیت مقاومت میکروب ها نسبت به دارو

از آنچه ذکر گردید مشاهده میشود که مسئله مقاومت میکروب نسبت به داروهای مسئله ای بفرنج و پیچیده است و مقاومت اکتسابی برای کلینیسین دارای نهایت اهمیت میباشد و برای اجتناب از بروز آن در درمان عفونتها، حداقل توأم کردن دو دارو که میگردد به آنها حساس بوده و مقاومت متقابل نداشته باشد، ضرور است. برای مقابله با مسئله مقاومت طبیعی در محیط بیمارستانها در هر واحد درمانی بایدیک سیاست آنتی بیوتیکی دعاایت گردد و تعدادی از آنتی بیوتیکها را برای معالجه عفونتهای خطرناک، مانند، استافیلوکوک که بداروهای مورد مصرف روزانه مقاومند، ذخیره کرد و بیمارانی را که به این داروهای ذخیره احتیاج پیدا میکنند باشد از سایر بیماران جدا نمود و معالجه کرد. کشف مقاومت انتقالی یا عفونی این حقیقت را روشن کرده که در صورتی که آنتی بیوتیکها بطور وسیع بکار برده شوند گروههای میکروبی غیر بیماری زا اکسب مقاومت میکنند و این مقاومت را به میکروب های بیماری زا انتقال میدهند. همچنین ممکن است که باکتری های مقاوم بی آزار از حیوانات به انسان انتقال یابند و لذا لزوم اتخاذ

وضایعه بسته به غلظت آنتی بیوتیک آزاد یعنی ترکیب نشده با پروتئین در خون میباشد و علاوه بر نفوذ داخل نسوج، قسمتی از آنتی بیوتیک آزاد توسط متاپلیسم مخصوص در کبد و نقاط دیگر از بین می‌رود و قسمتی نیز توسط کلیدهای دفع میگردد. هرچه نسوج دورتر از عروق باشند غلظت دارو در آنها پائین‌تر خواهد بود مگر آنکه غلظت دارو را در سرم برای مدتی بالا نگاهداریم تا فرست بوجود آمدن تعادل بین غلظت دارو در سرم و نسج Avascular موجود‌آید. این امر بخصوص درضایعات بدون عروق همچنین تخلیه و جریان چرک‌کمک بدر جریان خون در بافت و نفوذ دارو میکند.

موانع غشایی Membrane – در افراد سالم قسمت کمی از پنی‌سیلین موجود در خون بداخل مایع مغز و نخاع نفوذ میکند ولی در التهابات پرده مغزمانند منژیت مقدار نفوذ دارو بیشتر میگردد. بهعلت کمی مقدار پروتئین موجود در مایع نخاع بستگی یا اتصال پنی‌سیلین به پروتئین خیلی کم است و قسمت اعظم پنی‌سیلین وارد شده به حالت آزاد و فعال باقی میماند. داروهای دیگر مانند ایزوپنیازید باسانی از سد شاممهای مغز عبور میکند.

سد یا مانع سلوالی Cell barrier در بعضی غفونهای تعداد زیادی باکتری در سیتوپلاسم سلوالهای میزبان وارد میگردد ولذا تأثیر آنتی بیوتیک بسته به میزان نفوذ آن بداخل سلول میباشد. باکتری‌ها در سلول در داخل یا خفره فاگوسیتیک Phagocytic vacuole قرار میگیرند و آنتی بیوتیک‌ها در صورتیکه از دیواره و مامبران سلول بگذرند در خفره‌ای بنام پینوسیتیک و اکوئول Pinocytic vacual در سیتوپلاسم قرار میگیرند. پس از این مرحله باید آنتی بیوتیک از سیتوپلاسم عبور کند و وارد دیواره خفره‌ای شود که محتوی باکتری است. (شکل ۱۲) در مورد تقریباً ۵۰٪ که دارای خاصیت فلورسنت و قابل ردمگیری است نشان داده شده که دارو در اغلب مواد قادر به تماس با میکروب در خفره پینوسیتیک نمیگردد. غفونهایی که در آنها این سدیا مانع دارای اهمیت میباشند عبارتند از بروسلوزیس Brucellosis و غفونهای سالمونلایی Salmonella و جذام وسل.

##### ۵- اتصال آنتی بیوتیک به پروتئین

نسبت اتصال آنتی بیوتیک‌ها به پروتئین در آنتی بیوتیک‌های مختلف متفاوت میباشد. این نسبت همچنین در گونهای مختلف حیوانات فرق میکند. اکثر آنتی بیوتیک‌ها در اتصال به پروتئین، به آلبومین اتصال می‌بند و لی ارتیرومایسین به الافاک گلوبولین اتصال میابد.

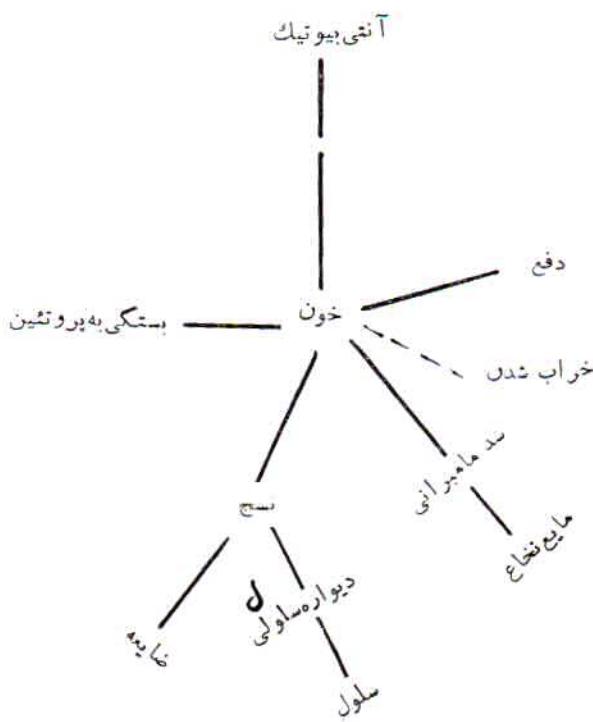
وایجاد غفونت‌ثانوی با میکروب‌های مقاوم بداروئی که برای درمان غفونت اولیه بکار برده شده در آن خیلی بیشتر از بیمارانی است که دارای دفاع بدنی مناسب هستند. عواملی که باعث نقص دفاع میزبان میگردند ممکن است مادرزادی باشند، مانند فقدان مادرزادی ایمونو گلوبولین‌ها Immunoglobulins یا فاکتورهای سلولی و بیماری فیبرو سیستیک پانکراس Fibrocytic یا موکوپیسیدوزیس Mucoviscidosis و یا اکتسابی باشند مانند، کهولولت و بیماری‌های مزمن مانند دیابت، رتیکولوزیس Reticulosis و الکلیسم و بکار بردن داروهای چون کورتیکو استروئیدها و ایمنی زدایها Immunosuppressants و مواد سیتو توکسیک Cytotoxic و عوامل بسیار دیگری که شرح کلی آنها در اینجا میسر نیست.

##### ۴- جذب - اتصال به پروتئین - دفع و از بین رفتن آنتی بیوتیکها

Absorption - protein binding - Excretion & Destruction of antibiotics

تأثیر آنتی بیوتیک بستگی به غلظت آن در مجاورت باکتری در ضایعه دارد. و این امر بنوبه خود بستگی به عوامل مختلفی دارد که در (شکل ۱۱) بخوبی نشان داده شده است.

چنانچه در شکل زیر دیده میشود غلظت آنتی بیوتیک در نسوج



شکل ۱۱

در خون، خاصیت نفوذپذیری دارو و مدت زمان تجویز دارو، بستگی دارد. حداکثر سطح دارو درضایعه آفریبیا هیچگاه بیشتر از حداکثر سطح داروی آزاد در خون نمیگردد. بطور کلی سطح دارو درضایعه دیبرتر از خون به حداکثر خود رسیده و عقدار آن بسته به مدت زمانی است که دارو در خون در ماکریسم قدر خود قرار داشته باشد. با شروع تقلیل سطح دارو در خون، دارو از طرف نسوج وضایعه بطرف خون نفوذ کرده و تدریجاً بازگشت مینماید.

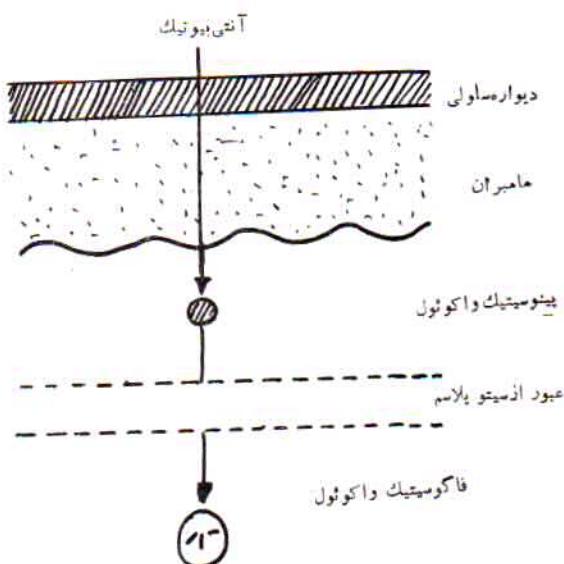
اتصال یا بستگی دارو به پروتئین در نسوج تقریباً بی اهمیت است زیرا از طرفی مقدار پروتئین آزاد در نسوج اندک است و از طرف دیگر قابلیت این اتصال در نسوج کمتر میباشد.

آنتی بیوتیک چون پنی سیلین در غلطات کم در مایع نخاع ممکن است مؤثر واقع شود زیرا تقریباً همه دارو بصورت آزاد باقی میماند.

تخمین مقدار دارو در خون با طریقه کاپ و پلیت Cup-Plate ممکن است گمراه کننده باشد زیرا همچنان که داروی آزاد در آگار Agar انتشار میابد داروی متصل به پروتئین از پروتئین جدا گردیده سبب اشتباه در تعیین مقدار داروی مؤثر میگردد. طریقه لوله Tube نیز گرچه ممکن است دارای اشتباه کوچک باشد ولی بیشتر قابل اعتماد است.

گرچه آنچه ذکر گردید ممکن است برای طبیب تا حدودی ناراحت کننده ب Fletcher بر سر و روی Rolinson ۱۹۶۷ نشان داد که مثلا درمورد داروهایی که بر استافیلوکوک مؤثرند و با مقدار معمولی تجویز میگردد حداکثر مقدار آزاد دارو در سرم به چندین برابر حداقل «قداری که در آزمایشگاه برای جلوگیری از رشد میکروب تعیین شده است»، میرسد. و در مورد داروئی چون نوو بیوسین Novobiocin که آن در سرم بصورت متصل به پروتئین میباشد میتوان با تجویز طولانی دارو حداکثر مقدار آزاد دارو را در سرم برای مدت زیادی بالا نگاهداشت و با این نحو نفوذ مؤثر آنترا بدأ خال ضایعه امکان پذیر ساخت.

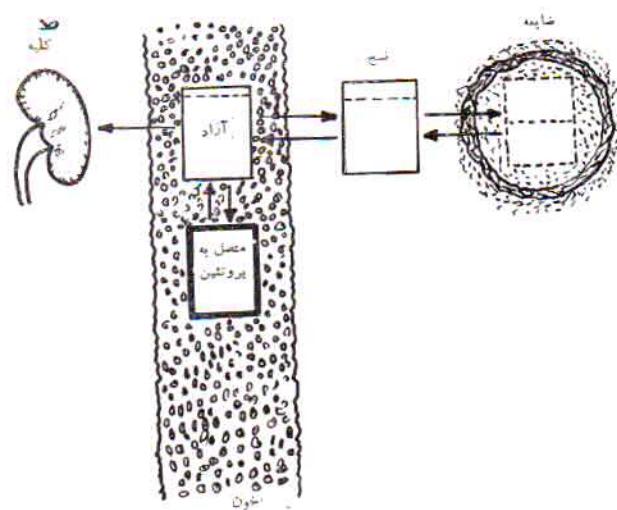
۶- عدم فعایت آنتی بیوتیک بواسطه فلوره میکروبی هیزبان. از نظر تئوری یک آنتی بیوتیک مانند پنی سیلین ممکن است در بعض نقاط بوسیله پنی سیلین از ایجاد شده توسط باکتریهای غیر از باکتریهای مولد بیماری، در بدن بیمار خنثی گردد. مثلاً در پیش گیری تب رماتیسم با پنی سیلین مشاهده شده است که پنی سیلین از تولید شده توسط استافیلوکوکهای موجود در گلو ممکن است مانع تأسییر پنی سیلین بر استرپتوکوک همولیتیک گردد ولی این پدیده در کلینیک زیاد اتفاق نیافتد و دارای اهمیت نیست.



شکل ۱۲

آن قسمتی از آنتی بیوتیک دارای اثر ضد میکروبی خواهد بود که بحال آزاد باقی بماند و به پروتئین متصل نگردد. برش این آنتی بیوتیک متصل به پروتئین همچنان که آنتی بیوتیک آزاد داخل نسوج نفوذ یافته و از طریق کلیدهای دفع میگردد، باسانی از پروتئین جدا و آزاد میشوند (شکل ۱۳) و با این نحو آنتی بیوتیک متصل به پروتئین عمل ذخیره ای، مشابه همو گلوبین برای اکسیژن، انجام میدهد.

معذالت مقدار کمی از داروی متصل به پروتئین از خون به نسوج نفوذ میکند، اگرچه این مقدار در التهابات تا حدودی اضافه میشود. غلطات مؤثر دارو در خون، نسوج وضایعه به مقدار داروی آزاد



شکل ۱۳

نتیجه

رضایت خاطر فراهم شود که در بکار بردن دارو به آنچه در بدن بیمار و عامل بیماری میگذرد آگاهی و وقوف کامل داشته باشد و با توجه به مسائل و مشکلاتی که در درمان و مبارزه باعفو نتهای وجود دارد در عمل از آن دوری جوید و از درمان ناقص و ناکافی که ممکن است منجر به ناتوانی و یا مرگ بیمار گردد، پرهیزد.

آنچه ذکر گردید فقط خلاصه ایست از قسمتی از مطالب مفصل و مندرجات بسیاری که در سالهای اخیر درخصوص اصول بکار بردن آنتی بیوتیکها نوشته شده است و سعی بر آن گردیده که با خلاصه کردن مطالب بتوان بهتر آنرا بذهن سپرد و برای طبیب آن

## 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 Experimetral 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.