

## اصولی از بکار بردن آنتی بیوتیکها در عفونتهای باکتریال

مجله علمی نظام پزشکی

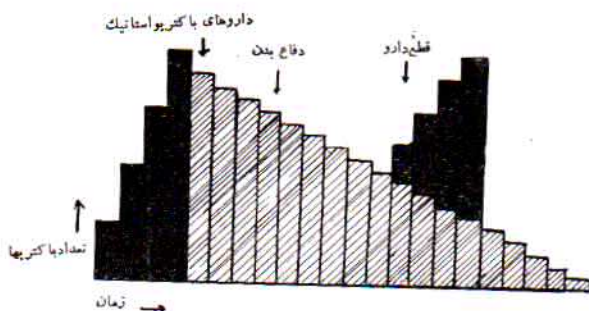
سال ۲، شماره ۲۱، صفحه ۸۰، ۱۳۵۰

دکتر ایرج صمیمی \*

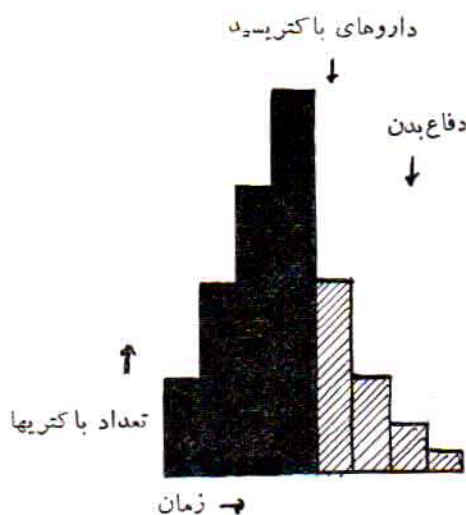
پیدا میکنند و بسیاری از آنتی بیوتیکهای مفید و موثر دارای اثرات و عوارض بد نیز میباشند. برای بدست آوردن بهترین نتایج از بکار بردن آنتی بیوتیکها باید اصول چندی را که بطور خلاصه ذکر میگردد در نظر داشت.

داروهایی که به منظور مبارزه با عوامل میکروبی بکار میروند به دو دسته بزرگ داروهای کشنده میکروب (باکتریسید) و متوقف کننده (باکتریواستاتیک) تقسیم میکنیم. داروهای باکتریسید بطور فعال میکروبها را کشته بکمک مکانیسم دفاعی بدن آنها را دفع میکنند، درحالیکه داروهای باکتریواستاتیک فقط قادرند که رشد و ازدیاد میکروبها را جلوگیری کنند و دفع نهائی آنها بستگی کاملی بچگونگی دفاع بدن میزبان دارد. لذا در صورتیکه دفاع بدن ناقص باشد و یا این گروه داروها زودتر از موقع قطع گردند، این احتمال وجود خواهد داشت که میکروبها مجدداً فعالیت و رشد خود را شروع کرده سبب بازگشت بیماری شوند. (شکل ۱ و ۲)

با کشف پرونتوزیل (Prontosil) توسط Domagk در سال ۱۹۳۵، طب درمانی وارد مرحله جدیدی گردید. پس از آن انواع سولفامیدها، سپس آنتی بیوتیکها پابعرضه طب درمانی نهادند. تحقیقات دامنه دار در این زمینه منجر به پیدایش آنتی بیوتیکهای بسیار دیگری گردید که عدهای از آنها در طب مورد استفاده قرار گرفتند و اینک اکثر عفونتها، بجز آنهایی که عامل ویروسی دارند، دارای درمان مؤثر آنتی بیوتیکی میباشد ولی باید توجه داشت که این امکانات خود برانگیزنده مسائل و مشکلات متعدد مربوط به خود بوده اند و لذا در انتخاب آنتی بیوتیکی که دارای بهترین اثر مورد نظر باشد باید دقت و قضاوت صحیح بکار برد و توجه داشت که عدهای از میکروبها نسبت به آنتی بیوتیکها مقاومت



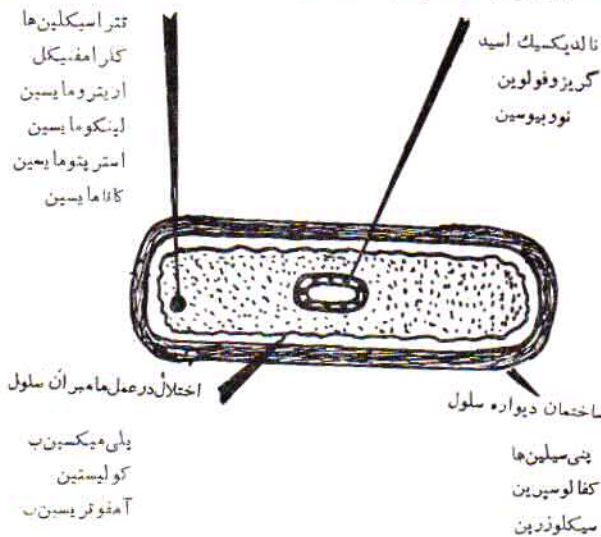
شکل ۲



شکل ۱

چگونگی عمل مواد دارویی . بطور کلی داروهای باکتریسید بهیکی از سه طریق زیر عمل می کنند : یا آنکه بر پوشش خارجی یادیهواره باکتری اثر کرده با ایجاد اختلال در دفاع اسموتیک آن ، باعث جذب مقدار زیادتری آب شده موجب ترکیدن باکتری میگردند . یا آنکه بر غشاء باکتری اثر کرده باعث از دست رفتن متابولیتهای حیاتی میگردند و یا آنکه در ساختن پروتئینهای لازم برای ادامه زندگی باکتری ایجاد اختلال می کنند . داروهای باکتریواستاتیک بیشتر سبب میشوند که از نظر کمیت ، پروتئینهای لازم برای رشد باکتری ساخته نشود و بهمین جهت بجای کشتن باکتری فقط از رشد و تقسیم آن جلوگیری می کنند در حالیکه 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 ، کفالوریدین و سیکلوزرین ساختمان پوشش خارجی سلول باکتری را دچار اختلال می کنند .

تقسیم ریبونوکلیک اسید ( D. N. A ) ساختمان پروتئین در ریوزوم



شکل ۳

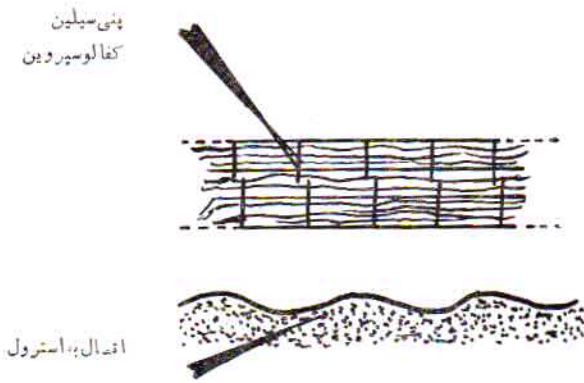
پلی میکزین ب ، کولیستین ، آمفوتریسین ب و نیستاتین موجب اختلال در عمل جذب و دفع غشاء سلول (مامبران) میشوند . باکتریواستاتیکها مانند ، تتراسیکلینها ، کلرامفنیکل ، اریترومايسين و لینکومايسين مراحل اولیه ساختمان پروتئینها را توسط ریبوزوم Ribosome ، دچار اشکال میکنند . استرپتومايسين ، کانامایسین و نئومايسين ، سبب میشوند که ریبوزوم اشتباهاً پروتئین و یا آنزیمی مسموم کننده تولید کند . نالیدیکسیک اسید (Nalidixic acid) ، گریزوفولین (Grisofulvin)

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

Chloramphenicol	کلرامفنیکل
Erythromycin	اریترومايسين
Tetracyclines	تتراسیکلینها
Novobiocin	نووبیوسین
Sulphonamides	سولفانامیدها
واز داروهای باکتریسید معمول و مورد استفاده ، داروهای زیر را میتوان نام برد :	
Ampicillin	آمپی سیلین
Cloxacillin	کلکزاسیلین
Cephaloridine	کفالوریدین
Carbenicillin	کاربنی سیلین
Colistin	کولیستین
Gentamycin	جنتامایسین
Kanamycin	کانامایسین
Methicillin	متی سیلین
Penicillin	پنی سیلین
Polymyxin	پلی میکسین
Streptomycin	استرپتومايسين

اختلاف بین این دو گروه باکتریواستاتیک و باکتریسید تا حدودی نسبی است ، چه اگر یک داروی باکتریواستاتیک به مدت طولانی بکار برده شود و مقاومت دارویی بوجود نیاید ، سرانجام میکروبیها بعلت عدم رشد توسط دفاع بدن از بین برده میشوند . بعلاوه ایجاد مصونیت (Active Immunity) نیز بدفع میکروب کمک خواهد کرد . برای مثال در مورد تولارمی که از مخاطرات معروف و شناخته شده ای است که متوجه کارکنان آزمایشگاهها میباشد و میتوان تاریخ ابتلا و شروع بیماری را سرعت شناخت و با تتراسیکلین که داروی باکتریواستاتیک است مبتلایان را تحت درمان قرارداد ، مشاهده شده که در صورتیکه درمان را یک هفته از شروع بیماری بتأخیر بیا نندازیم 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 پیدایش مصونیت میباشد . بعلاوه بعضی از داروهای باکتریو-استاتیک مانند اریترومايسين در غلظت کم باکتریواستاتیک می باشند ولی در غلظتهای بالا خاصیت باکتریسید پیدا میکنند . همچین در خود دسته باکتریسیدها درجه فعالیت یا میکروب کشی دارو ، متناسب با ازدیاد غلظت آنها در خون ، افزایش مییابد .

جلوگیری از استحکام گلیکوپپتید



امفوتریسین ب نیستاتین

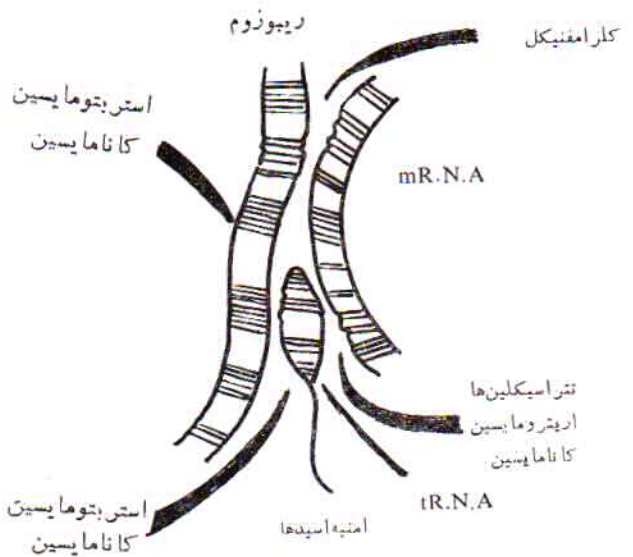
شکل ۵

و  $tR.N.A$  قسمتی از ریبوزوم و جلوگیری از ساخت پروتئین است. تأثیر آنتی بیوتیکها بر پوشش خارجی (دیواره) و غشاء سلول (مامبران) 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 با کتری دارای سه خصوصیت ساختمانی است که در سلولهای میزبان دیده نمیشود. این سه خصوصیت عبارتند از وجود مورامیک اسید (Muramic acid)، دی آمینو اسید (D-Amino acids) و گاهی دی آمینو پیمیلیک اسید (Diamin-opimelic acid) چون 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 موکو پپتیدازی است که خود با کتری تولید میکند.  $Mucopeptidase$  و عمل آن نرم کردن دیواره باکتری از سطح داخل و قابل اتساع کردن آن برای رشد، یعنی ازدیاد سیتوپلاسم، میباشد. سطح خارجی دیواره بارشد با کتری ساخته و ترمیم میشود. پنی سیلین در غلظتهای نسبتاً کم نمیتواند بطور کامل از ساخته شدن پروتئین توسط باکتری جلوگیری کند و لذا باکتری به ساختن موکو پپتیداز ادامه میدهد و این امر مؤید این حقیقت است که در شرایط تجربی، پیدایش اثر کشنده پنی سیلین یکساعت یا بیشتر، پس از بکار بردن بطول می انجامد و در ظرف این مدت در صورت حذف دارو تأثیر آن قابل بازگشت است.

شبهت ساختمان مولکولی سیکلوزرین (Cycloserin) به دی آلانین (D-Alanine)، آمینو اسیدی که برای ساختمان دیواره سلول بکار میرود، سبب جذب اشتباهی این دارو شده به علت جلوگیری از ساختن آنزیم مربوط، در ساختمان دیواره سلول اختلال تولید میکند. غشاء سلول باکتری احتمالاً دارای نقش مهمی در نگهداری متابولیتها

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

تأثیر آنتی بیوتیکها بر تولید پروتئین - ریبونوکلئیک اسید پیام بر (mR.N.A) (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. کلرامفنیکل سبب میشود که mR.N.A به ریبوزوم نرسد و با قطع این تحریک یا پیام، پروتئین مربوط ساخته نمیشود. ریبونوکلئیک اسید ناقل عاملی است که (tR.N.A) (Transfer-Ribonucleic acids) آمینواسیدهای مختلف را به مجموعه (کمپلکس) Ribosome و mR.N.A متصل ساخته شرایط لازم را برای تولید پروتئینهای مختلف بوجود می آوردند. (شکل ۴)



شکل ۴

تتراسیکلینها، اریترومايسين و لینکومايسين، احتمالاً از طرق مختلفی عمل tR.N.A را مختل کرده مانع عمل اتصال آمینو اسید به مجموعه ریبوزوم و mR.N.A میگردد و از تولید پروتئین جلوگیری می کنند. در تجارب خارج از محیط بدن یعنی در آزمایشگاه، مشاهده شده است که استرپتومايسين و کافنامایسین و نوومايسين در قسمتی از ریبوزوم تحراف 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 تنهایی باعث کشته شدن میکرو بیها نمی گردد، چه مشاهده شده که عده ای از میکرو بیها در تماس با استرپتومايسين و وجود ۸۰٪ پروتئین اشتباهی، بزنگی کم فعالیت ادامه میدهند. تجربیات Luzatto و همکارانش در سال ۱۹۶۸ چنین نشان داده است که بزرگترین عمل استرپتومايسين ایجاد اختلال در کمپلکس mR.N.A

باکتریسید دارای حداکثر تأثیر بر میکروبهائی است که در حال رشد و فعالیت و دارای متابولیسم زیاد میباشند، زیرا هر چه متابولیسم میکروب بیشتر باشد جذب دارو و اختلالی که بوجود میآورد زیادتر خواهد بود ولی مصرف قبلی داروی باکتریواستاتیک یا توأم کردن داروی باکتریسید با باکتریواستاتیک، سبب کندشدن رشد و متابولیسم سلول گردیده اثر مخرب داروی باکتریسید را کمتر میکنند .

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

با وجود این محققاً عدم سازش آنتی بیوتیکها دارای هیچگونه اهمیت کلینیکی نیست، چه در کلینیک داروها در حداقل مقدار مؤثر بکار برده نمیشوند و تأثیر میکروب کشی داروهای باکتریسید در مقادیر بالا ، با بکار بردن توأم با داروی باکتریواستاتیک، تقلیل نیابد .

گزارشهای مبنی بر کاهش تأثیر پنی سیلین بر مننژیت پنومو کوکی (*Pneumococcal*) در صورت توأم بودن با تتراسیکلین، در آزمایشهای بعدی تأیید نگردیده است .

### عدم موفقیت در معالجات دارویی

در بین علل بسیاری که در مورد عدم موفقیت در درمان و یا برگشت عفونت پس از بهبود کلینیکی ذکر گردیده ، باید بعلم زیر توجه مخصوص داشت :

۱- مقاومت باکتری نسبت به دارو ۲- پایداری باکتری ۳- ضعف قوای دفاعی بدن ۴- نقص جذب دارو ۵- کم شدن تأثیر دارو بواسطه پروتئین یا فلور میکروبی میزبان ۶- نقص نفوذ دارو به سوچ یا سلولهای بدن .

#### ۱- مقاومت نسبت به دارو .

مقاومت دارویی را میتوان به سه گروه متمایز تقسیم کرد :

الف - مقاومت طبیعی نسبت به دارو . در اینحال میکروبهها طبیعتاً نسبت به داروی مورد نظر مقاوم هستند و یا لاقلاً 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

مقاومت طبیعی به دارو ممکن است از صفات و یا مشخصات تمامی یک گونه میکروبی باشد ولی بعضی اوقات این مقاومت در خانواده ای

و آنزیمهای درون سلول و کنترل رابطه درون سلول با محیط خارج میباشد . طرز عمل یا تأثیر آموترپسین ب ونستاتین 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 متابولیسم سلول بوجود میآورند .

### سازش و عدم سازش داروها با یکدیگر

#### الف - سازش (Synergism)

Jawtez & Gunnison نشان دادند که در صورتیکه دو داروی باکتریسید را به غلظتی که هر یک به تنهایی فقط به آستانه تأثیر (*Marginal Effect*) خود برسند، توأماً بکار بریم، قدرت میکروب کشی آنها بنحو بسیار زیادتر تشدید میگردد . بنظر میرسد که این ازدیاد تأثیر ناشی از ایجاد دو اختلال متابولیکی جداگانه در میکروب باشد . در کلینیک ، در معالجه بسیاری از عفونتها ، در صورت حساس بودن میکروب به داروی بکار برده شده ، توأم کردن دو آنتی بیوتیک با یکدیگر برای ایجاد خاصیت سینرژی لزومی ندارد ولی در مورد عفونتهائی که دفع آنان مشکل است استفاده از این اثر سینرژسم ممکن است کاملاً مؤثر و بجای باشد .

مثلاً در درمان آندوکاردیت باکتریال نتر کوکی (*Enterococcal*) استفاده از اثر سینرژسم پنی سیلین و استرپتومایسین یا پنی سیلین و کانامایسین کاملاً بجاست . همچنین در درمان برونشیت های مزمن و یا برونشکتازی ناشی از هموفیلوس انفلوانزا (*Hemophilus Influenza*) و در آندوکاردیت های باکتریال یا سپتی سمی های ناشی از میکروبهای غیر عادی یا مقاوم ، کمک آزمایشگاه در مورد چگونگی توأم کردن داروها و استفاده از خاصیت سینرژسم آنها ، راهنمای خوبی برای طبیب در انتخاب نحوه درمان میباشد . از طرف دیگر باید توجه داشت که در بین داروهای باکتریواستاتیک این اثر سینرژی در حقیقت هیچگاه بوجود نمیآید و در مواردی که در کلینیک مقادیر زیادی از دو داروی باکتریواستاتیک توأم داده میشود ، اثری که بدست میآید فقط مساوی اثر داروی قویتر بوده و داروی دوم بی فایده است .

ب - عدم سازش (Antagonism) - عدم سازش در بین آنتی-بیوتیکها از نظر تئوری کاملاً مورد توجه است ولی در حقیقت دارای اهمیت کلینیکی نیست. در تجارب آزمایشگاهی نشان داده شده است که اثر میکروب کشی داروهای باکتریسید در حداقل مقدار مؤثر (دوز مارژینال) ، در صورتیکه توأم با حداقل مقدار مؤثر داروی باکتریواستاتیک پارس از آن داده شود، کاهش مییابد. در بسیاری از موارد توجه این خاصیت آنتاگونیم ساده و به این دلیل است که داروی

حساسیت فوق العاده دارند.

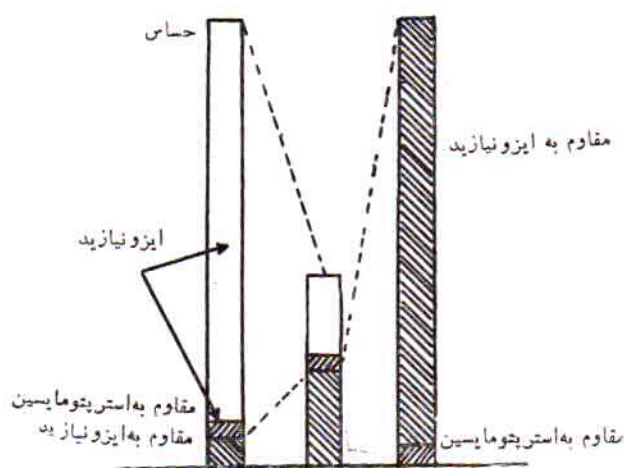
پیدایش آنزیم‌هایی در میکروب که سبب خرابی یا عدم فعالیت آنتی-بیوتیکها میگردند و از همه معروفتر پنی سیلیناز است، حر بهای طبیعی برای بقای نسل میکروب محسوب میگردند و در محیط بیمارستانهایی که یک آنتی بیوتیک بخصوص به مقدار زیاد مصرف می شود، پیدایش تیره‌ای تغییر شکل یافته (موتانت) از میکروبها که دارای آنزیم خراب کننده آنتی بیوتیک مورد مصرف باشد، مانند استافیلوکوک مقاوم به پنی سیلین، حر بهای برای بقای نسل میکروبها و عامل مهمی در دشواری معالجه محسوب میگردند. در این محیطها باکتریهای مقاوم به آنتی بیوتیکهای مورد مصرف بتدریج 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 مبتلایان به این گروههای مقاوم دارای نهایت اهمیت است. و هرگاه داروهای چون کلوکزاسیلین Cloxacillin یا Methicillin در درمان عفونتهای استافیلوکوکی مقاوم و پامشکوک به مقاومت در برابر داروهای معمولی، بکار رود باید بیمار را کاملاً جدا نگاهداشت تا از بروز ژرمهای مقاوم به این داروهای ذخیره جلوگیری بعمل آید. اگر بتوان تولید پنی سیلیناز را با کم کردن متابولیسم سلول توسط یک پنی سیلین مقاوم به پنی سیلیناز، مانند کلوکزاسیلین و متی سیلین تقلیل داد، بنزیل پنی سیلین که به علت تولید پنی سیلیناز اثر آن ناچیز است، در صورتیکه توأمآ با داروهای اخیر بکار برده شود، کاملاً مفید واقع میگردد. بنظر میرسد که پنی سیلیناز با متی سیلین یا کلوکزاسیلین پوشیده شده و بنزیل پنی سیلین به فعالیت خود ادامه میدهد. بطور تجربی این چنین ترکیب بنزیل پنی سیلین با کلوکزاسیلین یا متی سیلین حتی بروی باسیلهای گرم منفی دارای اثر سینرژیک میباشد ولی مقدار بکار برده شده خیلی زیاد است و در کلینیک بکار نمیرود.

#### ب- مقاومت اکتسابی

مقاومت اکتسابی عبارتست از مقاومتی که میکروبهای حساس بداروی مورد نظر در حین درمان بیمار بدست میآورند. در گذشته 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.

از یک گونه دیده میشود مانند استافیلوکوک مقاوم به پنی سیلین. مقاومت طبیعی ممکن است یا به علت فقدان فرآیند (Processus) متابولیکی میکروب باشد که با آنتی بیوتیک مورد نظر باید فلج گردد و یا بدلیل خصوصیت ساختمانی آن، مانند نداشتن پوشش خارجی در Mycoplasmata است که سبب مقاومت در برابر پنی سیلین میگردد. و بالاخره عامل دیگر مقاومت، آنزیم‌هایی است که سبب عدم فعالیت دارو میگردد مانند تولید پنی سیلیناز (Penicillinase) در استافیلوکوک. میدانیم که تعدادی از آنتی بیوتیکها دارای مشخصات ساختمانی مشابه با مولکولهای مواد لازم برای متابولیسم باکتری میباشد و از اینرو به جای این مواد جذب باکتری شده حیات باکتری را مختل میکنند، لذا کوچکترین تغییر در مولکول باکتری میتواند فرآیند متابولیسمی آنرا تغییر داده آنرا نسبت به آنتی-بیوتیک مورد نظر مقاوم یا مصون کند. مثلاً تتراسیکلین ها و اریتر-ومایسین هر دو در اتصال کمپلکس آمینواسید و t R. N.A. به کمپلکس m R. N.A. - Ribosom اختلال بوجود میآورند ولی تتراسیکلین ها بر بسیاری از باکتریهای گرم منفی که اریتر و مایسین بر آنها مؤثر نیست، تأثیر فوق العاده‌ای دارند و این دلیل بر آنست که این دو دارو از طرق مختلف بر متابولیسم باکتری تأثیر میکنند و در این مورد اریتر و مایسین قادر به اختلال در متابولیسم این باکتریهای گرم منفی نمیشد. طرز تأثیر سولفونامیدها به این نحو است که در تولید آنزیمی که تترامید روپتروئیک 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 دهم میتوان از اثر سولفونامید بر آنها جلوگیری کرد. گروهی از میکروبها به علت آنکه یا خود پارا آمینو بنزوئیک اسید لازم را برای ادامه حیاتشان میسازند و یا آنزیمی متفاوت از انواع دیگر دارند و یا در برابر سولفونامید کمتر نفوذ پذیرند نسبت به این دارو مقاوم میشوند و همچنین تغییر یک ژن که منجر به تغییر یک 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 الفرمها (L. Forms) یا پروتوپلاستها (Protoplasts) که ممکن است از گونه‌های مخصوص باکتری بوجود آیند بدون دیواره سلولی بوده نسبت به آنتی-بیوتیکهایی که بردیواره سلولی مؤثرند مقاوم هستند، گرچه معمولاً این چنین میکروبها نسبت به داروهای باکتریواستاتیک

مقاومت اکتسابی نسبت به تمام داروهای ضد سل در صورتیکه به تنهایی بکار روند خیلی سریع ایجاد میشود، احتمالاً باستثنای سیکلوزرین. ایجاد مقاومت سریع نسبت به دارو دارای اهمیت کلینیکی زیادی است و در صورتیکه این داروها به تنهایی بکار برده شوند برای بیمار از نظر بروز مقاومت میکروبی، خالی از خطر نخواهند بود. بطور کلی میکروبهائی که به این نحو مقاوم میشوند، بخصوص نسبت به اریترومايسين، باسانی مقاومت خود را از دست نداده مجدداً حساس نمیگردند. مکانیسم این تظاهر را میتوان در سل سینه که با یک دارو مورد مداوا قرار گرفته است، بخوبی مشاهده نمود. در بین باسیلهای تو بر کولوز حساس به ایزونازید، بطور طبیعی در حدود ۱ در میلیون باسیل مقاوم بطریق موتاسیون وجود دارد. در (شکل ۶) شرایط طبیعی این نسبت هم چنان فوق العاده کم باقی میماند



شکل ۶: ظهور مقاومت میکروبی به ایزونازید در صورت بکار بردن یک دارو

احتمالاً بدلیل آنکه این موتانهای مقاوم نسبت به گروه حساس، از نظر بیولوژیکی در شرایط نامساعدتری قرار دارند. در صورتیکه ایزونازید به تنهایی بکار برده شود، تعداد باسیلهای حساس، بتدریج کمتر شده و باسیلهای مقاوم به ایزونازید در شرایط بیولوژیکی مطلوبتری قرار میگیرند و در اینحال در صورتیکه تعداد آنها زیاد و قوای دفاعی بیمار ضعیف باشد ممکن است موتانهای مقاوم زیاد شده بالاخره جان شین باسیلهای حساس گردند. این باسیلهای مقاوم معمولاً در طول بقیه زندگی بیمار باقی مانده ممکن است افراد دیگری را نیز آلوده کنند.

از طرف دیگر در صورتیکه هر دو دارو یعنی ایزونازید و استرپتومایسین توأمأ بکار روند، (شکل ۷) استرپتومایسین بر هر دو گروه حساس به ایزونازید و موتانهای مقاوم به ایزونازید، تأثیر

مواد دارویی را که در درمان عفونتها بکار میرود نمیتوان از نظر پیدایش مقاومت اکتسابی میکروبهها نسبت به آنها بدو دسته مجزا تقسیم کرد. یک دسته که مقاومت میکروبه نسبت به آنها بهسودت و سرعت ایجاد میگردد و دسته دیگری که این مقاومت خیلی باهستگی و اشکال تولید میشود. در مورد دسته دوم در صورتیکه میکروبهها را در غلظتهای متزاید این داروها کشت دهیم و کشت بعدی را از لوله ای انتخاب کنیم که در آن میکروبه در بالاترین غلظت دارو رشد کرده باشد، مشاهده میگردد که درجه مقاومت میکروبه نسبت به دارو خیلی بکندی و اشکال بالا میرود. این مراحل تدریجی از زیاد مقاومت احتمالاً ناشی از پیدایش موتاسیون در تعدادی از ژنهاست که هر یک از آنها مسئول پیدایش درجه ای از مقاومت میباشد. در مورد باکتریهای مقاوم به کلرامفنیکل مشاهده شده که این ژنهای مقاومت دهنده در طول کروموزوم میکروبه وجود دارند. بعلت دشواری پیدایش مقاومت نسبت به این داروها و شاید هم بعلت از دست دادن بیماری زائی (Pathogenicity) میکروبهها در این مورد، و از بین رفتنشان توسط دفاع بدن، این نوع مقاومت اکتسابی بندرت مشاهده میشود، معذالك در صورتی که این داروها در اجتماعی بطور وسیع مورد استعمال باشند بعلت انتخاب طبیعی که قبلاً ذکر گردید ممکن است گروههای مقاوم زیاد شوند.

در مورد دسته اول داروها که مقاومت اکتسابی نسبت به آنها بهسودت ایجاد میگردد، در صورتیکه کشت میکروبه در غلظتهای متزاید دارو انجام گردد، مقاومت اکتسابی خیلی سرعت پیدا می شود 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 پوندد.

#### اهمیت کلینیکی مقاومت اکتسابی

شناسائی داروهائی که مقاومت به آنها باسانی تولید میشود برای کلینیسینها دارای اهمیت بسیار است و بدلائی که ذیلا ذکر میگردد ایندسته داروها را باید همیشه توأم با داروی دیگر بکار برد. داروهائی را که معمولاً در درمان عفونتها، غیر از سل، بکار میروند میتوان از لحاظ خطر بروز مقاومت اکتسابی، بصورت زیر تقسیم بندی کرد:

#### کم خطر

پنی سیلین، تتراسیکلین، کلرامفنیکل، کولیسیتین، پلی میکسین ب جنتامایسین، سیکلوزرین.

#### پر خطر

استرپتومایسین، اریترومايسين، نوویوسین، لینکومایسین.

می کند و گروه کوچکی که نسبت به استرپتومایسین مقاومند تحت تأثیر ایزونیاژید از بین میروند و باین ترتیب از پیدایش میکروبهای مقاوم نسبت به هریک از دو داروی ضد سل جلوگیری میگردد. پیدایش میکروبهای مقاوم در صورت بکار بردن یکی از این داروها به تنهایی، ممکن است از ۲ هفته تا ۲ ماه بطول انجامد ولی در صورتیکه استرپتومایسین به تنهایی برای بیماران مبتلی به پنومونی حاصل از *Klebsiella pneumoniae* تجویز گردد، این مقاومت ممکن است حتی در ظرف یک یا دو روز بوجود آید. لذا هرگاه یکی از این داروهای پرخطر (High risk) برای درمان عفونتی لازم شود باید همیشه توأم با داروی دیگری که میکروبهای مولد بیماری به آن حساس باشند و مقاومت متقابل Cross resistance با آن نداشته باشد، تجویز گردد.

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

این مقاومت عبارتست از انتقال ماده ژنتیکی از یک خانواده یا گونه مقاوم نسبت به داروی مشخص، به گونه دیگری که قبلاً به آن دارو حساس بوده است. کشف این مطلب که این چنین انتقال مقاومت نسبت به دارو، از گونه‌های غیر بیماری‌زا به گونه‌های بیماری‌زا، میتواند در روده حیوانات و یا انسان انجام یابد، روشن شدن چگونگی این انتقال کمک شایان کرد. این امکان نه تنها در محیط روده بلکه در مجاری فوقانی تنفس و احتمالاً در محیط بیمارستانها نیز وجود دارد. این پدیده بطور جدی مورد بررسی و تجسس 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، اکثراً

در یک کروموزوم مجتمع گردیده است ولی در بیشتر گونه‌های استافیلوکوکی و انتروباکتریاسه آ (Enterobacteriaceae)، تقریباً ۲۰٪ دی‌اکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید (D.N.A.)، توأم با اجسام سیتوپلاسمیک Cytoplasmic body که پلاسمیدز Plasmids یا اپیزوم Episome نامیده میشوند، در سیتوپلاسم قرار دارند. ژنهای مربوط به مقاومت باکتری به دارو ممکن است همراه (D.N.A.) در کروموزوم و یا سیتوپلاسم باشند و تحت شرایط خاصی به گروهای حساس انتقال یابند. نکته شایان اهمیت در مورد این پدیده آنست که ممکن است انتقال مقاومت نسبت به چند دارو در یک زمان انجام گردد. میکروبهائی که بیشتر استعداد پذیرش این مقاومت انتقالی میباشند عبارتند از میکروبهای مولد دیسانتری، تیفوئید، عفونتهای ادراری، وبا و طاعون. همچنین در گونه‌های *Klebsiella* و استافیلوکوک نشان داده شده که مقاومت انتقالی در هر دو آنهادر محیط بیمارستانها اهمیت بسیار دارد.

ژنهایی که از اجسام سیتوپلاسمیک منتقل میشوند ممکن است باعث ایجاد اختلال در عمل غشاء سلول و تقلیل خاصیت نفوذپذیری غشاء نسبت به دارو و یا تولید آنزیمهایی در بین غشاء و دیواره سلول که باعث خرابی آنتی بیوتیک میگرددند، سبب مقاومت گردند.

#### مکانیسم یا چگونگی انتقال مقاومت

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

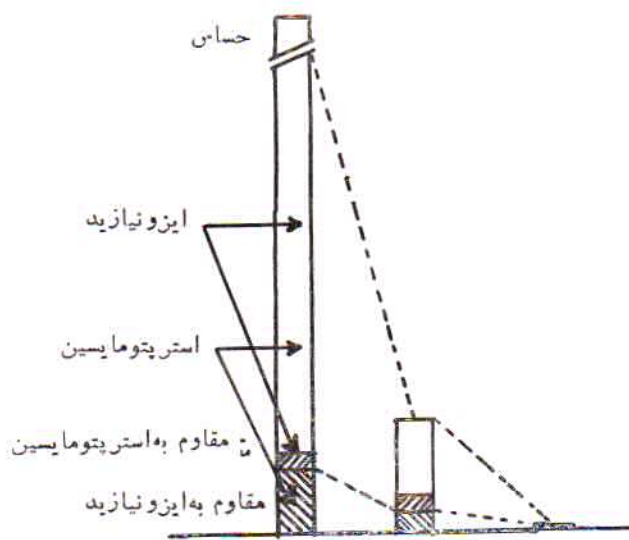
تغییر شکل (Transformation)، جفت شدن (Conjugation)، Transduction

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، بوسیله پل یاراهنمای سیتوپلاسمیک در اثر تماس فیزیکی باکتریها بایکدیگر.

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

در روش جفت شدن، باکتریهای نوع مذکر Male type از خود یک زائده 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 چنگک یا قابلی 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) یا (R). در نوع (H.fr.) (شکل ۸)، سلولهای نر قسمتی از



شکل ۷

جلوگیری از بروز مقاومت میکروبی با بکار بردن توأم دو دارو

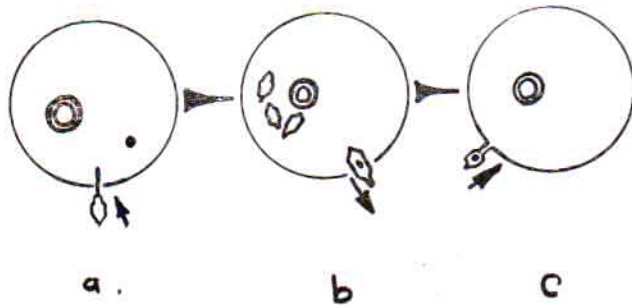
فاژ (Phage) ممکن است يك كو كوس را كه مثلا دارای پلاسمید سیتوپلاسمیک برای تولید پنی سیلیناز میباشد، آلوده سازد. این فاژ ممکن است که در موقع تقسیم در داخل کوکوس، ماده ژنتیکی پلاسمید را در خود گیرد سپس فاژ تقسیم شده از کوکوس مربوط خارج گردیده کوکوس دیگری را که قبلاً حساس به پنی سیلین بوده است آلوده نماید. D.N.A. پلاسمید، کوکوس آلوده 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 به داروی مشخصی به داروهای دیگری نیز متقابلاً مقاومت نشان میدهند، و بدلائل زیر کلینیسین باید از این احتمال آگاهی کامل داشته باشد. اول - در صورتیکه داروی مورد تجویز قادر بدفع عفونت و معالجه بیمار نباشد باید متوجه بود که تعویض آن با داروئی انجام گردد که عامل عفونت نسبت به آن مقاومت متقابل نداشته باشد، و این امر بخصوص وقتی بیشتر حائز اهمیت است که داروی تجویز شده اول از دسته داروهای پرخطر (High risk) باشد که مقاومت به آنها در میکروب زود پدیدار میشود.

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

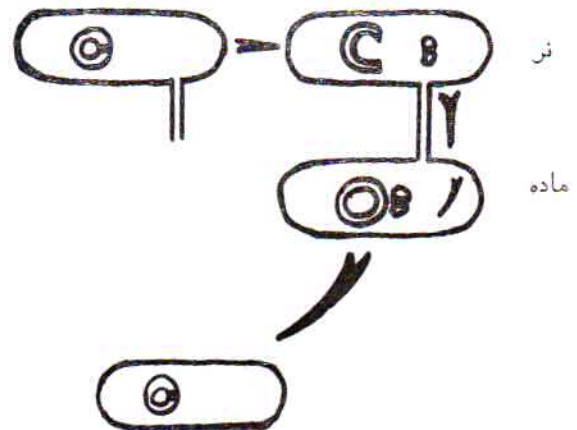
سوم - در توأم ساختن داروها با یکدیگر، به منظور جلوگیری از بروز مقاومت اکتسابی، باید از بکار بردن دو دارو که احتمال مقاومت متقابل در برابر آنها وجود دارد خودداری گردد، چه هر يك از آنها ممکن است نسبت به میکروبهای موتانت مقاوم بديگری، بی اثر باقی بماند.

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



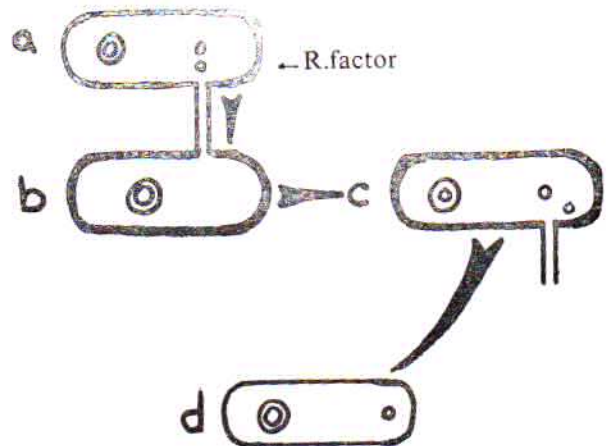
شکل ۱۰ - انتقال مقاومت نسبت به پنی سیلین در استافیلوکوک

کروموزوم خود را که احتمالاً حاوی ژن مقاومت میباشد به سلول نوع ماده منتقل میسازند که ممکن است با کروموزوم سلول ماده ترکیب 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)، يك اپی زوم سیتوپلاسمیک Cytoplasmic episome یا فاکتور R که مسئول ایجاد مقاومت به چند دارو میباشد، در سیتوپلاسم خود بدو قسمت تقسیم میشود و همچنین تولید پل ارتباطی میکند و به این ترتیب انتقال يك فاکتور R به سلول ماده حساس انجام میگردد. این عمل، سلول دریافت کننده را مقاوم میکند و علاوه سبب پیدایش پل ارتباطی در آن گردیده سلول جدید را بر آن میدارد که بنوبه خود مانند سلول مذکور، سلولهای ماده دیگری را مقاوم سازد، تا زمانی که پیدایش يك عامل جلوگیری کننده مانع ادامه این انتقال گردد. (شکل ۹) روش Transduction عبارتست از انتقال ژن مقاومت دهنده از يك نوع مقاوم به يك نوع حساس توسط باکتریوفاژ. (شکل ۱۰) این طریقه بخصوص در استافیلوکوک نشان داده شده است.



شکل ۹ - انتقال مقاومت نسبت به دارو بطریق جفت شدن نوع R

سیاست آنتی بیوتیکی خاص در مورد 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 در مجاورت غلظتی از دارو که اکثر باکتریهای آن دسترا از بین میبرد. این پدیده برای اولین بار توسط Hoobby و همکارانش در سال ۱۹۴۲ در مورد استرپتوکوک و استافیلوکوک شرح داده شد سپس بطور کامل توسط مک درموت Mcdermott و اخیراً توسط یو Yow و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. باکتریهای 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 باشند. پیدایش باکتریهای 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 بموقع عفونت با مقدار کافی داروهای باکتریسید از امکان پیدایش آنها بسیار میکاهد. بنظر میرسد که دلیل پیدایش این باکتریهای پایدار احتمالاً آنست که عدهای از باکتریها دارای فعالیت و متابولیسم کمتری از سایرین میباشد و جذب دارو توسط آنها کمتر انجام میگردد. در بعضی موارد، پایداری ممکن است بعلت پیدایش باکتریهای شکل ال (L. Form) باشد که دیواره سلولی خود را از دست داده و لذا نسبت به داروهایی که مکانیسم عمل آنها بر دیواره سلول باکتری است، مقاوم میمانند. در اکثر 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 در این مورد، سل ریوی است. در لوله آزمایش، باسیلهای سل را میتوان بکمک دارو در ظرف چند روز از بین برد، در صورتیکه در کلینیک برای معالجه و از بین بردن عفونتهای شدید سل ریه زمانی طولانی در حدود ۱۸ ماه لازم است. در صورتیکه داروی مؤثر بکار برده شود باسیلهای پایدار همچنان بدارو حساس باقی میمانند و بالاخره یا به علت شروع فعالیت و متابولیسم زیاد میکروب 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 ی پیدایش باکتریهای پایدار میباشد.

#### ۳- نقص دفاع بدن

بیمارانی که دارای دفاع ضعیف یا ناقص میباشدند بیشتر مورد تهاجم میکروبیهای بیماری زا قرار گرفته دیرتر بدرمان جواب میدهند

بیمار، به منظور بدست آوردن تأثیر بیشتر، بی نتیجه است زیرا در بین آنها مقاومت متقابل کامل وجود دارد، ولی در مواردی اثرات سوء یک تتراسیکلین در بیمار کمتر از تتراسیکلین دیگر است و دلیلی برای تعویض تتراسیکلین محسوب میگردد. همچنین در بین گروهی از داروها از جمله اریتروماسین، اولئاندامایسین (Oleandomycin)، کاربوماسین (Carbomycin)، اسپیرامایسین (Spiramycin) و لینکوماسین (Lincomycin)، مقاومت متقابل در تجارب آزمایشگاهی نسبتاً شایع میباشد، ولی در کلینیک کمتر دیده میشود، لذا تعویض این داروها بایکدیگر دارای نتیجه ای مشکوک 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 متیسیلین (Methicilline)، کلوگزاسیلین و کفالوریدین میباشد و در حقیقت بین متیسیلین و کلوگزاسیلین مقاومت متقابل کامل وجود دارد. ولی میکروبهایی که به متیسیلین مقاومند نسبتاً بندرت به کفالوسپورین مقاومت نشان میدهند و هر گاه این مقاومت نسبت به کفالوسپورین باشد مقاومت متقابل به متیسیلین نیز دیده میشود. هنوز در خصوص 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.

#### اهمیت مقاومت میکروبها نسبت به دارو

از آنچه ذکر گردید مشاهده میشود که مسئله مقاومت میکروب نسبت به داروها مسئله ای بغرنج و پیچیده است و مقاومت اکتسابی برای کلینیسین دارای نهایت اهمیت میباشد و برای اجتناب از بروز آن در درمان عفونتهای حساس، حداقل توأم کردن دو دارو که میکروب به آنها حساس بوده و مقاومت متقابل نداشته باشد، ضرور است. برای مقابله با مسئله مقاومت طبیعی در محیط بیمارستانها در هر واحد درمانی باید یک سیاست آنتی بیوتیکی رعایت 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 باید از سایر بیماران جدا نمود و معالجه کرد. کشف مقاومت انتقالی یا عفونی این حقیقت را روشن کرده که در صورتیکه آنتی بیوتیکها بطور وسیع بکار برده شوند گروههای میکروبی غیر بیماری زا کسب مقاومت میکنند و این مقاومت را به میکروبهای بیماری زا انتقال میدهند. همچنین ممکن است که باکتریهای 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 بداخل نسوج، قسمتی از آنتی بیوتیک آزاد توسط متابولیسم مخصوص در کبد و نقاط دیگر از بین می رود و قسمتی نیز توسط کلیهها دفع میگردد. هر چه نسوج دورتر از عروق باشند غلظت دارو در آنها پایین تر خواهد بود مگر آنکه غلظت دارو را در سرم برای مدتی بالا نگاهداریم تا فرصت بوجود آمدن تعادل بین غلظت دارو در سرم و نسج بوجود آید. این امر بخصوص در ضایعات بدون عروق Avascular مانند آبسههای باجدار ضخیم دارای اهمیت فوق العاده است. همچنین تخلیه و جریان چرك كمك به جریان خون در بافت و نفوذ دارو میکند.

موانع غشایی Membrane - در افراد سالم قسمت کمی از پنی سیلین موجود در خون بداخل مایع مغز و نخاع نفوذ میکند ولی در التهابات پرده مغز مانند مننژیت مقدار نفوذ دارو بیشتر میگردد. به علت کمی مقدار پروتئین موجود در مایع نخاع بستگی یا اتصال پنی سیلین به پروتئین خیلی کم است و قسمت اعظم پنی سیلین وارد شده بحالت آزاد و فعال باقی میماند. داروهای دیگر مانند ایزونیازید با سانی از سد شامه های مغز عبور میکنند.

سد یا مانع سلولی Cell barrier

در بعضی عفونتها تعداد زیادی باکتری در سیتوپلاسم سلولهای میزبان وارد میگردد و لذا تأثیر آنتی بیوتیک بسته به میزان نفوذ آن بداخل سلول میباشد. باکتریها در سلول در داخل يك حفره فاگوسیتیک Phagocytic vacuole قرار میگیرند و آنتی بیوتیکها در صورتیکه از دیواره و مامبران سلول بگذرند در حفره ای بنام پینوسیتیک واکوئل Pinocytic vacuole در سیتوپلاسم قرار میگیرند. پس از این مرحله باید آنتی بیوتیک از سیتوپلاسم عبور کند و وارد دیواره حفره ای شود که محتوی باکتری است. (شکل ۱۲) در مورد تتراسیکلین که دارای خاصیت فلورسنت و قابل رد گیری است نشان داده شده که دارو در اغلب موارد قادر به تماس با میکروب در حفره پینوسیتیک نمیکردد. عفونتهایی که در آنها این سد یا مانع دارای اهمیت میباشد عبارتند از بروسلوزیس Brucellosis و عفونتهای سالمونلایی Salmonella و جذام و سل.

#### ۵- اتصال آنتی بیوتیک به پروتئین

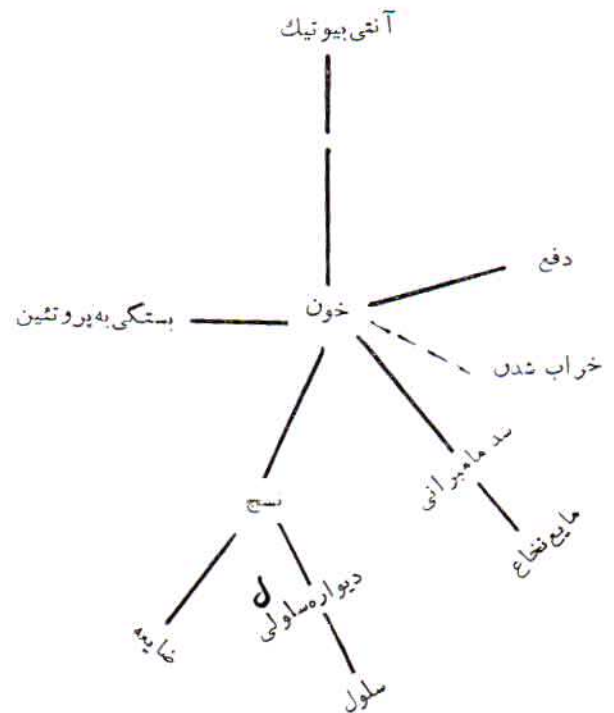
نسبت اتصال آنتی بیوتیکها به پروتئین در آنتی بیوتیکهای مختلف متفاوت میباشد. این نسبت همچنین در گونه های مختلف حیوانات فرق میکند. اکثر آنتی بیوتیکها در اتصال به پروتئین، به آلبومین اتصال میابند ولی اریترومايسين به الفایک گلوبولین اتصال میابد.

و ایجاد عفونت ثانوی با میکروبهای 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 میگرددند ممکن است مادرزادی باشند، مانند فقدان مادرزادی ایمنو گلوبولینها Immunoglobulins و یا فاکتورهای سلولی و بیماری فیبروسیتیک پانکراس Fibrocystic یا موکوویسیدوزیس Mucoviscidosis و یا اکتسابی باشند مانند، کهولت و بیماریهای مزمن مانند دیابت، رتیکولوزیس (Reticulosis) و الکلیسم و بکار بردن داروهای چون کورتیکواستروئیدها و ایمنی زداهای (Immunosuppressants) و مواد سیتوتوکسیک (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



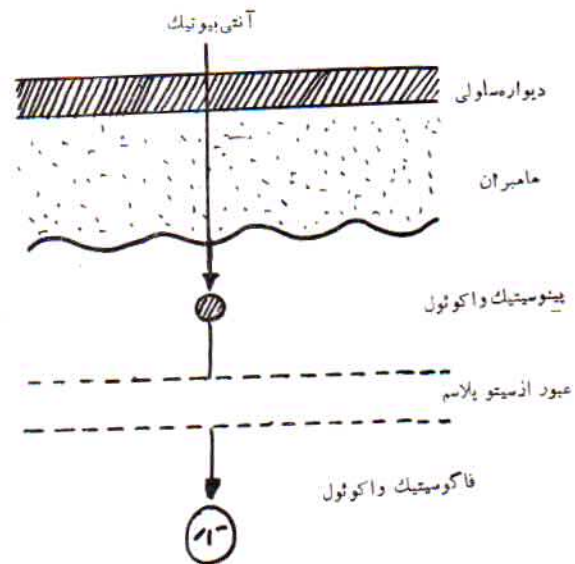
شکل ۱۱

در خون، خاصیت نفوذ پذیری دارو و مدت زمان تجویز دارو، بستگی دارد. حداکثر سطح دارو در ضایعه تقریباً هیچگاه بیشتر از حداکثر سطح داروی آزاد در خون نمیگردد. بطور کلی سطح دارو در ضایعه دیرتر از خون به حداکثر خود رسیده و مقدار آن بسته به مدت زمانی است که دارو در خون درها کمترین مقدار خود قرار داشته باشد. با شروع تقلیل سطح دارو در خون، دارو از طرف نسوج و ضایعه 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 غلظت 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 کوچکی باشد ولی بیشتر قابل اعتماد است.

گرچه آنچه ذکر گردید ممکن است برای طبیب تا حدودی ناراحت کننده بنظر برسد ولی رولینسون Rolinson در سال ۱۹۶۷ نشان داد که مثلاً در مورد داروهائی که براستافیلو کوک مؤثرند و با مقدار معمولی تجویز میگردند حداکثر مقدار آزاد دارو در سرم به چندین برابر حداقل مقداری که در آزمایشگاه برای جلوگیری از رشد میکروب تعیین شده است، میرسد. و در مورد دارویی چون نوویوسین Novobiocin که ۹۴٪ 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 باین نحو نفوذ مؤثر آنرا بداخل ضایعه امکان پذیر ساخت.

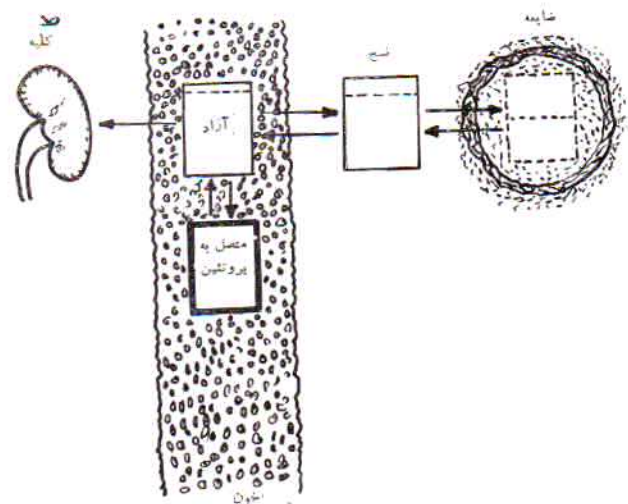
۶- عدم فعالیت آنتی بیوتیک بواسطه فلور میکروبی در آن. از نظر تئوری یک آنتی بیوتیک مانند پنی سیلین ممکن است در بعضی نقاط بوسیله پنی سلیناز ایجاد شده توسط باکتریهای غیر از باکتریهای مولد بیماری، در بدن بیمار خنثی گردد. مثلاً در پیش گیری تب رماتسم با پنی سیلین مشاهده شده است که پنی سلیناز تولید شده توسط استافیلوکوکهای موجود در گلو ممکن است مانع تأثیر پنی سیلین براسترپتوکوک همولیتیک گردد ولی این پدیده در کلینیک زیاد اتفاق نیافتاده و دارای اهمیت نیست.



شکل ۱۳

آن قسمتی از آنتی بیوتیک دارای اثر ضد میکروبی خواهد بود که بحالت آزاد باقی بماند و به پروتئین متصل نگردیده باشد ولی آنتی بیوتیک متصل به پروتئین همچنان که آنتی بیوتیک آزاد بداخل نسوج نفوذ یافته و از طریق کلیهها دفع میگردند، باسانی از پروتئین جدا و آزاد میشوند (شکل ۱۳) و باین نحو آنتی بیوتیک متصل به پروتئین عمل ذخیره ای، مشابه هموگلوبین برای اکسیژن، انجام میدهد.

معذالك مقدار کمی از داروی متصل به پروتئین از خون به نسوج نفوذ میکند، اگرچه این مقدار در التهابات تا حدودی اضافه میشود. غلظت مؤثر دارو در خون، نسوج و ضایعه به مقدار داروی آزاد



شکل ۱۳

## نتیجه

رضایت خساطر 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 با عفونتها 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 ، بپرهیزد .

آنچه ذکر گردید فقط خلاصه ایست از قسمتی از مطالب مفصل و مندرجات بسیاری که در سالهای اخیر در خصوص 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 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.