



ریشه کلمه آنتی بیوتیک از Antibiosis (پدیده ای بین ۲ میکروارگانیسم) می آید.

واکنشی که بین دو میکروارگانیسم (۲ باکتری با هم، ۲ مخمر باهم یا باکتری و مخمر باهم) اگر در محیط کشت آزمایشگاهی صورت گیرد می تواند اثرات کمک کننده و یا مخربی داشته باشد. مثلا در فرد مبتلا، عفونت را تشدید کند یا اینکه موادی تولید کنند که مانع رشد دیگری شود و یا عدم فعالیت موقت دیگری شود. میکروبی را هم که از کار افتاده به راحتی توسط سیستم ایمنی غیراختصاصی (فاگوسیت ها) فاگوسیتوز شده و از بین می رود.

← Bacteriostatic: نوعی آنتی بیوتیک که باعث عدم رشد موقت میکروارگانیسم شود که بعدا فشار اسمزی یا سیستم ایمنی آنها را از بین می برد.

← Bactericide: نوعی آنتی بیوتیک که باعث از بین رفتن باکتری به طور مستقیم می شود.

عمل کمک کنندگی ۲ باکتری به هم را در Poly-Microbial Infections و نیز حالت هایی که بدن به علت یک بیماری مستعد بیماری دیگری می شود، می بینیم.

خواص (بار، ارزش و اهمیت) باکتری ها:

(۱) Selective Toxicity (مهمترین) هر آنتی بیوتیک در بدن انسان یا حیوان فقط بر باکتری مربوطه اثر کند و باعث مرگ یا عدم فعالیت موقت آن شود و بر سلول میزبان اثر سوئی نداشته باشد (یا حداقل کمترین آسیب را داشته باشد).
از مهمترین مسائل پزشکی امروز، مسئله مقاومت باکتری هاست.
برای ویروس ها می توانیم از آنتی بیوتیک های آنتی DNA استفاده کنیم. اما این هم چون Selective نیست می تواند اثر سوء بر سلول های بدن داشته باشد.

$$\text{Therapeutic Index - TI (کسر درمانی)} = \frac{\text{MIC باکتری}}{\text{MIC سلول بدن}}$$

کسر درمانی آنتی بیوتیک باید کمتر از یک باشد

MIC - Minimal Inhibitory Concentration: کمترین غلظتی از دارو که می تواند به سلول های بدن آسیب بزند.

۱۰^۶ عدد سالمونلا در اسی سی محیط کشت با چه مقدار کلرامفنیکل از بین می رود؟

MIC را همچنین برای سلول های بدن هم محاسبه می کنند زیرا برای بدن سم محسوب می شود. مثلا اگر در اینجا یک MIC برای سالمونلا و یکی برای آنتروسیت روده (اولین جایی که سالمونلا وارد می شود) محاسبه کنیم:

$$TI = \frac{\text{MIC سالمونلا}}{\text{MIC آنتروسیت}} = \frac{0.04 \mu\text{g}}{0.04 \mu\text{g}} = 1$$

سمیت کلرامفنیکل از تتراسایکلین بیشتر است.

(۲) TI باید کمتر از یک باشد. (هر چه به یک نزدیک تر باشد، سمی تر است.)

(۳) حلالیت بالایی در مایع میان بافتی، خون و سرم داشته باشد.

(۴) جذب سریعی داشته باشد. (در مورد آنتی بیوتیک خوراکی و اگر جذب روده ای نداشت باید تزریقی داده شود.)

(۵) در دسترس باشد.

(۶) فرمول پایداری داشته باشد.

(۷) پیشروی مقاومت در باکتری مربوطه کم باشد. معمولا در باکتری هایی که DNA خارج کروموزومی زیادی دارند (مانند پلازمیدها) مقاومت به سرعت پیشروی می کند

طبقه بندی باکتری ها بر اساس محل اثر

(۱) موثر بر دیواره سلولی (Cell Wall)

مثال: بتالاکتام ها: پنی سیلین، سفالوسپورین، وانکومایسین، ...

(۲) موثر بر غشای سلول (Cell Membrane)



مثال: پلی میکسین ها (اثر بر روی باکتری) پلی ان ها و آزول ها (اثر بر قارچ، کپک و مخمر)

(۳) موثر بر اسیدنوکلئیک: RNA (نسخه برداری)

(۴) موثر بر روند ساخته شدن پروتئین ها:

A. ساخته شدن mRNA یا Transcription

مثال: ریفامپین (که به زیرواحد β RNA Polymerase حمله می کند).

B. اثر بر 30s ریبوزوم: آمینوگلیکوزید ها، تتراسایکلین ها

C. اثر بر 50s ریبوزوم: ماکرولیدها و کلرامفنیکل

× ریفامپین = ریفامپسین = ریفامایسین

× آنتی بیوتیک هایی که مانع عمل RNA پلیمرز می شوند نمی توانند به سلول های بدن آسیب بزنند زیرا سلول های یوکاریوتی چندین نوع RNA پلیمرز دارند ولی باکتری ها فقط یکی دارند.

× اریترومایسین، کلیندامایسین و لینکومایسین جزء ماکرولیدها هستند.

(۵) موثر بر DNA که ۲ گروه هستند:

A. Functional: یعنی جلوی کار DNA را می گیرد:

مثال: اکتینومایسین و مایتومایسین

B. اثر بر Replication: مانع عمل DNA جیراز (توپوایزومراز پروکاریوتی) می شوند.

مثال: کینولون ها و فلونوروکینولون

× مهم ترین آنزیم DNA Replication جیراز است که آنزیمی بزرگ و تونل مانند است که DNA وارد آن شده و با باز شدن دو رشته اش چنگال همانندسازی شکل می گیرد. DNA جیراز دارای ۲ زیرواحد α و β که به ترتیب حاصل ژن جیر A و جیر B هستند.

× کینولون ها و فلونوروکینولون ها بر زیرواحد α آنزیم DNA جیراز تاثیر می گذارند و مانع عمل آن می شوند.

× آنتی بیوتیک هایی مانند کینولون ها و فلونوروکینولون که مانع همانندسازی می شوند، Bactericide هستند.

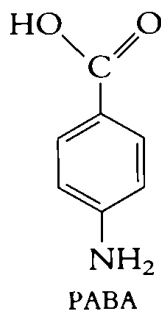
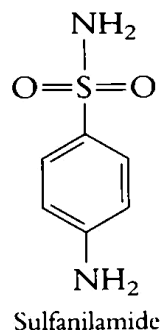
× اکتینومایسین آنتی بیوتیکی است که از اکتینومایست که در خاک زندگی می کند به دست می آید. (در قدیم برای بهبود زخم روی آن خاک تمیز می ریختند که دیگر توصیه نمی شود).

(۶) آنالوگ های متابولیتی:

A. رقابتی: سولفانامید ها

B. غیررقابتی: تری متوپیریم

در سال ۱۹۳۵ یکی از تکنسین ها مشاهده کرد یکی از رنگ هایی که با آنها کار می کنند مانع رشد تعدادی میکروب می شود. بعدها دوماگ توانست از این رنگ سولفانامید ها را به دست آورد.

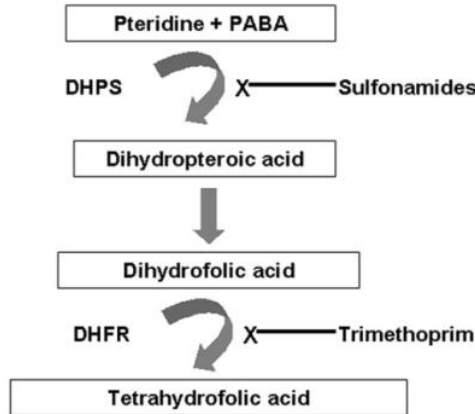


در بدن انسان FH₂ (دی هیدروفولات) به FH₄ (تتراهیدروفولات) تبدیل می شود اما بدن انسان و جانوران نمی تواند از ترکیبات اولیه FH₂ بسازد اما باکتری ها برای ساخت بعضی آنزیم های ضروری و ساختن اسید نوکلئیک از ترکیبات مونوکربنه و مونوازه استفاده می کنند و اسیدفولیک می سازند، در واقع دی هیدروفولات می سازند. پس آنزیم مورد نیاز را دارند.

PABA + { ترکیبات مونوکربنه
اسیدپتروئیک
NH₃ } توسط DHPS به دی هیدروفولات تبدیل می شود.



- × دی هیدروپتروات سنتتاز (DHPS): این آنزیم در بدن انسان و جانوران نیست.
- × دی هیدروفولات طی چند مرحله به تتراهیدروفولات تبدیل می شود.
- × در تبدیل FH₂ به FH₄ آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) که در باکتری، انسان و حیوان موجود است عمل می کند.
- × سولفون ها ترکیبی شبیه PABA (پارا آمینو بنزوئیک اسید) دارند با این تفاوت که گوگرد دارند (حاوی SO₂)
- × این ترکیب اگر در محیط غلظتش بیشتر از PABA باشد می تواند جای آن را بگیرد و مانع ساخت FH₂ شود. پس تابع غلظت است.
- × غلظت:



سولفون >PABA: ساخته شدن FH₂

سولفون <PABA: عدم ساخت FH₂

- × موادی مانند سولفون ها را آنالوگ های رقابتی گویند زیرا برای اتصال به آنزیم با سوبسترا رقابت می کنند.
- × معروف ترین سولفانامیدها، سولفومتاکسازول (Sulfamethoxazole) و تری متوپریم هستند.
- × سولفامتوکسازول در مرحله اول (ساخت FH₂) و تری متوپریم در مرحله دوم (ساخت FH₄) اثرش را می گذارد.
- × کوتریموکسازول (Co-Trimoxazole) آنتی بیوتیکی است که از ترکیب این دو به دست می آید (البته به صورتی ساخته می شوند که جدایی ناپذیرند، پس به بدن آسیب نمی زند). این دارو مناسب ترین آنتی بیوتیک برای عفونت های بخش بالایی دستگاه تنفس و سینوزیت مزمن است.

× تری متوپریم به صورت خلص به نام باکتریم هم برای درمان بیماری های گوارشی مورد استفاده قرار می گیرد. اما علت اینکه چرا بر سلول های بدن بی تاثیر است این است که TI < 1 دارد و همچنین واکنش ها در سلول های بدن ما بسیار پیچیده تر از باکتری است.

تاریخچه پنی سیلین

در سال ۱۹۲۸ توسط فلمینگ کشف شد اما قبلا ویلمین هم مشاهده کرده بود که اطراف کپک ها باکتری رشد نمی کند.

پنی سیلین توسط دو تا از Assistant های فلمینگ به شکل امروزی در آمد.

× امروزه با وجود مقاومت به پنی سیلین هنوز تعدادی از باکتری های عامل گلودرد (استرپتوکوک ها) و مننگوکوک ها (عامل نوعی مننژیت) به پنی سیلین حساسند.

مکانیسم اثر:

درباره ی مکانیسم اثر اول پنی سیلین را میگویم که از همه مهم تر است، یعنی در واقع بتالاکتام ها را، (بتالاکتام ها یعنی پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها و وانکومایسین و...)

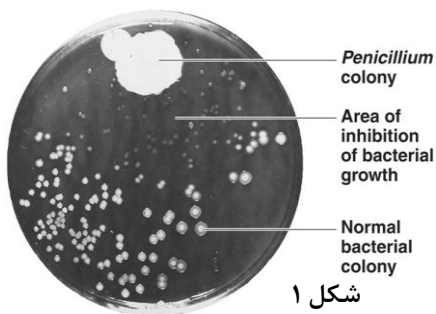
طیف اثر آنتی بیوتیک خیلی مهم است طیف های اثر در آنتی بیوتیک ها ۲ فرم است، آنتی بیوتیک یا Extended Spectrum یا Narrow Spectrum است. اسپکتروم به طیف میگویند. Narrow یعنی نازک، کوتاه و کم. بعضی از آنتی بیوتیک ها حالت Choice دارند میگویم که مثلا تترا سایکلین Choice Brucellosis است وقتی مریض تب مالت دارد و دچار بروسلوز است، این مریض باید بین ۳ تا ۶ ماه یا ۶ تا ۹ ماه، بسته به سن و جنسش تترا سایکلین مصرف کند) نوع تترا سایکلین را هم پزشک باید تعیین کند که داکسی سایکلین بخورد یا... بخورد. به هر حال این دارو داروی انتخابی است برای این بیماری، یعنی روی میکروب های دیگر اثری به این صورت نخواهد داشت اما بعضی از آنتی بیوتیک ها طیف اثرشان وسیع و گسترده است، Extended Spectrum اند. مثال: آمینوگلیکوزید ها غالبا این گونه اند.

جنتا ماسین، آمیکازین، توبرومایسین، کانامایسین، نئومایسین این ها همه آمینو گلیکوزید اند و همه ی آنها هم روی 30s اثر می کنند (30s ریبوزوم هم در باکتری ها جایگاهی است که تخریبش بلافاصله میکروب را می کشد تخریب 50s هم همین طور).

پزشکان غالباً سعی میکنند آنتی بیوتیک ها را سینرژیک بدهند.

ما هیچ وقت نمی آیم دو تا آنتی بیوتیکی را که محل اثرشان یک جا است با هم بدهیم، (تتراسایکلین را با آمینو گلیکوزید به هیچ بنده خدایی نمی دهند زیرا محل اثر تتراسایکلین و آمینو گلیکوزید تقریباً یک جا است و خیلی کم فاصله دارند) پروتئین های زیر واحدی در 30s وجود دارد که به آنها S_3, S_4, S_5, S_7 (S در اینجا دو معنا میتواند داشته باشد یا مربوط به Suedberg، همان ضریب رسوبی است و یا Small Sub Limit است).

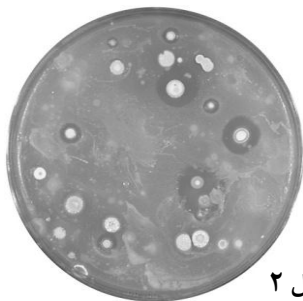
دو تا آنتی بوتیک که محل اثرشان خیلی نزدیک هم باشد (یکجا تقریباً) با هم نمی دهند این ها اثر سینرژیک نخواهند داشت بلکه اثر آنتاگونیست هم ممکن است داشته باشد، اثر همدیگر را ممکن است خنثی کنند. لذا دو دارویی که یکی روی 30s و دیگری روی 50s اثر بگذارد بسیار خوب است. اریترومایسین روی 50s اثر میکند و جنتامایسین روی 30s، هر دو را با هم بدهد عیبی ندارد اریترومایسین را خوراکی بدهد و جنتامایسین را تزریقی به یاد داشته بشید آنتی بیوتیک ها اثرات جانبی (Side Effect) دارند .



شکل ۱

مثلاً آمینو گلیکوزید ها دو خاصیت خطرناک در بدن دارند: یکی خاصیت نفرو توکسیسیته (Nephrotoxicity) است و دیگری اتوتوکسیسیته (Auto toxicity).

پزشک باید اطلاعاتش آنقدر وسیع باشد که مثلاً وقتی جنتامایسین ۸۰ میلی داده است به مریض بزرگسالش و تزریق هم عضلانی بوده و مریض هم سابقه ی مشکل کلیوی داشته و قبلاً درمان کرده، از آنجا که دارو داروی نفروتوکسیسیته ای است حتماً پزشک باید بعد از ۳ تزریق یا ۲ روز تزریق پشت سر هم (که اصطلاحاً TDS می گوئیم یعنی تزریق ۸ ساعت به ۸ ساعت) از مریض تست اوره کراتنن بگیرد چرا که بالا رفتن اوره و کراتنن نشان دهنده ی بد عمل کردن کلیه است (نفرون ها). پس مسئله ی ساید افکت را باید در نظر بگیریم.



شکل ۲

تتراسایکلین باعث رسوب گلبول های قرمز میشود. گلبول های قرمز می آیند Role Formation پیدا میکنند اصطلاحاً یعنی

وقتی ما روی لام خون محیطی بیمار را نگاه میکنیم می بینم گلبول های قرمز تماماً پشت سر هم قرار گرفته اند و این زمانی است که مریض ۱ ماه یا ۲ ماه تتراسایکلین مصرف کرده است.

البته تتراسایکلین فقط برای Brucellosis نیست و آن را به بعضی از عفونت های دیگر هم میدهند منتهی در Brucellosis ما از تتراسایکلین خیلی استفاده میکنیم.

استاد فرمودند که یک جایی گوشه ی دفترتان بنویسید که متی سیلین = اگزاسیلین.

شکل ۱ نشان میدهد که یک کپک رشد کرده در بالا و اطرافش استافیلو کوک ها نتوانسته اند رشد کنند.

شکل ۲ یک پلیت رشد کرده ی میکربی است که باکتری در تمام سطح آن رشد کرده است.

می بیند که باکتری در اطراف کپک Inhibition Zone تشکیل داده که در آن باکتری نیست، این تیرگی که در این ناحیه مشاهده میکنید نشان دهنده ی سطح پلیت بدون باکتری است و بعد از آن باکتری رشد میکند و شعاع این Zone معلوم و مشخص است برای هر باکتری. در بعضی کپک ها اصلاً Zone وجود ندارد و این یعنی باکتری نسبت به این آنتی بیوتیک مقاوم است.

برای تمام باکتری هایی که ذکر کردیم در بازار دیسک های کاغذی خیلی کوچکی وجود دارد. در پلیت ما می آیم دیسک های مختلف را با فاصله معین از هم قرار میدهم.

استاد یک مثال از پلیتی که حاوی دیسک های مختلف با اسامی اختصاری است را روی تخته رسم کردند

وضیعت آنتی بیوتیک های روی پلیت را با ۳ حرف: S - I - R نشان می دهند. که S مخفف Sensitive، I مخفف Intermediate و R مخفف Resistance است.

دیسک ها برای گرم منفی ها و گرم مثبت ها یکسان نیست. برای ما بسیار مهم است که نمونه ای که به آزمایشگاه فرستاده میشود از کدام ناحیه ی بدن بوده است.



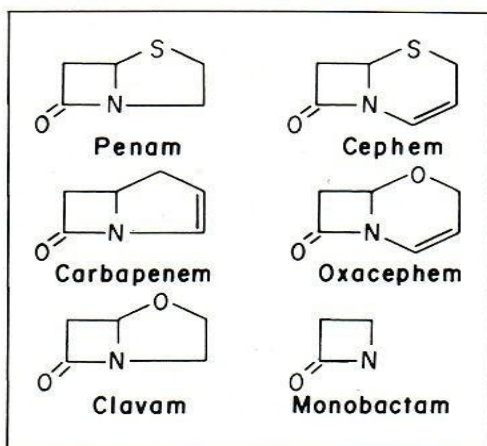
آنتی بیوگرام را دو جور انجام میدهم: ۱- آنتی بیوگرام پلیت (نمونه ی آن پای تخته رسم شد) ۲- روشی به نام Etest که الان در دنیا خیلی شایع شده ولی گران است.

این نواری را که در وسط مشاهده میکنید مربوط به یک آنتی بیوتیک است و روی نوار از بالا به پایین به تدریج مقدار آنتی بیوتیک اضافه شده است. E Test خوبی اش این است که هم آنتی بیوگرام است هم شما میتونید MIC را به صورت نوار (استریپ) به دست آورید.

در گرم مثبت ها ۸۵ تا ۹۰٪ دیواره پپتیدوگلیکان است اما در گرم منفی ۱۰ تا ۱۵٪ پپتیدوگلیکان است.

بتا لاکتام ها چون جلوی سنتز پپتیدو گلیکان را در دیواره ی سلولی میگیرند اولاً روی گرم مثبت ها بیشتر اثر دارند

ثانیاً در باکتری ها روش هایی وجود دارد که یکی از آنها ... «نفوذ پذیری غشا» است دومی که روشی است که باکتری به کار میبرد که به آن Efflux Pump گویند ، باکتری آنتی بیوتیک را از یک طرف وارد میکند و سریع از یک طرف دیگر خارج می کند و اجازه نمی دهد که آنتی بیوتیک در آن بماند و این یکی از خطرناک ترین روش های مقاوم شدن است که راه حلی ندارد .



پنی سیلین ها روی گرم منفی ها دیگر اثر ندارند به دلیل دو مکانیسمی که گفته شد: نفوذ پذیری غشا و Efflux Pump.

بتا لاکتام ها: این حلقه های جانبی که به صورت NCO در همه ی این آنتی بیوتیک ها شما مشاهده میکنید (حلقه ی بتا لاکتام) اعم از Penam ها و Cephem ها.

Penam ها ریشه ی پنی سیلین ها هستند و Cephem ها ریشه ی سفالوسپورین ها هستند.

پنی سیلین ها را از کپکی میگیرند به نام پنی سلیم نوتاتوم. (حتما گوگرد دارد)

به حلقه ی ۵ تایی گوگرد دار تiazolidin میگویند و به حلقه ی ۶ تایی دی هیدروتiazin می گویند.

دقت کنید که وقتی آن گوگرد را در کارخانه تبدیل به اکسیژن میکنند Oxacephem ها به دست می آیند زوقتی این حلقه را به کلی بر میدارند چیزی باقی میماند

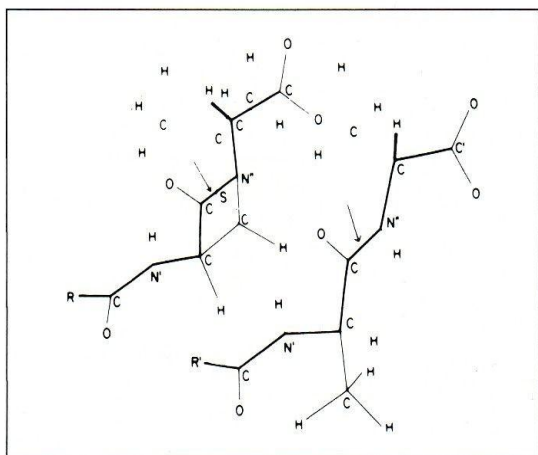
به نام Monobactam ها که سمیت آن بالاست اما بخاطر مقاوت بالای برخی باکتری ها

فارماکولوژیست ها مجبور شدند از آن استفاده کنند.

(آزدرئونام) از منوباکتام هاست.

اگر گوگرد تبدیل به کربن بشود Carbapenam ها به دست می آیند؛ که باکتری ها آمدند و آنزیم کرباپنماز (Carbapenemase) را ساختند که کارپنیسیلین (Carpenicillin) که یه آنتی بیوتیک بسیار قوی است را از بین میبرد.

در کل باکتری ها آنزیم بتالاکتاماز تولید میکنند و این بتالاکتاماز ها حلقه ی بتالاکتام رو در محل موثره ی آن $N - C - O =$ قطع میکنند و بتالاکتام مربوطه از کار می افتد و نمی تواند کارش را انجام بدهد و باکتری نسبت به بتالاکتام مقاوم میشود.

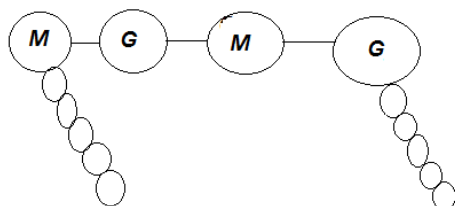


این حلقه ی موثره ی بتا لاکتام را اینجا به یک شکل جدید تر نشان دادیم در این شکل دو فلش داریم که یکی مربوط به ناحیه ی NCO حلقه ی بتا لاکتام و دیگری NCO مربوط به پپتیدوگلیکان است.

برای این که نحوه ی اثر بتالاکتام ها را بفهمید باید چگونگی ساخته شدن پپتیدوگلیکان ها را بلد باشید.

این استیل نورامید اسید ها یک رشته ی پپتید دارند که به ترتیب از بالا (۱ L-Ala) (۲ گلوتامیک اسید) (۳ در گرم مثبت L-Lysin) و گرم منفی DAP در انتهای آن (۴ و ۵) دو تا دی آلانین (D-Alanin) هست.

جزوه ۸۸: سنتز پپتیدو گلیکان سه مرحله دارد. مرحله اول تشکیل UPD یا JUMP در N-استیل مورامیک اسید است بعد مرحله ی اضافه شدن N-استیل گلوکوز آمین و در آخر Cross Linkage ها که باعث اتصال بین رشته های جدا شده از مورامیک اسید ها می شود.



در اینجا اتصالات قند های M و G به صورت (۴→۱)B است. که این اتصالات (۴→۱) به آنزیم لیزوزیم حساس است.

جزوه ۸۸: باکتری Cell Wall یا پپتیدوگلیکان خود را در فاز لگاریتمی می سازد؛ چون دارد رشد می کند.

آنزیم هایی که در باکتری های هست و به آنها PBP (Penicillin Binding Protein) که آنزیم ها متعددی هستند و انواع و اقسام وظیفه هایی دارند. تعدادی از آنها برای باکتری ها حیاتی و تعدادی شان غیر حیاتی هستند.

ترانس پپتیداز ها حیاتی اند برای باکتری و اگر از بین بروند باکتری می میرد.

کربوکسی پپتیداز ها غیر حیاتی اند و نبودشان باعث تغییر شکل باکتری می شود. مثلا استافیلوکوک که کروی است، کشیده می شود یا داتان باشد در E Coli و استافیلوکوک تعداد PBP ها را شمرده اند.

مهم ترین PBP ترانس پپتیداز است که وظیفه ی آن این است که می آید دی آلانین پنجم را از یک رشته و دی آلانین پنجم از رشته ی مقابل را قطع میکند و چهارمین a.a را به سومین a.a وصل می کند و با ایجاد Cross Linkage رشته ها را به هم متصل می کند.

جزوه ۸۸: چهارمی خودش به سومی رشته ی بالاتر و دومی هم به چهارمی a.a رشته پائین تر (حالا اگه گفتید چی به چی وصل شد؟! به این اتفاق ها Cross Linkage گویند.

پنی سیلین موجود در محیط یک شباهتی با این دی آلانین پنجم پیدا میکند چرا که هر دو NCO دارند در اینجا آنزیم اشتباه میکند و بجای این که به NCO دی آلانین پنجم بچسبد میرود به پنی سیلین میچسبد و باعث عدم اتصال رشته های پپتیدو گلیکان میشوند و شسته میشوند از بین میروند و وقتی این رشته های پپتیدو گلیکان از بین رفتند باکتری می ماند و غشا (باکتری از بین نرفته هنوز). آنچه باعث از بین رفتن باکتری میشود دخالت بلافاصله ی فاگوسیت ها و یا اسمز (فشار اسمزی) خواهد بود. در ضمن در نظر داشته باشید که در حضور غلظت های مساوی از دی آلانین و پنی سیلین تمایل و گرایش آنزیم بیشتر به پنی سیلین است به همین دلیل به آنها Penicillin Binding Protein میگویند.

پنی سیلین را زمانی میدهند که بیمار تب داشته باشند اگر در غیر زمان تب بدهیم باکتری تکثیر نمی کند، باکتری ای پپتیدو گلیکان خودش را سنتز می کند که در حال تکثیر باشد. اگر باکتری در حال تکثیر نباشد و ما پنی سیلین بدهیم در بدن بیمار پرسیستر ها به وجود می آیند که عبارتند از باکتری های که در بدن بیمار باقی میمانند چرا که ... میسازند.

دور گردنش شال پیچیدند و

سرش کلاه گذاشتند و رفتند!!!

کسی نفهمید که آدم برفی را همین غصه هاست که آب میکند....

با تشکر از دوست عزیز، آذین قمری