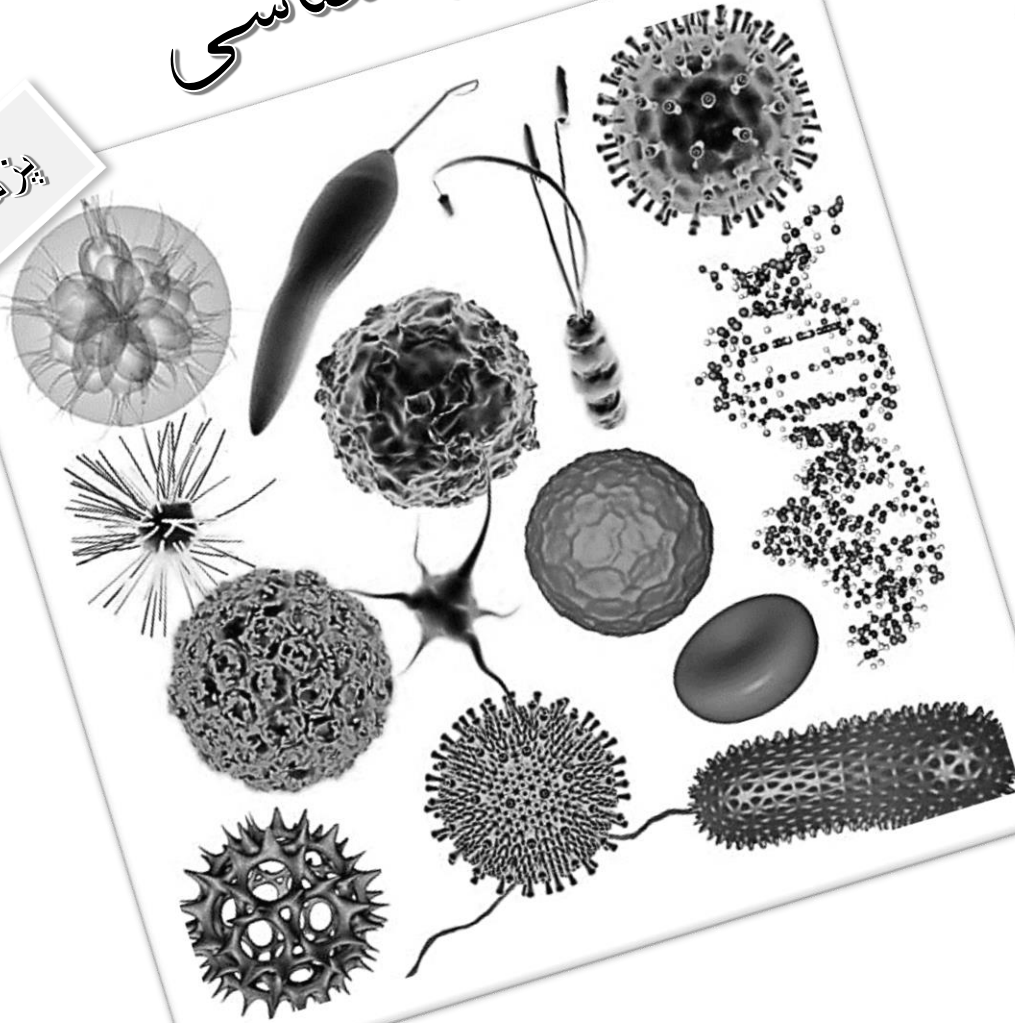


# میکروبی شناسی

پزشکی ۹۳



جلسه	۶
استاد	دکتر قوطاسلو
جزوه نویس	اسلام حسن پور

- اول از همه ببخشید که این جزوه دیر نوشته شد. واقعا زیاد بود
- سعی بر این بوده که با توجه به مطالب و نکات تدریس شده توسط استاد، مباحث مرتبط از جزوه ۸۸ و یا کتاب 2E نیز در این جزوه گنجانده شود. البته برا این جلسه مطالبی از اینترنت جهت روشن شدن موضوع در لابه لای مطالب استاد گنجانده شده (البته منابع معتبر بوده..نترسید!!)
- بازم اگر اشکالاتی به هر دلیلی در جزوه هست، به بزرگی خود بر ما خرده مگیرید!
- و در نهایت با تشکر از آقای مهران رحیمی بخاطر تهیه عکس از اسلایدا

**سوال:** فلوراید موجود در خمیردندان موجب کشته شدن باکتری میشه ولی جلسه قبل اشاره شد که مسواک زدن باعث کشته شدن باکتری نمیشه! قضیه چیه!؟

**جواب:** فلوراید در غلظت های خیلی بالا می تواند باکتری را بکشد ولی مهم ترین مکانیسم جلوگیری از پوسیدگی دندان با مسواک زدن همان از بین رفتن مواد قندی موجود در دهان است و حتی مسواک زدن بدون خمیردندان نیز موثر می باشد.

**یاد آوری :** مواد قندی چگونه باعث پوسیدگی دندان می شود؟

تقریباً همه مردم می دانند که مواد قندی دندانها را خراب می کند. باکتری های موجود در دهان از قند موجود (بیشتر ساکارز) در غذاها استفاده کرده و آنرا به اسید تبدیل می کنند. این اسید مینای دندان را حل کرده و پوسیدگی آغاز می شود. پوسیدگی دندان توسط باکتری استرپتوکوک موتان بوجود می آیند.

### این جلسه در مورد Antibacterial agents

شامل شناخت مکانیسم اثر آنتی بیوتیک ها، عملکرد آنها، مقاومت به آنتی بیوتیک و اینکه کدام آنتی بیوتیک را در کدام بیماری مصرف کنیم. {در این جزوه گاهی بجای کلمه Antibiotic از علامت اختصاری ABT استفاده شده است!}

### (۱) تاریخچه Antibacterial agents

تا قبل از ۱۹۳۵ هیچگونه ABT یا ماده شیمیایی که بتواند عفونت های باکتریایی را از بین ببرد وجود نداشت. در اوایل ۱۹۳۵ دانشمندی از رنگی بنام رنگ قرمز آزو در از بین بردن عفونت های گلودرد استرپتوکوکی استفاده کرد. (قرمز آزو دارای ماده ای بنام سولفانامید است)

در ادامه گوگرد بعنوان ماده آنتی باکتریال شناخته شد و بعد از آن الکساندر فلمینگ برای اولین بار از قارچی بنام پنی سیلیم، پنی سیلین را جدا کرد که می توانست روی استافیلوکوکوس اثر بگذارد. بعد از پنی سیلین مرتب ABT های دیگر شناسایی شدند از جمله استرپتومایسین، تتراسایکلین، سفالو اسپورین ها، آمینوگلیکوزیدها، ماکرولید ها، کینولون ها و..

## ۲) آشنایی با چند اصطلاح

Antibacterial Spectrum ◀ طیف اثر یا طیف فعالیت ضدباکتریایی که خود شامل دو نوع است:

۱. Broad Spectrum ← بعضی آنتی بیوتیک ها وسیع الطیف اند یعنی روی تمامی انواع میکروب ها اثر دارند.

مانند تتراسایکلین که در مقابل بسیاری از باکتری های گرم منفی، گرم مثبت، کلامیدیا، مایکوپلاسما و ریکتزیاها مؤثر است یا سولفانامیدها مثل کوتریموکسازول (البته در آخر این جزوه میخونیم که کوتریموکسازول در واقع از ترکیب دو آنتی بیوتیک تری متوپریم و سولفونامید درست میشه!)

۲. Narrow Spectrum ← بعضی آنتی بیوتیک ها روی انواع خاصی از میکروبها و باکتریها اثر دارند مثل

وانکومايسين ها که عمدتاً در برابر گرم مثبت ها مثل استافیلوکوک ها مؤثر است.

	Mycobacteria	Gram-negative bacteria	Gram-positive bacteria	Chlamydiae	Rickettsiae
Penicillins			↔		
Sulfonamides, Cephalosporins, Quinolones, Carbapenems		↔			
Streptomycin	↔				
Tetracyclines		↔			
Isoniazid	↔				
Polymyxin		↔			
Vancomycin			↔		

Bacteriostatic Activity ◀ (مهارگر باکتری) آن دسته از آنتی بیوتیک هایی که باعث استاز یا مهار رشد و تقسیم

باکتری میشوند و اگر آن ماده از محیط حذف شود دوباره باکتری شروع به رشد میکند (برگشت پذیری). تعداد زیادی از آنتی بیوتیک ها از این دسته اند. مثل تتراسایکلین

برای سنجش میزان فعالیت آنتی بیوتیک های باکتریواستاتیک از یک روش آزمایشگاهی بنام MIC (minimum inhibitory concentration) استفاده میشود. (MIC ← حداقل غلظتی از آنتی بیوتیک ها که باعث مهار رشد باکتری ها میشود).

Bactericidal Activity ◀ (باکتری کُش) این دسته باعث مرگ باکتری میشوند. مانند پنی سیلین، آموکسی سیلین و

تتراسایکلین در دوز بالا

برای سنجش میزانی از آن که باعث مرگ باکتری میشود از روش آزمایشگاهی MBC (minimum inhibitory concentration) استفاده میشود. (MBC ← حداقل غلظتی از آنتی بیوتیک که باعث مرگ ۹۹/۹٪ از باکتری ها میشود).

سوال : چرا میگوئیم "حداقل غلظت"؟!

جواب : در درمان با آنتی بیوتیک ها دنبال حداقل غلظت هستیم چرا که میخوایم با حداقل مقدار آنتی بیوتیک درمان صورت بگیره و بیشتر مصرف نشه... همین!

### ۳) خصوصیات آنتی بیوتیک خوب

- ✓ تنها روی عامل بیماری یعنی باکتری اثر داشته باشند و خاصیت سمیت قابل توجهی روی سلول های انسان نداشته باشد. (خاصیت Selective toxicity) ← یک ویژگی نسبی است چراکه ممکن است حتی Safe ترین آنتی بیوتیکها هم در دوزهای بالا اثرات جانبی داشته باشند.
- ✓ باید بحد کافی پایدار باشد و در طول درمان در یک محدوده خاصی در خون باقی بماند تا اثر مناسب داشته باشد و از زمان تولید تا مصرف و همچنین در بدن بیمار در جریان خون stable (پایدار) باشد.
- ✓ سرعت سم زدایی آن با یک فرمول خاصی قابل محاسبه باشد و با غلظت کافی در خون وجود داشته باشد.
- ✓ بعد از مدتی بتواند از بدن دفع شود

البته خصوصیات دیگری در کتاب جامع میر قید شده ← طیف وسیعی داشته باشد و روی تعداد زیادی از باکتری ها اثر بگذارد - در آب به خوبی محلول و پایدار باشد و نیاز به کاربرد با دوزهای بالا نداشته باشد.

### ۴) آنتی بیوتیک ها بر اساس منشا تولید و سنتز

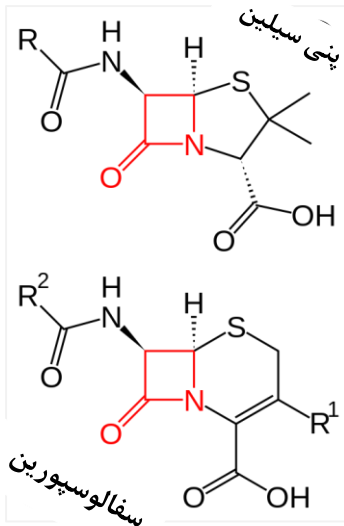
مثال: پنی سیلین، سفالواسپورین ها، تتراسایکلین، استرپتومایسین و پلی میکسین	بوسیله سایر میکروارگانیسمها مانند باکتریها، قارچ ها و اکتینومیست ها ساخته شده اند. (قارچ ها از رده های پنی سیلیوم، سفالوسپوریوم، آکتینومیست ها و استرپتومایسزها)	Natural یا بیولوژیک
سولفانامیدها بر پایه گوگرد/ نیترو فوران ها/ اسیدپاراآمینوسالیسیلیک/ هیدرازیدازینواسیدنیکوتینیک/ اسیدنالییدیکسیک	کاملا در آزمایشگاه ساخته میشود. (صناعی)	Synthetic
مانند آمپی سیلین، آموکسی سیلین	بعضی آنتی بیوتیک های طبیعی را که از یک قارچ یا باکتری می گیرند با انجام تغییراتی روی آن ها به نیمه صناعی تبدیل میکنند. (نیمه صناعی)	Semi-synthetic

## ۵) طبقه بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس مکانیسم اثر:

<p>بتالاکتام ها (پنی سیلین، سفالوسپورین ها و کارباپنم ها...) ونکومايسين داروهای ضد سل (isoniazid, ethambutol, cycloserine, ethionamide) باسیترا سین پلی میکسین</p>		<p>این دسته تماما باکتریوساید هستند. مانع سنتز پپتیدوگلیکان می شوند.</p>	<p>۱- آنتی بیوتیک های موثر بر سنتز دیواره</p>
<p>دسته موثر روی S ۵۰ مثل : کلرامفنیکل (Chloramphenicol) اریترومایسین (Erythromycin) دالفوپریستین (dalfopristin) کلیندامایسین (Chloramphenicol) ماکرولیدها (Macrolide) لینزولید (linezolid)</p>	<p>دسته موثر روی S ۳۰ مثل : آمینوگلیکوزیدها (استرپتومايسين، جنتامایسین) تتراسایکلین</p>	<p>این داروها با اتصال به اجزا S۳۰ و S۵۰ ریبوزوم باکتری باعث مهار برگشت پذیر ساخت پروتئین می شوند، که بیشتر باکتریواستاتیک هستند. شامل ۲ دسته اند.</p>	<p>۲- آنتی بیوتیک های موثر بر سنتز پروتئین</p>
<p>دسته موثر بر RNA (مهارکننده های رونویسی) که باعث مهار آنزیم RNA پلیمرز میشوند. مانند: ریفامپین (Rifampin) ریفابوتین (Rifobutin)</p>	<p>دسته موثر بر DNA (مهار کننده های همانندسازی) که روی آنزیم توپوایزومراز اثر مهاری دارند. این آنزیم در همانند سازی نقش دارد. مانند: کینولون / مترونیدازول / کلوفازمین</p>	<p>این گروه تماما باکتریوساید هستند که باعث تغییر متابولیسم اسید نوکلئیک می شوند که ۲ دسته اند.</p>	<p>۳- آنتی بیوتیک های موثر بر اسید نوکلئیک</p>
<p>این داروها آنزیم های موثر در سنتز اسیدفولیک را مهار میکنند. داروهایی مانند: سولفانامیدها / پارآمینوسالسیلیک اسید / داپسون (Dopson) / تری متوپریم (Trimethoprim) که از طریق مهار آنزیم PABA در روند ساخت اسیدفولیک موثر است.</p>		<p>در متابولیسم اسیدفولیک نقش دارند. باکتری ها برخلاف یوکاریوت ها اسیدفولیک مورد نیاز را خودشان میسازند</p>	<p>۴- آنتی متابولیت ها</p>
<p>تیروسیدین داپتومايسين گرامیسیدین پلی میکسین</p>	<p>این گروه در اقلیت اند و تماما باکتریوساید هستند که با ایجاد تغییراتی در غشاء سلولی باعث افزایش نفوذ پذیری و در نتیجه تخریب غشاء می شوند. این داروها بر سلولهای انسان هم مؤثرند، بنابراین کمتر مصرف میشوند و بشکل تزریق وریدی (IV)، عضلانی (IN) و Oral استفاده <u>نمیشوند</u>. بلکه بصورت موضعی استفاده میشوند. مانند پماد، قطره چشمی و کرم پوستی</p>		<p>۵- آنتی بیوتیک های موثر بر غشای سیتوپلاسمی</p>

## ۶) مهار سنتز دیواره سلولی باکتری ها

آنتی بیوتیکهایی که مانع سنتز دیواره سلولی باکتری ها میشوند را میتوان در حالت کلی در ۲ دسته قرار داد.  $\beta$ -Lactam ها گروه گسترده ای از آنتی بیوتیکها هستند که در ساختمان مولکولیشان حلقه بتالاکتام وجود دارد مانند پنی سیلینها، سفالوسپورینها، مونوباکتامها، کارباپنمها، سفامایسین و کلاوونیک اسید. ساخت آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتریها یکی از دلایل مقاومت به این گروه از آنتی بیوتیکها است.



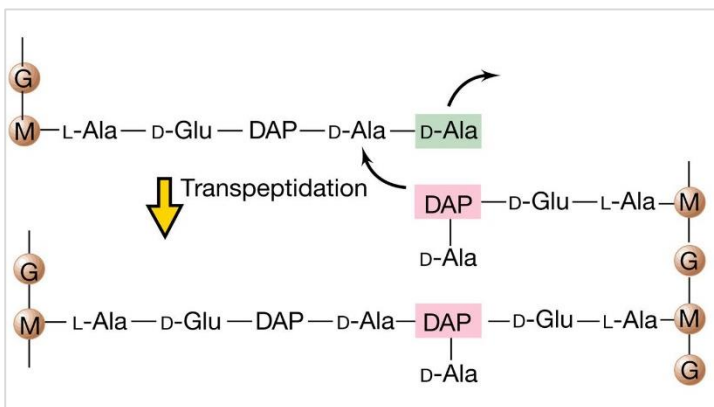
دیگر آنتی بیوتیکهای موثر بر دیواره شامل ونکومایسین، باکتریاسین و داروهای آنتی مایکوباکتریال (ضد سل) مانند ایزونیاژید، اتامبوئسل، سیکلوسرین و اتیونامید

### ۷) مکانیسم عمل بتالاکتام ها (مانند پنی سیلین)

**سوال :** چرا با جلوگیری از سنتز دیواره سلولی باکتری می میرد؟

**جواب:** داخل باکتریها هایپراسمولار است و در صورتی که دیواره از بین برود یا سنتز نشود آب از بیرون وارد باکتری میشود و در نهایت باعث متلاشی شدن باکتری میگردد.

در داخل سیتوپلاسم باکتری ۵ تا اسیدآمینو سنتز می شود که به قند N- استیل مورامیک اسید متصل می شوند. قسمتی از دیواره سلولی باکتری بنام پپتیدوگلیکان از واحدهای قندی و پلی پپتیدی تشکیل شده است که در مرحله آخر سنتز پپتیدوگلیکان، واحدهای اسیدآمینو ای ذکر شده، در سطح غشای سیتوپلاسمی قرار می گیرند و عمل ترانس پپتیداسیون صورت می گیرد که باعث میشود واحدهای قندی با ۵ تا اسیدآمینو cross reaction دهند و بهم بچسبند و باعث استحکام و پلیمریزه شدن پپتیدوگلیکان میشوند. به این صورت که پنجمین aa (D-Ala) از زنجیره ۵ تایی جدا شده و چهارمین aa (D-Ala) از این زنجیره به سومین aa (DAP) از زنجیره مقابل وصل میشود (عمل ترانس پپتیداسیون)



درواقع محل اثر داروهای بتالاکتام روی آنزیم هایی است که عمل ترانس پپتیداسیون را در سطح غشای سیتوپلاسمی انجام میدهند. این دسته از آنزیم ها که انجام دهنده ترانس پپتیداسیون می باشند در واقع پروتئین هایی اند که داروهای بتالاکتام به آنها می چسبند (به این پروتئین ها PBP یا "پنی سیلین باینڈینگ پروتئین" گفته میشود). از جمله این آنزیم

ها میتوان به ترانس پپتیداز، ترانس گلیکوزیداز و کربوکسی پپتیداز اشاره کرد.

آنتی بیوتیک های بتالاکتام این آنزیم ها را مهار می کنند و با مهار شدن آنها دیگر دیواره ای سنتز نمیشود و باکتری می میرد. بنابراین این آنتی بیوتیک ها از نوع باکتری ساید اند.

**خلاصه** ← آنتی بیوتیک های بتالاکتام شامل پنی سیلینها (مثل آمپی سیلین)، سفالوسپورینها و منوگرامها می باشند که این داروها به آنزیمهای دخیل در ترانس پپتیداسیون پپتیدوگلیکان متصل و آنها را مهار می کنند. این آنزیم ها به پروتئینهای متصل شونده به پنی سیلین (PBP) موسومند.

\*\* مهمترین داروهایی که بشر علیه میکروبها استفاده میکند همین خانواده بتالاکتام میباشد چرا که ویژگی selective toxicity را دارند و بر سلولهای انسان آثار جانبی ندارند.

## ۸) پنی سیلین

- ★ یکی از پرمصرف ترین آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام که مسومیت و Toxicity روی سلول های انسان ندارد
- ★ ابتدا از قارچی بنام پنی سیلیوم استخراج شد و بعدا پنیسیلین های نیمه صناعی نیز ساخته شد
- ★ اشکال مختلف پنی سیلین :

۱. پنی سیلین G ← این نوع پنی سیلین جذب خوراکی ندارد و باید همیشه بصورت تزریقی مصرف شود و بیشتر در عفونت های شدید استفاده میشود. بیشترین استفاده را این نوع دارد. خود پنی سیلین G انواعی دارد که در جدول زیر شرح داده شده است.

پنی سیلین G مملول در آب که بسرعت متابولیزه می شود.
پنی سیلین G پروکائین که در آن پنی سیلین G به پروکائین متصل شده است. این شکل دارو آهسته تر متابولیزه شده، هنگامی که به صورت داخل عضلانی تزریق می شود، درد کمتری ایجاد می کند زیرا پروکائین بصورت یک عامل بی مس کننده عمل می نماید.
پنی سیلین G بنزاتین که در آن پنی سیلین G به بنزاتین متصل شده است. این شکل دارو بسیار آهسته متابولیزه می شود و غالباً به عنوان یک فراورده ذفیره ای شناخته می شود (به عنوان نمونه آمپول ۱۲۰۰۰۰۰)

۲. پنی سیلین V ← این نوع پنی سیلین مقاومت نسبی به اسید معده دارد و جذب خوراکی اش مناسب است و تنها پنی سیلین خوراکی است که می توانیم به بیمار بدهیم.

- ★ بعضی پنی سیلین ها از لحاظ مدت دوام در خون Long active اند. مانند پنی سیلین G بنزاتین (۱۲۰۰۰۰۰ واحدی) به آرامی و در مدت ۲۱ روز وارد خون شده و میزان پنی سیلین G را در آن مدت در جریان خون در حد درمانی نگه می دارد.
- ★ بعضی ها Short active اند. مانند پنی سیلین G پروکائین که بعد از حدود ۱۰ روز از بدن دفع می شود.

★ اوایل تمامی باکتری ها خصوصاً استافیلوکوک ها نسبت به پنی سیلین حساس بودند ولی بعد از مدتی مقاوم شدند ناچاراً تغییراتی در ساختمان آن ایجاد شد که به این پنی سیلین ها penicillinase resistant penicillin میگویند. داروهایی مانند ← متی سیلین، اگزاسیلین، نافی سیلین (nafcillin) و کلوززاسیلین (Cloxacillin)

★ مکانسیم مقاوم شدن باکتری ها به پنی سیلین این است که باکتری ها آنزیمی بنام پنی سیلیناز تولید می کنند که حلقه ۴ ضلعی بتالاکتام را قطع می کند و باعث غیرفعال شدن پنی سیلین می گردد.

★ پنی سیلین های ابتدایی بیشتر روی گرم +ها موثر بودند و بعداً تغییراتی روی آنها اعمال شد که واحد آمینی به آنها اضافه شد. به این نوع داروها پنی سیلین های آمینی میگویند. (aminopenicillins) مانند آموکسی سیلین و آمپی سیلین که این دسته جدید روی گرم منفی ها

★ البته باز هم تعدادی باکتری گرم منفی مقاوم وجود داشتند که بعداً گروه دیگری از پنی سیلین ها ساخته شد که روی این باکتری های سخت و مقاوم گرم منفی موثرند. باکتری بسیار مقاوم مانند سودوموناس و پنی سیلین های ضد آن بنام "پنی سیلین ضد سودوموناس"

*\*\* سودوموناس یک باسیل گرم منفی غیر تخمیری بسیار مقاوم به آنتی بیوتیک و حساس به پنیسیلین های ضد سودوموناس مثل آنتی بیوتیک های کاربونی سیلین و تیکارسیلین*

## ۹) مکانسیم های مقاومت باکتری های به آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام (پنی سیلین)

۱. مهم ترین مکانسیم تولید آنزیمی است بنام کلی بتالاکتاماز که حلقه بتالاکتام را تخریب می کنند ← مانند: پنی سیلیناز، سفالوسپوریناز و کارباپنماز. مولکول پنی سیلین پایداری اش منوط است به حفظ حلقه بتالاکتام و در صورت تخریب آن، روی گیرنده خود یعنی PBP نمیچسبد و توانایی نابودی باکتری را نخواهد داشت. ژن این نوع مقاومت اکثراً از طریق پلاسمید منتقل می شود. (تاکنون بیش از ۲۰۰ نوع بتالاکتاماز در باکتریها شناسایی شده است)

۲. دومین مکانسیم مقاومت باکتری ها به پنی سیلین، تغییراتی در PBP می باشد. یعنی باعث می شود که پنی سیلین نتواند روی گیرنده بچسبد که به این عمل PBP modification میگویند. مثلاً پنوموکوک یا استافیلوکوک که از طریق این مکانسیم به متی سیلین مقاوم شدند.

۳. سومین مکانسیم عدم اجازه ورود به آنتی بیوتیک است. خصوصاً در باکتری های گرم منفی بویژه در سودوموناس و آسینوباکتر. در این مکانسیم در واقع در گرم منفی ها که غشای خارجی دارند، این غشا اجازه عبور به مولکول پنی سیلین نمیدهد بنابراین باکتری های گرم مثبت به پنی سیلین حساس و گرم منفی ها مقاومند.



## ۱۰) دسته دوم بتالاکتام ها (سفالوسپورین ها)

- ✓ بعضی قارچ های سفالوسپوریوم مواد آنتی بیوتیکی بنام سفالوسپورین تولید میکنند.
- ✓ دارای حلقه بتالاکتام اند. اما بجای حلقه ۵ ضلعی موجود در پنی سیلین دارای حلقه ۶ ضلعی بنام ۷-آمینوسفالوسپورین اسید دارند.
- ✓ مکانیسم های عمل آن مانند پنی سیلین است یعنی : ۱- اتصال به PBP های ویژه که بمنزله گیرنده های دارویی اند ← ۲- مهارتولیددویاره سلولی از طریق توقف ترانس پپتیداسیون در پپتیدوگلیکان ← ۳-فعال شدن آنزیم های اتولیتیک که سبب مرگ باکتری میشود
- ✓ از نظر طیف اثر :

- **Narrow spectrum** ← بیشتر روی گرم مثبت ها موثرند.(نسل اول و دوم سفالوسپورین ها از این جمله اند) مانند داروهای سفالکسین، سفالپتین و سفازولین
- **Broad spectrum** ← بیشتر روی گرم منفی ها موثرند.هر چه به نسل های بالاتر نزدیک میشود طیف اثرشان روی گرم منفی ها بیشتر می شود(نسل های ۴و۵ از این جمله اند)

## ۱۱) Lactamase inhibitor – $\beta$ ها

می دانیم که مهم ترین مکانیسم مقاومت باکتری ها به خانواده بتالاکتام، تولید آنزیم بتالاکتاماز است. در سال ۱۹۸۰ دانشمندی یک سری مهارکننده شناسایی کرد که این آنزیم ها را مهار میکند. نام این مهارکننده ها  $\beta$  – Lactamase inhibitor می باشد.

مثال:

۱. کوآموکسی کلاو (Co-amoxiclav) ← ترکیبی از کلاوولانیک اسید و آموکسی سیلین که خود کلاوولانیک اسید یک مهار کننده قوی و غیرقابل برگشت برای بتالاکتاماز می باشد.

**سوال:** چه زمانی این دارو رو تجوز میکنن؟

**جواب:** وقتی که حدس بزنیم آموکسی سیلین موثر نیس و باکتری هم حاوی آنزیم بتالاکتاماز باشه. مثلا در عفونت های مقاوم به آموکسی سیلین ← عفونت گوش میانی، سینوزیت و ...

\*\* یادمون باشه که این مهارکننده های بتالاکتاماز هیچگونه خاصیت ضد میکروبی بصورت مستقیم ندارند بلکه روی آنزیم بتالاکتاماز موثرن و مهارش میکنن.

۲. از دیگر  $\beta$  - Lactamase inhibitor میتوان به سولباکتام و تازوباکتام اشاره کرد.

## ۱۲) دیگر داروهای خانواده بتالاکتام

▪ تا اینجا پنی سیلین و سفالوسپورین از خانواده بتالاکتام را معرفی کردیم. اما نمونه های دیگر:

### ۱. کارباپنم ها (Carbapenems)

- کارباپنم دارویی بسیار موثر و وسیع الطیف است. (هم برا گرم مثبت ها و هم گرم منفی)
- روی باکتریهای هوازی و بی هوازی نیز موثر است.
- زمانیکه باکتری نسبت به پنی سیلین، سفالوسپورین، کوآموکسی کلاو و سفامایسین مقاوم شد، تنها راهکار همین کارباپنم می باشد.

### ۲. مونوباکتام (Monobactam)

- فقط یک حلقه بتالاکتام دارد و دیگر هیچ!
- مهم ترین داروی مونو باکتامی آزترونام (aztreonam) می باشد که فقط روی گرم منفی های هوازی اثر دارد.
- Narrow spectrum است.

در این قسمت سوالاتی در کلاس مطرح شد که بنظرم آنتی بیوگرام رو بدونیم کافیه!!

## آنتی بیوگرام (آزمایش های حساسیت دارویی)

هر دسته از آنتی بیوتیک ها بر روی باکتریهای خاصی تاثیر دارد و بر روی ویروس و یا سایر میکروارگانیسم ها تاثیری نخواهند داشت. برای اینکه بدانیم چه آنتی بیوتیکی بر روی چه باکتری هایی موثر است؟ جواب تست آنتی بیوگرام است که به صورت روتین در آزمایشگاه های میکروبیولوژی انجام می گیرد. این تست به ما نشان می دهد که کدام یک از آنتی بیوتیک ها بر روی میکروب ما موثر است. همانطور که می دانید نمونه های گرفته شده برای بخش میکروبیولوژی متفاوت هستند. اما نمونه ها هر چه که باشند (خون، مایع مغزی-نخائی، مدفوع، ادرار، خلط و...) در آخر معمولا آنتی بیوگرام می شوند تا داروی موثر تجویز شود.

\*\* مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها متغیر است. یعنی ممکن است الان حساس باشد ولی ۱۰ روز دیگر مقاوم گردد (در اثر جهش)

**سوال:** چرا برای درمان عفونت ها از همان ابتدا مثلا Co-amoxiclav تجویز نمی کنیم؟

**جواب:** ۱- ضرر دارد ۲- درطول زمان مقاومت آنتی بیوتیکی ایجاد می شود ۳- هزینه اش بیشتر است

### ۱۳) داروهای دیگری که روی دیواره سلولی باکتری اثر دارند (گلیکوپپتیدها)

دومین دسته از دارو ها بعد از بتالاکتام ها که روی سنتز دیواره باکتریایی موثرند گلیکوپپتیدها می باشند.

مهم ترین عضو این خانواده ونکومایسین است و سپس تیکوپلانیل

مکانیسم عمل این دارو ها به این صورت است که مرحله جدا شدن پنجمین aa از چهارمین aa در پنتاپتید پیشاز برای دیواره، ثورت نگیرد. یعنی با اثر این داروها مرحله قبل از ترانس پپتیداسیون انجام نمیشود و در نتیجه دیواره ای ساخته نمیشه.

داروی ونکومایسین چه زمانی تجویز میشه؟ ← وقتی که اون باکتری نسبت به پنی سیلین، اگزاسیلین، متی سیلین، نافی سیلین و کلوزاسیلین مقاوم شده باشد.

ونکومایسین مولکول بسیار بزرگی است و از غشای خارجی باکتری های گرم منفی عبور نمیکند، بنابراین فقط روی گرم مثبت ها اثر دارد ← narrow spectrum

اگر عفونت های ناشی از استرپتوکوک نومونیا، استافیلوکوک اورئوس و یا دیگر استرپتوکوک ها نسبت به داروهای فوق الذکر! مقاوم بودند ابتدا از ونکومایسین استفاده میکنیم، اگر باز هم موثر نبود دیگر داروها را تجویز میکنیم.

### ۱۴) و .. باز هم داروهای دیگر موثر بر دیواره باکتریایی! (پلی پپتیدها)

★ خانواده داروهای پلی پپتیدی نیز روی دیواره عمل میکنند و بخاطر اینکه چندین پپتید در ساختار آنها قرار دارد به این نام خوانده می شوند. ۲ مثال از این گروه :

۱. باسیتراسین

× از نظر طیف اثر، باسیتراسین بیشتر روی گرم + ها اثر دارد.

× باسیتراسین بخاطر اینکه روی غشای سیتوپلاسمی باکتری موثر است، بیشتر بعنوان Local antibiotic

استفاده میشود ← پماد، کرم و قطره (یعنی بصورت سیستمیک معمولا تجویز نمیشه)

۲. پلی میکسین

× از یک باکتری بنام باسیلیس پلی میکسا بدست می آید.

× برعکس باسیتراسین بیشتر روی گرم منفی ها عمل میکند.

× مانند باسیتراسین چون روی غشای سلول ها هم موثر است پس ممکن است آثار جانبی متعددی داشته

باشد و بنابراین بصورت موضعی استفاده میشود و بشکل سیستمیک تجویز نمیشه.

## ۱۵) گروه آخر! از داروهای موثر بر دیواره باکتریایی (داروهای ضد سل)

این گروه را آنتی مایکوباکتریال هم می نامیم. مثل isoniazid, ethambutol, ethionamide و سیکلوسرین

خب تا اینجا در مورد آنتی بیوتیک هایی حرف زدیم که مکانیسم عملشون از طریق اثر بر دیواره باکتریایی بود... حال به دسته دوم میرسیم، یعنی آنتی بیوتیک هایی که در سنتز پروتئین نقش دارن...

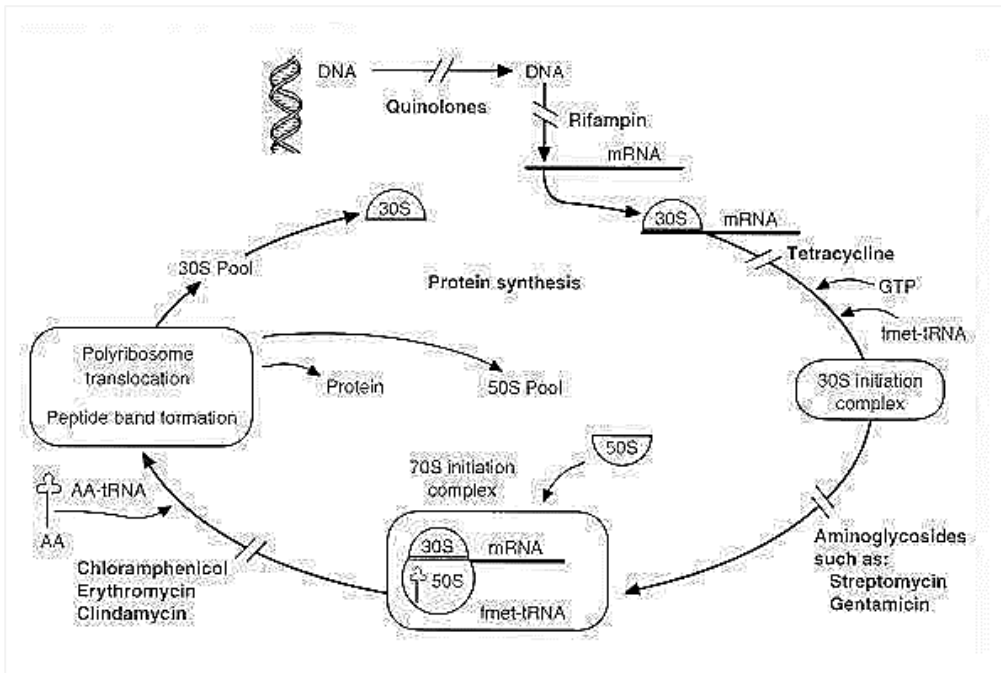
## ۱۶) آنتی بیوتیک هایی که روی سنتز پروتئین موثرند

□ یادآوری از ابتدای جزوه! ← این داروها با اتصال به اجزا ۳۰S و ۵۰S ریبوزوم باکتری باعث مهار برگشت پذیر

ساخت پروتئین می شوند، که بیشتر باکتریواستاتیک هستند. از لحاظ محل اثر، شامل ۲ دسته اند:

۱. دسته ای موثر روی ریبوزوم ۳۰S مثل: آمینوگلیکوزیدها (استرپتومايسين، جنتامایسین) و تتراسایکلین
۲. دسته موثر روی ۵۰S مثل: کلرامفنیکل، اریترومايسين، دالفوپریستین، کلیندامایسین، ماکرولیدها و

لینزولید



- گروهی مهم از این نوع آنتی بیوتیک ها، آمینوگلیکوزیدها می باشند. مانند ← جنتامایسین، آمیکاسین، کانامایسین و توبرامایسین
- این داروهای آمینوگلیکوزید بشکل برگشت ناپذیری باعث مهار سنتز پروتئین میشوند ← خاصیت باکتریوساید دارند.
- آمینوگلیکوزیدها روی ریبوزوم 30 S در مراحل ابتدایی سنتز پروتئین اثر میکنند و می توانند باعث مرگ باکتری شوند.

- از آمینوگلایکوزیدها معمولا در ترکیب درمانی استفاده میکنیم. یعنی همراه با بتالاکتام یا دیگر داروها و هم چنین در عفونت های گرم مثبت و گرم منفی میشه ازشون استفاده کرد. (حتی در بیماران سلی)

- ☐ دومین گروه از این نوع آنتی بیوتیک ها که باعث مهار سنتز پروتئین می شوند داروهای خانواده تتراسایکلین هستند.
- ☐ دارو های این گروه مانند ← تتراسایکلین، ماینوسایکلین و داکسی سایکلین
- ☐ بشکل برگشت پذیر مانع سنتز پروتئین در باکتری می شوند ← خاصیت این گروه باکتریواستاتیکی است.
- ☐ این خانواده جزو broad spectrum هاست. ← روی گرم منفی ها، مثبت ها، ریکتزیا و کلامایدا اثر دارند.
- ☐ برای عفونت های گوارشی، پوستی، جوش جوانی و خیلی عفونت های دیگر بصورت کرم، قطره، پماد و ... تجویز می شوند.
- ☐ اغلب بصورت خوراکی هم هستند.

**سوال:** با توجه به خاصیت باکترواستاتیکی خانواده تتراسایکلین میتوان گفت اگر مصرف دارو را قطع کنیم، رشد باکتری دوباره شروع میشه؛ پس با این شرایط چرا مثلا در جوش جوانی از این گروه داروها استفاده می کنیم؟

**جواب:** بعضی عفونت ها مثل جوش جوانی ملایم اند و دربرهه ای از زمان رخ میدهند. ما فقط میخواهیم آکنه scar ندهد. پس زمانی عفونت ها ملایم باشند از این داروها استفاده میکنیم. اما در عفونت های شدید که فرد در حال مرگ است باید از باکتریوساید ها استفاده کنیم.

- ✓ سومین مورد مهم از آنتی بیوتیک های موثر در روند سنتز پروتئین سازی باکتری ← Chloramphenicol
- ✓ کلرامفنیکول بشکل برگشت پذیر مانع سنتز پروتئین میشه ← باکتریواستاتیک
- ✓ بخاطر اثر جانبی این دارو روی مغز استخوان میتواند باعث آپلاستیک آنمی و باعث مرگ بیمار می شود، در حال حاضر در اروپا و امریکا تجویز نمیشود.

#### ➤ چهارمین مورد ← Macrolides

- بخاطر اینکه این دارو یک مولکول حجیم است به این نام خوانده می شود.
- روی ریپوزوم 50 s خاصیت مهارکننده برگشت پذیر داره. داروهایی مانند: اریترومایسین، س و کلاری ترومایسین
- اغلب در عفونت های تنفسی، گوش میانی، سینوزیت ها، گلودردها و عفونت های ریوی در بیماران آسمی و سیگاری و در عفونت های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری از این داروهای کلاری ترومایسین استفاده می شود.
- این گروه broad spectrum اند.

## ۱۷) آنتی بیوتیک هایی که مانع سنتز اسیدهای نوکلئیک

- ▲ از این آنتی بیوتیک ها تعدادی روی DNA و تعدادی روی RNA اثر میگذارند.
- ▲ اولین و مهم ترین عضو این خانواده داروهای گروه کینولون (Quinolones) است.
- ▲ کینولون ها به آنزیم توپوایزومراز (یا همون DNA جایریز یا ژیراز!!) چسبیده و مانع همانندسازی میشوند و جلوی تکثیر باکتری گرفته می شود و باکتری می میرد.
- ▲ دومین دسته داروهای موثر بر اسیدنوکلیک مانند ← ریفامپین و ریفابوتین (داروهای ضد سل نیستند)
- ▲ این دسته از عمل آنزیم RNA پلی مرز جلوگیری بعمل می آورند و در نتیجه جلوی سنتز mRNA گرفته می شود.
- ▲ سومین دسته که هم روی باکتری موثرند هم روی انگل هایی مثل تریکوموناس، ژیا ردیا و آمیب ← مترونیدازول
- ▲ مترونیدازول روی باکتری بشکل مستقیم یک متابولیت های سمی ایجاد میکند که این متابولیت ها مستقیما روی DNA باکتری اثر میذارن و باعث تخریب DNA می شوند و باکتری می میرد ← خاصیت باکتریوساید

\*\* به اسلاید در مورد Quinolones بود که بهتره الان توضیحش آورده بشه!

## Quinolones

- ▽ دسته ای از آنتی بیوتیک های صناعی که نحوه عملکردشان متوقف کردن سنتز DNA باکتری بواسطه مهار DNA ژیراز است.
- ▽ از داروهای broad spectrum میباشند.
- ▽ کینولون های اولیه بیشتر در عفونت های ادراری استفاده می شوند ✓ *نالیدیکسیک اسید*
- و فقط به عنوان ضد عفونی کننده بکار می روند. مانند ← ← ✓ *اوکسولینیک اسید*
- ✓ *سینوکسازین*
- ▽ مثال های دیگر از کینولون ها :
  - Gatifloxacin
  - Ciprofloxacin
  - Grepafloxacin
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin

## ۱۸) آنتی بیوتیک های موثر در متابولیسم باکتری (آنتی متابولیت ها)

- ✎ این داروها در متابولیت اسیدفولیک اثر می گذارند.
- ✎ دو آنزیم در سنتز اسیدفولیک نقش دارند ← دی هیدروپترووات سنتتاز که باعث تبدیل PABA به دی هیدروفولات همیشه. دی هیدروفولات ردوکتاز که باعث تبدیل دی هیدروفولات به تتراهیدروفولات همیشه.
- ✎ این دو آنزیم مورد هدف داروهای سولفانامید و تری متوپریم قرار میگیرند. بنابراین اسیدفولیک ساخته نمیشه و بدنبال آن پورین هم سنتز نخواهد شد و در نهایت DNA ساخته نمیشه.
- ✎ دانشمندان ترکیبی از این دو دارو ساخته اند بنام ← کوتریموکسازول که در سنتز اسیدفولیک اختلال ایجاد میکند و باعث مرگ باکتری میشه.

## ۱۹) چند اصطلاح دیگر!

- Antibiotic Combination therapy ◀ زمانی از ترکیب درمانی استفاده می کنیم که مریض در خطر باشد و احتمال مقاومت های دارویی وجود داشته باشد.
- Antibiotic synergism ◀ بعضی آنتی بیوتیک ها زمانی که باهم مصرف شوند اثر هم افزایی و تقویت کنندگی دارند که به این حالت آنتی بیوتیک سینرژیست گفته میشود.
- Antibiotic antagonism ◀ برخی دیگر وقتی باهم استفاده میشوند اثری مهاری بر هم دارند. (مثلا مصرف پنی سیلین و کلرامفنیکل) پزشک باید توجه داشته باشد که آنتی بیوتیک تجویز شده اثر آنتاگونیست با دارویی دیگر داشته باشد. مثلا نباید دارویی با خاصیت باکتریواستاتیک همراه باکتریوساید تجویز شود چرا که باکتریواستاتیک مانع عمل باکتریوساید می شود.

## ۲۰) اهمیت مقاومت دارویی (مقاومت به آنتی بیوتیک)

۱. هنگامی که از یک آنتی بیوتیک نتیجه ای نمیگیرم، چه اقدامی لازمه؟! ← یا استفاده از یک جایگزین یا ترکیب درمانی
۲. یک از موارد اهمیت، Failure therapy است. دریک بیمار سرپایی مشکلی ایجاد نمی کند، اما در یک بیمار وخیم مانند مننژیت موجب مرگ بیمار می گردد. پس اهمیت اصلی مقاومت دارویی Failure therapy است که موجب افزایش مرگ و میر (mortality) می گردد.
۳. افزایش طول زمان بستری شدن
۴. افزایش بار اقتصادی

۵. ژنهای مقاومت به دارو با انتقال خود به دیگر باکتری ها باعث انتقال مقاومت می شود. باکتری ها ۱۰ تا ۱۲ سال بعد از ساخت آنتی بیوتیک، نسبت به آن مقاوم می شود. مثل مقاومت استافیلوکوک ها یا پنوموکوک ها به پنی سیلین

### چند نکته دور همی!

- برای افتراق بین مقاومت دارویی و بتالاکتاماز از تشخیص آزمایشگاهی استفاده می کنیم یا از حدس بالینی
- سرعت تولید و سنتز آنتی بیوتیک های جدید بسیار کند شده (میزان درآمدشون برا کارخانه ها کمه!)
- قرار گرفتن باکتری ها در معرض آنتی بیوتیک چرا باعث افزایش مقاومت میشه؟ از داروین بپرسین 😊
- مقاومت دارویی خطرناک و مهم MRSA و سویه های مولد ESBL بطور روزافزونی در جامعه قابل مشاهده رو به رشد است (نکته اسلایدی!)
- عوامل اجتماعی، پزشکی، کشاورزی و دامداری در فرایند مقاومت های آنتی بیوتیکی تاثیرگذارند.
- با گذشت زمان آنتی بیوتیک ها وارد سیستم آب شرب شده، بنابراین در غذاها و آب یافت می شود و با این کار مقاومت دارویی توسعه می یابد.
- مقاومت دارویی اورژانسی (آنی) ← باکتری در اثر جهش ژن نسبت به دارو مقاوم میگردد.

### (۲) انواع مکانیسم مقاومت دارویی

۱. جلوگیری از ورود آنتی بیوتیک (Blocking entry)

۲. تولید آنزیم های غیرفعال کننده (بتالاکتامازها) مانند پنی سیلیناز

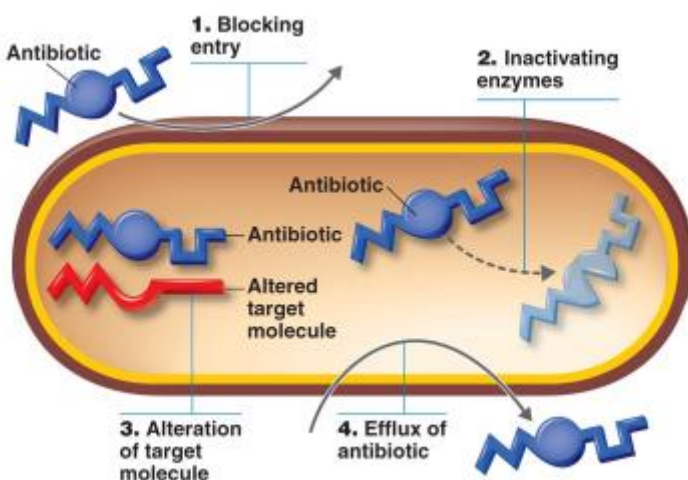
۳. تغییر در هدف. یعنی اینکه آنتی

بیوتیک ها در محل خاصی از باکتری گیرنده دارند، بعد باکتری اونجا رو شناسایی میکنه و اون هدف رو تغییر میده و آنتی بیوتیک نمیتونه اونجا بشینه (مثل تغییر (PBP)

۴. آنتی بیوتیک که وارد باکتری میشه

توسط یک پمپ بصورت فعال به

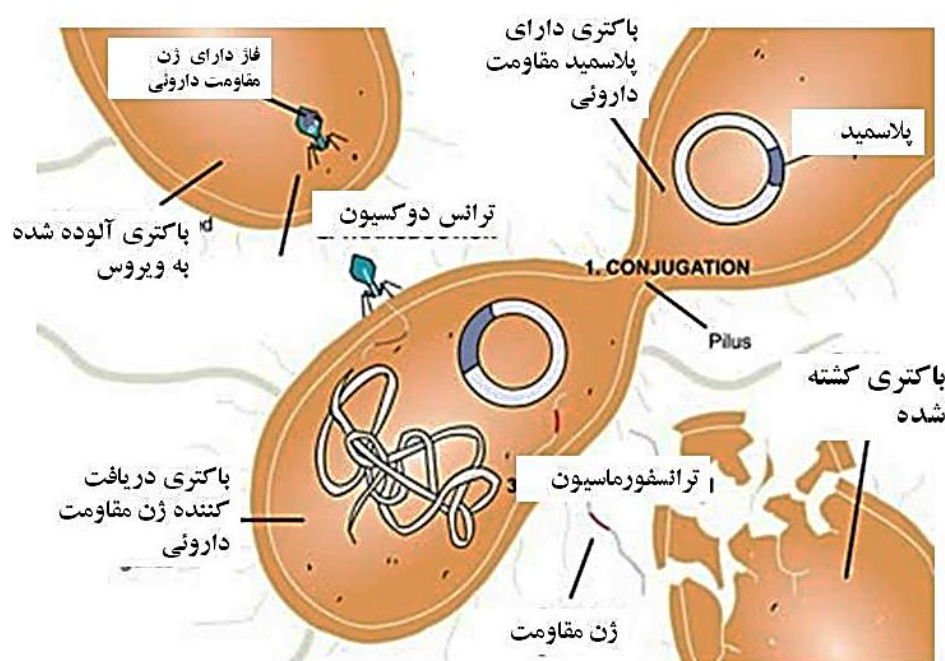
خارج فرستاده میشه (Efflux of ABT)





## ۲۲) روش انتقال اطلاعات ژنتیکی در باکتری ها

- عمودی ← انتقال ژن ها از والدین به فرزندان در حین تقسیم
- عرضی ← انتقال ژن ها به باکتری های همان نسل
- کونژوگاسیون ← انتقال پلازمید توسط پیلی جنسی
- ترانس دوکاسیون
- ترانس فورماسیون



اینم بنویسم دیگه تمومه!!

MDR (Multiple drug resistance) ← گاهی پیش میاد باکتری به چندین خانواده از آنتی بیوتیک ها مقاوم میشه

که در این حالت استفاده از ترکیب درمانی مناسبه

Pan resistance ← یعنی باکتری به همه آنتی بیوتیک ها مقاوم شده

گر می نخوری طعنه مزین مستان را  
بنیاد مکن تو حيله و دستان را  
تو غره بدان مشو که می مینخوری  
صد لقمه خوری که می غلامست آنرا

"خیام"