٤٦٣ حدق – المحاضرة الأولى والثانية

مقدمة عن المضادات الحيوية

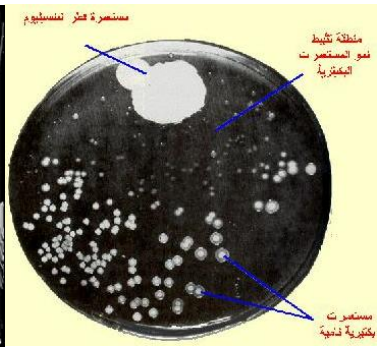
Introduction of Antibiotics

المضادات الحيوية .. Antibiotics هي مواد كيميائية عضوية تفرزها بعض الانواع من البكتيريا او الفطريات وهي تمثل النواتج الأيضية الثانوية الخاصة أو المحورة كالبنسلين و الستربتوميسين . و لها القدرة على قتل أو تثبيط نمو الأحياء المجهرية الأخرى دون التأثير على خلايا الجسم، و ذلك عند استخدامها بتركيزات منخفضة أو في محاليل مخففة .و هي تشمل المنتجات المستخلصة بواسطة التحوير الكيميائي للمضادات الطبيعية و غيرها من منتجات الأيض الميكروبي أو بواسطة التحوير المايكروبي للمواد المصنعة.
المضادات الحيوية هي أكثر الأدوية شيوعاً لعلاج الإنسان من معظم الأمراض المعدية Infectious Diseases، أو مضاعفاتها، حيث تستعمل كنوع من المواد الطبيعية الكيميائية العلاجية Natural Chemotherapeutic Agents

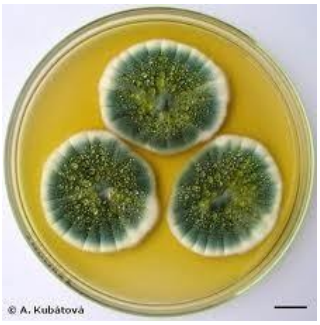
المضادات الحيوية قد تكون منتجات طبيعية أو من صنع الإنسان من المواد الكيميائية الإصطناعية، صممت للتاثيرعلى بعض العمليات المهمة بشكل انتقائي في الخلايا الجرثومية .معظم المضادات الحيوية التي أدخلت للاستعمال السريري للانسان لعلاج الأمراض المعدية في السنوات الستين الماضية كانت منتجات طبيعية، و أنتجت بواسطة كائن دقيق واحد في موطن معين و تحت ظروف بيئية معينة و هي تؤثر على الميكروبات المجاورة، إما بتنظيم نموها أو القضاء عليها.

قصة اكتشاف اول مضاد حيوي (البنسيلين) وتاريخ اكتشاف المضادات الحيوية

في عام ١٩٢٨ لاحظ **الكسندر فيلمنج** أن المزارع البكتيريا التي يجري عليها تجاربه قد توقف نموها عندما تلوثت فطر البنسيليلوم (عفن الخبز) الذي نمى بجانبها، حيث أنه نسي قطعة خبز متعفنة قرب اطباق المزارع البكتيريا التي كان يجري عليها تجاربه في المعمل فلاحظ في اليوم التالي أنها لوثت المزارع البكتيرية وتسببت في قتل البكتيريا وايقاف نموها، و لكي يتأكد من هذه الحقيقة استقطع أجزاء من عفن الخبز و وزعها على أنابيب تضمنت أنواع من البكتيريا الممرضة .بعدها اتجهت محاولاته إلى فصل تلك المادة المؤثرة، و فعلاً استطاع الحصول عليها وأطلق عليها اسم **البنسلين نسبة إلى نوع الفطر الذي يفرزها و هو البنسيليوم *Penicillium notatum*** إلا أن فليمنج لم يكن عالماً كيميائياً فلم يستطع استخلاص البنسلين بشكل نقي. وقد أيقن فلمنج أن لمادة البنسيلين مقدرة على علاج أمراض الإنسان، إلا أن صعوبة تنقية مادة البنسيلين من العفن، حالت دون قيامه بمزيد من التجارب .



و في عام ١٩٢٩ م نشرت نتائج أبحاث فليمنج ولم تلفت النظر أول الأمر، رغم إعلانه أن هذا الاكتشاف من الممكن أن تكون له فوائد طبية مستقبلية خطيرة، ولم يستطع فليمنج أن يبتكر طريقة لاستخلاص هذه المادة أو تنقيتها، وظل هذا العقار لمدة عشر سنوات دون أن يستفيد منه أحد.
و في عام ١٩٣٠ م تمكن هوارد فلورى وارنست تشين من تنمية استخلاص البنسلين بصورة نقية وتحضيرها كعقار و قاموا بتجربة هذه المادة على حيوانات المعمل.



استعمل البنسلين في علاج المرضى لأول مره بعد عشر سنوات من اكتشافه و ذلك عام ١٩٤١ م، عندما تم حقن شرطي انجليزي مصاب بالالتهاب البكتيري (تسمم الدم)، وتحسنت حالة الجندي. في السنوات التالية حضرت أنواع متفاوتة من هذا المضاد (من حيث القوة وطريقة الامتصاص) ساهمت باذن الله في إنقاذ حياة آلاف الجرحى في الحرب العالمية الثانية و سارعت لإنتاجه عدة شركات عالمية. **أتت فترة من الفترات ساهم فيها البنسلين في علاج العديد من الأمراض البكتيرية المختلفة مثل الأمراض الجنسية والبولية والتنفسية كالتهابات الحلق والأذن والجروح البسيطة وغيرها. و رغم اكتشاف قدرة البكتيريا العنقودية على مقاومة البنسيلين (بعد استعماله ضدها لوقت طويل) إلا أن حتى هذه المشكلة تم تجاوزها بتحضير درجات أكثر فعالية منه (كالبنسلين ف).**

وفي عام ١٩٤٤ أجرى العالم الأمريكي سلمان واكسمان (Selman Waksman)، عدداً من التحاليل على ١٠,٠٠٠ عينة، أخذت من التربة، تم خلالها عزل عديد من البكتيريا والفطريات. ولاحظ واكمان ومساعدوه أن أحد هذه البكتيريا، **وهي الإستربتوميسيس، تفرز مادة قاتلة للبكتيريا، أطلق عليها "الإستربتوميسين" (Streptomycin)، وقد كان لاكتشاف هذه المادة ضجة كبيرة، في ذلك الوقت، نظراً إلى قدرتها على قتل بكتيريا السل، فاستخدم في علاج الدرن الرئوي.**

وتمثل مجموعة بكتيريا الاكتينومايسيتات Actinomycetes من المجاميع البكتيرية الرئيسية المنتجة للمضادات الحيوية كما أن الأدوية المضادة للجراثيم يمكن أن تكون مضادة للبكتيريا أو مضادة للفطريات، ولا توجد عوامل علاجية مضادة للبكتيريا و مضادة للفطريات على حد سواء، و ذلك بسبب اختلاف الأهداف الجزيئية و الخلوية و القضايا المتعلقة باختراق الخلية الجرثومية.

ثم توالى اكتشاف المضادات الحيوية، بعد ذلك، حتى صار عددها تقريبا ٧٠ مضاداً حيوياً مستخدماً في علاج أمراض الإنسان، فضلاً عن تمكن العلماء من تخليق عدد كبير من المضادات الحيوية كيميائياً.

المضاد الحيوي .. Antibiotic هو مصطلح لاتيني مكون من شقين، (Anti) و تعني ضد في حين شق (bio) تعني حياة فهو(مضاد الحياة) كان العالم سليمان واكسمان Waksman أول من أطلق هذا المصطلح عليها عام ١٩٤٢ م، حيث وصف به أي مادة تنتجها كائنات حية دقيقة تعاكس نمو الكائنات الدقيقة الأخرى.

أما مصطلح التضاد الحيوي .. Antibiosis فهو يطلق على معيشة كائنين معاً يعمل أحدهما على إحداث ضرر واضح بالكائن الآخر نتيجة لإفرازه مادة كيميائية، والمواد الكيميائية السامة التي تفرز عرفت فيما بعد بإسم المضاد الحيوي Antibiotics و قد استخدم مصطلح التضاد الحيوي (Antibiosis) لأول مره عام 1877 م، من قبل العالم لويس باستر Louis Pasteur و ذلك عندما لاحظ بأن هناك جراثيم صغيرة تمنع نمو جراثيم الجمرة الخبيثة القاتلة للانسان والحيوان.

يمكن تقسيم تاريخ استخدام المضادات الحديثة إلى قسمين:

1.العصور القديمةEarly History

استخدم الإغريق و الهنود الأعفان و بعض النباتات في معالجة بعض الإصابات.
استخدم في اليونان و صربيا و مصر الخبز المتعفن لعلاج إصابات الجرحى و العدوى
في روسيا استخدمت التربة الدافئة من قبل الفلاحين لعلاج إصابات الجروح.
الأطباء السومريين أعطو المريض خليط من حساء البيرة مخلوط مع مستخلصات جلود الثعابين وأغشية السلاحف.
الأطباء البابليون استخدموا صفراء الضفادع و اللبن الرائب في علاج بعض إصابات العيون.
الجيش السيرلانكي استخدم ما يعرف بكيك الزيت (Oil Cake) ، و هو نوع من الحلوى كمضاد للجراثيم و مجفف لبعض الإصابات.

2.العصور الحديثةModern History

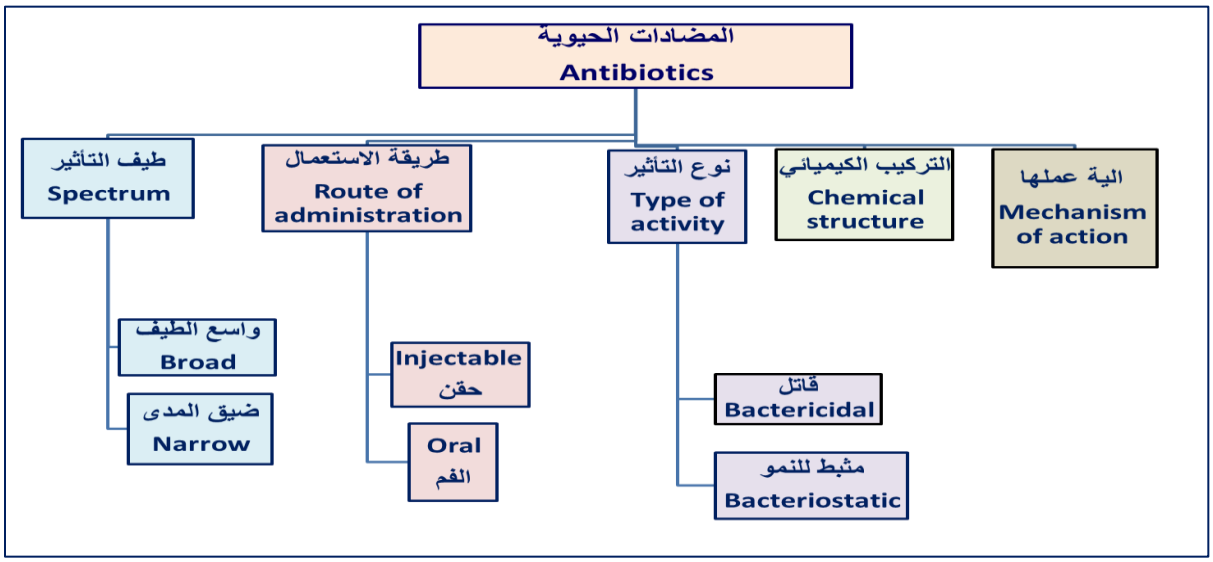
يمكن تلخيصها في الجدول الآتي:

السنة (ميلادي)	المنشا	الوصف
١٦٤٠	انجلترا	جون باركنقتون John Parkington أوصى باستخدام العفن في كتابة عن علم الصيدلة.
١٨٧٠	انجلترا	السير جون سكوت John Scott لاحظ أن المزارع المغطاة بالعفن تمنع نمو البكتيريا.
١٨٧١	انجلترا	جوزيف ليستر Joseph Lister بدأ باختبار تأثير المضادات البكتيرية على الأنسجة البشرية.
١٨٧٥	انجلترا	شرح جون تيندال John Tyndall طريقة عمل مضاد البكتيريا المنتج بواسطة فطر بنسيليوم *Penicillium* للجمعية الملكية البريطانية.
١٨٧٧	فرنسا	الويس باستر Louis Pasteur افترض أن بعض البكتيريا يمكن أن تقتل عصويات الجمرةالخبيثة.
١٨٩٧	فرنسا	إرنست دوتشيسن Ernest Duchesne استخدم أحد أنواع جنس البنيسليوم في علاج و التئام الإصابات في حيوانات تجارب مصابة بالتيفوئيد.
١٨٩٩	أوكرانيا	ميتشينكوف Metchnikoff أشار باستعمال البكتيريا التابعة لجنس *Lactobacillus* في علاج مرض الدوسنتاريا
١٩١٠	ألمانيا	أمريتش و لو Emmerich and low لاحظا أن حقن بعض من مزارع *P.aeruginosa* بجسم أرنب التجارب يحميه من الإصابة بمرض الجمرة الخبيثة.
١٩٢٨	انجلترا	السير الكسندر فليمنج Alexander Fleming اكتشف انزيم الليزوزايم Lysozyme والمضاد الحيوي البنسلين من الفطر *Penicillium notatum* .
١٩٣٢	ألمانيا	اكتشف جيرهارد دوماك Gerhard Domagk مادة أطلق عليها برونتوسيل Prontosil و تركيبها الكيمائي هو(سلفوناميد كريسويدين.)
١٩٣٩	فرنسا	دوبوس Dubos عزل سلالة البكتيريا *Bacillus* التي لها القدرة على إفراز بعض المواد السامة للبكتيريا الموجبة لصبغة جرام.
تم اكتشاف كل من ستربتومايسين، كلورامفينيكول و تتراسايكلين خلال العام ١٩٤٠- ١٩٥٠		

تعد مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية بصورة خاصة إحدى المشاكل الصحية و الاقتصادية على مستوى العالم، مما دفع الباحثين إلى التحري عن مضادات جديدة للتغلب على السلالات البكتيرية المقاومة و التي تزيد من نسبة الوفيات و الوبائية.
يقدر خبراء الصحة أن هناك ما يقرب من ٩٠،٠٠٠ انسان يموت سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية نتيجة الإصابة بالبكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية، و أن الإصابة المكتسبة بالمستشفى تتطور لدى أكثر من 2 مليون انسان سنويا، و أن ثلاث أرباع هذه الإصابات تحدث نتيجة التعرض لبكتيريا مقاومة لمضاد واحد على الأقل من المضادات الشائعة.

تستعمل المضادات الحيوية لعلاج الالتهابات الجرثومية المختلفة كما تستعمل في قطاع الانتاج الحيواني و الزراعي، و تستعمل أيضاً كمواد حافظة لبعض أنواع الأغذية خاصة المعلبة منها، إضافة لذلك فإنها تستعمل كمثبطات لبعض التفاعلات الكيميائية.

تصنيف وتقسيم المضادات الحيوية



من الممكن تصنيف المضادات الحيوية الى اقسام مختلفة على أساس معايير معينة مثل:

❖ **تصنيف المضادات الحيوية على أساس ميكانيكية أو آلية عملها إلى Mode of Action :**

و تندرج منها عدة اقسام مثل:

١ .المضادات الحيوية التي تؤثر على **جدار الخلية البكتيرية** مثل **البنسلين Penicillin** و الفانكوميسين Vancomycin والباسيتريسين

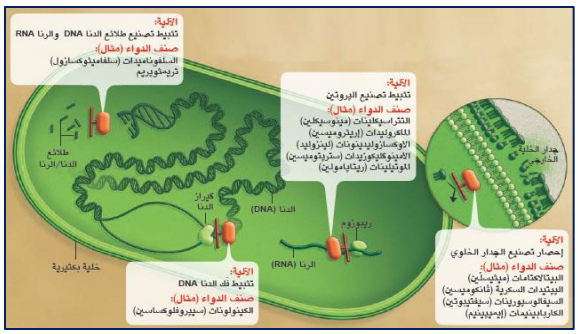
٢ .المضادات الحيوية التي تؤثر **النفاذية الاختيارية للغشاء السيتوبلازمي للبكتيريا** مثل **البوليمكسين polymyxin**.

٣ .المضادات الحيوية التي **تتداخل مع إنزيمات البكتيريا** مثل **كوينولون Quinolones** و سولفاناميد و عادة تكون قاتلة للبكتيريا.

٤ .المضادات الحيوية التي تستهدف **عمليات بناء البروتين البكتيري** مثل **التتراسيكلين Tetracyclin** والأمينوجلايكوسايد، الكلورامفينيكول، حيث تثبط نمو البكتيريا .

٥. مضادات حيوية تؤثر على **الاحماض النووية للبكتيريا** اما **بشكل مباشر(مثل النالديسكين) او غير مباشر(مثل السلفاميدات)**، حيث **يؤثران على DNA. ومضاد الريفامبيسين Rifampicin يؤثر على RNA**.

٦- مضادات حيوية تؤثر على بعض **العمليات الايضية للبكتيريا** مثل sulphamethoxazole/trimethoprin (**SXT**) .



ميكانيكية تأثير المضادات الحيوية على الخلية البكتيرية.

❖ **تصنف المضادات الحيوية على حسب طيف التاثير Spectrum إلى:**

١. ضيقة المدى او الطيف Narrow Spectrum
تؤثر على كائن معين أو مجموعة معينة من الأحياء المجهرية. وهي نوعين :

أ) يؤثر على البكتيريا الموجبة لجرام مثل البنسلين Penicillin.
ب) يؤثر على البكتيريا السالبة لجرام مثل ـ ستربتومايسين Streptomycin.

٢. واسعة المدى او الطيف Broad Spectrum

لها طيف واسع ضد الأحياء المجهرية مثل البكتيريا الموجبة و السالبة لجرام.

❖ **تصنيف المضادات الحيوية على أساس طريقة الاستخدام إلى : Route of administration**

إما أن تعطى عن طريق الفم Oral
أو الحقن الوريدي Injectable و خصوصاً عند حالات الإصابة الأكثر خطورة مثل الإصابات الجهازية العميقة
وقد يعطى على شكل قطرات للعين أو الأنف
أ و كمراهم للجلد.

❖ **تصنيف المضادات الحيوية على حسب نوع تأثيرها إلى Type of action :**

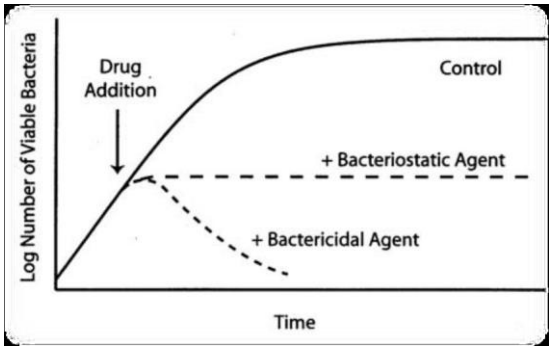
1.المضادات القاتلة Bacteriocidal

هي المضادات الحيوية التي يكون تأثيرها **قاتل** على البكتيريا، إذا تؤثر بشكل فعال على حيوية الخلية البكتيرية مما يؤدي إلى قتلها و لا يتكون جيل جديد عند زوال المؤثر (مثل السيفالوسبورينات Cephalocporins، البنيسيلبنات)

2.المضادات المثبطة (موقفة للنمو) Bacteriostatic

هي المضادات الحيوية التي **تثبط نمو وتكاثر البكتيريا** و لا تقتلها فيبقى عددها ثابت طيلة فترة تعرضها للمضاد،
و عند زوال المؤثر يمكن للبكتيريا أن تنمو من جديد و تتكاثر (مثل الايريثروميسين Erythromycin ، البنيسيلبنات).

وهذا النوع من التقسيم مهم في تحديد نوع المضاد الحيوي الذي سيتم إستخدامه في العلاج تبعاً للحالة المناعية ففي الحالة المناعية القوية تستخدم الموقفات أما القاتلات فتستخدم في الحالة المناعية الضعيفة .



رسم بياني يوضح تأثير المضادات الحيوية القاتلة و المثبطة على نمو البكتيريا.

❖ **تصنيف المضادات الحيوية على أساس تركيبها الكيميائي إلى :**

و هو التصنيف الأكثر أهمية و المعتمد من قبل كافة الهيئات العلمية و الطبية، و يعتبر هو التصنيف الأفضل من بين التصنيفات السابقة . حيث أن المضادات الحيوية التي لها نفس التركيب الكيميائي يكون لها نفس الخواص من جهة التأثيرات السمية، و قدرتها الكامنة على إحداث الحساسية.

❖ **تصنيف المضادات الحيوية حسب درجة امتصاصها Absorption:**

١. **ضعيفة الإمتصاص :** تفيد في الإصابات المعوية مثل (ستربتومايسين Streptomycin- كولستين - أبرامايسين .....).

٢. **متوسطة الإمتصاص:** تفيد في الإصابات المعوية والجهازية مثل (سلفاميدات .....).

٣. **قوية الإمتصاص :** تفيد في الإصابات الجهازية مثلً (أريثرومايسين Erythromycin....).

❖ **تصنيف المضادات حسب نوع مصدرها Composition :**

١- مضادات حيوية من مركبات كيميائية من **أصل صناعي** مثل السلفا ميدات

٢- مضاد حيوية من مركبات كيماوية من **أصل طبيعي** مثل البنسلينات Penicillins - تتراسيكلينات - كلورامفينكول وغيرها.

مصطلحات هامة

المصطلح	الوصف
Antibody	الأجسام المضادة وهي بروتين يدعى قلوبيولن مناعي يتفاعل مع مستضد ويعمل كجزء في آلية دفاع الجسم الحيوية
Antigen	مستضد يحث عند دخوله الجسم
Antitoxin	مضاد السموم يقوم بمعادلة(تحييد/إيقاف)السموم
Antiserum	مضاد مصلي وهو مصل مناعي يحتوي أجسام مضادة متخصصة لواحد أولأكثر في الأنتيجينات
Antimicrobial	مضاد الميكروبات وهو مادة طبيعية أو مصنعة أو شبه مصنعه لها القدرة على قتل أو تثبيط الميكروبات
Antibacterial	مضاد البكتيريا وهو يقتل أو يثبط النمو البكتيري
Antifungal	مضاد الفطريات يستعمل لمعالجة الإصابات الفطرية
Antiparasitic	مضاد للطفيليات يعمل على قتل أو تثبيط الطفيليات
Antiviral	مضاد الفيروسات وهو يستخدم لمعالجة الاصابات الفيروسية
Antiseptic	المطهر وهو مادة تعمل على تعقيم الأسطح الخارجية كالجلد وهي ليست سامة
Disinfectants	المطهرات تعمل على قتل الكائنات المجهرية التي على الأجهزة والأدوات(لأنها سامة)
Sanitizer	يخص الصحة وهو عوامل تقلل عدد الميكروبات لمستويات آمنة(لا توجد إزالة كلية للميكروبات)
In vitro	عملية حيوية تحدث خارج الكائن الحي في بيئة صناعية، مثل مزارع الأوساط الغذائية كأنابيب الاختبار.
In vivo	عملية حيوية تتم في داخل الكائن الحي، مثل استخدام حيوانات التجارب كخنزير غينيا أو الفئران.