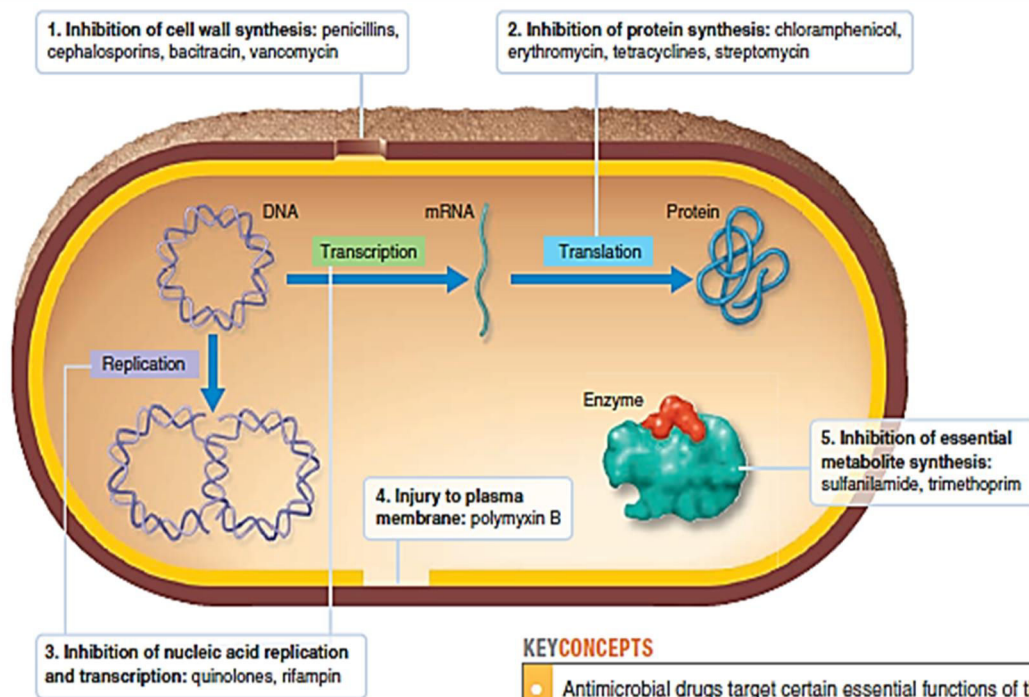


Major Action Modes of Antimicrobial Drugs



KEY CONCEPTS

- Antimicrobial drugs target certain essential functions of the microbe. Mechanisms of action include inhibiting cell wall synthesis, inhibiting protein synthesis, inhibiting nucleic acid synthesis, injuring the plasma membrane, or inhibiting synthesis of essential metabolites.
- The antimicrobial drug must not interfere with essential functions of the microbe's host.



مقاومت به آنتی بیوتیک ها از طریق پلاسمید ابتدا در سال ۱۹۵۶ در ژاپن نسبت به سولفونامیدها (۲/). برای شیگلا فلکسنری مشاهده شد و در طی کمتر از ۱۰ سال مقاومت های MDR به ۷۵ درصد رسید که از داروهای جایگزین استفاده کردند. کم کم به این نتیجه رسیدند که ارگانسیم ها می توانند به داروها مقاوم شوند و راه کارهایی را برای تعیین این مقاومت ها تعیین کردند. در این فصل لزوم انجام تست های حساسیت دارویی، انواع روش های تعیین حساسیت باکتری ها به عوامل آنتی میکروبیال و اثرات تجویز همزمان داروها بحث خواهیم کرد :

دلایل استاندارد سازی عوامل ضد میکروبی

برای استانداردسازی یک ترکیب ضد میکروبی (standardized components of antimicrobial) نیاز است که عوامل بهینه برای رشد یک باکتری به طور کامل شناسایی شوند تا بتوان آن ارگانسیم را سریعاً از بین برد این عوامل شامل :

(۱) میزان تلقیح باکتری (Bacterial inoculum size)

(۲) ویژگی های رشد باکتری (محیط کشت پایه مثل مولر هینتون آگار)

• PH

• غلظت کاتیونی (Cation concentration)

• نیاز به سرم و خون

• محتوای تیمیدین (Thymidine content)

(۳) فشار اکسیژن

(۴) دمای انکوباسیون

(۵) مدت انکوباسیون

(۶) غلظت آنتی میکروبیال

محدودیت های استاندارد سازی :

عدم مشابه بودن شرایط آزمایشگاه با شرایط بدن که باعث تحت تاثیر قرار گرفتن عواملی مثل pH, bacterial inoculum size, cation concentration, and oxygen tension می شود.

• توزیع متفاوت دارو در بدن میزبان

• اتصال پروتئین های میزبان به داروها و غیر فعال کردن آن ها

• واکنش و تداخل دارویی

• وضعیت سیستم دفاعی و ایمنی بیمار

• داشتن چندین بیماری به صورت همزمان

• ویژگی های خود باکتری مهاجم مانند ویرلانس و پاتوژنز

• محل و شدت عفونت

با تمام این محدودیت باز باید برای هر باکتری حساسیت به داروها مشخص شود.

خلاصه مطالب پیش رو :

به طور کلی برای آشکار شدن مقاومت از تست های حساسیت ضد میکروبی استفاده می شود که شامل روش هایی است که :

(الف) روش هایی که به طور مستقیم باعث اندازه گیری فعالیت آنتی میکروبیال می شود :

(۱) روش های مرسوم مانند تست های حساسیت سنجی مانند broth dilution, agar dilution, and disk diffusion

(۲) سیستم بررسی حساسیت سنجی تجاری مانند سیستم های Vitek که خارج از بحث است

(۳) غربالگری اختصاصی و استفاده از تست های اندیکاتوری که خارج از بحث است.

(ب) روش هایی که به طور مستقیم حضور مقاومت و مکانیسم آن را نشان می دهد

(۱) روش های فنوتایپی (ارزیابی آنزیم های بتالاکتاماز= تست کروموزنیک)

(۲) روش های ژنوتایپی (بررسی حضور ژن های مقاومت)

(ج) روش های اختصاصی که واکنش بین ارگانسیم و داروی ضد میکروبی را اندازه گیری می کند.

قبل از شروع این فصل با این چند اصطلاح آشنا شوید :

MIC (Minimum Inhibitory Concentration) : حداقل غلظت مهار کنندگی رشد باکتری توسط آنتی بیوتیک را گویند. در واقع کمترین غلظتی که یک ماده آنتی باکتریال از رشد ارگانسیم جلوگیری کند (به صورت چشمی مهار رشد مشاهده می شود). از آگار دایلوژن و برات میکرو دایلوژن می توان جهت تعیین MIC استفاده کرد که این کار برای هر ارگانسیم باید براساس معیارهای^۱ CLSI و .. باشد. MIC علاوه بر تعیین مقدار آنتی بیوتیکی که به بیمار داده می شود در نوع آنتی بیوتیک اختصاصی برای پاتوژن و ایجاد مقاومت کمتر نیز کاربرد دارد.

MBC (Minimum Bacteriocidal Concentration) : حداقل غلظت کشندگی یک آنتی بیوتیک را گویند. به کمک تست MBC می توان حداقل غلظت ماده ی ضد میکروبی مورد نظر، برای کشتن باکتری را تعیین کرد. به کمترین غلظتی از آنتی بیوتیک اطلاق می شود که می تواند پس از گذشت ۲۴ ساعت جمعیت باکتریایی را به میزان ۹/۹۹٪ کاهش دهد. از جمله مزایای تست MBC مقایسه فعالیت چندین ماده ضد میکروبی به طور همزمان می باشد. MBC زمانی است که لوله هایی که در MIC رشدی نداشته اند به داخل محیط های آگار فاقد آنتی بیوتیک ساب کالچر شوند. حداقل غلظت آنتی بیوتیک، زمانی که ارگانسیم ها بعد از انتقال به محیط تازه هیچ رشدی ندارند. روش آگار دایلوژن مشابه برات دایلوژن می باشد. پلیت ها حاوی مولر هینتون آگار بوده و میکروارگانسیم ها با مقادیر گوناگونی از آنتی بیوتیک ها انکوبه می شوند و رشد بررسی می شود. یعنی این باکتری توسط MIC رشدش مهار شده است و هم چنین بعد از قرار گرفتن در شرایط رشد مجدد دیگر توانایی رشد ندارد و در واقع کشته شده است.

✓ در آنتی بیوتیک های باکتریوسیدال، MIC و MBC با یکدیگر برابر هستند (MBC=MIC).

✓ در منابع جدید سویه ها در مجاورت داروها به صورت حساس، نیمه حساس و مقاوم^۲ تقسیم بندی می شوند و چیزی به نام متوسط یا نیمه مقاوم نداریم = نیمه حساس. همچنین دسته ای غیر حساس و اخیراً نیز حساسیت وابسته به دوز یا (SDD) برای تعیین حساسیت ضد باکتریال یا AST عنوان شده است

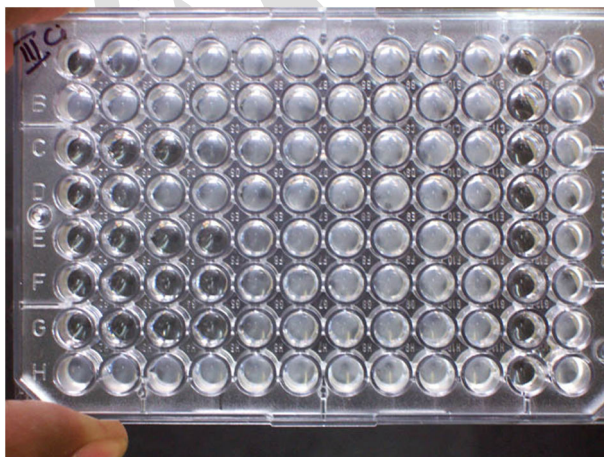
✓ در باکتری های تحمل کننده آنتی بیوتیک رابطه زیر برقرار است :

$$MBC=32MIC$$

✍ توجه کنید پیش از استفاده بشر از آنتی بیوتیک ها مقاومت آنتی بیوتیکی وجود داشته است.

الف) روش هایی که به طور مستقیم باعث اندازه گیری فعالیت آنتی میکروبیال می شود

۱) روش بررسی حساسیت با دایلوژن تست : این تست ها می تواند در آگار(محیط جامد) و برات(محیط مایع) انجام گیرد.



روش برات دایلوژن نیز به دو صورت میکروبرات دایلوژن (در چاهک) و ماکروبرات دایلوژن (داخل لوله) تقسیم می شود. اصول هر دو یکی است تنها تفاوت آن حجم مورد استفاده از محیط کشت برات است. ماکرو دایلوژن به علت سختی کار و حجم مصرفی مواد ندرتا استفاده می شود.

A. روش برات دایلوژن : معمولاً در روش برات دایلوژن، لوله هایی از مایع (مولر هینتون برات به عنوان محیط استاندارد) حاوی آنتی بیوتیک با غلظت متفاوت غلظت ۱/ تا ۱۲۸ (۰.۲۵، ۰.۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۶، ...) با مقادیر استاندارد از ارگانسیم ها انکوبه می شوند. و بررسی تاثیر آنتی

^۱ Clinical and Laboratory Standards Institute : این سازمان دستورالعمل ها استاندارد در ارزیابی پروتکل ها، اتوماسیون و انفورماتیک، میکروب شناسی، ایمونولوژی و ... ارائه می کند. نام قبلی آن National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) بود.

^۲ susceptible, intermediate, and resistant.