

## الصادات الحيوية وآلية تأثيرها

أ.د. هيثم يازجي

### أماكن تأثير الصاد الحيوي:

يوجد أربع مواقع في الخلية الجرثومية تستخدم كأساس لتأثير الأدوية المضادة للجراثيم الفعالة سريرياً وهي:  
جدار الخلية، غشاء الخلية، الريباسات، الحموض النووية.

### طيف تأثير الصادات:

يختلف طيف تأثير الصادات باختلاف أنواعها. فهي إما:

- واسعة الطيف: تؤثر في إيجابيات وسلبيات الغرام والمتدثرات والمفطورات والريكتسية.
- ضيقة الطيف: تؤثر في واحد أو عدد قليل من الأنواع الجرثومية مثل الفانكوميسين.

تقسم الصادات إلى نوعين:

- صادات مثبطة أو موقفة للنمو: الصاد لا يقتل الجراثيم إنما يوقف تكاثرها فقط بحيث تكمل آليات دفاع المريض مثل البلعمة وغيرها مهمة القضاء عليها، لكن في حال فشل الجهاز المناعي بمهمته فيمكن لتلك الجراثيم أن تنمو ثانية عند وقف تناول الصاد.
- صادات قاتلة للجراثيم: الصادات التي تقتل الجراثيم ولا توقف نموها فقط.

إن التأثير القاتل أو المثبط لصاد ما يتعلق بتركيزه ونوع الجرثوم المستهدف.

أمثلة عن الصادات الموقفة والمثبطة للنمو:

الصادات القاتلة للجراثيم	الصادات المثبطة للنمو
Aminoglycosides	Chloramphenicol
Beta-lactams	Clindamycin
Vancomycin	Trimethoprim
Rifampin	Tetracycline
Metronidazole	Linsolid
Levofloxacin	Macrolides

## آلية تأثير الصادات الحيوية:

أولاً: تثبيط تركيب الجدار الخلوي:

البنسلينات: تشمل آلية تأثيرها:

- تؤثر بتثبيط أنزيمات الترانسببتيداز التي تحفز المرحلة النهائية لتشكيل الروابط المتصالبة أثناء تركيب المورين.
  - ترتبط بالعديد من المستقبلات في غشاء الخلية الجرثومية وجدارها تدعى البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs) Penicillin Binding Protein.
  - تتفعل الأنزيمات الحالة ذاتياً وتدعى محلّمهات المورين (الببتيدوغليكان) في الخلايا المعالجة بالبنسلين فتفكك الببتيدوغليكان.
- لا يقتل البنسلين الجراثيم إلا في طور النمو كما في الطور اللوغاريتمي حيث يكون المورين في طور التركيب أما الجراثيم غير النامية كما في طور الاستقرار فيكون البنسلين فيها غير فعال. أهم مركب موجود بشكل طبيعي هو البنزيل بنسلين (البنسلين G).

تدعي البنسلينات والسيفالوسبورينات صادرات البيتا لاكتام  $\beta$ -lactam بسبب أهمية حلقة البيتا لاكتام الضرورية للفعالية ضد الجراثيم. قطع هذه الحلقة بالبنسليناز يعطل هذه الصادات.

أمثلة عن فعالية عدد من البنسلينات:

الدواء	الجراثيم الفعال ضدها
البنسلين G	المكورات والعصيات إيجابية الغرام والنسيريا والملتويات
البنسلين/ الأموكسيسيلين	أنواع معينة من العصيات سلبية الغرام مثل المستدمية النزلية، الاشريكية كولي، المتقلبات، السلمونيلا، الشيغلا باستثناء الزوائف الزنجارية
الكاربنسلين/ التيكارسيلين	الزوائف الزنجارية بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات
الببيراسيلين	مشابه للكاربنسلين لكن مع فعالية أكبر ضد الزوائف والكليبسيلا
النافسيلين/ الديكلوكساسيلين	العنقوديات الذهبية المفرزة للبنسليناز

### السيفالوسبورينات:

من صادات البيتا لاكتام ، لها نفس طريقة تأثير البنسلين أي أنها قاتلة للجراثيم . ترتبط بمستقبلات PBPs وتثبط الربط المتصالب لسلاسل المورين وتفعيل الأنزيمات الحالة الذاتية.

الجيل الأول من السيفالوسبورينات فعال بشكل رئيسي ضد المكورات إيجابية الغرام ماعدا المكورات المعوية والعنقوديات المقاومة للنافسيلين وفعالية متوسطة ضد العصيات سلبية الغرام . طورت سيفالوسبورينات جيل ثاني وثالث ورابع يهدف توسيع فعاليتها المضادة للعصيات سلبية الغرام . أمثلة عن أجيال السيفالوسبورينات:

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
Cephalothin	Cefaclor	Cefotaxime	Cefepime
Cephapirin	Cefoxitin	Ceftriaxone	
Cefazolin	Cefotetan	Ceftazidime	
Cephalexin	Cefprozil	Cefixime	
Cephadrin	Cefuroxime	Cefpodoxime	
Cefadroxil		Cefdinir	

### الكاربابينيمات Carbapenems:

من صادات البيتا لاكتام لكن تركيبها يختلف عن البنسلينات والسيفالوسبورينات . مثالها الإيميبينيم Imipenem وله أوسع طيف من الفعالية بين صادات البيتا لاكتام تشمل العديد من الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام واللاهوائية.

و هو فعال ضد المكورات الإيجابية مثل العقديات والعنقوديات وكذلك المكورات سلبية الغرام مثل النيسيريات والعديد من العصيات سلبية الغرام مثل الزوائف والمستدميات وأعضاء عائلة الإمعائيات واللاهوائيات مثل العصوانيات والمطثيات.

### المونوباكتام Monopactams:

من صادرات البيتا لاكتام تتميز بحلقة بيتا لاكتام وحيدة دون حلقة مجاورة حاوية على الكبريت. الأزتريونام Azterionam هو المونوباكتام الأكثر فائدة حالياً وله فعالية ممتازة ضد العديد من العصيات سلبية الغرام لكنه غير فعال ضد الجراثيم الإيجابية واللاهوائيات وهو مقاوم لمعظم البيتا لاكتاماز.

### الفانكوميسين Vancomycin:

صاد لا ينتهي إلى صادرات البيتا لاكتام وهو بيتيد سكري يثبط تركيب الجدار الخلوي بتثبيط خمائر الربط التصالي لسلاسل البيبتيد بألية مختلفة عن صادرات البيتا لاكتام فالفانكوميسين يرتبط مباشرة بالجزء دي ألانين - دي ألانين من البيبتيد الخماسي ما يمنع الترنسببتيداز من الارتباط بينما ترتبط صادرات البيتا لاكتام بالترانسببتيداز.

الفانكوميسين دواء قاتل للجراثيم فعال ضد إيجابيات الغرام. استخدامه الأكثر أهمية في معالجة عدوى العنقوديات المذهبة المعندة على البنسلينات المقاومة للبنسليناز. يستخدم أيضاً في معالجة العدوى بالعنقوديات البشرية والمكورات المعوية.

في السنوات الأخيرة تم عزل بعض ذراري العنقوديات الذهبية والبشرية والمعوية المقاومة جزئياً أو كلياً للفانكوميسين من عينات مرضية.

### السيكلوسيرين و الباستراسين Cycloserine& Bacitracin:

السيكلوسيرين يثبط تركيب البيبتيد الثنائي الجداري دي ألانين- دي ألانين ويستخدم كخط ثاني في معالجة السل.

الباستراسين عديد ببتيد حلقي يمنع نزع فسفرة الشحم الفسفوري الذي يحمل تحت وحدات المورين عبر الغشاء الخلوي مما يوقف تجديد الناقل الشحمي ويثبط تركيب الجدار الخلوي. الباستراسين قاتل للجراثيم يفيد في معالجة عداوى الجلد السطحية لكنه سام جداً بالاستخدام الجهازى.

### ثانياً: تثبيط إنشاء البروتين:

يثبط العديد من الصادات تركيب البروتين في الخلايا الجرثومية دون أي تأثير مهم على تركيب بروتين الخلايا الإنسانية وتعزى هذه الاصطفائية إلى اختلاف كل من البروتينات الريباسية والرنا والأنزيمات المرافقة الجرثومية عن نظيراتها الإنسانية فالجراثيم تحوي ريباسات 70S ذات وحدتين 50S و 30S بينما تحوي الخلايا الإنسانية ريباسات 80S ذات وحدتين 60S و 40S.

يؤثر كل من الكلورأمفينيكول وإريثرومايسين والكلينداميسين على الوحيدة 50S بينما تؤثر التتراسكليتات والأمينوغليكوزيدات على الوحيدة 30S.

آلية تأثير الصادات المثبطة لإنشاء البروتين:

الصاد	الوحيدة	طريقة التأثير	قاتل أو مثبط للنمو
Aminoglycosides	30S	توقف عمل مركب البدء تسبب خطأ قراءة RNAm	قاتلة للجراثيم
Tetracyclines	30S	تمنع ارتباط RNAt بالريباسة	مثبطة للنمو
Chloramphenicol	50S	يحصر الببتيديل ترانسفيراز	كلاهما حسب الجرثوم
Erythromycin	50S	يحصر تبادل المواضع	مثبط بشكل رئيسي
Clindamycin	50S	يحصل تشكيل الرابطة الببتيدية	مثبط بشكل رئيسي
Linezolid	50S	يحصر الخطوة الأولى في تشكيل الريباسة	كلاهما حسب الجرثوم

ثالثاً: تثبيط تركيب الحموض النووية:

1- تثبيط إنشاء طلائع الحموض النووية:

السلفوناميدات ، التريميتوبريم :

آلية التأثير: تقبيل تركيب حمض التتراهيدروفوليك الضروري كمعطي للميتيل أثناء تركيب طلائع الحمض النووي الأدينين والغوانين والتيمين.

2- تثبيط تركيب DNA:

الكينولونات Quinolones :

أدوية قاتلة للجراثيم تثبط تركيب دنا الجرثوم بتثبيط DNA grease. مثالها: السيروفلوكساسين والنورفلوكساسين والأوفلوكساسين فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم المسببة لعدوى الطرق التنفسية السفلية والسبيل المعوي والبولي والأنسجة الهيكلية والضمامة. يجب عدم إعطاءها للنساء الحوامل والصغار لأنها تؤدي الغضاريف والعظام النامية.

3- تثبيط إنشاء RNAm:

الريفامبين Rifampin :

يستخدم بشكل رئيسي وبالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة السل.

رابعاً: تغيير وظيفة غشاء الخلية الجرثومية:

**البوليمكسينات Polymyxins:** عائلة من الصادات عديدة الببتيد وأهمها سريراً مركب البوليمكسين E (الكوليستين) وهو فعال ضد العصيات سلبية الغرام وخصوصاً الزوائف الزنجارية.

خامساً: آليات تأثير غير المحددة:

**الإيزونيازيد Isoniasid:** صاد قاتل للجراثيم ذو اصطفائية عالية للمتفطرات السلية والمتفطرات الأخرى. طريقة تأثيره مازال غير معروفة والاحتمال الأكبر أنه يثبط الحمض الفطروي مما يفسر اصطفايته للمتفطرات وعدم سميته النسبية للإنسان.

**الميترونيدازول Metronidazole:** صاد قاتل جرثومي بشكل رئيسي ضد اللاهوائيات وضد بعض الأولي مثال الجيارديا والمشعرات.

**الإيتامبوتول Ethambutol:** صاد مثبط فعال ضد المتفطرات السلية واللانموجية.

**البيرازيناميد Pyrazinamide:** صاد قاتل للجراثيم يستخدم في معالجة السل لكن ليس في معالجة معظم المتفطرات اللانموجية.

آليات المقاومة للصادات الحيوية:

الآلية	مثال	الدواء المتأثر
تعطيل الدواء	قطع حلقة البيتالاكتام بواسطة البيتالاكتاماز	البنسلينات والسيفالسبورينات
تعديل هدف الدواء في الجرثوم	طفرة في البروتينات الرابطة للبنسلين	البنسلينات
	طفرة في بروتين في الوحيدة 30S	الأمينوغلوكوزيدات
	استبدال الألائين باللاكتات في المورين	الفانكوميسين
إنقاص نفوذية الدواء	طفرة في جيراز الدنا	الكينولونات
	طفرة في بروتينات البورينات	البنسلينات والأمينوغليكوزيدات
تصدير الدواء من الجرثوم	مضخة المقاومة الدوائية المتعددة	التتراسكلينات والسلفوناميدات