



# فعالیت داروهای ضد باکتری در خارج از بدن و درمان بالینی

در خارج از بدن، بر پایه میزان جلوگیری از رشد باکتری در کشت میکروب، توسط غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک می‌باشد. محیط کشت (برات، ژل)، شرایط رشد (درجه حرارت، pH) و زمان اندازه‌گیری، همگی استاندارد شده‌اند. یکی از مقیاس‌های اندازه‌گیری فعالیت ضد باکتری، تعیین کمترین غلظت مهار (MIC) است که حداقل غلظت مورد نیاز دارو برای مهار رشد (نه کشتن) ارگانیسم کشت شده می‌باشد. معمول‌ترین روش برای ارزیابی چنین فعالیتی *disc diffusion test* (آزمایش صفحه پخش) می‌باشد. در این روش دیسک‌های

قبل از تجویز یک آنتی‌بیوتیک، معمولاً رهنمودهای درمانی پیشنهاد می‌کنند که نمونه مسنون به ارگانیسم جهت کشت و تعیین حساسیت به آزمایشگاه فرستاده شود. بخش‌های میکروبیولوژی به منظور توصیه نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، حساسیت میکروارگانیسم دریافت شده از بیماران عفونی را در خارج از بدن (*In vitro*) تعیین می‌کنند. در این مقاله ارزش آزمایش‌های خارج از بدن را برای درمان بالینی بررسی می‌کنیم. آزمایش‌های تعیین حساسیت در خارج از بدن: تکنیک‌های اندازه‌گیری فعالیت ضد باکتری

حاوی مقدار معین از آنتی‌بیوتیک را در ظروف کشت که قبلاً به میکروارگانسیم آغشته شده‌اند قرار می‌دهند تا آنتی‌بیوتیک با میکروارگانسیم به جدال بپردازد. به منظور تقلید غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک در بدن، در این آزمایشات نیز از دیسک‌های با غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی استفاده می‌نمایند. دیسک‌های مصرفی جهت آزمایش ادرار حاوی غلظت بیشتری از آنتی‌بیوتیک نسبت به دیسک‌های آزمایش‌های دیگر هستند. بعد از یک دوره مشخص از اینکوباسیون (معمولاً ۱۸-۱۶ ساعت) پوتنسی آنتی‌بیوتیک (و همینطور حساسیت ارگانسیم)، از روی اندازه منطقه مهار شده مشخص می‌گردد.

□ در صورتیکه بیمار مظنون به داشتن عفونت جدی از قبیل توبرکولوزیس یا مننژیت باشد، انجام آزمایش‌های کشت و حساسیت در خارج از بدن بسیار اساسی می‌باشد.

بر مبنای نتایج آزمایش‌های خارج از بدن، ارگانیسمی حساس نامیده می‌شود که رشد آن بوسیله یک داروی ضد باکتری که غلظت آن در سرم احتمالاً پس از تجویز به حداکثر می‌رسد، متوقف شده باشد. در صورتیکه رشد ارگانسیم در آزمایشگاه بوسیله غلظت معادل حداکثر غلظت خونی دارو و در شرایط طبیعی متوقف نگردید، باکتریوم را مقاوم می‌نامند. در

صورتیکه رشد ارگانسیم بوسیله غلظتی مابین دو غلظت فوق از دارو مهار گردد، حساسیت ارگانسیم را متوسط تلقی می‌کنند. بر مبنای تمامی آزمایش‌های حساسیت، نتایج با تغییر میزان تراکم باکتری تغییر می‌کند. با این وجود هیچ محیط کشتی نمی‌تواند عیناً شرایط محیط داخلی بدن را تقلید نماید.

معیار دوم فعالیت یک آنتی‌بیوتیک، کمترین مقدار غلظت آن است که خاصیت باکتری‌کشی دارد (MBC) که معمولاً برای درمان بیماران در بیمارستان بکار می‌رود. MBC کمترین غلظت داروی مورد نیاز برای کشتن یک ارگانسیم است. به منظور ایجاد رویه واحد، اغلب آزمایشگاه‌های تشخیصی تابع وزارت بهداشتی انگلستان سوش‌های مورد نیاز خود را از یک منبع ثابت تهیه می‌کنند.

ارزش بالینی آزمایش‌های خارج از بدن: در صورتیکه بیمار مظنون به داشتن عفونت جدی از قبیل توبرکولوزیس یا مننژیت باشد، انجام آزمایش‌های کشت و حساسیت در خارج از بدن بسیار اساسی می‌باشد. نکته دیگری که ارزش کنترل دارد، اندازه‌گیری غلظت دارو جهت اطمینان از دستیابی به MBC در بیمارانی نظیر بیماران مبتلا به آندوکاردیت می‌باشد. در هر حال در اغلب مواردی که گمان عفونت وجود دارد و یا آنتی‌بیوتیک به منظور پیش‌گیری مصرف می‌شود، تجویز دارو جنبه تجربی دارد.

رهنمودها برای درمان تجربی، که مبتنی بر احتمال وجود عوامل عفونت و حساسیت آنها نسبت به آنتی‌بیوتیک می‌باشد بطور وسیعی در دسترس است. بعنوان مثال برای درمان بیمار مبتلا به گلودرد با عفونت استرپتوکوکی باید با پنی‌سیلین شروع کرد مگر اینکه پاسخ آزمایشگاه مصرف آن را ممنوع نماید. در کودکان مبتلا به اوتیت شدید، باید درمان را با آموکسی‌سیلین و در فرد مبتلا به پروستاتیت با تری‌متوپریم یا سیپروفلوکسازین آغاز نمود. با این وجود چنین امری باید با در نظر گرفتن رهنمودهای محلی که مقاومت‌های محلی را نیز در نظر دارد، همراه باشد.

در صورتیکه علائم محو شوند، نتیجه مطالعات خارج از بدن بی‌ارزش خواهد بود، زیرا از این اطلاعات ارزشمند می‌توان در تصمیم‌گیری چگونگی درمان این عفونت در دیگران نیز بهره جست. در صورتیکه درمان بی‌نتیجه باشد، یا شدت بیماری بیشتر شود، اطلاعات آزمایشگاهی به انتخاب داروی ضدباکتری مؤثر کمک خواهد کرد. به طور کلی مابین نتایج آزمایش‌های خارج از بدن و اثرات ضدباکتری دارو در بدن ارتباط خوبی وجود دارد. در یک مطالعه کلاسیک، اثربخشی بالینی نزولی پنی‌سیلین بر روی بیماران مبتلا به *Neisseria gonorrhoeae urethritis* ارتباط نزدیکی با مقاومت به آنتی‌بیوتیک شناخته شده در آزمایش خارج از بدن داشت. در مطالعات

دیگر، مقاومت ایجاد شده در داخل بدن، انعکاسی از مقاومت نشان داده شده در آزمایشگاه بوده است. بطور مثال می‌توان مقاومت بیماران مبتلا به مننژیت ناشی از پنیوموکوکهای مقاوم به پنی‌سیلین یا هموفیلوس آنفلوانزای مقاوم به آمپی‌سیلین و کلرامفنیکل یا مقاومت سوشهای مقاوم به سالمونلاتیفی به کوتریموکسازول یا سوشهای ویبریوکلرای مقاوم به تتراسیکلین را نام برد.

□ بعضی اوقات عدم موفقیت در درمان به دلیل جداسازی و هدف قرار دادن اشتباهی باکتری غیر عامل است و گاهی نیز ضمن دوره درمانی نسبت به آنتی‌بیوتیک مقاومت ایجاد می‌شود.

درمان نامناسب می‌تواند مؤثر باشد:

نتیجه آزمایش‌های کشت و حساسیت، نشان می‌دهد که بیمار به درمان نامناسب پاسخ می‌دهد. خیلی از علائم با منشاء باکتریایی، ویروسی و یا آلرژی خودبخود برطرف می‌شوند و بهبود در دوره درمان با یک آنتی‌بیوتیک امری تصادفی است. بعضی اوقات گزارش می‌شود که باکتری کشت شده نسبت به آنتی‌بیوتیک مقاوم است ولی این آنتی‌بیوتیک داروی مؤثر است. علت چنین پدیده‌ای غلظت زیاد داروی دریافت شده در بدن است. این مورد معمولاً می‌تواند در عفونت دستگاه

ادراری اتفاق بیفتد. بعضی اوقات مابین دو داروی ضدباکتری مثل پنی‌سیلین و جنتامایسین برای درمان عفونت استرپتوکوکی حالت سینرژیسیم وجود دارد. بعضی اوقات اثر ضدباکتری با غلظتی پایین‌تر از (MIC) بدست آمده در آزمایشگاه ظاهر می‌شود که این پدیده می‌تواند پاسخ ایمنی بیمار را تکمیل نماید. در بعضی موارد گزارش آزمایشگاه بدلیل تنوع روشهای آزمایش و یا اشتباه افراد صحیح نمی‌باشد.

**درمان مناسب ممکن است بی‌اثر باشد:**

بعضی اوقات علیرغم تعیین حساسیت در آزمایشگاه، درمان مؤثر نیست. یک آنتی‌بیوتیک بالقوه مؤثر، زمانی که نتواند به باکتری دسترسی پیدا کند کاری از پیش نمی‌برد، مانند عفونت در CNS در زمانیکه آنتی‌بیوتیک نمی‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند (سفوروکسیم، سفوکسیتین یا سفاماندول) و یا هنگامی که بیمار دارای آبسه است و دسترسی کمی به باکتری در داخل چرک و جراحی وجود دارد. آمینوگلی‌کوزیدها (جنتامایسین) بر روی عفونت سالمونلاتیفی و لژیونلاپنوموفیلا بی‌اثر است زیرا این ارگانیسیم‌ها وارد سلول می‌شوند و آمینوگلی‌کوزیدها نمی‌توانند بداخل سلول نفوذ کنند. بعضی اوقات بدلیل پیشرفت زیاد بیماری و یا وجود سم، آنتی‌بیوتیک اثری ندارد. بعضی ارگانیسیم‌ها می‌توانند جریان واسطه‌ها را هدف قرار دهند و شوک عفونی ایجاد کنند. در چنین

شرایطی کشتن ارگانیسیم‌های عامل، ضرورتاً باعث برگشت به حالت اولیه نمی‌شود. بعضی اوقات عدم موفقیت بدلیل جداسازی و هدف قرار دادن اشتباهی باکتری غیرعامل است و گاهی نیز طی دوره درمانی نسبت به آنتی‌بیوتیک مقاومت ایجاد می‌شود. در نهایت عدم تاثیر ممکن است بدلیل نامناسب بودن دوز مصرفی باشد، که می‌تواند بوسیله اندازه‌گیری آن از طریق غلظت پلاسما می‌تواند آنتی‌بیوتیک کنترل شود. این ارزیابی و کنترل برای مثال در مورد جنتامایسین سیستمیک امری ضروری ولی به طور کلی غیرمعمول است. عدم مصرف منظم دارو توسط بیمار معمولترین علت مصرف دوز نامناسب است. این مشکل در بیماریهای انتقالی جنسی و یا سل به وفور یافت می‌شود.

▣ **آزمایش‌های حساسیت خارج از بدن همراه با تعیین کمترین غلظت مهاری (MIC) هم برای بیماران عفونی و هم برای کسانیکه درمان تجربی را به دیگران توصیه می‌کنند ارزشمند است.**

**توصیه‌های نامناسب:**

اغلب آنتی‌بیوتیک‌های جدید، با ادعای موارد استعمال بسیار وسیع معرفی می‌شوند که این ادعا بر مبنای پوتنسی بالاتر در آزمایش‌های خارج از بدن است. هم چنین بطور ضمنی ادعا می‌شود که این آنتی‌بیوتیک‌های

جدید باید بجای ترکیبات قبلی و در خط اول درمان قرار گیرند. گرچه ممکن است این داروهای جدید مؤثر باشند ولی قیمت آنها بسیار گران است و طیف کامل آثار ناخواسته آنها شناخته نشده است. علاوه بر این استفاده بیش از حد باعث زیاد شدن خطر مقاومت پیشرونده می شود و هم چنین ارزش بالقوه آنتی بیوتیک جدید را در درمان عفونت های شدید به مخاطره می اندازد.

#### ارزش آزمایشها:

بسیار مشکل است که بدانیم بخشهای میکروبیولوژی چه مقدار برای آزمایش آنتی بیوتیک ها هزینه می کنند. محاسبه ها نشان می دهد که در یک بخش بزرگ (یک نفر ۲۵۰ آزمایش حساسیت در روز انجام می دهد) این هزینه احتمالاً معادل ۱۰-۷ درصد هزینه های جاری سالانه است.

#### نتیجه:

آزمایشهای حساسیت خارج از بدن همراه با تعیین کمترین غلظت مهار (MIC) هم برای بیماران عفونی و هم برای کسانی که درمان تجربی را به دیگران توصیه می کنند ارزشمند است. با این وجود نتایج آزمایشهای خارج از بدن باید با دقت تفسیر شود. گرچه حساس

بودن ارگانیسیمها توسط آزمایشگاه گزارش می شود ولی در بعضی موارد بدلیل عامل اصلی بیماری نبودن میکروارگانیسیم جدا شده، در دسترس قرار نگرفتن محل عفونت، کامل نبودن دوز مصرفی داروی ضدباکتری و یا لاعلاج بودن عفونت بدلیل پیشرفت زیاد، این ارگانیسیمها به درمان پاسخ نمی دهند. برعکس ممکن است عفونت به درمان نامناسب بدلیل برطرف شدن طبیعی و یا وجود غلظت بسیار زیاد دارو در محل، پاسخ دهد. به منظور افزایش اثر آنتی بیوتیک و کمک به بالابردن اثربخشی آزمایش میکروبیولوژی، می بایست رهنمودهای محلی برای درمان عفونت های خاص، جهت تجویز تجربی و آزمایش خارج از بدن مشخص شود. تجویز کنندگان باید در مقابل فشار سازندگانی که اطلاعات آزمایشگاهی خارج بدنی را به منظور بالابردن مصرف آنتی بیوتیک هایشان در خط اول درمان تجربی به کار می برند و می خواهند آنها را با داروهای قدیمی و ارزانتر که اثرشان معادل اثر آنتی بیوتیک جدید است جایگزین کنند، مقاومت نمایند.

#### منبع:

In-vitro activity antibacterial drugs and clinical practice; DTB; 33(9): 71-72, 1995.