

تاریخچه کشف پنی سیلین

ساختمان یک باکتريو فاژ

باکتريوفاژها (باکتري خوارها) يا به اختصار فاژها، ويروسهائي هستند به سازوکار سلولي باکتريها حمله مي کنند و آنها را از بين مي برند. اين ويروسها مختص باکتريها هستند و نمي توانند به يوکاريوتها حمله کنند.

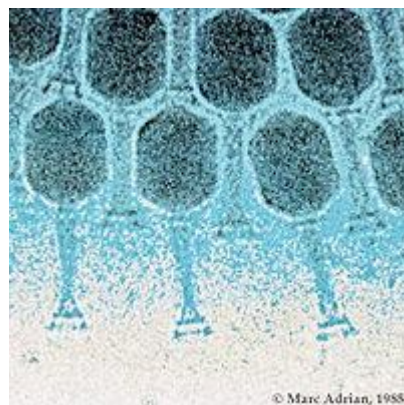
شناسايي فاژها



یک باکتريو فاژ به یک سلول باکتريايي چسبيده است

محققان براي اولين بار در سال ۱۸۹۶ فاژها را شناسايي کردند. گروهی از آنان که روی رودخانه گنگ در هند تحقيق می کردند دريافتند که آب این رودخانه از شيوع باکتري مولد

وبا جلوگیری می‌کند. حساسیت افرادی که از آب این رودخانه استفاده می‌کردند نسبت به بیماری وبا کمتر بود.



تصویر رنگی از چند فاژ

از آنجا که جوشاندن آب این خاصیت را از بین می‌برد محققان نتیجه گرفتند که عامل ایجاد این خاصیت، یک موجود زنده است. تحقیقات بعدی نشان داد که احتمالاً این عامل، یک ویروس است. میکروبی شناس کانادایی به نام فلیکس هرل آن را باکتریوفاژ نامید و تصمیم گرفت تا از آن در درمان بیماران در حال مرگ مبتلا به اسهال خونی استفاده کند. او با این شیوه توانست آنان را معالجه کند. این شیوه بعدها فاژدرمانی نام گرفت. هرل بعد از این موفقیت اولیه به فاژدرمانی ادامه داد به نحوی که آوازه این درمان جدید همه جا پیچید و شرکت‌های دارویی شروع به تولید محصولات فاژی کردند. محصولات آنها به صورت خوراکی، جلدی یا تزریقی قابل مصرف بود. این محصولات برای درمان انواع بیماریهای عفونی نظیر تیفوئید، وبا و عفونتهای مجرای ادراری مورد استفاده قرار می‌گرفت.

در سال ۱۹۲۸ کشف پنی سیلین توسط الکساندر فلمینگ باعث شد تا دو دهه بعد فاژها فراموش شوند. اما این فراموشی زیاد طول نکشید. استفاده وسیع آنتی بیوتیکها و افزایش مقاومت به آنها پزشکان را مجبور کرد حتی برای عفونتهای معمولی نیز آخرین نسل آنتی بیوتیکها را تجویز کنند. این امر سبب شد تا توجه محققان دوباره به فاژدرمانی جلب شود. فاژدرمانی جذابیت‌های خود را دارد. برخلاف اکثر آنتی بیوتیکها، فاژها/سلح‌های هوشمندی هستند که اختصاصی عمل می‌کنند. فاژها در رشته‌های دمی خود آنزیمی به نام ادهزین دارند که فقط با مولکولهای خاصی در سطح باکتریها تعامل می‌کند. این مولکولهای ویژه سطحی برای هرگونه از باکتریهای اختصاصی هستند. این به آن مفهوم است که فاژها به باکتریهای مفید روده آسیب کمی وارد می‌کنند در حالی که آنتی بیوتیکها آنها را از بین می‌برند. به علاوه، فاژها خود محدودکننده هستند به نحوی که بعد از نابود کردن باکتریهای مضر، خود نیز از بین می‌روند. آنها به خصوص برای عفونتهای موضعی با منبع خونی کم، مانند عفونتهای استخوان یا زخمهای ناشی از دیابت مفید هستند. آنتی بیوتیکها نمی‌توانند به این نواحی دسترسی پیدا کنند اما فاژها با تکثیر از طریق باکتریها می‌توانند به نواحی عفونی عمقی نیز نفوذ کنند. به علاوه، تولید فاژها آسان و ارزان است، آلرژی را تحریک نمی‌کنند و اثرات جانبی کمی دارند. کارآمدی و اثرات جانبی کم فاژدرمانی سبب شده‌است که یکی از محققان بچه‌های خود را فقط با این شیوه درمان کند. البته، برخی محققان معتقدند که در این زمینه

باید مطالعات بیشتری انجام شود. فاژها در مقابل مزایای بیان شده نقطه ضعفهای خاص خود را دارند. ویژگی بالای آنها به این مفهوم است که بیماران به شدت بد حال مجبور خواهند بود ۴۸ ساعت منتظر بمانند تا عفونت باکتریایی شان مشخص شود و فاژ ویژه آن تجویز شود. محلولی که تجویز می‌شود حاوی مخلوط فاژهای مختلف است. برای مثال، پیوفاژ که برای درمان زخمهای عفونی استفاده می‌شود حاوی فاژهایی است که سودوموناس‌ها، اش‌ریشیا کلی‌ها، استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد.

آیا شما می‌دانید پنی سیلین که این همه مورد استفاده عموم است چیست؟

فرآوردهای مهم آن کدامند؟ و به چه صورتی هستند؟

تا قرن بیستم، داروها نسبتاً اندکی وجود داشت. در سالهای اول قرن بیستم، پژوهشگران امور پزشکی امیدوار بودند که بتوانند با کشف یا ساخت داروهای جدید عامل عفونت را در درون بدن از بین ببرند، همانطور که ماده ضد عفونی کننده لیستر باکتریها را در خارج از بدن، از بین می‌برد. اولین کشف مهم در این زمینه بوسیله پزشک اسکاتلندی، الکساندر فلمینگ (۱۹۵۵-۱۸۸۱م)، در سال ۱۹۲۸ م انجام گرفت. او روی یک باکتری به نام استافیلوکوکوس، تحقیق می‌کرد. وی متوجه شد که یک ظرف کشت میکروب، توسط قارچ آلوده شده است و باکتریهایی که در اطراف آن قارچها قرار داشتند، ظاهراً مرده‌اند. فلمینگ این قارچ را که «پنیسیلیوم نوتاتم» بود تشخیص داد. این قارچها حاوی ماده ضد

باکتری بودند که او آنرا «پنی‌سیلین» نامید. اما مدتی طول کشید تا به کمک دانشمندان دیگر تفکیک عملی پنی‌سیلین، صورت گرفت. سرانجام در سال ۱۹۴۱ م، برای درمان عفونتها از پنی‌سیلین استفاده شد. از آن زمان به بعد، بسیاری از داروهای آنتی بیوتیک، که باکتریها را از بین می‌برند، یا باعث توقف رشد آنها می‌شدند، کشف شده است. استفاده از آنتی بیوتیکها، باعث کاهش بیماری باکتریایی شده است .

پنی‌سیلین خالص

- پنی‌سیلین خالص بصورت پودر کریستالی سفید یا متمایل به زرد رنگ و بدون بو می‌باشد، بسیاری از پنی‌سیلین‌ها دارای طعم غیر مطبوع هستند که در تهیه فرآورده‌های خوراکی برای کودکان باید به نحوی بصورت مطبوع در آید. تمام پنی‌سیلین‌های طبیعی قویا نور پلاریزه می‌باشد .
- بعضی املاح کریستالی پنی‌سیلین‌ها رطوبت گیر است و باید در ظرف سر بسته نگهداری شود. اغلب پنی‌سیلین‌ها اسیدی بوده ولی بعضی آملفوتر هستند .
- حلالیت پنی‌سیلین به چه بستگی دارد؟ حلالیت پنی‌سیلین بستگی به نوع آسیل زنجیر جانبی و همچنین به کاتیونی که ملح پنی‌سیلین را تشکیل می‌دهد دارد .

اولین پنی‌سیلین تجاری

اولین پنی‌سیلین تجاری به شکل پودری آمرف و زرد مایل به قهوه‌ای رنگ و بقدری ناپایدار بود که در یخچال نگهداری می‌شد تا برای مدتی کوتاه قدرت اثرش تا حدی محفوظ بماند با پیشرفت متد خالص کردن کریستالهای سفید بدست آمد که امروزه مورد مصرف می‌باشد پنی‌سیلین کریستالی باید از رطوبت محفوظ باشد ولی املاح خشک آن برای سالها بدون یخچال محفوظ می‌ماند. تهیه تجارتي پنی‌سیلین‌ها امروزه عمدتاً بستگی به انواع قارچهای مولد آن مانند پنی‌سیلیوم نوباتوم و پنی‌سیلیوم کریزوژ نوم دارد. اخیراً تعداد زیادی از پنی‌سیلین‌ها سنتز شده است و تهیه تجاری پنی‌سیلین به حد زیادی افزایش یافته و در مقابل افزایش تولید قیمت آن سقوط کرد .

ساختمان شیمیایی ملکول پنی‌سیلین

ساختمان شیمیایی ملکول پنی‌سیلین شامل یک سیستم دو حلقه‌ای معروف به پتالاکتام و تیارولیدین می‌باشد. حلقه پنج ضلعی تیارولیدین را در سایر ترکیبات شیمیایی نیز می‌توان یافت ولی حلقه چهار ضلعی پتالاکتام منحصر بفرد است و مخصوص ساختمان پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌هاست وجود این حلقه موجب تاخیر در کشف ساختمان پنی‌سیلین‌ها شد .

یکای اندازه‌گیری پنی‌سیلین

یکای اندازه‌گیری در آکسفورد انگلستان معین شد و واحد پنی‌سیلین را واحد آکسفورد نامیدند. یک واحد آکسفورد عبارتست از کمترین مقدار پنی‌سیلین که بتواند رشد نوعی

استافیلوکوک را در ۵۰ سی سی محیط کشت، تحت شرایط معین متوقف کند. اکنون که پنی سیلین کریستالین خالص در دسترس است واحد فارماکویه ایالات متحده (usp) بکار می رود که عبارتست از قدرت اثر مربوط به ۰.۶ میکروگرم سدیم پنی سیلین "ژ" می باشد. این واحد وزنی برای پنی سیلین های دیگر بر حسب گرده آسپیل که روی زنجیر جانبی است و نوعی از آن که روی اسید آزاد ایجاد می گردد، متغیر می باشد .

مهمترین عامل تجزیه پنی سیلین از نظر کلینیکی

از نظر کلینیکی مهمترین عوامل تجزیه پنی سیلین ها ، اسید معده و آنزیمهای پنی سیلیناز می باشد. اسید معده قویست و موجب هیدرولیز امید زنجیر جانبی و باز شدن حلقه لاکتوم می شود. که در نتیجه قدرت اثر پنی سیلین از دست می رود. اصطلاح پنی سیلین از حداقل به دو نوع آنزیم اطلاق می شود ، بتالاکتاماز و آسپلاز که موجب بی اثر شدن پنی سیلین ها می گردد. بتالاکتامازها موجب باز شدن حلقه لاکتام گشته و پنی سیلین را بی اثر می کند .

انواع پنی سیلین

علت تجزیه پنی سیلین بوسیله اسید معده و آنزیم ، تحقیقات اخیر جهت توسعه و تهیه پنی سیلین های مقاوم در مقابل اسید و پنی سیلیناز متمرکز گردید .

- پنی سیلین های طبیعی
- پنی سیلین های مقاوم به اسید

• پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز

• پنی‌سیلین‌های وسیع الطیف