

## Məşğələ 8

Kimyəvi terapevtik preparatlar. Antibiotiklər, alınması və təsnifatı. Bakteriyaların antibiotiklərə qarşı həssaslığının təyini.**Müzakirə olunan suallar:**

1. Antimikrob terapiyanın əsas prinsipləri.
2. Sintetik kimyəvi-terapevtik preparatlar (sulfanilamidlər, xinolonlar, nitroimidazol, 8-oksixinolin, nitrofuran, imidazol, tiazol və s. törəmələri)
3. Virus infeksiyalarının kimyəvi terapiyasının prinsipləri. Antivirus kimyəvi preparatlar.
4. Antibiotiklər və onların kəşfi.
5. Antibiotiklərin alınma mənbələri (mikroorqanizm, heyvan və bitki).
6. Antibiotiklərin kimyəvi tərkibi.
7. Antibiotiklərin təsir mexanizmləri.
8. Antibiotiklərin təsir spektri (məhdud və geniş) və növü (bakteriosid və bakteriostatik).
9. Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının disk-diffuziya üsulu ilə təyini.
10. Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının seriyalı durulaşdırma üsulu ilə təyini.
11. Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının epsilometer test (E-test) üsulu ilə təyini. Antibiotiklərin antibakterial təsir vahidinin (TV) təyin edilməsi.
12. Mikroorqanizmlərdə antibiotiklərə davamlılıq və davamlılığın əmələ gəlmə mexanizmi, onların aradan qaldırılma yolları.
13. Antibiotikoterapiyanın orqanizmdə yaratdığı fəsadlar və onların qarşısının alınma yolları.

Yoluxucu xəstəliklərin kimyəvi terapevtik preparatlarla müalicəsi **kimyəvi terapiya** adlanır. Bu preparatların təsiri xəstəliyin ayrı-ayrı simptomlarına qarş deyil, yalnız onu törədən etioloji amilə qarş yönəldiyindən onları **etiotrop preparatlar** da adlandırırlar.

**P.Erlixin reseptorlar nəzəriyyəsi.** P.Erlix 1885-ci ildə müəyyən etdi ki, kimyəvi maddələrin xəstəlik törədici mikroblara təsiri sonuncularda olan spesifik reseptorlarla əlaqədardır. Kimyəvi terapiyanın əsas prinsiplərindən biri P.Erlixin **«sehrli güllə» ideyası** idi. Bu, «canlı canlıda» məhv etmək, yəni törədiciyi məhv edərkən sahib orqanizmə zərər yetirməmək prinsipindən ibarət idi. **Kimyəvi terapevtik indeks** - preparatın törədiciyi öldürə biləcək minimal terapevtik dozasının, orqanizmin davam gətirə biləcəyi ən böyük dozasına olan nisbətini ifadə edən bu indeks müasir dövrdə də kimyəvi terapevtik preparatların qiymətləndirilməsi üçün istifadə edilir.

İnfeksiyon xəstəliklərin müvəffəqiyyətli terapiyası, mikroorqanizmlərin antibiotiklərə və kimyəvi terapevtik preparatlara həssaslığının düzgün təyin edilməsindən çox asılıdır. Antibiotiklər (yunanca anti-əksinə, bios-həyat) canlı orqanizmlərin həyat fəaliyyəti məhsulları olub, mikroorqanizmləri məhv etmək və ya onların inkişafının qarşısını almaq xüsusiyyətinə malikdir. Mikroorqanizmlərin antibiotiklər hazırlaması mikrob antoqonizminin əsas təsəhür formalarından biridir.

Müalicə-profilaktika müəssisələrində, bakteriooloji laboratoriyalarda gündəlik işin gedişində müxtəlif bioloji materiallardan və xarici mühitin obyektlərində müxtəlif taksonomik qruplara aid olan çoxlu miqdarda bakteriyalar əldə edilir. Lakin alınmış bakteriyaların antibakterial preparatlara (ABP) həssaslığının təyin edilməsi bütün hallarda göstəriş deyildir.

Antibiotiklərlə müalicə zamanı bəzən tətbiq olunan antibiotiklərə qarşı həssas mikroblar, onlara qarşı davamlılıq xüsusiyyəti kəsb edərək rezistent formalara çevrilir. Bu cür davamlılıq irsi xarakterli olub, bütün sonrakı bakteriya nəslinə ötürülür.

Antibiotiklərlə aparılan müalicənin effektivliyi başlıca olaraq xəstəlik törədən mikrobun tətbiq edilən antibiotiklərə qarşı həssaslıq dərəcəsindən asılıdır. Buna görə də müalicəyə başlamazdan əvvəl xəstəliyin törədiciyi olan mikrobun hansı antibiotiklərlə müalicəsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Kliniki materialın istifadəsi ilə bir başa (təmiz kultura almamış) həssaslığın öyrənilməsi yalnız müstəsna hallarda, kulturanın eyni cinsli olması təsdiq olunduğu hallarda, yaxud Qram üsulunda yüksək çirklənmə müşahidə olunmadığı hallarda aparıla bilər, ancaq təmiz kultura alındıqdan sonra tədqiqat davam etdirilə bilər.

Antibiotiklərə və kimyəvi terapevtik preparatlara qarşı mikroorqanizmlərin həssaslığının öyrənilməsi təcrübəsinin aparılması rəsmi sənədlərlə təsdiq edilmiş üsullarla aparılır.

Xəstələrdən, yaxud bakteriya gəzdirənlərdən alınmış patogen bakteriyaların (stafilokok , qanlı ishal törədiciləri, patogen E.coli və s.) antibiotikə həssaslığı bir neçə üsulla təyin edilir: antibiotiklərin bulyonda, yaxud aqarda ardıcıl olaraq durulaşdırılması üsulu ilə, antibiotiklər hopdurulmuş kağız diskrlərlə (disk-diffuziya üsulu ilə). Antibiotikləri bulyonda ardıcıl durulaşma üsulu, standart şəraiti, eləcə də müvafiq kontrol qoyulmasını təmin etdiyi üçün ən dəqiq üsul hesab edilir (cədvəl).

Bu üsulda bir cərgə sınaq borusu götürülür. 1-ci sınaq borusundan başqa, bütün sınaq borularının hər birinə 0,5ml bulyon tökülür. 1-ci və 2-ci sınaq borularına 1ml-də 100 TV olan antibiotik məhlulundan 0,5ml tökülür. 2-ci sınaq borusunda olan bulyon antibiotiklə yaxşıca qarışdırıldıqdan sonra oradan 0,5ml 3-cü sınaq borusuna keçirilir. Beləliklə, axırıncı sınaq borusuna qədər bu qayda ilə durulaşdırma aparılır və axırıncı sınaq borusundan 0,5ml atılır.

Kontrol sınaq borusunda 0,5ml antibiotiksiz bulyon olur. Öyrəniləcək mikrobu bulyon kulturası da həmin bulyonda 1:1000 nisbətində durulaşdırılaraq, 1,5ml həcmində antibiotikin müxtəlif durulaşması olan ayrı-ayrı sınaq borularına, eləcə də kontrol sınaq borusuna tökülür. Beləliklə, antibiotikin miqdarı 1-ci sınaq borusunda 25TV, yaxud 25 mq/ml, 2-cidə 12,5TV, 3-cüdə 6,25TV və s. olur. Əkmələr 37°C-də termostatda saxlanılır və 18-20 saatdan sonra antibiotikin təsirindən mikrobların inkişafdan qalması qeyd olunur.

Mikrobların tam inkişafdan qalmasına səbəb olan antibiotikin miqdarı, ən kiçik təsir konsentrasiyası hesab olunur ki, bu da millilitr (ml) vahidi ilə ölçülür.

*Mikrobların antibiotiklərə qarşı həssaslığının ƏPB-da ardıcıl durulaşdırılma üsulu ilə təyini*

| Sınaq boruları                                             | 1 | 2 | 3 | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | Kulturanın kontrolu |
|------------------------------------------------------------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|---------------------|
| İnqredientlər, ml                                          |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |                     |
| Ət peptonlu bulyon                                         | - |   |   |    |    |    |    |    |    |    | 0,5                 |
| 100 TV olan antibiotik məhlulu                             |   |   | → |    |    |    |    |    |    |    | -                   |
| Bakteriyanın 1:1000 nisbətində durulaşmış bulyon kulturası |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | 1,5                 |
| Antibiotikin qandakı miqdarı                               |   | 5 | 5 | 25 | 62 | 81 | 90 | 95 | 97 | 48 |                     |

**Disk-diffuziya üsulu.** Disk-diffuziya üsulunda ABP-nin daşıyıcısı kimi kağız diskdən istifadə edilir. Daşıyıcıdan ABP qidalı mühitə diffuziyası nəticəsində inkişafın dayandığı ( steril ) sahə əmələ gəlir.

Müəyyən miqdarda müvafiq antibiotik hopdurulmuş filtr kağızından olan standart disk (diametri 10mm) xüsusi laboratoriyalarda hazırlanır. Müayinə olunacaq bakteriyaların sutkalıq kulturasından 1ml-də 2 milyard mikrob cisimciyi olan suspenziya hazırlanır. Sonra içərisində əti-peptonlu aqar olan kasada mühit səthinə həmin suspenziyadan əlavə edilir, kasanı tərpətməklə suspenziya mühit səthində bərabər yayılır. Artıq qalmış suspenziya Paster pipetkəsi ilə götürülür və mühit yaxşı qurudulur. Bu qayda ilə müayinə olunan patoloji materialın özünü də (irin, bəlgəm və s.) birbaşa mühit səthinə əkmək olar.

Sonra qazonla əkin aparılmış mühitin səthinə bir-birindən bərabər məsafədə, təxminən 2 sm aralı steril pinsetlə ayrı-ayrı antibiotiklər hopdurulmuş kağız disklər yerləşdirilir. Əkin aparılmış mühit 37°C temperaturda 18-24 saat termostatda qaldıqdan sonra nəticə yoxlanılır.

Kağız disklərin ətrafında mikrobların inkişafdan qaldığı sahənin, yəni steril zonanın diametri millimetrlərlə ölçülür. Belə sahənin olmaması müayinə olunan mikrobu həmin antibiotikə qarşı davamlı olmasını göstərir. Az həssas mikroorqanizmlər 15 mm-ə qədər, həssas olanlar 15-dən 20 mm-ə qədər, yüksək həssas olanlar isə 25mm-dən yuxarı mikropsuz (steril) sahə verir.

Mühitin pH-ı və digər amillər antibiotikin mühitə diffuz etməsinə təsir göstərdiyi üçün nəticənin dəqiq qiymətləndirilməsi qeyri-obyektiv olur. Ona görə də təcrübədə istifadə olunan antibiotikin üç müxtəlif konsentrasiyasından istifadə olunması məsləhət görülür. Belə ki, penisillinə

görə disklərin 2-5-10TV-i götürülür. Nəticə aşağıdakı qaydada qeyd olunur: rezistent mikrob-inkişafdan qalma sahəsi müşahidə olunmur, zəif həssas mikrob-ancaq yüksək konsentrasiyalı antibiotik olan diskin ətrafında mikropsuz sahə müşahidə olunur.

Bəzən dərmana davamlı mikroblar arasında “antibiotikdən asılılıq” halı müşahidə olunur. Belə halda antibiotik olmayan şəraitdə bu cür antibiotikə uyğunlaşmış mikroblar ya tam inkişaf etmir, ya da xarakterik xüsusiyyətini itirməklə, çox zəif inkişaf edir. Əgər sintomisindən asılı bakteriyaları inkişaf etdirmək lazımdırsa, qidalı mühitə həmin antibiotik əlavə olunmalıdır. Məsələn, 100 ml Ploskirov mühitinə 5 mq sintomisin əlavə olunması məsləhət görülür (əvvəlcədən 100 mq sintomisin 10 ml spirtə həll edilir və həmin məhluldan 0,5ml əridilmiş 100 ml Ploskirov mühitinə əlavə edilir). Belə mühit tif-paratif və dizenteriya bakteriyalarının inkişafını iki dəfə artırır.

**Aqarda ardıcıl durulaşdırma üsulu.** Bu üsul ilə bakteriyaların antibiotiklərə qarşı həssaslığının təyini. Aqar qızdırmaqla maye halına salınır, sonra 48<sup>0</sup>C-yə qədər soyudulur və 56<sup>0</sup>C temperaturda su hamamında saxlanılır.

Antibiotik steril suda ardıcıl olaraq durulaşdırılır. Sonra 12 ədəd Petri kasası götürülür, ayrı-ayrı kasalara antibiotikin hər durulaşmasından 1ml və 9ml aqar əlavə olunaraq, mühitlə antibiotik yaxşı qarışdırılır. Beləliklə, kasalarda antibiotikin konsentrasiyası 100-dən 0,04TV-ə qədər alınır. Aqar soyumaqla tam bərkidikdən sonra kasanın arxası 10 seqmentə bölünür. Seqmentlərin 9-na müayinə olunan bakteriya kulturası, 10-cu seqmentə isə həssaslığı məlum olan kultura əkilir. Müayinə olunan bakteriya kulturaları eyni zamanda antibiotik əlavə olunmayan kontrol kasaya əkilir. Kasalar 37<sup>0</sup>C temperaturda 18-24 saat qaldıqdan sonra bakteriyaların inkişafına fikir verilir. Bakteriyaların tam inkişafından qalmasına səbəb olan antibiotikin miqdarı, ən kiçik təsir konsentrasiyası hesab olunur.