

استفاده از آمینوگلیکوزیدها در دامپزشکی

دکتر احمد فاطمی

عضو هیات علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

مقدمه

عدم تأثیر Penicillin G در درمان عفونت های ناشی از باکتریهای گرم منفی، اولین عامل محرک در جستجوی دارویی مؤثر بر علیه این باکتریها بود. برخلاف Penicillin که کشف اثر ضد باکتریایی آن اتفاقی صورت گرفت، Streptomycin به عنوان اولین آنتی بیوتیک این خانواده در نتیجه یک سلسله تحقیقات روی ارگانسیم های موجود در خاک به منظور جستجو و جدا نمودن مواد ضد باکتریایی موجود در آن بدست آمد. متعاقب خیر کشف آن، Waxman و همکاران اثرش را در ممانعت از رشد باسیل سل و تعدادی از میکروارگانسیم های گرم مثبت و منفی در خارج و داخل بدن نشان دادند.

ساختمان شیمیایی آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها از دو یا چند قند آمین دار ترکیب شده اند که توسط پیوندهای گلیکوزیدی به یک هسته هگزوز که معمولاً در موقعیت مرکزی قرار دارد چسبیده اند. این هگزوز آمینو سیکلیتول یا استرپتیدین (Streptomycin) و یا ۲-دی اکسی استرپتامین (در سایر آمینوگلیکوزیدها) می باشد. این ترکیبات به کمک قندهای آمین دار متصل به آمینوسیکلیتول از یکدیگر تمییز داده می شوند. در Neomycin سه قند آمین دار وجود دارد که به بخش مرکزی ۲-دی اکسی استرپتامین متصل می گردند که همین امر موجب تمایز آن از آنتی بیوتیکهای Kanamycin و Gentamicin می گردد که تنها دو قند آمین دار دارند (شکل ۱). از

دیگر آنتی بیوتیک های این گروه Kanamycin، Tobramycin و Amikacin هستند که دو قند آمین دار به قسمت مرکزی ۲-دی اکسی استرپتامین متصل بوده که یکی از این دو قند، ۳ آمینو هگزوز است (شکل های ۲، ۳، ۴).

Gentamicin یکی دیگر از آمینو گلیکوزیدها است که از مخلوط سه ماده که شباهت زیادی به هم دارند ساخته شده است (شکل ۵). Streptomycin و Di-hydro streptomycin از سایر آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی متفاوتند. این دو آنتی بیوتیک به جای ۲-دی اکسی استرپتامین دارای استرپتامین بوده و آمینوسیکلیتول آنها در موقعیت مرکزی قرار ندارد (شکل ۶).

در ساختمان اصلی این آنتی بیوتیکها گروههای آمینی وجود دارند. گروههای هیدروکسیل بر روی قندها ایجاد حلالیت بالا در آب و حلالیت کم در چربی می نمایند. در صورتی که گروههای هیدروکسیل از ساختمان شیمیایی دارو حذف شوند (به طور مثال در Tobramycin) اثر آنتی بیوتیک به طور برجسته ای افزایش پیدا می کند.

تقسیم بندی آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها به سه دسته تقسیم می شوند:

الف - آمینوگلیکوزیدها با طیف محدود
این گروه شامل Streptomycin و Di-hydro streptomycin است که عمدتاً بر روی باکتریای گرم منفی مؤثرند.

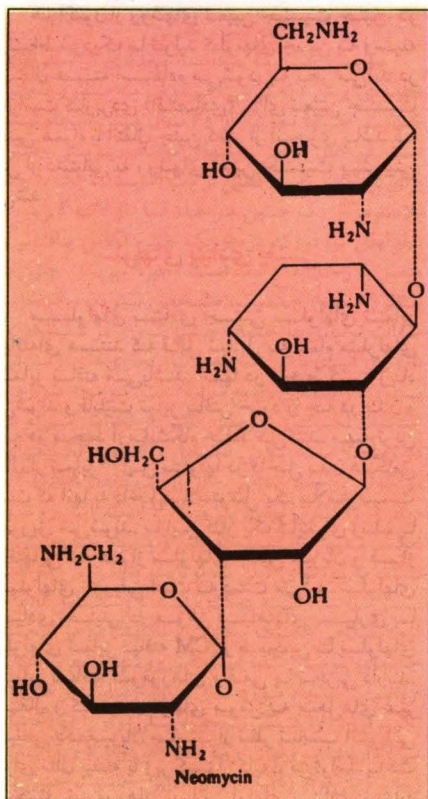
ب - آمینوگلیکوزیدهای وسیع الطیف
Kanamycin، Parmomycin، Neomycin و Feramycitin که دارای طیف وسیع تری از Streptomycin بوده و بر بسیاری از باکتریای گرم مثبت و همچنین باکتریهای گرم منفی اثر می کنند. Amikacin، Tobramycin، Gentamicin و Netilmicin نیز آمینوگلیکوزیدهای با طیف وسیع می باشند که بر *Pseudomonas aeruginosa* هم اثر می نمایند.

ج - آمینوگلیکوزیدهای متفرقه
Apramycin که ساختمان شیمیایی آن قدری با آمینوگلیکوزیدهای اصلی متفاوت است (شکل ۷) اما به آن شبیه می باشد. Spectinomycin که دارای ساختمان غیر معمول بوده (شکل ۸) اما به علت نحوه اثر و همچنین طیف ضد باکتریایی مشابه با سایر آمینوگلیکوزیدها جزء این دسته قرار می گیرد. از بسین ترکیبات فوق Streptomycin، Di-hydro streptomycin، Neomycin، Kanamycin، Spectinomycin در دامپزشکی بیشتر مورد استفاده قرار می گیرند.

نحوه اثر ضد باکتریایی

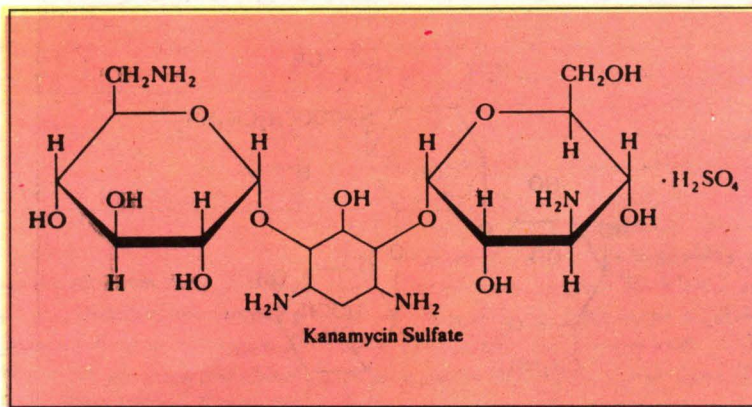
آمینوگلیکوزیدها با اثر بر روی ریبوزومها و

اختلال در سنتز پروتئین معمولاً با کتریسید بوده اما در غلظت کم ممکن است اثر باکتریوستاتیک داشته باشند اثر آنها بر ضد باکتریهای سریع التکثیر بیش از باکتریای خفیفه است. این آنتی بیوتیکها جهت رسیدن به ریبوزومها باید در غلظت مؤثر در خارج از سلول باکتری وجود داشته باشند. به علاوه باید از جدار سلولی و سپس پرده سیتوپلاسمی باکتری عبور نمایند. آمینوگلیکوزیدها به راحتی از مجاری آبی که توسط پورینها در غشاء خارجی باکتریهای گرم منفی ایجاد می شود وارد فضای پری پلاسمیک می شوند (شکل ۹). آمینوگلیکوزیدها ترکیبات قطبی می باشند و حمل آنها از ورای پرده سیتوپلاسمی به انتقال الکترتون بستگی دارد که با اتصال به ترکیبات با بار منفی به داخل باکتری نفوذ می کنند. این مرحله فاز انتقال I وابسته به انرژی نامیده می شود. نیروی محرکه این انتقال احتمالاً مربوط به پتانسیل غشاء است که در pH قلیایی به سهولت انجام نشده اما در pH اسیدی به علت اینکه مقاومت غشاء تا ۱۰۰ برابر افزایش می یابد به کندی صورت می پذیرد. کاتیونهای نظیر کلسیم و منیزیم با اتصال به نقاط ویژه دارای بار منفی، هیپراسمولاریتی به علت ایجاد تغییر در جذب آمینوگلیکوزیدها و نیز فقدان اکسیژن نظیر آنچه در هیپوکسی بافتی اتفاق می افتد، انتقال آمینوگلیکوزیدها را متوقف می کند. بدین لحاظ اثر ضد باکتریایی آمینوگلیکوزیدها در محیطهای بیهوای، ارادارهای هیپراسمولار اسیدی



شکل ۱- نئومایسین

شکل ۲-
کانامایسین



دفع

تقریباً ۹۰٪ آمینوگلیکوزیدها بدون تغییر از راه ادرار به وسیله تصفیه گلومرولی دفع می‌گردند. متعاقب تجویز عضلانی ۱۰۰-۸۰٪ دارو در عرض ۲۴ ساعت در ادرار قابل جستجو است. بقیه در مدت زمان بیشتری احتمالاً به علت آزاد شدن تدریجی دارو از محلهای اتصال به سلولهای کلیوی، دفع می‌گردند دفع کلیوی سریع بوده و نیمه عمر دارو نسبتاً کوتاه (۲-۳/۵ ساعت) می‌باشد، بدین لحاظ به منظور حفظ عیار دارو به ۲ یا ۳ بار تجویز در روز نیاز می‌باشد. میزان دفع به فعالیت کلیه و قلب، سن، میزان پخش دارو تب بستگی دارد.

دفع دارو در نارسایی کلیوی کاهش یافته و در نوزادان نیز پائین است که در نتیجه منجر به افزایش غلظت سرمی آن می‌گردد که ممکن است بیانگر حساسیت کمره‌های تازه متولد و توله سگها به آمینوگلیکوزیدها باشد. بدین لحاظ در بیماران با اختلالات کلیوی و نوزادان مقدار دارو باید کاهش یابد در غیر این صورت مقادیری از آمینوگلیکوزیدها قادرند بر روی سطح مسواکی لوله پروگزیمال و قوس هنله جذب گردند.

به دنبال این اتصال، دارو به وسیله پنیوسیتوز به داخل سلول حمل و سپس در لیزوزومها تجزیه شده و مجدداً به داخل سیتوزول انتشار می‌یابد تجمع بسیار دارو در قشر کلیه منجر به نکروز سلولهای لوله‌های ادراری شده که مشخصه مسمومیت با آمینوگلیکوزیدها است. هر چند بیشترین Streptomycin تجویز شده از راه عمومی از طریق ادرار دفع می‌گردد ۲ تا ۵٪ دارو در صفرا ظاهر می‌شود. متعاقب تجویز خوراکی و یا تزریق عمومی مقادیری از دارو در مدفوع قابل جستجو است. تجویز عضلانی Di-hydro Streptomycin باعث دفع مقادیری دارو از راه شیر می‌گردد.

طیف ضد باکتریایی

به طور کلی، آمینوگلیکوزیدها، آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف می‌باشند که بر ضد باکتریهای گرم منفی

دارو براه داخل پستانی استفاده می‌کنند. به دنبال انفوزیون مقادیر زیادی از Di-hydro Streptomycin به داخل رحم گاوان مقادیر قابل ملاحظه‌ای از دارو در شیر ظاهر می‌شود.

پخش

آمینوگلیکوزیدها عمدتاً در خارج از سلول پخش می‌گردند. و به مقدار ناچیز در داخل بافتها نفوذ می‌کنند. به استثنای بخش قشری کلیه که غلظت بالایی از دارو در سلولهای اپیتلیال لوله پروگزیمال و نیز در آندولنف و پری لنف گوش داخلی تجمع یافته که احتمالاً در سمیت کلیوی و شنوایی این داروها دخالت دارد. در حالی که نیمی از Streptomycin امکان اتصال به آلبومین را دارد، در آمینوگلیکوزیدهای جدیدتر فقط تا ۱۰٪ به پروتئین اتصال می‌یابند. به علت قطبی بودن آمینوگلیکوزیدها، نفوذ آنها به داخل سیستم اعصاب مرکزی، مایعات چشم، آمیوتیک، جنب، سینوویال، صفاقی و نیز برونشها و برونشها ناچیز می‌باشد اما در صورت وجود التهاب با مقادیر درمانی در مایعات سینوویال، جنب و حتی صفاق وارد می‌شوند.

در بیمارانی که دچار نارسایی احتقانی قلب یا آسیب هستند، آمینوگلیکوزیدها به مقدار بیشتری پخش می‌شوند. افزایش میزان پخش دارو در بیماران مبتلا به لوسمی نیز مورد توجه قرار گرفته است. به دلایل ناشناخته در مبتلایان به فیبروز سیستیک نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها افزایش می‌یابد.

تزریق عمومی آمینوگلیکوزیدها در درمان مننژیت نوزادان احتمالاً به علت عدم تکامل سد مغزی خونی با نتایج بهتری همراه است. در این ارتباط روش داخل نخاعی نیز باید طرف توجه و مطالعه واقع شود.

تجویز آمینوگلیکوزیدها به خانمهای باردار در اواخر دوران بارداری ممکن است منجر به تجمع دارو در پلاسمای جنین و مایعات آمیوتیک گردد.

متابولیسم

آمینوگلیکوزیدها در بدن متابولیزه نشده و بدون تغییر دفع می‌گردند.

به میزان زیادی کاهش می‌یابد. همچنین با کتریهای بیهواری و موتانتهای آنها به علت فقدان سیستم انتقال مناسب نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند. Sisomicin به علت انتقال راحت تر نسبت به Gentamicin واجد اثر بیشتر بر ضد باسیلهای گرم منفی است. با مصرف توأم آمینوگلیکوزیدها و آنتی بیوتیک های بتا لاکتام (Cephalosporin و Penicillin) ایجاد می‌شود. علت آن است که جدار سلولی باکتری توسط آنتی بیوتیک‌های بتا لاکتام دچار آسیب شده و جذب آمینوگلیکوزیدها را به علت سهولت دسترسی به پرده سیتوپلاسمی افزایش می‌دهد.

آمینوگلیکوزیدها بعد از انتقال از پرده سیتوپلاسمی، به طور برگشت ناپذیر به یک یا چند پروتئین اختصاصی در جز S ۳۰ ریبوزومهای باکتری متصل می‌شوند و با دخالت در تشکیل کمپلکس بین mRNA و جز S ۳۰ ریبوزوم، سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. البته امکان تشکیل کمپلکس آغازی وجود دارد اما مراحل بعدی سنتز پروتئین متوقف می‌شود. همچنین mRNA ممکن است غلط ترجمه شده و اسید آمینه‌های غیر صحیح به زنجیر پلی‌پپتیدی متصل می‌شوند و با کتری از پروتئین مورد نیاز خود محروم می‌شود. این عمل باعث تسهیل ورود آمینوگلیکوزیدها به باکتری شده و باعث گسیختگی پرده سیتوپلاسمی با کتری و در نهایت مرگ آن می‌گردد. البته معتقدند که Spectinomycin فاقد توانایی در ترجمه غلط mRNA بوده و بر خلاف سایر آمینوگلیکوزیدها باکتری‌سید نیست.

جذب

آمینوگلیکوزیدها، کاتیونهای قطبی بوده و به دنبال تجویز خوراکی به مقدار ناچیز از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. غلظت آنها در مایع مغزی نخاعی به حدی نیست که وارد سیستم اعصاب مرکزی شوند. بیش از Streptomycin در مدفوع قابل جستجو است و مقادیر بسیار کم آن در خون مشاهده می‌شود. بدین لحاظ تجویز خوراکی Streptomycin یا Di-hydro - Streptomycin در درمان عفونتهای گوارشی اثر بسیار خوب و رضایت بخشی را به همراه دارد. آنتریت شدید امکان جذب بیشتر آنها را فراهم می‌کند. تجویز مکرر خوراکی یا تجویز از رکتوم در مبتلایان به اختلال کلیوی احتمالاً منجر به تجمع دارو و مسمومیت ناشی از آن می‌گردد. جذب دارو از محل تزریق زیر جلدی و عضلانی سریع و تقریباً کامل است مگر در حیواناتی که شدیداً دچار کاهش فشارخون یا به عبارتی شوک باشند.

تجویز داخل وریدی Streptomycin یا Di-hydro Streptomycin به علت احتمال ایجاد مسمومیت حاد کشنده، ترومبولیت و شوک توصیه نمی‌شود. در صورت مبادرت به انجام آن باید به طریق انفوزیون آهسته باشد.

به منظور درمان پری تونیت، تزریق داخل صفاقی همراه با تزریق عمومی جذب سریعی را ایجاد می‌کند که ممکن است این جذب سریع باعث مسمومیت شود. در درمان تورم پستان از سوسپانسیون یا محلول

از فلجی عضلات اسکلتی همراه است که بیشتر با تجویز Neomycin به حیوانات در خلال جراحی حادث می‌شود. در صورت بروز فلجی عضلاتی تجویز محلول Calcium gluconate یا Neostigmine عارضه را درمان می‌کند. علاوه بر این آمینوگلیکوزیدها را نباید با شل کننده‌های عضلانی، کینیدین (Promethazine)، سیترات سدیم (انتقال خون) مصرف نمود. همچنین آمینوگلیکوزیدها با Kanamycin, Erythromycin, Chloramphenicol, Tetracycline و Tylosin در خارج از بدن ناسازگاری دارند. در این ارتباط Kanamycin را نباید با Neomycin, Phenyl butazon, Sulfamid و Tetracycline مخلوط نمود. Gentamicin عیار BUN و SGPT را افزایش می‌دهد و با محلول رینگرنیز سازگاری ایجاد می‌کند. همچنین در هنگام وجود ضایعه کلیوی، عیار بالای Carbonyllin قادر است آمینوگلیکوزیدها را غیرفعال نماید.

عوامل بسیاری قدرت ضدباکتریایی Streptomycin را متأثر می‌سازند. Streptomycin pH کمی قلیایی حدود ۸ نسبت به pH اسیدی حدود ۵/۸ تا ۲۰ برابر بیشتر بر باسیلهای گرم منفی مؤثر است. به همین دلیل هنگام درمان عفونت دستگاه ادراری با Streptomycin بهتر است مواد قلیایی به گوشتخواران و همه چیز خواران تجویز شود.

Streptomycin به علت اثر سینرژیست آن با Penicillin واجد اثر خوبی در درمان آندوکاردیت ناشی از *E. coli* می‌باشد که این اثر سینرژیست ناشی از اثر بر جدار سلولی و شکستن و نفوذ پذیر ساختن سدغشایی و خروج مواد ضروری از باکتری می‌باشد. از Gentamicin و Carbonyllin به منظور درمان عفونت های پردوموناسی مقاوم بر Gentamicin استفاده می‌شود. همچنین مخلوط Cephalotin و Gentamicin در عفونت های ناشی از *E. coli* کلبسیلا یا گونه‌های مقاوم به پروتئوس مورد استفاده قرار می‌گیرد.

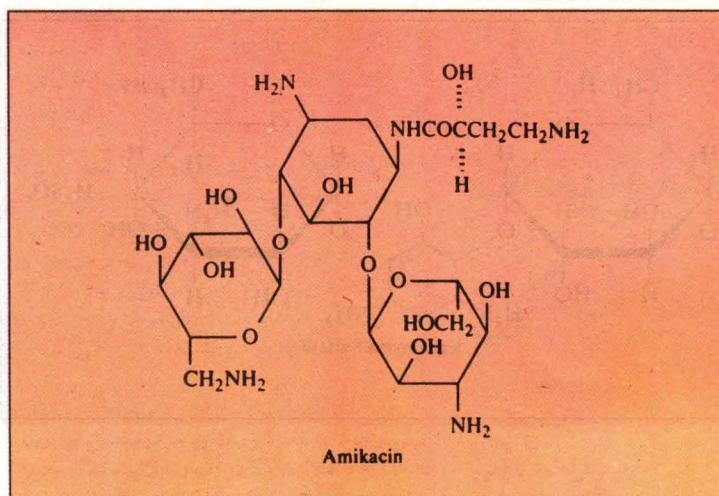
عوارض

همچنان که آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی در بسیاری از خواص فارما کولوژیکی مشترک بوده و دارای طیف اثر یکسانی هستند، اثرات سمی مشابهی را نیز دارا می‌باشند.

همچون اکثر داروها، بیشترین و بارزترین اثرات سمی از تزریقات داخل وریدی و کمترین آنها به دنبال تجویز خوراکی ظاهر می‌شود. این مواد دارای نیروی بالقوه در ایجاد اثرات غیرقابل برگشت روی بخش دهلیزی و حلزونی گوش، سمیت کلیوی و نیز بروز فلج عصبی عضلانی و تضعیف فعالیت قلبی - عروقی می‌باشند که این اثرات متناسب با مقادیر داروی مصرفی متغیر می‌باشند.

سمیت کلیوی

یکی از مهمترین اثرات جانبی آمینوگلیکوزیدها ایجاد سمیت کلیوی می‌باشد که باعث تضعیف و



شکل ۳- آمیکاسین

ضدباکتریایی مربوط به Amikacin است که بر *Mycobacterium Tuberculosis* اثر قابل توجهی دارد.

تداخلات دارویی و سینرژیستها

کاتیونهای دو ظرفیتی نظیر کلسیم و منیزیم واجد خاصیت آنتاگونیستی در انتقال آمینوگلیکوزیدها به داخل باکتری می‌باشند. زیرا با نقاط ویژه حاوی بار منفی ترکیب شده و از اتصال کاتیونهای آمینوگلیکوزیدی جلوگیری می‌نمایند. همچنین اغلب املاح نظیر کلرورسدیم، کلرور پتاسیم، سولفات، تاراتات و استات آمونیم اثر آمینوگلیکوزیدها را کاهش می‌دهند. کلرورسدیم و سولفاستامید سدیم با Di-hydro streptomycin Sulfate ناسازگاری شیمیایی داشته که به لحاظ کلینیکی واجد اهمیت می‌باشند، زیرا هرگونه رسوب سولفات کلسیم در نخاع یا کلسیم سولفاستامید درمان عفونتهای چشم بسیار خطرناک است. برخلاف Penicillin، الکل هیچگونه اثری بر Streptomycin و Di-hydro Streptomycin ندارد.

افزایش سمیت کلیوی ممکن است با تجویز همزمان آمینوگلیکوزیدها و داروهای قوی مسمومکننده کلیه تظاهر پیدا کند. در این ارتباط مصرف همزمان Cycloserine, Amphotericin B و Vancomycin سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدها را تشدید می‌نماید. اثر سمیت شنوایی این آنتی بیوتیکها با مصرف همزمان دیورتیکهایی مؤثر بر قوس هنله - بویژه Furseimide افزایش می‌یابد. بین آمینوگلیکوزیدها و داروهای بیهوش کننده نظیر Halotan که در حیوانات بیهوش شده باعث کاهش بیشتر فعالیت قلبی عروقی می‌شوند تداخل عمل وجود دارد که طی آن آمینوگلیکوزیدها از آزاد شدن استیل کولین از اعصاب حرکتی جلوگیری و وقفه عصبی عضلانی ایجاد می‌کنند که این اثر کوراری شکل ناشی

بیش از باکتریهای گرم مثبت مؤثرند. Streptomycin و Di-hydro Streptomycin به علت اثر بر روی باکتریهای گرم منفی واجد ارزش درمانی بسیار می‌باشند.

این دو دارو در غلظت کم با کتریواستاتیک و در غلظت زیاد با کتریسید هستند. آنها همچنین اثر سایر آنتی بیوتیکهای مؤثر بر علیه باکتریهای گرم مثبت را افزایش می‌دهند اما اثرشان بر ضد باکتریهای گرم مثبت کم است. اثر ضدباکتریایی Streptomycin و Di-hydro Streptomycin برابر است. *E. coli* - پاستورلا، بروسلا، هموفیلوس، *Campilobacter fetus* سالمونلا، کلبسیلا، لپتوسپیرا، شیکلا و مایکو باکتریوم مؤثرند. باکتریهای بیهوازی تحت تاثیر آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی قرار نمی‌گیرند. همچنین ریکتزیا، قارچها، تریپانوزوما، ویروسها و نیز استرپتوکوکها تحت تاثیر واقع نمی‌شوند. در این میان استرپتوکوک را دارای حساسیت متوسط و پاکاملا مقاوم تلقی می‌نمایند. آمینوگلیکوزیدها با طیف وسیع شامل Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Gentamicin بر باسیلهای گرم منفی هوازی اثر داشته و اثر کمتری بر ضد میکروارگانسیمهای بیهوازی یا بیهوازی اختیاری دارند.

Gentamicin و Streptomycin همراه با، Penicillin برضد آنستروکوک و استرپتوکوک مؤثر می‌باشند. Kanamycin و Neomycin بر سویه‌های گرم منفی نظیر *E. coli* رسالمونلا، کلبسیلا، آنتروباکتر، آکتینوباکتر و پروتئوس اثر می‌کنند. Gentamicin و Tobramycin واجد اثری مشابه بر اغلب باکتریهای گرم منفی می‌باشند هر چند Tobramycin معمولاً بر *pseudomonas aeruginosa* و برخی سویه‌های پروتئوس مؤثر است. Kanamycin و Gentamicin را با تزریق عمومی به منظور درمان باکتریی و عفونت سیستم ادراری و رویی ناشی از باکتریهای گرم منفی حساس مورد استفاده قرار می‌دهند. وسیع‌ترین اثر

جدول شماره ۱- زمان تقریبی قطع دارو با توجه به راه تجویز آن

راه تجویز	زمان تقریبی قطع دارو بر حسب روز
خوراکی	۲۵-۳۰
عضلانی وریدی، زیرجلدی (عمومی)	۱۰۰-۱۲۵
داخل بستنی	۲-۳ مدت دور ریختن شیر

آمینوگلیکوزیدها، Streptomycin عمدتاً روی تعادل و Di-hydro streptomycin روی شنوایی اثر می‌کند. گربه بویژه نسبت به این اثرات حساس می‌باشد. سایر اعضای این گروه نظیر Neomycin، Gentamicin، Kanamycin و Feramycetin نیز دارای اثر سمی شنوایی بوده و عمدتاً بر روی شنوایی اثر می‌کنند. در بین آمینوگلیکوزیدها Netilmicin کمترین اثرات تحریکی را در شنوایی دارد.

بر اساس مطالعه انجام شده بر روی حیوانات و انسان، تجمع دارو را در پری لنف گوش داخلی به اثبات رسانیده است. تجمع غالباً هنگامی حادث می‌شود که غلظت پلاسماهای دارو بالا و انتشار آن به خون کم صورت گیرد. نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها در مایعات گوش داخلی نسبت به پلاسما ۶-۵ برابر بیشتر است. انتشار دارو از پری لنف به پلاسما زمانی امکان پذیر است که غلظت دارو در پلاسما کم باشد. بنابراین مسمومیت گوش بیشتر در بیمارانی حادث می‌شود که غلظت پلاسماهای آنها به طور مداوم در سطح بالای نگهداشته شده است.

داروهای نظیر اتا کرینیک اسید، Fursmide اثر سمیت گوش آمینوگلیکوزیدها را تشدید می‌نماید. Streptomycin و Gentamicin معمولاً ضایعات بخش دهلیزی را ایجاد می‌کنند در حالی که Amikacin و Kanamycin و Neomycin بیشتر روی شنوایی تأثیر سوء می‌گذارند.

Tobramycin روی هر دو بطور مساوی عمل می‌کند. تخریب عصب شنوایی ممکن است منجر به از دست رفتن شنوایی غیر قابل برگشت شود علت این ضایعات غیر قابل برگشت را تغییرات اسمزی به علت تغییر غلظت یونهای مایعات لابیونت و یا خود دارو می‌دانند. میزان ضایعه و اختلال حاصله از آن با تعداد سلولهای مویی تخریب یا تغییر یافته بستگی داشته که خود این مسئله به دوره درمان وابسته است. بدین معنی که هر چه دوره درمانی بیشتر باشد تعداد بیشتری از سلولهای حساس تخریب که نهایتاً منجر به کوری می‌گردد.

اولین علائم بالینی سمیت بخش حلزونی وزوز گوش است که ممکن است از چند روز تا ۲ هفته پس از قطع دارو ادامه یابد. سایر علائم سمیت بخش حلزونی، آشکال در شنوایی و تکلم است. موارد وقوع مسمومیت بویژه در بیمارانی که Streptomycin دریافت می‌کنند بالاست بطور مثال بیش از ۷۵٪ بیمارانی که به مدت بیش از دو روز ۲ گرم Streptomycin دریافت می‌کنند دچار نیستاگموس و عدم تعادل وضعیتی می‌شوند. علائم مسمومیت بخش دهلیزی در انسان سردرد، تهوع، استفراغ، اختلال

پروگزیمال بوده است. Streptomycin به علت تجمع کمتر در قشر کلیه از سمیت کمتری برخوردار است. هر گونه تغییر یا نشانه‌ای از سمیت کلیوی طی ۳-۵ روز ایجاد و علائم آن بعد از ۷ الی ۱۰ روز ظاهر می‌شود. مهمترین نتیجه سمیت کلیه، کاهش دفع داروهاست که بنوبه خود باعث مسمومیت بیشتر کلیه و نیز گوش می‌گردد. بنابراین توجه دقیق به تصفیه خون از دارو و غلظت پلاسماهای آن اهمیت حیاتی دارد. آمینوگلیکوزیدها در بدن متابولیزه نمی‌شوند. دفع آنها از بدن عمدتاً متکی بر تصفیه گلومرولی است بنابراین در صورت وجود بیماری کلیوی نیمه عمر آنها افزایش یافته و چون مرز سلامتی آنها نیز کوتاه است. اگر به میزان طبیعی هم تجویز گردند به مقدار رسمی در بدن تجمع خواهند یافت. لذا تجویز آنها باید با احتیاط انجام شود.

سمیت شنوایی

تقریباً کلیه آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی ایجاد سمیت شنوایی می‌نمایند. این عارضه از شایع ترین عوارضی است که به علت اثر آنها روی مکانیسم‌های دهلیزی و شنوایی این اثر معمولاً در پی مصرف طولانی مدت و یا مقدار زیاد دارو ظاهر می‌شود. اختلال در شنوایی غالباً با مقادیر بیشتر این داروها ایجاد می‌شود. در بین حیوانات گربه خصوصاً به آسیبهای منطقه دهلیزی حساس است. معمولاً علائم سمیت گوش زمانی واضح می‌گردد که گربه یا سگ را وادار نماییم روی یک لبه نازک حرکت نماید نشانه‌ها به شکل عدم تعادل بوده که ابتدا در پاهای عقبی و سپس در پاهای جلو بروز می‌کند. قطع دارو باعث از بین رفتن تدریجی علائم و بهبودی کامل ولی آهسته عمل دهلیزی می‌گردد.

سمیت ایجاد شده توسط این داروها، احتمالاً در اثر آسیبهای وارده به سلولهای حساس مژه دار هشتمین عصب مغزی بوده و یا ممکن است در اثر کم کاری بخش شنوایی و یا دهلیزی باشد. در بین

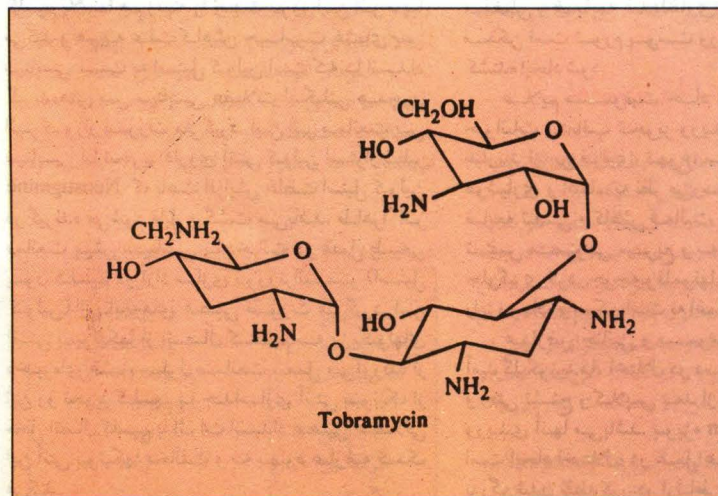
نارسایی اعمال کلیوی تانکروز لوله‌های ادراری همراه با ضایعات ثانویه بخش بینابینی می‌گردد. این داروها در سلولهای پوششی لوله‌های پروگزیمال تجمع یافته و در آنجا با اثر بر لیزوزومها و ریبوزومها و در نتیجه اثر روی میتوکندریها و سایر ساختمانهای داخل سلولی، باعث آسیب سلول می‌شوند. در این حالت معمولاً نارسایی کلیوی که همراه با کاهش ادرار نبوده مشاهده نشده است.

ضایعات معمولاً برگشت پذیر بوده هر چند ممکن است بهبودی طولانی نشود. از علائم مسمومیت کلیوی افزایش دفع ادرار، کاهش اسمولالیته ادرار، وجود پروتئین، سیلندر، آنزیم در ادرار و افزایش نسبی دفع سدیم است که در مراحل بعدی افزایش اوره و کراتین خون ممکن است مشاهده نشود. عوامل متعددی زمینه سمیت کلیوی ناشی از آمینوگلیکوزیدها را فراهم می‌نماید.

یکی از این عوامل سن دام است. دامهای جوان بویژه کره اسبهای تازه متولد شده و توله سگها و همچنین دامهای مسن به علت کاهش عمل کلیوی حساسیت بیشتری دارند. دیگر عوامل زمینه ساز سمیت کلیوی، نارسایی اولیه کلیه، دهیدراتاسیون، کاهش حجم خون اسیدوز متابولیک، عفونت شدید، آندوتوکسمی و در معرض قرار گرفتن به وسیله عوامل مسموم کننده کلیه نظیر Methoxy flurane، Cycloserine، Vancomycin، Furseamide و احتمالاً بعضی از سفالوسپورینها می‌باشند. طول مدت درمان و مقدار دارو نیز در وقوع سمیت کلیوی دخالت دارند لذا هنگام کم کاری کلیه و در مبتلایان به اختلال قلبی کلیوی تعیین مقدار دارو و هم فواصل تجویز آن بایستی بر اساس ممانعت از سمیت کلیوی تنظیم گردد.

در انسان تقریباً ۸ تا ۲۶٪ بیمارانی که بیش از چند روز آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزیدی دریافت کرده‌اند دچار آسیب خفیف کلیوی شده‌اند که تقریباً همیشه قابل برگشت بوده است. ظاهراً مسمومیت حاصله به علت تجمع و احتیاس دارو در قشر کلیه و در لوله‌های

شکل ۴- توبراماسین



اثر تضعیف قلبی عروقی

اثر تضعیف قلبی عروقی Streptomycin و سایر آمینوگلیکوزیدها با علائم کاهش برون ده قلبی و افت فشارخون در حیوانات مختلفی که با فنوباریتال تحت بیهوشی بوده‌اند مورد توجه قرار گرفته است. آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی به طور مستقیم مقاومت عروقی محیطی را با ایجاد اتساع عروق تحت تأثیر قرار می‌دهند که به علت ممانعت از اعمال انقباضی مربوط به یون کلسیم در عضلات صاف سرخرگها می‌باشد. آمینوگلیکوزیدها با تغییر قطر عروق محیطی مستقیماً باعث تغییر فشارخون می‌گردند. ظاهراً این آنتی بیوتیکها در دسترس بودن یون کلسیم را اتصال غشاء با سیستم اتصالی عضله صاف جلوگیری می‌نمایند چرا که تجویز این کاتیون به صورت کلرور کلسیم باعث برگشت سریع تضعیف قلبی عروقی می‌شود.

سایر عوارض

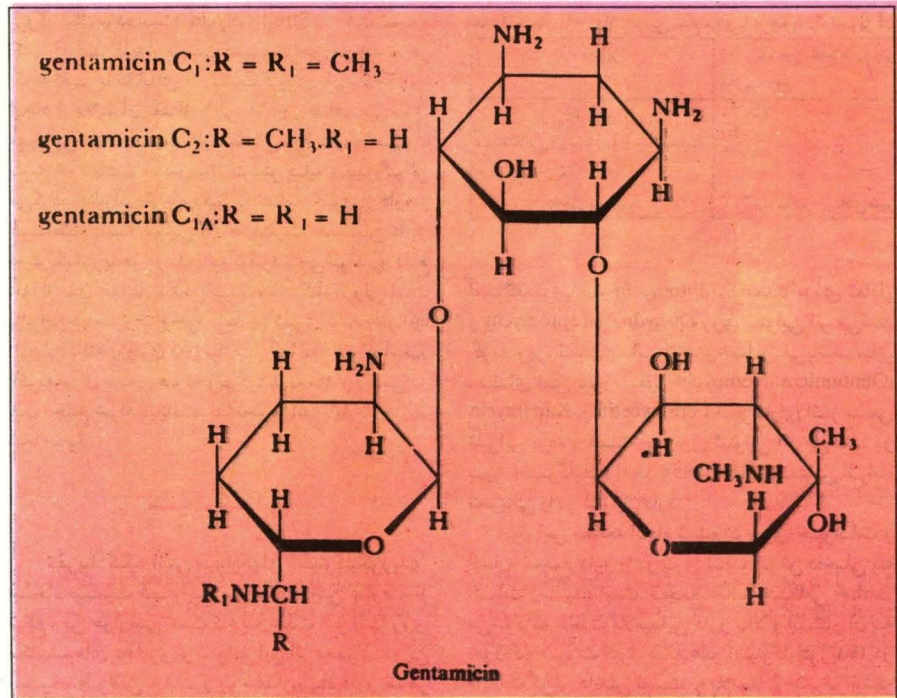
در دامها گاهی واکنشهای از دیداد حساسیت، تورم پوست تماسی، ممانعت از فعالیت بعضی از لکوسیتها مانند مهاجرت نوتروفیلها، اتوزینوفیلی، اشکال غیرطبیعی در خون و تورم و التهاب عروق و بندرت شوک آنافیلاکسی گزارش شده است.

در گاو واکنشهای آلرژیک نسبت به Streptomycin دیده شده است که احتمالاً به علت غذای آلوده به Streptomycin یا تزریق داخل پستانی می‌باشد. در این ارتباط گاوان مسن تر (بالای ۵ سال) ممکن است حساسیت بیشتری را نسبت به دامهای جوان نشان دهند. در بسیاری از موارد حیواناتی که دچار حساسیت شده‌اند در صورتی که گرم نگهداشته شوند و جهت مقابله با کاهش شدید فشارخون از آنتی هیستامین و آدرنالین استفاده نمایند به بهبودیشان کمک خواهد شد.

در انسان حساسیت به صورت جوش بوده اما گاهی به صورت تب دارویی، اتوزینوفیلی نسبتاً شایع، اختلالات خونی در ۱۰-۵٪ بیماران، درد های مفصلی و ضایعه غددلنفای بروز می‌کند. گاهی ممکن است تورم پوست ورقه ورقه‌ای و حتی کشنده ایجاد شود.

علائم مسمومیت حاد با Streptomycin در حیوانات متعاقب تجویز وریدی و یا زیر جلدی عبارتند از: بی قراری، تهوع، سختی تنفس، کاهش هوشیاری و اغما. به نظر می‌رسد که مرگ به علت ضایعه تنفسی و کاهش فعالیت باشد که می‌توان با تنفس مصنوعی سریع و به مدت طولانی از آن جلوگیری کرد. جوجه‌بوقلمونها کاهش شدید تنفسی را بروز داده و ممکن است به اغما بروند.

عوارض جانبی و مسمومیت در انسان توسط آمینوگلیکوزیدها، اختلال در دستگاه عصبی مرکزی و حتی تشنج و کلاپس بعد از تزریق سریع داخل وریدی آنها می‌باشد. بویژه Streptomycin ممکن است ایجاد اختلال، در عمل عصب بنیایی نماید و بزرگ شدن نقطه کور در ارتباط با دارو مشاهده شده



شکل ۵- جنتامایسین

عارضه هنگام استفاده از آمینوگلیکوزیدها به صورت تزریقی اتفاق می‌افتد. زیرا به دنبال تجویز خوراکی، دارو جذب نمی‌گردد. این اثر بویژه در مبتلایان به میاستنی گراویس در صورت تجویز داخل وریدی یا داخل حفره صفاقی برجسته است. مکانیسمی که به موجب آن آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی اثر انسداد عصبی خود را اعمال می‌نمایند به نظر می‌رسد هم از طریق جلوگیری از آزاد شدن استیل کولین از پایانه‌های عصبی با دخالت در حرکت کلسیم به پایانه عصبی صفحه محرکه انتهایی می‌باشد که باعث عدم انتقال موج عصبی می‌شود. و غلظت کم کلسیم پلاسما هم زمینه را جهت بروز این اثر مهیا می‌کند و هم به علت کاهش حساسیت غشای پس سیناپسی نسبت به استیل کولین است که با انسداد گیرنده‌های پس سیناپسی عضلات اسکلتی همچون اثر کورار صورت می‌گیرد. این اثر ممانعت پس سیناپسی با تجویز داروی آنتی کولین استراز نظیر Neostigmine که باعث افزایش غلظت استیل کولین در گیرنده می‌شود قابل برگشت می‌باشد. ظاهراً اثر ممانعت پیش سیناپسی با دخالت در عمل طبیعی یون کلسیم در آزاد سازی نوروترانسمیتر (استیل کولین) از پایانه‌های عصبی صورت می‌گیرد. این آنتی بیوتیکها از اتصال کلسیم به و زیکولهای ذخیره‌ای غشاء سلول ممانعت بعمل می‌آورند، از این رو تجویز کلسیم با جداسازی آنتی بیوتیک از محل اتصال کلسیم با اثرات انسداد عصبی عضلانی این آنتی بیوتیکها مخالفت و به بهبود عارضه کمک می‌کند.

در تعادل، سرگیجه، اختلال در نشستن و ایستادن بدون استفاده از بینایی و نیستاگموس در پایان است. به دنبال پایان مرحله حاد، مرحله مزمن بیماری حادث که برجسته‌ترین علامت این مرحله عدم تعادل است.

ضایعات بخش حلزونی در حیوانات باعث عدم تعادل، نیستاگموس، عدم تطابق و فقدان رفلکس راست شدن در گربه و به علت آسیبهای شدید و از بین رفتن سلولهای مویی از بخش کرتی باعث اختلال شنوایی می‌شود. ابتدا فرکانسهای زیاد شنوایی دچار اختلال شده و کری به طور کامل ایجاد که به مقدار مصرفی دارو بستگی دارد. به همین علت از دارو نباید در سگهای راهنما استفاده شود مگر اینکه رقیق شود.

به علت عبور Gentamicin از جفت مادریان و ایجاد ضایعات کلیوی و سمیت گوش در جنین، رعایت موارد احتیاط و عدم مصرف آمینوگلیکوزیدها در دامهای آبستن لازم است.

انسداد عصبی عضلانی

آمینوگلیکوزیدها درجاتی از انسداد عصبی عضلانی را ایجاد می‌کنند که ندرتاً با مصرف مقدار طبیعی دارو آن هم به تنهایی حادث می‌شود. اما همین داروها، هنگام بیهوشی و متعاقب شلی عضلانی ایجاد شده توسط Halotan, Ether و Methoxy flurane اثر آنها را افزایش داده و مصرف توأم آنها منجر به نارسایی تنفسی می‌گردد. این

است. تورم اعصاب محیطی شیوع کمتری داشته که ممکن است به علت تزریق تصادفی دارو و به داخل عصب هنگام تزریقات عمومی باشد و یا اینکه بر عصبی که از ناحیه تزریق می‌گذرد اثر سمی بگذارد. از دیگر ضایعات احساس غیرعادی است که بیشتر در نواحی اطراف دهان معمول بوده اما در دیگر نقاط صورت و دست به دنبال تجویز آنتی بیوتیک در طی ۳۰-۶۰ دقیقه بعد از تزریق ایجاد می‌شود که چند ساعت طول می‌کشد.

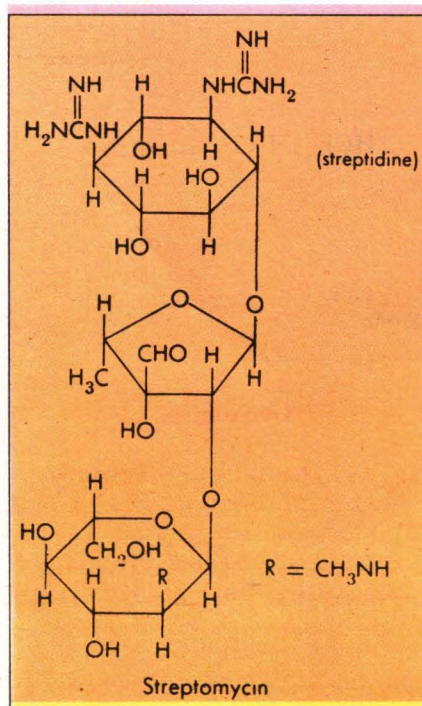
از سایر عوارض رشد میکروارگانیسمهای غیرحساس است که با مصرف خوراکی و یا موضعی دارو ایجاد می‌شود. به دنبال مصرف طولانی، به علت اختلال در اکولوژی میکروبی عفونت ثانویه که اغلب کاندیدیایی است امکان وقوع دارد.

با توجه به کم بودن مرز سلامتی آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی در مصرف آنها به مقدار زیاد و یا به مدت طولانی باید نهایت دقت و احتیاط صورت گیرد. این دارو همچون هر دارو یا ترکیب شیمیایی دیگر اگر به مدت طولانی و یا بدون توجه به مقدار لازم مورد استفاده قرار گیرند باقیمانده‌های دارویی ایجاد خواهند کرد که از لحاظ بهداشت عمومی مخاطره انگیز است. لذا به دنبال تجویز این آنتی بیوتیک‌ها باید مدت زمانی دام را کشتار نکرد تا دارو امکان خروج از کلیه‌ها را پیدا کند. در مورد شیر باید شیر دوشیده ولی دور ریخته شود. باید توجه داشت که شیر حتماً دوشیده شده در غیر این صورت اختلالات شیرواری به وجود می‌آید. مصرف شیر جهت گوساله‌ها و استفاده از آن در شیر پنیر نیز مجاز نمی‌باشد.

بیشترین باقیمانده این آنتی بیوتیکها در کلیه‌هاست و در دامهای بیمار این باقیمانده‌ها به میزان بیشتر و طی زمان طولانی تری وجود دارند. لذا در صورت مصرف این ترکیبات باید از کارکرد طبیعی کلیه‌ها یقین حاصل کرد. همچنین از مصرف همزمان داروهایی که اثرات جانبی آمینوگلیکوزیدها را تشدید می‌نمایند اجتناب شود. از مصرف بی رویه باید خودداری کرد و همچنین دوز دقیق دارو را تعیین و به صورت منقسم و غیر مستمر به کار گرفت. جدول شماره ۱ زمان تقریبی قطع دارو را با توجه به راه تجویز نشان می‌دهد.

موارد احتیاط و توصیه‌ها

Streptomycin در مقایسه با Penicillin نسبتاً پایدارتر است و پودر خالص خشک آن در حرارت اتاق اثر کامل خود را به مدت ۲ سال حفظ می‌نماید با این وجود درجه حرارت بالای ۲۸ درجه سانتیگراد برای دارو مخرب بوده و باعث کاهش سریع اثر آن می‌شود. محلول Streptomycin در pH برابر با ۶ و حرارت ۵۰ درجه سانتیگراد در طی دو هفته ۳۰٪ قدرت خود را از دست می‌دهد. اما در درجه حرارت اتاق خواص آن به مدت تقریبی یک ماه حفظ می‌شود. با بافاری کردن محلول آبی Streptomycin به وسیله نیترات سدیم می‌توان آن را تا یک سال بدون



شکل شماره ۶- استرپتومایسین

کاهش اثر قابل توجه نگهداشت. محلولهای بافاری نشده دارو بایستی ظرف یک هفته مصرف و ضمناً در یخچال و دور از نور نگهداری شوند. اغلب ترکیبات اکسیدکننده و احیاء کننده روی خواص Streptomycin اثر می‌گذارند. اسیدها و قلیاهای قوی نیز به سرعت دارو را از بین می‌برند. در این ارتباط آمده است که pH کمتر از ۳ و بیشتر از ۸ هیدرولیز را تسریع و انهدام برگشت پذیر را در دارو ایجاد می‌نماید.

از آنجائی که موارد وقوع سمیت کلیوی و سمیت گوش به مقدار تجمع آمینوگلیکوزیدها بستگی دارد و این داروها نیز بدون تغییر دفع می‌شوند ضروری است که دوز دارو در مبتلایان به اختلال کلیوی و نوزادان کاهش یافته و دیگر اینکه از تجویز همزمان آنها با سایر داروهای مسموم کننده کلیه خودداری شود. فعالیت کلیه در طول مدت درمان باید تحت نظر قرار گیرد. به علاوه دوز و فواصل آن به منظور جلوگیری از بروز مسمومیت

جدول شماره ۲- دوز آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی

تکرار	راه تجویز	دوز	دارو
۸ ساعت	عضلانی - زیرجلدی	۱-۲mg/kg	جنتامایسین
۸ ساعت	عضلانی - زیرجلدی	۴-۵mg/kg	کانامایسین
۱۲ ساعت	عضلانی - زیرجلدی	۷/۵-۱۲/۵mg/kg	استرپتومایسین
۱۲ ساعت	عضلانی - زیرجلدی	۵/۷/۵mg/kg	آمیکاسین
۸ ساعت	عضلانی - زیرجلدی	۱-۲mg/kg	نتیلمایسین
۸-۱۲ ساعت	خوراکی	۵mg	تئومایسین
۲۴ ساعت	داخل پستانی	۰/۱-۱gV	کارتیک

دقیقاً تعیین شود.

موفقیت در درمان در تعیین دوز کافی اولیه مستتر می‌باشد.

به علت سمیت گوش ایجاد شده توسط آمینوگلیکوزیدها باید از مصرف توأم آن اجتناب شود. دیگر اینکه از چکاندن دارو به داخل گوش خودداری شود مگر در مواردیکه عفونت پرده صماخ و گوش خارجی وجود دارد و غشاء تیمپانیک هم سالم باشد چون در غیر این صورت ممکن است دارو به گوش داخلی رسیده و موجب بروز ضایعات در آن شود.

به علت بروز فلج عصبی عضلانی، آمینوگلیکوزیدها را نباید در گاووان در بعد از زایمان بخصوص در آنهایی که سابقه تب شیر وجود دارد مصرف کرد. همچنین از مصرف آنها همراه داروهای شل کننده‌های عضلات، داروهای بیهوشی و ترکیبات منیزیم دار باید اجتناب شود. تجویز داخل وریدی Streptomycin و Di-hydro Streptomycin به علت احتمال مسمومیت حاد کشنده، ترومبولیت و شوک توصیه نشده و در صورت انجام باید به طریق انفوزیون و بسیار آهسته انجام گردد.

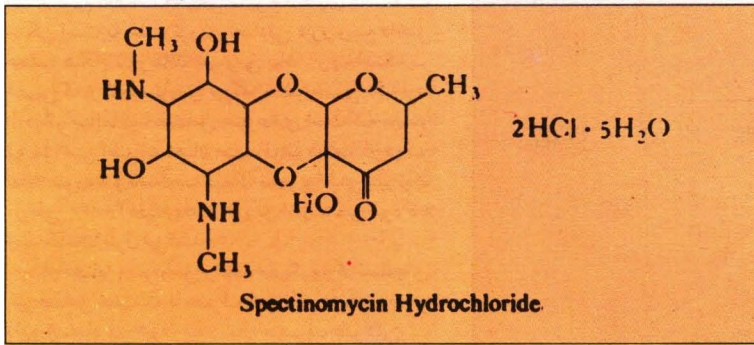
نکات مهم و موارد مصرف هر یک از آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی

در این قسمت به بررسی نکات مهم و موارد مصرف آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی می‌پردازیم.

Neomycin

طیف ضد باکتریایی Neomycin عمدتاً بر ضد اشرشیا و بیشتر گونه‌های آنتروباکتر، کلبسیلا، سالمونلا، شیگیلا و پروتئوس می‌باشد. در دامپزشکی Neomycin را به صورت موضعی، خوراکی و عمومی مورد استفاده قرار می‌دهند. معمولاً تجویز عمومی به علت اینکه تجویز مکرر آن ممکن است منجر به واکنشهای سمی شود به یک یا دو تزریق محدود می‌شود.

Neomycin را از راه تزریق عمومی به علت حضور طولانی باقیمانده‌های آن در بافتها نمی‌توان در دامهای مواد غذا مورد استفاده قرار داد. بدین لحاظ توصیه می‌شود که از دیگر اشکال تزریقی آمینوگلیکوزیدها که واجد سمیت کمتری هستند



شکل شماره ۸
اسپکتینومايسين

بهره گیری شود. فرآورده دارویی به صورت بلوس و شربت عرضه می شود.

Kanamycin

کانامایسین بر *E. coli* و بعضی سویه های آنتروبا کتر، کلبسیلا، مایکوبا کتریوم، پروتئوس، سالمونلا، استافیلوکوک و کامپیلوبا کتر اثر می کند. Kanamycin در درمان تورم ملتحمه چرکی و کراتوکونژیکتیویت در سگها و گربه ها مورد استفاده قرار می گیرد. تزریق عمومی آن در درمان عفونتها و همچنین مصرف خوراکی آن در درمان آنتریت مورد استفاده قرار می گیرد، Kanamycin با نتایج خوب در درمان بیماریهای تورم روده نکروتیک، پنومونی، اسهال، دایسانتری هموراژیک استفاده می شود. عفونتهای ناشی از *Sta. aureus Str. Fecalis E. coli* و عفونتهای پروتئوس در سگها، کلی باسیلوز جوجه ها و در ماتیت گاوها به خوبی به درمان با Kanamycin پاسخ می دهند.

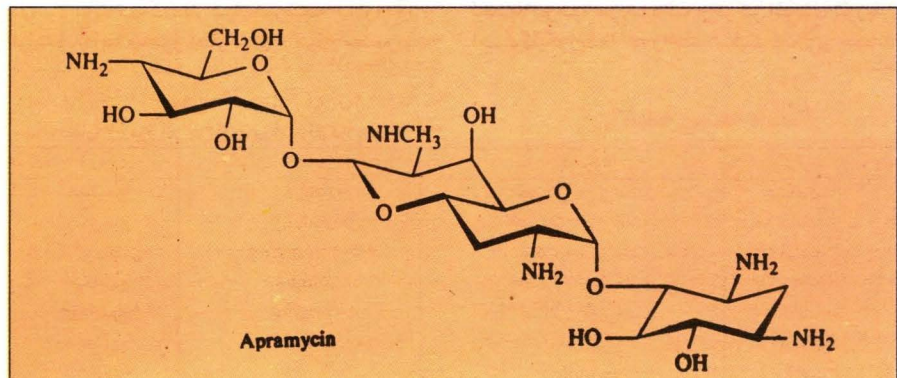
Amikacin

Amikacin در برابر بیشتر آنزیمهای باکتریایی که سایر آمینوگلیکوزیدها را غیر فعال می کند مقاوم است. Amikacin را می توان از راههای عضلانی و وریدی مورد استفاده قرار داد. به دنبال تجویز داخل عضلانی جذب دارو به سهولت انجام می شود. Amikacin از سدجفت عبور کرده و در مایع آمنیوتیک وارد می شود. طیف ضد باکتریایی آن در برگیرنده ارگانسیم های گرم منفی مثل *E. coli* سویه های پروتئوس، آنتروبا کتر، کلبسیلا و سراتیا و ارگانسیم های گرم مثبت نظیر استافیلوکهای پنسیلیناز مثبت و منفی و سویه های استرپتوکوک است.

در سگ به طریق وریدی (5mg/kg)، عضلانی (10mg/kg) و زیر جلدی (20mg/kg) مورد استفاده قرار می گیرد.

Amikacin sulfate را در اسب از راههای وریدی و عضلانی به مقدار 4/4 و 6/6mg/kg به منظور درمان پری تونیت، استنومیلیت و عفونتهای بافتهای نرم مورد استفاده قرار می دهند.

شکل ۷- آپرامایسین



استفاده کرده اند. تجویز داخل نایی و رحمی به ترتیب در درمان تراکتوبرونشیت سگها و آندومتريت مادبان مؤثر بوده است.

در ادامه این بحث به شرح دو آنتی بیوتیک Spectinomycin و Apramycin که از نظر نحوه عمل به آمینوگلیکوزیدها شباهت دارند می پردازیم.

Spectinomycin

Spectinomycin از نظر ساختمانی با سایر آمینوگلیکوزیدها متفاوت است. اما اثر خود را با اتصال به ریبوزوم باکتری و اختلال در سنتز پروتئین ایجاد می کند. اثر آن بیشتر با کتریوستاتیک است تا با کتریوسید. Penicilin برضد باکتریهای گرم مثبت فعال بوده و غالباً برضد ارگانسیم های مقاوم به Penicilin G مصرف می شود. این آنتی بیوتیک برضد بسیاری از سویه های استرپتوکوک و تعداد بی شماری از باکتریهای گرم منفی مؤثر است. دارو همچنین برضد گونه های مایکوپلاسما فعال می باشد. اما اغلب گونه های کلامیدیا نسبت به آن مقاوم می باشند. Spectinomycin از دستگاه گوارش به سختی جذب می شود. اما به دنبال تزریق عضلانی جذب سریعاً صورت می گیرد. نظیر آمینوگلیکوزیدها نفوذ آن به بافتها بسیار کم بوده و پنخش آن عمدتاً در خارج از سلول صورت می گیرد.

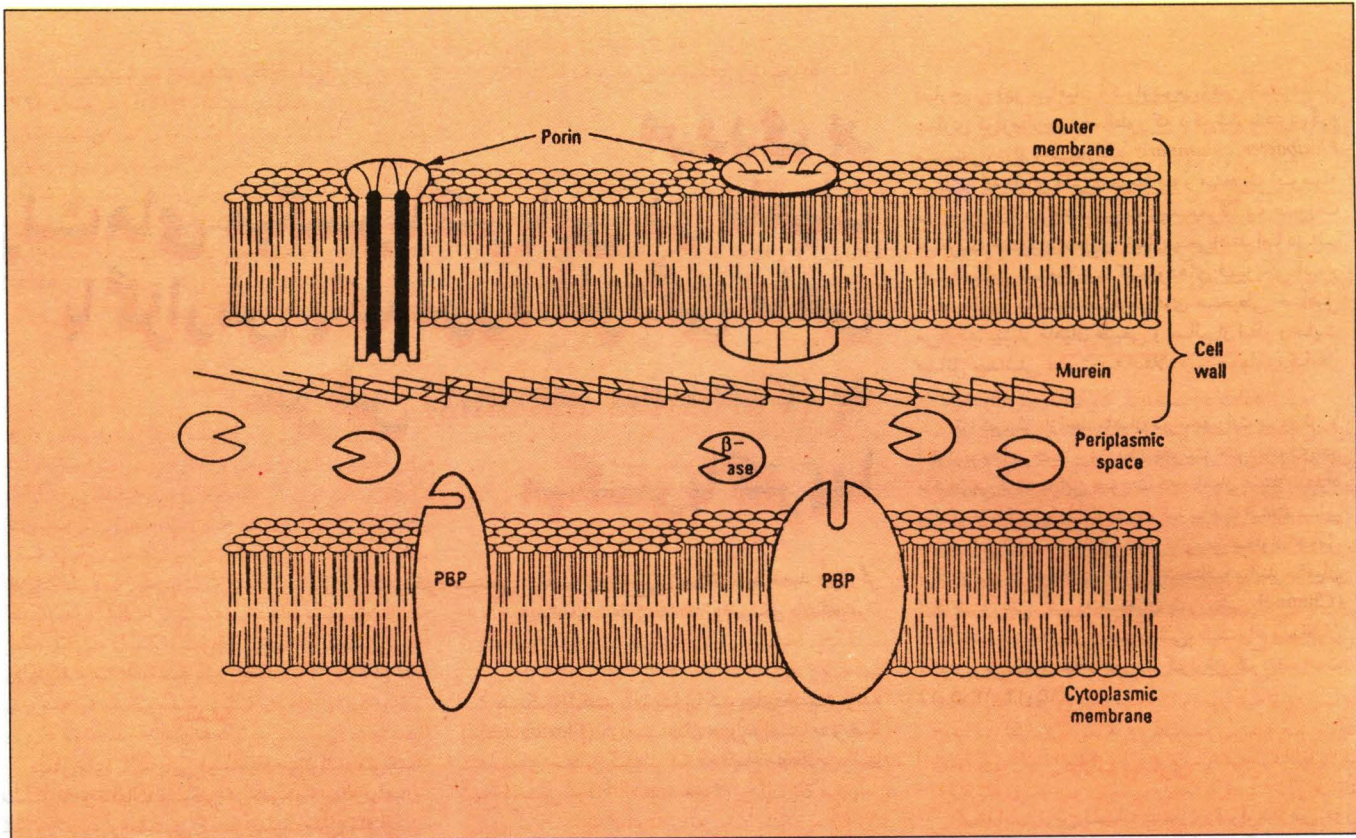
تغییرات متابولیکی دارو محدود بوده و 80٪ آن بدون تغییر طی 24 تا 48 ساعت از طریق ادرار دفع می شود. در دوزهای معمول، هیچگونه عوارض سمی از Spectinomycin گزارش نشده است. Spectinomycin هم به صورت خوراکی و هم تزریق عضلانی تجویز می شود. دوز آن 10-5 mg/kg دوبار در روز و به صورت خوراکی 20 mg/kg آن هم دوبار در روز می باشد. زمان قطع دارو قبل از کشتار تقریباً 21 روز است.

از Spectinomycin همراه با غذا در طیور به منظور کنترل تلفات ناشی از مایکوپلاسما (بیماری مزمن تنفسی)، و نیز جهت درمان عفونت های ناشی از *E. coli*، *P. multocida* و *S. typhimurium* استفاده شده است. دوز دارو در مورد بیماری مزمن تنفس 5 mg/kg و در جوجه های 1 تا 3 روزه جهت کنترل عفونت ناشی از *S. infantis* و *M. synoviae*، و *S. typhimurium* هر جوجه 2/5 mg/kg می باشد.

Gentamicin

Gentamicin به صورت موضعی و تزریقی مورد استفاده قرار می گیرد. به علت جذب کم آن به صورت خوراکی تجویز نمی شود. Gentamicin برضد آنتروبا کتر آروژنز، *E. coli*، کلبسیلا پنومونه اندول مثبت و اندول منفی برخی گونه های پروتئوس، پزودوموناس آنروژنیزا و بسیاری از سویه های سالمونلا و شیگلا مؤثر می باشد.

محلول Gentamicin جهت غوطه ورسازی تخمهای بوقلمون به منظور کاهش عفونت های مایکوپلاسمایی و سالمونلایی مورد استفاده قرار گرفته است. با مصرف آن نتایج خوبی از کاهش ضایعات هوایی و شیوع ارگانسیم های مایکوپلاسمایی مشاهده شده است. نیمچه های بوقلمون مبتلا به سالمونلا، آریزونا و Gentamicin نیز مورد درمان قرار گرفته اند. تجویز عمومی Gentamicin به عفونتهای شدید ناشی از باکتریهای گرم منفی حساس محدود می گردد. به علت عدم حساسیت همه ارگانسیم های گرم منفی به Gentamicin تعیین حساسیت میکروارگانسیم بسیار ضرورت دارد. هنگام درمان عفونتهای ادراری بهتر است ادرار قلیایی شده چون آنتی بیوتیک در محیط قلیایی اثر بیشتری دارد. Gentamicin را در سگها و گربه ها به منظور درمان عفونتهای ادراری تنفسی، گوارشی، پوستی و بافتهای نرم با موفقیت مورد استفاده قرار داده اند. همچنین از دارو در درمان اوتیت خارجی



شکل ۹- شمایی از غشاء باکتریهای گرم منفی، بسیاری از ترکیبات برای وضوح تصویر حذف شده‌اند. در باکتریهای گرم منفی برخلاف باکتریهای گرم مثبت غشاء خارجی دو لایه چربی است. در این غشاء بوسیله پورین‌ها که پروتئین‌های خاصی می‌باشند و باعث دسترسی هیدروفیلیک به غشاء سیتوپلاسمی می‌شوند روزنه‌هایی ایجاد می‌شود. لایه پورین (پپتیدوگلیکان) در تمام باکتریها به صورت واحد وجود دارد و در باکتری‌های گرم مثبت نسبت به گرم منفی ضخامت بیشتری دارد. بعلاوه، غشاء خارجی و پپتیدوگلیکان باعث تشکیل دیواره سلولی می‌شوند. PBPs (پروتئین باند شده به پنی سیلین) پروتئین سطحی یا قابل انتقال از غشاء سیتوپلاسمی می‌باشد و به صورت طبیعی در فرآیندهای صنایع برای ساختن پپتیدوگلیکان دیواره سلولی بکار می‌رود. بعضی از بتالاکتام‌ها در صورت حضور، در فضای پری پلاسمی باقی مانده یا روی سطح خارجی غشاء سیتوپلاسمی قرار می‌گیرند و در این محل سبب تخریب آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام شده و لایه خارجی را سوراخ می‌نمایند.

medical pharmacology. 12th ed. The C. V. Mosby company. pp 656-659.

5- FRASER. C. M., et al, 1986, The Merck veterinary manual. 6th ed. Merck & Co., Inc. pp 151 & 1225.

6- GOODMAN GILLMAN. Al., et al, 1985, Goodman and gillmans The pharmacological Basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan publishing Company. pp 1150-1160.

7- HOWARD. J. L., 1986, Current veterinary therapy 2. Food animal practice. W. B. Saunders Company, pp 15-16.

8- MORROW. D. A., 1986, Current veterinary in theriogenology 2nd ed. W. B. Saunders Company. pp 23-32.

9- OSLO. A, et al, 1980, Remingtons pharmaceutical sciences. 16th ed. Mack publishing Company. pp 1123-1128.

پاتولوژیک چندی در فعالیت کلیه ایجاد شده است. این گونه به نظر می‌رسد که Apramycin جزء آمینوگلیکوزیدهایی می‌باشد که دارای کمترین اثر سمی است.

منابع مورد استفاده

۱- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران (۱۳۶۹) بخش بررسیهای علمی شرکت سهامی دارو بخش. ص ۶۹

2. BOOTH.N MACDONALD,L., 1988, Veterinary pharmacology & therapeutics, 6th ed. IOWA State University, PP 822-832.

3- BRANDER. G., et al, 1985, Veterinary Applied pharmacology & therapeutics. 4th ed. Bailliere Tindall. PP 387-397.

4- CLARK. W. G., et al, 1988, Goths,

Apramycin

Apramycin برضد باکتریهای گرم مثبت و منفی اثر دارد. از دارو عمدتاً برضد عفونتهای رودهای ناشی از باکتریهای گرم منفی استفاده می‌شود. ترکیب قابل حل آن در آب جهت پروفیلاکسی یا درمان آنتریت‌های باکتریال ناشی از *E. coli* یا سالمونلا در گوساله‌ها و توله خوکها مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوز توصیه شده روزانه ۲۰-۴۰ mg/kg به صورت خوراکی است. از شکل تزریقی دارو در گوساله‌ها روزانه به مقدار ۲۰ mg/kg به مدت ۵ روز استفاده شده است.

همراه نمودن Apramycin با سایر داروهای مسموم کننده کلیه باید اجتناب شود. همچون سایر آمینوگلیکوزیدها به منظور کاهش احتمال مسمومیت کلیه، دوز بیش از حد دارو را نباید مورد استفاده قرار داد. مطالعات نشان داده است که گوساله ۳ تا ۵ برابر دوز توصیه شده به طریق عضلانی دریافت می‌دارد تحمل می‌کند. و در دوز ۵ برابر از حد طبیعی، تغییرات