

G. KINGISEPP

ANTIBIOTIKUMID

ANTIBIOTIKUMID

ANTIBIOTIKUMID

ANTIBIOTIKUM



A-17346  
EESTI NSV POLIITILISTE JA TEADUSALASTE  
TEADMISTE LEVITAMISE ÜHING

---

---

G. KINGISEPP

ANTIBIOOTIKUMID

№ 280

---

EESTI RIIKLIK KIRJASTUS. TALLINN 1960

## SISUKORD

1. Sissejuhatus . . . . .	3
2. Antibiootikumide mõiste . . . . .	4
3. Antibiootikumide avastamise ajalugu . . . . .	6
4. Antibiootikumide saamise allikad . . . . .	12
5. Terapeutiliselt tähtsamad antibiootikumid . . . . .	20
6. Antibiootikumide poolt põhjustatavad tüsistused . . . . .	31

TARTU ÜLIKOOLI  
RAAMATUKOGU  
ARHIIVKOGU

Кингисепп, Георг Янович  
Антибиотики  
На эстонском языке  
Эстонское Государственное Издательство  
Таллин, Пярнуское шоссе, 10

\*

Toimetaja A. P ä r n  
Tehniline toimetaja Ü. L a u l  
Korrektor O. S e r p

Ladumisele antud 5. I 1960. Trükkimisele antud 26. II 1960. Paber 54×84, 1/16. Trüki-  
poognaid 2,25. Formaadile 60×92 kohaldatud trükipoognaid 1,85. Arvutuspoognaid 2,11.  
Trükiarv 5000. MB- 00979. Tellimus nr. 229.

Hans Heidemanni nim. trükikoda, Tartu, Ülikooli 17/19.

Hind 80 kop.

## 1. SISSEJUHATUS

Käesoleva sajandi esimese poole üheks suuremaks saavutuseks arstiteaduses on antibiootikumide kasutusele võtmine. Antibiootikumid kui võimsad ja mitmekülgsest toimivad ravimid on toonud pöördelise muutuse paljude haiguste ravisse. Mitmed haigused, mis varem suuremal osal juhtudest põhjustasid surma, näiteks sepsis, ajukelme tuberkuloos jt., on antibiootikumide õigeaegsel rakendamisel muutunud ravitavaks. Tänu antibiootikumidele päästetakse maailmas miljonite inimeste elu. Olulise väärtusega on antibiootikumid ka paljude haiguste profülaktikas ehk vältimises. Antibiootikumide suurele praktilisele tähtsusele osutab ka asjaolu, et kogu maailmas kulutatakse nende tootmiseks keskmiselt üks kolmandik neist summadest, mis lähevad ravimite valmistamiseks üldse. Rahvamajanduse arendamise kontrollarvud eelolevaks seitseaastakuks, mis kinnitati NLKP XXI kongressi poolt, näevad ette tõsta antibiootikumide tootmist 3,7-kordselt, kusjuures laia toimespektriga (s. o. mikroorganismide paljudesse liikidesse toimet avaldavate) antibiootikumide (biomütsiini, terramütsiini, tetratsükliini) produktsioon peab suurenema 4,7-kordselt, levomütsetiini produktsioon — 7-kordselt.

Antibiootikumide tähtsus ei piirdu ainult arstiteadusega, vaid nad leiavad laialdast rakendamist ka toiduainetetööstuses, põllumajanduses jm.

Arvestades antibiootikumide ulatuslikku kasutamist nii arstiteaduses kui ka teistel aladel, on oluline, et laiemad aulgad oleksid teadlikud nende ainete olemusest, rakendamisest ja kasulikkusest, aga ka nende tarvitamisel tekkida võivatest ohtudest. Käesolev töö on mõeldud antibiootikumide tutvustamiseks esmajoones mitte-arstiteadlastele. Peale selle on esitatud mõningaid kirjanduses leiduvaid uuemaid andmeid antibiootikumide kohta, mis võivad huvi pakkuda ka arstiteadlastele.

## 2. ANTIBIOOTIKUMIDE MÖISTE

Antibiootikumid (kreekakeelsetest sõnadest *anti* — vastu, *bios* — elu) on keemiliselt struktuurilt väga mitmesugused, sageli keerukad ained, mis kujutavad endast mitmete seente, bakterite, taimede ja ka loomorganismide elutegevuse produkte. Neil on omadus takistada paljude, sealhulgas ka haigusi tekitavate mikroobide paljunemist (bakteriostaatiline toime) või põhjustada nende hävimist (bakteritsiidne toime).

Teatavasti elavad mikroobide mitmesugused liigid looduses (veekogudes, pinnases, loomade ja inimese kehas) assotsiatsioonidena. Neis assotsiatsioonides võib esineda eri liikide rahulik ja kasulik kooselu, nn. sümbioos, mille puhul ühe liigi mikroobid oma ainevahetuse iseärasuste tõttu valmistavad ette toitaineid teisele liigile. Klassikaline sümbioos esineb näiteks roisubakterite ja nitrifitseerivate bakterite vahel, kusjuures esimesed lagundavad valkaineid, teised aga kasutavad valgu lagunemisprodukte.

Suuremal osal juhtudest valitsevad assotsiatsioonides eri mikroobiliikide vahel antagonistlikud ehk vastuolulised suhted. Ühe liigi mikroobid takistavad teise liigi mikroobide kasvu või hävitavad neid. Nähtust, kus mikroobide eri liigid ei saa koos eksisteerida, nimetatakse mikroobide antagonismiks. Antagonism on mikroorganismide hulgas levinud nähtus ja väga mitmed mikroobide liigid avaldavad antagonistlikku aktiivsust. Eriti tugevate antagonistlike omadustega on pinnases elutsevad eoseid moodustavad mikroobid ehk batsillid, samuti ka paljude kiirik- ja hallitusseente liigid.

Küsimus mikroobide antagonismi mehhanismist, s. o. nende vastastikuse kahjustamise viisist, ei ole lõplikult lahendatud. Mõned teadlased on püüdnud mikroobide antagonismi seletada ühe mikroobiliigi kiire paljunemisega, mille tõttu see liik aeglasemalt paljunevad liigid assotsiatsioonist välja tõrjub. Uurimised näitavad, et mikroobide iga liik võib teise liigi suhtes olla antagonist, kui kasvu ja paljunemise tingimused on temale soodsamad. Sama liik, sattunud vähem soodsatesse tingimustesse, hävitatakse aga kohe teiste liikide poolt. Teised teadlased arvavad, et mikroobide antagonismi peamiseks põhjuseks on keskkonna toitainete ärakasutamine mikroobide ühe liigi poolt ning ainevahetusproduktidena leeliste või hapete tekkimine, mis

keskkonna reaktsiooni muudavad ning sellega teiste liikide kasvamist ja paljunemist takistavad. Mitmed teadlased püüavad kõiki looduses esinevaid mikroobide antagonismi nähtusi seletada ühe mikroobiliigi poolt produtseeritavate ainetega, mis teisi liike kahjustavad, s. o. antibiootikumidega.

Looduses laialdaselt levinud nähtust, kus mikroorganismide üks liik produtseerib aineid, mis teiste liikide paljunemist takistavad või teisi liike hävitavad, nimetatakse antibioosiks.

Mikroobide poolt produtseeritavad antibiootilised ained on küll laialdaselt esinevad ja tõhusad vahendid võitluses nende konkurentide vastu, kuid mitte ainukesed vahendid. Antibiootilisi aineid tuleb käsitada kui üht paljudest antagonismi tegureist. Paljude bakterite, kiirik- ja hallitusseente ning taimede ja loomade võime antibiootilisi aineid produtseerida on kujunenud välistingimuste mõjul pidevas olelusvõitluses.

Mitmekesiseid ning paljude patogeensete ehk haigustekitavate mikroobide ja saprofüütide suhtes aktiivseid aineid produtseerivad pinnases elutsevad mikroorganismid. See on ka arusaadav, sest oma arenemises olid just need mikroorganismid sunnitud toitainete ja eluruumi pärast visalt võitlema patogeensete ja saprofüütsete mikroobide vastu. Seepärast moodustavad pinnases elutsevad mikroobid ning kiirik- ja hallitusseened tähtsa allika antibiootikumide saamiseks.

Kümnekond aastat tagasi, kui tunti ainult väheseid antibiootikume, nimelt hallitusseente poolt produtseeritavat penitsilliini ja teatavatest batsillidest eraldatavat gramitsidiini, nimetati S. A. W a k s m a n i järgi antibiootikumideks ainult mikroorganismide poolt produtseeritavaid aineid, mis avaldasid mikroobivastast toimet. Hiljem eraldati samasuguseid aineid ka taimedest, kaladest ja loomade kudedest. Selle tõttu tuli antibiootiliste ainete mõistet laiendada. Antibiootikumideks hakati nimetama kõikide elusolendite normaalse ainevahetuse produkte, millel on omadus takistada mikroorganismide (viiruste, bakterite, seente jt.) paljunemist või neid hävitada.

Arvatavasti ei tunta käesoleval ajal veel kaugeltki kõiki elusolendite poolt produtseeritavaid antibiootilisi aineid. Paljusid mikroobide poolt produtseeritavaid antibiootikume ei ole üldse võimalik söötmeist eraldada, sest

et nad kergesti lagunevad, ehkki nende olemasolu on katse-  
liselt tõestatud.

Kui mikroobidest, taimedest ja loomsetest kudetest eral-  
datud looduslike antibiootikumide keemiline struktuur oli  
kindlaks tehtud ja sellest sõltuv mikroobivastane toime sel-  
gitatud, alustati uute antibiootilise toimega ühendite sün-  
teesimist. Tavaliselt lähtuti seejuures looduslike antibioo-  
tikumide keemilisest struktuurist ja muudeti seda uute  
keemiliste rühmade sisseviimisega. Saadud ühendeist olid  
paljud püsivamad ja tugevama mikroobivastase toimega  
kui looduslikud antibiootilised ained. Mõned teadlased ei  
arva sünteetiliselt saadud ühendeid antibiootikumide  
rühma, olgugi et need oma füüsikalise-keemiliste omaduste  
ja mikroobivastase toime poolest meenutavad looduslike  
antibiootikume. Kui aga viimaste hulka arvata ka süntee-  
tiliselt saadud ühendid, siis laieneb antibiootikumide  
mõiste veelgi ja suureneb tunduvalt nende arv. Käesoleval  
ajal tuntakse üle viiesaja antibiootikumi.

### 3. ANTIBIOOTIKUMIDE AVASTAMISE AJALUGU

Sageli väidetakse, et antibiootikumid (penitsilliin)  
avastati juhuslikult. See ei vasta tõele. Antibiootikumide ja  
nende mikroobivastase toime avastamine on aastakümneid  
kestnud pideva ja süstemaatilise teadusliku uurimistöö  
tulemus. Seda võimaldas mikrobioloogia hoogne arenemine  
möödunud sajandi lõpul ja käesoleva sajandi algul. Kiiresti  
kasvavad teadmised mikroobide ehitusest, elust, ainevahe-  
tusest ja vastastikustest suhetest moodustasid teoreetilise  
aluse, millele rajati süstemaatilised otsingud mikroorganis-  
mide poolt produtseeritavate antibiootikumide leidmiseks.

Esimesed teaduslikud uurimised hallitusseente mikroo-  
bivastase toime selgitamiseks toimusid möödunud sajandil.  
Vene teadlane V. A. M a n a s s e i n näitas 1871. aastal  
esimesena, et mikroobid ei kasvanud vedelikus, millesse  
oli külvatud rohelise hallitusseene eoseid; aasta hiljem  
juhtis A. G. P o l o t e b n o v tähelepanu märkimisväärse-  
tele tulemustele, mis saadi süüfilise ja raskesti paranevate  
mädanevate haavade ravimisel apelsinidel kasvavate halli-  
tusseentega. Mõni aasta hiljem tõestas P. V. L e b e d i n s k i  
katsete varal, et sissevõetud hallitusseened vähendasid  
tunduvalt mikroobide arvu roojas; ühtlasi juhtis ta tähele-

panu hallitusseente mikroobivastase toime tõhususe langu-  
sele maomahla toimel.

Mikroobide vastastikuse antagonismi nähtuste uurimine  
möödunud sajandil avaldas oma tulemustega antibiooti-  
ikumide avastamise käigule viljakat mõju. L. Pasteur  
koos J. Joubert'iga näitas katsete abil, et mõned mikroo-  
bid takistavad siberi katku batsillide kasvu, ja soovitas  
antagonismi rakendada praktiliselt nakkushaiguste raviks.  
I. I. Metšnikov, uurides põhjalikumalt mikroobide  
antagonismi küsimust, ei piirdunud ainult laboratoorsete  
katsetega, vaid rakendas seda nähtust tegelikult, rajades  
seega õpetuse antibiootikumidest.

Metšnikovi arvates produtseerivad inimese sooles elut-  
sevad roisupisikud mürke, mis imenduvad ja organismi  
pidevalt mürgitavad, põhjustades inimese enneaegset  
vananemist ja lühendades ta eluiga. Roisupisikute vaen-  
lasteks on piimhappebakterid.

Et piimhappebakterid osutusid paljude roisu- ja pato-  
geensete mikroobide antagonistideks, siis soovitas  
I. I. Metšnikov viimaste hävitamiseks sooles kasutada bul-  
gaaria piimhappebakteritega ja piimhappe-streptokokki-  
dega hapendatud piima — laktobatsilliini. Katsed näitasid,  
et laktobatsilliin vähendab roiskumist sooles, hävitab pal-  
jusid patogeenseid mikroobe ja avaldab soodsat toimet  
mõnede soolenakkuste ravimisel.

Hiljem asendati bulgaaria piimhappebakter sooles nor-  
maalselt esineva atsidofiilbakteriga, millel on see eelis, et  
ta võib sooles kauem elada ja paljuneda. Atsidofiilbakter-  
massi kasutatakse tänapäeval laialdaselt mitmesuguste  
soolenakkuste raviks.

Esimeseks bakteriaalse päritoluga antibiootikumiks oli  
R. Emmerichi ja O. Loewi poolt 1899. aastal sini-  
mädakepikese (*Pseudomonas pyocyanea*) kultuurist eralda-  
tud värvusetu aine — püotsüanaas, mis hävitas söötmeil  
kasvavaid düsenteeria, kõhutüüfuse ja katku tekitajaid,  
samuti ka stafülo-, strepto-, pneumo- ja meningokokke.  
Püotsüanaasi kasutati pikemat aega antiseptilise vahen-  
dina. Algul peeti teda mikroobide ensüümiks, hiljem sel-  
gus, et ta on mitme aine segu, milledest tähtsam on palju-  
des taimedes ja mikroorganismides esinev värvaine — püo-  
tsüaniin. Viimast eraldati sinimädakepikesest juba  
1860. aastal, kuid tema mikroobivastane toime avastati  
alles 1932. aastal. V. S. Derkatš'i ja ta kaastööliste

kliiniliste uurimiste põhjal hakati püotsüaniini kasutama tripperi ning silma- ja suukoopa mädanikkude raviks, samuti ka difteeriabatsillide hävitamiseks nende kandjail, ja saadi häid tulemusi. Umbes kolmkümmend aastat tagasi valmistas N. F. G a m a l e j a sinimädakepikesest paljude mikroobide suhtes aktiivse, loomadele ja inimesele aga vähemürgise preparaadi — püoklastiini, mida edukalt kasutati tripperi raviks.

Tähtsat osa antibiootiliste ainete avastamisel looduses etendas mikroobe lagundava ensüümi — lüsosüümi eraldamine, mida leidub paljudes bakterites, taimedes ja loomades. Aastal 1909 näitas P. L j a š t š e n k o, et kanamunavalk pärsib mitmete mikroobide paljunemist ja hävitab neid. Kümme aastat hiljem tõestas A. F l e m i n g mikroobivastase fermendi laialdast levikut looduses ja nimetas selle lüsosüümiks. Lüsosüümide looduslikke allikaid, nende mikroobivastast toimet ja võimalusi nende rakendamiseks on viimasel ajal põhjalikult uurinud nõukogude teadlased eesotsas Z. V. J e r m o l j e v a g a. Nende tööde põhjal on lüsosüüme hakatud kasutama silma, kõrva, nina, kurgu, suuõõne, naha ja kuseteede kohalike nakkuste raviks ning saadud häid tulemusi.

Suured teened antibiootikumide avastamisel on nõukogude teadlasel B. P. T o k i n i l, kes esimesena juhtis 1928. aastal tähelepanu taimedes esinevatele kergesti lenduvatele ainetele — fütontsiididele, mis paljudesse bakteritesse ja ainuraksetesse hävitavat toimet avaldavad. B. P. Tokini ja ta kaastööliste aastaid kestnud ulatuslike ja süstemaatiliste uurimiste tulemusena eraldati küüslaugust puhas toimeaine — allisatiin — ning tehti kindlaks selle keemiline struktuur. Seejärel teostati allisatiini süntees ning laboratorsete ja kliiniliste katsete põhjal määrati näidustused allisatiini tarvitamiseks ravimina.

Aastal 1928 täheldas inglise mikrobioloog A. F l e m i n g, et Petri tassile, kuhu oli külvatud stafülokokke, õhust juhuslikult sattunud rohelise hallitusseene (*Penicillium notatum*) ümbruses ilmus lai ala, kus stafülokokid ei kasvanud ja hallitusseene vahetus läheduses isegi lagunesid. Ehkki A. Fleming ei olnud esimene, kes täheldas hallitusseanel mikroobide paljunemist takistavaid omadusi (enne teda olid paljud teadlased kirjeldanud hallitusseene kahjustavat mõju mikroobidele ja edukalt kasutanud hallitusseent sisaldavaid salve mädaste haavade raviks), kuu-

lub temale siiski esikoht tõhusaima antibiootikumi — penitsilliini avastamisel. A. Fleming järeldas, et seda hallitusseent võiks kasutada stafülokokkide poolt tekitatud mäda-protsesside raviks. Ta alustas ning jätkas kavakindlaid katseid hallitusseenest selle väärtusliku toimeaine saamiseks. Kasvatades lihapeptonpuljongil hallitusseene mitmesuguseid tüvesid, näitas A. Fleming, et ainult *Penicillium notatum*'i tüvi produtseeris lihapeptonpuljongil kasvatamisel antibiootilise omadusega ainet, et puljongi filtraadid avaldavad gram-positiivsetesse mikroobidesse (stafülo- ehk kobarkokkidesse ja strepto- ehk ahelkokkidesse) hävitavat toimet ning on katseloomadele vähemürgised. A. Fleming nimetas hallitusseente poolt produtseeritava antibiootikumi penitsilliiniks. Katsed ravida mädanevaid haavu hallitusseene kultuuridest saadud filtraatidega ei andnud aga tulemusi, sest et nad sisaldasid vähe penitsilliini ja et penitsilliin kergesti laguneb. Flemingil ei õnnestunud saada puhast penitsilliini. Natiivne hallitusseene lihapeptonpuljongi kultuuride filtraat osutus loomadele küll vähemürgiseks, kuid terapeutiliselt mittetõhusaks; seetõttu omistati tolleaegsetele katsetele vähe tähelepanu ja unustati need rohkem kui kümneks aastaks. Antibiootiliste ainete sihikindlaks otsimiseks loodusest ja nende füüsikalisk-keemilise ning mikroobivastase toime uurimise hoogustamiseks, seega ka penitsilliini järgnevaks kiireks leidmiseks, andis tõuke pinnases elutsevast lühikepikesest (*Bacillus brevis*) tugeva antibiootilise toimega kristalse aine — türotritsiini eraldamine 1939. aastal R. J. Dubos' poolt. Türotritsiin sisaldab kahte antibiootikumi: gramitsidiini ja türotsidiini. Need uued antibiootikumid takistasid mäda-kokkide kasvu ja paljunemist nii katseklaasis kui ka elusorganismis. Ühtlasi õnnestus selgitada avastatud antibiootikumide keemiline struktuur.

Samal aastal alustasid H. W. Florey ja E. Chain koos mitmete teiste teadlastega uuesti katseid penitsilliini eraldamiseks hallitusseenest. Vaatamata paljudele pettumustele ja ebaõnnestumistele ei katkestanud nad katseid. Aastal 1940 õnnestus neil saada vähestes kogustes püsivamat penitsilliinipreparaati, mis võimaldas lähemalt uurida selle aine füüsikalisk-keemilisi ja mikroobivastaseid omadusi. Penitsilliin osutus tõhusaks katseliselt mädakokkidega nakatatud hiirte ravimisel. Mõni kuu hiljem prooviti penitsilliini toimet esmakordselt kuldkollase kobarkoki ja

mädatekitava ahelkoki poolt põhjustatud roiskveresusega haigel; 24 tundi pärast penitsilliini manustamist haige seisund paranes, kuid kümne päeva möödudes ägestus haigus uuesti ja haige suri, sest penitsilliini tagavara oli lõppenud ning haige kusest eraldatud vähesest penitsilliinikogusest ei jätkunud raske haiguse parandamiseks. Aasta hiljem alustati penitsilliini massilist tööstuslikku tootmist. Samaaegselt alustasid Z. V. Jermoljeva ja T. J. Balezina Üleliidulises Eksperimentaalse Meditsiini Instituudi mikroobide biokeemia laboratooriumis süstemaatilisi otsinguid penitsilliini produtseeriva hallituseene uue tüve leidmiseks. Aasta hiljem eraldasid nad *Penicillium crustosum*'i söötme filtraadist uue, tugeva mikroobivastase toimega puhta preparaadi — penitsilliinkrustosiini. See võimaldas rajada kodumaise penitsilliini tööstuslikku tootmist oma hallituseene tüvega.

Aastal 1942 eraldasid nõukogude teadlased G. F. Gauze ja M. G. Bražnikova Moskva ümbruse pinnasest lühikepikese (*Bacillus brevis*) mitu tüve, millest ühel oli võime produtseerida eriti tugeva ja laiaspektrilise mikroobivastase toimega antibiootikumi. Sellele anti nime-tuseks nõukogude gramitsidiin ehk gramitsidiin S.

Ehkki esimesed antibiootikumid penitsilliin ja grami-tsiidiin avaldasid tugevat toimet mädanikku ja veremürgitust põhjustavatesse stafülo- ja streptokokkidesse, kopsu- ja ajukelmepõletikku põhjustavatesse pneumo- ja meningokokkidesse, tripperi tekitajasse ja süüfilise spirohheedisse, takistades nende paljunemist, ehkki nad vahepeal juba kogutud kliiniliste kogemuste põhjal osutusid tõhusaiks vahendeiks võitluses paljude raskete nakkuste vastu, ei andnud nad tulemusi soolenakkuste, nagu tüüfuse, paratüüfuse ja düsenteeria korral ega ka difteeria, kopsutuber-kuloosi ja teiste tuberkuloosivormide ravimisel. Nad ei kahjustanud viiruseid, riketsiaid ega seeni.

Penitsilliin osutus küll loomadele ja inimesele vähemür-giseks, teda võis ohutult viia nakatatud organismi, kuid tal ilmnes rida puudusi, nagu lahuste kerge lagunemine, kiire eritumine organismist jne. Need puudused vähendasid penitsilliiniravi tõhusust ja raskendasid selle praktilist rakendamist. Gramitsidiin osutus loomade ja inimese orga-nismi viiduna mürgiseks, mistõttu teda saab kasutada ainult kohalikult mädanevate haavade, nahamädanikkude jne. raviks.

Nõukogude teadlaste uurimised kiirikseente alal on etendanud tähtsat osa uute, laiema toimespektriga (s. o. rohkematesse mikroobiliikidesse, sealhulgas ka penitsilliini suhtes vähetundlikkudesse mikroobidesse toimivate) antibiootikumide avastamisel. N. A. Krassilnikov, M. I. Nahhimovskaja, A. I. Korenjak jt. on oma aastaid kestnud tööga selgitanud, et looduses leidub väga suurel hulgal kiirikseeni; nad kasvavad vees ja pinnases, mitmesugustel taimsetel ja loomsetel jäätmetel; vastupidavuselt väliskeskkonna tingimuste muutuste suhtes ületavad nad kõik teised tuntud mikroorganismid; nad võivad säilitada idanemisvõime isegi aastaid pärast kuivamist; seda omadust kasutatakse laialdaselt streptomütsiini produtseerivate kiirikseenetüvede alalhoidmiseks. Need uurimised lahendasid kiirikseente hulgas laialdaselt esineva mikroobidevahelise antagonismi probleemi. Mitmed kiirikseened produtseerivad mikroobide kasvu ja arenemist pidurdavaid või mikroobe hävitavaid antibiootikume. Need teadmised kiirikseente bioloogiast ja mikroobide antagonismist võimaldasid kiiresti eraldada rea väärtuslikke ravimeid. Ameerika teadlane S. A. Waksman sai 1944. aastal ühe kiirikseeneliigi kultuurist puhtal kujul antibiootikumi streptomütsiini. Waksmani arvates oli see liik *Streptomyces griseus*, N. A. Krassilnikovi klassifikatsiooni järgi aga on see *Actinomyces globisporus streptomycini*. Selle antibiootikumi tähtsaks omaduseks on tuberkuloosikepikete kasvu pärssimine organismis. Kolm aastat hiljem avastati sama kiirikseene poolt produtseeritav teine antibiootikum — streptomütsiin B ja veidi hiljem ka kolmas — oksüstreptomütsiin.

Järgnevatel aastatel kasvas kiirikseentest eraldatavate antibiootikumide arv kiiresti: Burkholder eraldas 1947. aastal *Streptomyces venezuelae* söötme filtraadist klooramfenikooli ehk levomütsetiini, mis sai lähteaineks süntomütsiinile; aasta hiljem isoleeris B. Dugger kiirikseenest *Streptomyces aureofaciens* aureomütsiini. G. F. Gauze ja M. G. Bražnikova eraldasid 1949. aastal kiirikseene *Streptomyces subtropicus* söötme filtraadist uue antibiootikumi — albomütsiini, mis andis tõhusaid ravitulemusi laste düsenteeria puhul, samuti ka penitsilliinikindlate bakterite poolt tekitatud haiguste puhul.

Kiirikseentest saadud antibiootikumide arv ulatub tänapäeval sadadesse.

Samaaegselt avastati ja eraldati rida antibiootikumeloomsetest kudedest. Aastal 1945 eraldas L. A. Silberlooma punastest verelibledest erütriini ja Z. V. Jermoljeva kaladest ekmoliini.

#### 4. ANTIBIOOTIKUMIDE SAAMISE ALLIKAD

Antibiootikumide saamise allikaiks on bakterid, hallitus- ja kiirikseened, taimed ja loomsed koed. Bakteritest saadakse neid üle saja, s. o. umbes üks viiendik tänapäeval teadaolevatest antibiootilistest ainetest.

Bakterid antibiootikumide allikana. Bakterid on üherakulised mikroorganismid; nende rakk on kaetud kestaga ja ei sisalda kindlalt piiritletavat tuuma, vaid ainult tuumaainet — desoksüribonukleinhapet. Bakterirakk ei sisalda klorofüllit, seetõttu ei saa ta ühendada süsihappegaasi ja vett suhkruks, nagu teevad autotroofselt toituvad klorofüllit sisaldavad taimsed rakud, vaid toitub heterotroofselt, kasutades taimede ja loomade jääkaineis leiduvaid orgaanilisi ühendeid oma keha ülesehitamiseks ja energia vabastamiseks. Taimede- ja loomade jäänustest toituvaid baktereid nimetatakse saprofüütideks, elusa keha mahladest toituvaid baktereid — parasiitideks. Bakterid paljunevad pooldumise teel. Eoseid moodustavaid, aeroobseid baktereid nimetatakse batsillideks. Välise kuju järgi eristatakse kerakujulisi kokke, kepikujulisi baktereid ja batsille, väänilisi vibrioone ja spirille.

Antibiootikumide produtseerijaid leidub kõige rohkem pinnases elutsevate batsillide ja roisubakterite hulgas. Suurem osa batsillide ja bakterite poolt produtseeritavatest antibiootilistest ainetest ei difundeeru söötmesse ja söötme filtraadis neid ei leidu; nad vabanevad alles siis, kui neid produtseerivad mikroobid on lagunened. Pinnases saprofüüdina ja putukatel parasiidina elutseva lühikepikese kolmest liigist produtseerib ainult üks antibiootilisi aineid gramitsidiini ja türotritsiini. Vedelal söötmel tööstuslikus tootmisprotsessis muudab see liik kiiresti oma bioloogilisi omadusi ja kaotab peagi võime gramitsidiini toota. Rohkem gramitsidiini tootvate laboratoorsete ja tööstuslike tüvede alalise põimenduse teel on võimalik saada tööstuslikuks otstarbeks rikkaliku toodanguga produktsente.

Teiseks arvukate antibiootikumide tootjaks on aeroobne heinabatsill (*Bacillus subtilis*), mis elutseb pinnases, vees,

taimede ja loomade jäänustel, mõnikord ka loomade ja inimese nahal. Heinabatsillist on eraldatud kümnekond antibiootikumi, nagu subtiliin, subtilisiin, batsitratsiin, batsillomütsiin, batsilliin, lumütsiin jt. Mõned nendest, nagu subtiliin ja batsitratsiin, takistavad suurtes lahjendustes ahel- ja kobarkokkide ning gaasgangreeni tekitaja paljunemist ja neid on rakendatud kohalikult nahamädanikkude raviks. Heinabatsillist saadud antibiootikumide mikroobivastast toimet, mürgisust ja keemilist struktuuri on alles vähe uuritud; seni olemasolevad vähesed andmed ei moodusta küllaldast alust nende praktiliseks rakendamiseks.

Sinimädakepike (*Pseudomonas pyocyanea*) on looduses laialdaselt levinud mikroob. Ta elutseb peamiselt pinnases ja vees. Paljud selle mikroobi tüved produtseerivad sinist värvainet, vitamiine ja kasvufaktoreid. Tema poolt produtseeritavad antibiootikumid — püotsüanaas, püotsüaniin ja hemopüotsüaniin — eraldatai juba möödunud sajandil ja on seega üldse vanimaid. Püotsüanaas takistab paljude mädakokkide ning difteeria ja düsenteeria tekitajate kasvu; selle tõttu kasutati püotsüanaasi omal ajal mainitud piskute põhjustatud nakkuste raviks, kuid ebakindlate ja vähesete tulemuste tõttu on ta asendatud tõhusamate antibiootikumidega. Püotsüaniin takistab paljude kokkide kasvu ja teda kasutati kohalikult tripperi raviks. Püotsüaniin eritub organismist kiiresti, seetõttu on tema tõhusus üldinfektsioonide ravimisel väike. Püotsüaniini suhtes osutusid tundlikuks ka mõned (trahhoomi ja marutõbe tekitavad) viirused ja teda on rakendatud trahhoomi raviks. Hemopüotsüaniini ei ole terapeutiliseks otstarbeks kasutatud.

Pinnases, vees, orgaanilistel jäätmetel, mõnikord ka taimedel ja loomadel elutseva imekepikese (*Bacterium prodigiosum*) antagonistlikke omadusi tuntakse juba ammu. Paljud seostavad imekepikese mikroobivastast toimet tema poolt produtseeritava punase värvainega — prodigiosiiniga, viimasel ajal on aga imekepikese kultuuridest eraldatud uus antibiootikum — martsepsiin. Prodigiosiini ja martsepsiini keemiline struktuur ei ole veel lõplikult selgitatud. Nii värvaine kui ka antibiootikum takistavad tugevasti kobar- ja ahelkokkide kasvu ning neid on edukalt kasutatud mädanevate põletushaavade raviks.

Seened antibiootikumide allikana. Rohkearvulisi tõhusaid ja praktiliselt tähtsaid antibiootikume produtseerivad hallitusseened: roheline hallitus-

seen (*Penicillium*) ja täpphallitusseen (*Aspergillus*). Hallitusseened on alamad klorofüllita táimed, mis elutsevad pinnases, niisketel esemetel, köögi- ja puuviljal ning toiduainetel saprofüütidena, toitudes nii mineraalsest kui ka orgaanilisest aimest; harukordadel võivad mõned täpphallitusseened, sattunud inimese või loomade limaskestale või nahale, muutuda parasiidiks — nuginiseeneks. Hallitusseened paljunevad eoste abil ja nende eoseid võib leida igal pool pinnases, õhus ja ruumides. Hallitusseente poolt produtseeritavate tõhusate antibiootikumide arv ulatub sadadesse.

Tähtsam ning tuntum antibiootikume produtseeriv seen on perekond *Penicillium* ehk roheline hallitusseen. Perekonda *Penicillium* kuulub umbes 1000 liiki; tähtsamad nende hulgas on *Penicillium crustosum*, *P. notatum*, *P. chrysogenum*, *P. citroroseum*, *P. tardus*, *P. gladiolum* jt.

Mitte kõik mainitud liikide tüved ei produtseeri antibiootikume, suuremal osal metsikult kasvavatel tüvedel puudub see võime. Oli juhus, et A. Flemingil kobarkokkide kultuuriga Petri tassile sattus penitsilliini produtseeriv tüvi liigist *Penicillium notatum*. Sellest tüvest pärinevad paljud tööstuses kasutatavad penitsilliini produtseerivad tüved.

Antibiootikume produtseerivate tüvede leidmiseks uurisid Z. V. Jermoljeva ja T. J. Balezina hallitusseene tuhandete metsikult kasvavate liikide ja tüvede vastavat võimet, enne kui nad leidsid vääristüved liikidest *Penicillium crustosum* ja *P. chrysogenum*. Liiki *P. chrysogenum* kasutatakse penitsilliini tööstuslikuks tootmiseks sügavfermentatsiooni meetodil.

Rohelist hallitusseent *Penicillium chrysogenum* kasvatakse tankides mahuga 10 000—50 000 liitrit; söötme koostisse peab kuuluma rikkalikult süsivesikuid (tärglist ja suhkrut), samuti ka lämmastiku sisaldavaid aineid (valku, peptooni, želatiini ja amiinhappeid) ning mineraalseid ühendeid (fosfaate, sulfaate, raua-, kaaliumi-, tsingi- ja magneesiumisoolasid), rohkesti hapnikku ja niiskust; optimaalne temperatuur on 20—25°. Penitsilliin on mikroobivastase toime kõige ulatuslikuma spektriga ja ravi alal suurima tähtsusega.

Rida antibiootikume saadakse rohelse hallitusseene teistest liikidest. Nii saadakse liigi *Penicillium brevicompactum* kultuurist mükofenoolhapet. Mükofenoolhape eraldati mainitud seene kultuurist kristalsel kujul juba 1889. aastal.

Mükofenoolhape hävitab peamiselt gram-positiivseid mikroobe. Organismi viiduna kaotab mükofenoolhape mikroobivastase toime, seetõttu ei saa teda, hoolimata ta vähesest mürgisusest, kasutada üldnakkuste raviks.

Liikide *Penicillium patulum* ja *P. urticae* kultuurist saadakse kahte antibiootikumi — gentisiilalkoholi ja patuliini ehk klavatsiini; mõlemad mainitud ained on ainult nõrga mikroobivastase toimega.

Peale nende tuleb veel mainida liigi *Penicillium gladiolum* poolt produtseeritavat nõrga mikroobivastase toimega gladioolhapet ja paljude teiste liikide poolt produtseeritavat penitsilliinhapet.

Täpphallitusseene (*Aspergillus*) mitmed liigid produtseerivad rohkearvulisi erisuguse keemilise struktuuriga ja tugeva mikroobivastase toimega antibiootikume, millest aga ainult vähesed rakendatakse üldnakkuste raviks. Suurem osa täpphallitusseente kultuuridest saadud antibiootikume on väheaktiivsed ning inimesele ja loomadele mürgised. Nende profülaktilist ja terapeutilist rakendamist raskendab ka see, et nad vees halvasti lahustuvad.

Täpphallitusseene liik *Aspergillus fumigatus* produtseerib, olenevalt söötmest, kahte antibiootikumi — fumigatsiini ja fumigatiini. Esimene neist takistab paljude mittepatogeensete mikroobide kasvu veel lahjenduses 1 : 100 000, kuid patogeensed mikroobid on tema suhtes vähetundlikud; seetõttu ei saa fumigatsiini kasutada nakkuste raviks. Fumigatiin avaldab ainult nõrka bakteriostaatilist toimet.

Rida täpphallitusseene liike (*Aspergillus terreus*, *A. candidus*) ja mõned roheline hallitusseene liigid (*Penicillium citrinum*) produtseerivad kuld kollast värvainet tsitriini, mis on tugeva bakteriostaatilise toimega, kuid oma mürgisuse tõttu ei ole kasutatav üldnakkuste raviks inimesel ja loomadel. Teda on kasutatud kohalikult mädanevate haavade raviks.

Rida täpp- ja roheline hallitusseene liike, nagu *Aspergillus clavatus*, *A. terreus*, *Penicillium patulum*, *P. claviforme*, *P. expansum*, *P. urticae* jt., produtseerivad patuliini ehk klavatsiini. Mikroobivastaselt toimelt avaldab patuliin vähe valikulisust — hävitab nii gram-positiivseid kui ka gram-negatiivseid baktereid. Ta ei toimi tüüfuse ja tuberkuloosi tekitajasse ega viirustesse. Ta on neid vähesed antibiootikume, mis takistavad paljude nügiseente kasvu. Patuliin neutraliseerib ka kangestuskramptõve toksiooni.

Patuliin on tugev fermentimürk, mis isegi suurtes lahjendustes päärsib paljude ensüümide tegevust. Oma vähese valikulisuse tõttu halvab ta nii mikroobide kui ka makroorganismi rakkude fermentisüsteeme ning organismi viiduna kahjustab inimese ja loomade rakke ja kudesid. Kui patuliin ei oleks inimesele ja loomadele mürgine, oleks ta väärtuslik antibiootikum, mida võiks kasutada paljude üldnakkuste ja seentest põhjustatud haiguste raviks. Patuliini terapeutilist tähtsust vähendab ka asjaolu, et valgulisand nõrgendab tema toimet mikroobidesse ja nügiseentesse.

Suure mürgisuse ja kergesti lagunemise tõttu ei saa raviks kasutada ka täpphallitusseene liigi *Aspergillus fumigatus* poolt produtseeritavat antibiootikumi — glütoksiini.

Täpphallitusseene liigi *Aspergillus flavus* kultuuri vedelikust eraldati mikroobivastase toime ulatusliku spektriga antibiootikum — aspergillhape. Aspergillhape avaldab hävitavat toimet süüfilise spirohheedisse ja tuberkuloosi mükobakterisse. Et see antibiootikum on inimesele ja loomadele mürgine, ei saa teda terapeutiliselt kasutada.

N. A. Krassilnikov ja A. I. Korenjako eraldasid musta täpphallitusseene (*Aspergillus niger*) söötme filtraadist tugeva mikroobivastase toimega antibiootikumi — aspergilliini. Isegi suurtes lahjendustes päärsib aspergilliin ahel-, kobar- ja pneumokokkide, difteeriabatsillide ning soolekepikeste (*Bacterium coli*) kasvu. Aspergilliin on tugev hape, mis ärritab kudesid, seepärast saab teda kasutada ainult suurtes lahjendustes. Aspergilliini on mõninga eduga kohalikult rakendatud mädanevate haavade, streptokokkide tekitatud angiini ja ninadifteeria raviks.

Kiirikseened antibiootikumide allikana. Kiirikseened (*Actinomyces*) on looduses laialdaselt levinud mikroorganismid. Nad kasvavad peamiselt taimede ja loomade jäänustel; eriti rohkesti võib neid leida taimsete ja loomsete jäämetega väetatud pinnases, kus nende arv ühes grammis mullas võib ulatuda miljonitesse. Suurem osa kiirikseeni on aeroobid ja vajavad elutegevuseks hapnikku, väike osa võib areneda anaeroobsetes tingimustes. Samuti nagu hallitusseened, koosnevad kiirikseened peenest seeneniidikestest, mis moodustavad mütseeli. Eoseid kandvad niidid tekivad välistel seeneniidikestel. Kiirikseened võivad kasvada ka loomade ja inimese kudedes, moodustades sõlmi, kus kiirikseene mütseel asetseb radiaalselt. Aastatuhandeid kestnud kooselu mitmesuguste teiste mik-

roobiliikidega ning pidev võitlus toidu ja olemasolu eest on kujundanud kiirikseentel arvukad antagonistlikud omadused, mille üheks vormiks on võime antibiootilisi aineid produtseerida.

Seetõttu on kiirikseened väärtuslikeks ja terapeutiliselt laialdaselt kasutatavate antibiootikumide (streptomütsiin, biomütsiin ehk aureomütsiin, levomütsetiin, terramütsiin jt.) saamise allikaks.

Halli kiirikseene (*Streptomyces griseus*) kultuurist saadakse streptomütsiini. Võrreldes penitsilliiniga on streptomütsiinil mikroobivastase toime spekter palju laiem ja ta toimib pärssivalt mitte ainult gram-positiivsetesse ja gram-negatiivsetesse mikroobidesse, vaid ka happekindlasse tuberkuloositekitajasse.

Mõned halli kiirikseene (*Streptomyces griseus*) tüved produtseerivad streptomütsiiniga sarnanevat antibiootilist ainet — streptotsiini, mille bakteriostaatilise toime spekter on streptomütsiiniga võrreldes palju kitsam. Nõrkades kontsentratsioonides hävitab streptotsiin viburloomade klassi kuuluvat algloomat *Trichomonas vaginalis*, kes põhjustab valgevoolust.

Halli kiirikseene (*Streptomyces griseus*) vedelsöötmetest eraldati veel teine antibiootikum — griseiin, mis bakteriostaatiliselt toimelt üldjoontes sarnaneb streptomütsiiniga; ta on aktiivsem tüüfuse ja paratüüfuse tekitajate suhtes, happekindlatesse pisikutesse avaldab aga vähem toimet.

Kiirikseen *Actinomyces lavendulae* produtseerib streptotritsiini A, kiirikseen *A. fradiae* — neomütsiini kompleksi (A, B, C), mis on eriti aktiivne siberi katku batsilli suhtes, kuid ühtlasi ka loomadele ja inimesele väga mürgine.

Tähtsamaid kiirikseente poolt produtseeritavaid antibiootikume on biomütsiin ehk aureomütsiin, mida saadakse kiirikseene *Streptomyces aureofaciens* kultuurist. Biomütsiinil on mikroobivastase toime spekter ulatuslikum kui ühelgi teisel seni tuntud antibiootikumil. Peale gram-positiivsete ja gram-negatiivsete bakterite toimib ta ka riketsiasse ja viirustesse.

Kiirikseen *Streptomyces venezuelae* produtseerib antibiootikumi levomütsetiini. Samuti nagu streptomütsiin, on ka levomütsetiin mikroobivastase toime laia spektriga; ta on aktiivne gram-positiivsete ja gram-negatiivsete bakterite, riketsiate ja viiruste suhtes. Kui levomütsetiini keemiline struktuur oli kindlaks tehtud, õnnestus teda sünteesida;

saadi uus, esimene sünteetiline antibiootikum — süntomütisiin, mida hakati tootma ka tööstuslikult. Selle tõttu hajuseni püsinud vaade, et antibiootikume nende keeruka ehituse tõttu ei saa valmistada sünteetiliselt, s. o. lihtsamaist ühendeist.

N. A. Krassilnikov ja A. I. Korenjako eraldasid hiljuti kiirikseene *Actinomyces violaceus* kultuurist tugeva toimega antibiootikumi — mütsetiini. Mütsetiin on bakteriostaatilise toime laia spektriga; ta hävitab peamiselt grampositiivseid baktereid ja batsille, gonokokke ja happekindlaid tuberkuloosikepikesi. Mütsetiiniga saadi häid tulemusi katselise luutuberkuloosi ravimisel. Teda on edukalt rakendatud infitseerunud haavade, eriti põletushaavade, samuti ka osteomüeliidi raviks. Mütsetiin soodustab haavade granulatsiooni ja epitelisatsiooni ning kiirendab sellega nende paranemist; see asjaolu suurendab mütsetiini praktilist tähtsust. Loomadele ja inimesele on mütsetiin mürgitu. Valgu (vere ja mäda) lisand vähendab mütsetiini bakteriostaatilist toimet.

Taimed antibiootikumide allikana. Taimsed antibiootikumid ehk fütontsiidid esinevad paljudes taimedes. Fütontsiidid on taimede kaitsevahendid väliste vaenlaste, peamiselt taimehaigusi põhjustavate bakterite ja seente vastu. Fütontsiide leidub taimede kõikides osades: juurtes, juurikates, mugulates, sibulates, vartes, lehtedes, õites ja viljades. Fütontsiidide rohkus taimes oleneb paljudest teguritest, kasvutingimustest, taime east jne. Rohkem fütontsiide leidub taime värsketes osades, taime kuivatamisel aga nad sageli kaovad. Mõned fütontsiidid erinevad mikroorganismide poolt produtseeritavatest antibiootikumidest selle poolest, et nad vees ei lahustu, kergesti lenduvad ja lagunevad ning hävitavad mikroobe juba teatava vahemaa tagant.

Kui valmistada värskest küüslaugust või sibulast puder, asetada uuriklaasile ning selle kohal hoida rippuvat tilka, mis sisaldab baktereid või ainurakseid, siis hävivad need mikroorganismid küüslaugu või sibula lenduvate fütontsiidide toimele 2—3 minuti jooksul.

Peale kergesti lenduvate ja lagunevate fütontsiidide leidub taimedes ka vees lahustuvaid ja püsivaid antibiootikume.

Taimsete antibiootikumide keemilist struktuuri on üldiselt vähe uuritud, ainult fütontsiidide, nagu küüslaugus

esineva allitsiini, ülases esineva protoanemooni ja mõnede teiste keemiline struktuur on selgitatud ning sünteesiga tõestatud. Taimsed antibiootikumid on üldiselt mikroobivastase toime laia spektriga; nad hävitavad nii patogeenseid mikroobe kui ka roisubaktereid, seetõttu kasutatakse neid mitmesuguste nakkuste raviks, aga ka toiduainete, nagu liha, kala, puu- ja köögivilja konserveerimiseks.

Ehkki fütontsiidid toimivad hävitavalt mikroorganismide paljudesse liikidesse, on nende mikroobivastane toime üldiselt nõrk ja bakteriostaatilise toime saamiseks vajatakse tugevaid kontsentratsioone. Fütontsiididel puudub ka valikuline toime. Seni ei ole avastatud teatavasse bakteriliigisse kindlalt toimivat fütontsiidi; selles suhtes näib erandi moodustavat hariliku punanupu (*Sanguisorba officinalis*) antibiootikum, mis avaldab valikulist toimet düsenteeriabakterisse.

Terapeutiliselt tähtsat antibiootikumi imaniini saadakse Nõukogude Liidus laialdaselt kasvavast liht-naistepunast (*Hypericum perforatum*).

Tomati lehtedes leidub võrdlemisi aktiivne antibiootikum tomatiin, kartuli idudes — solaniin. Rikkalikult fütontsiide leidub hõbehaava (*Populus alba*) ja toominga (*Prunus padus*) lehtedes ja õites, samuti ka kadaka (*Juniper communis*) okstes ja paljude teiste taimede mitmesugustes osades. Kõrgemate taimede fütontsiidide toimel hävivad mitte ainult mikroobid ja üherakulised algloomad, vaid ka putukad ning loomade ja inimese soole usnugilised.

Rida antibiootikume saadakse samblikkudest. Laialdaselt levinud on usniinhape, mida sisaldavad 30—40 samblikuliiki (*Ramalina reticulata*, *Usnea barbata* jt.). Usniinhape eraldati samblikkudest juba 1843. aastal, kuid selle aine antibiootilised omadused tehti kindlaks alles hiljuti. Usniinhape pärsib isegi suurtes lahjendustes nii gram-positiivsete kui ka gram-negatiivsete bakterite paljunemist ning on aktiivne ka tuberkuloosi mükobakteri ja difteeria-batsilli suhtes.

Usniinhappega on võimalik ravida difteeriasse või tuberkuloosi nakatatud katseloomi. Katsed ravida usniinhappega inimese tuberkuloosi ei andnud aga kuigi häid tagajärgi. Paremaid tulemusi saadi streptomütsiini ja usniinhappe kombinatsiooniga. Usniinhappe kliinilist kasutamist takistab ta mürgisus.

Loomsed koed antibiootikumide alli-

k a n a . Juba mõnikümmend aastat tagasi näitas P. Ljaštšenko, et kanamunavalgul on omadus lahustada baktereid. Kanamunavalgu see omadus meenutas bakteriolüsiine sisaldava immuunseerumi vastavat toimet. Ljaštšenko pidas seda baktereid lahustavat ainet fermentiks. Hiljem tõestati baktereid lahustavate ainete olemasolu loomade ja inimese väga mitmesugustes kudedes, nagu südames, põrnas, maksas, kopsudes, neerudes, ja keha vedelikkudes, nagu pisarates, süljes. Selliseid aineid nimetatakse lüsosüümideks. Peamiselt saadakse lüsosüümi kanamunavalgust, kust teda eraldatakse kristalsel kujul. Lüsosüümid esinevad peale loomsete produktide ka paljudes taimedes ja mikroorganismides. Arvatavasti moodustavad lüsosüümid samuti loomade ja taimede kaitsesüsteemi sissetungivate saprofüütide suhtes.

Varem peeti mitmesugustest allikatest saadud lüsosüüme üheks aineks, kuid viimasel ajal teostatud uurimised näitavad, et eri lüsosüümid erinevad nii keemilise struktuuri kui ka mikroobivastase toime poolest. Arvatavasti on ühest või teisest allikast saadud lüsosüümid mitmete ainete segud. Lüsosüümide keemiline struktuur ei ole veel lõplikult selgitatud; nad on polüpeptiidid ja koosnevad reast amiinhapetest. Lüsosüümid lahustavad nii gram-positiivseid kui ka gram-negatiivseid baktereid ja neid on edukalt rakendatud kõrva, kurgu, nina ja silma nakkuste, samuti ka mädaste haavade raviks. Peale mikroobivastase toime on neil omadus soodustada haavade epitelisatsiooni ja regeneratsiooni. Lüsosüüme on püütud rakendada ka üldnakkuste raviks, kuid selles suhtes jäävad nad tõhuselt maha tuntud antibiootikumidest.

Lüsosüümid ei kahjusta inimese ja loomade kudesid.

## 5. TERAPEUTILISELT TÄHTSAMAD ANTIBIOOTIKUMID

Antibiootikumid, nii looduslikud kui ka sünteetilised, kuuluvad kemoterapeutikumide rühma. Kemoterapeutikumideks nimetatakse selliseid ravimeid, mis pärast imendumist ja verre sattumist otsese ja spetsiifilise toime kaudu kahjustavad nakkusi põhjustavaid mikroorganisme ja parasiite või hävitavad neid loomade ja inimese sisekeskkonnas. Kõik niisugused ained aga, mis, nii tõhusad kui nad võitluses nakkuste vastu ka on, soodustavad ühe või teise

elundi talitlust või patogeenseid mikroorganisme hävitavate kaitsevahendite tekkimist ja sel teel tõstavad organismi vastupanuvõimet nakkuste suhtes, ei kuulu kemoterapeutikumide hulka.

Antibiootikumid avaldavad mikroorganismidesse nii bakteriostaatilist kui ka bakteriitsiidset toimet. Bakteriostaasiks (*bacteria* — kepike, *stasis* — seisak) nimetatakse kas ebasoodsate välistingimuste (madal temperatuur) mõjul või keemiliste ainete (raskemetallide soolad, värvid, sulfaniilamiidid, antibiootikumid jt.) toimel tekkivat seisakut pisikute paljunemises. Bakteriostaas erineb pisikute soikeseisundist, mis tekib peamiselt siis, kui keskkonnas puuduvad toitained või niiskus. Bakteriostaasi puhul kaob algul bakterite pooldumisvõime, siis aga väheneb ja lõpuks soikub nende elutegevus. Bakteriostaas on reversiibel, kui seda põhjustav tegur kõrvaldatakse. Pooldumisvõime taasilmumine sõltub esiteks kahjustava teguri ja mikroobiraku osiste, esmajoones ainevahetust korraldavate ensüümide vastastikusel reageerimisel tekkinud ühendi püsivusest, teiseks kahjustava teguri ja mikroobide kokkupuute kestusest. Bakteriostaatilise aine lühiajaline kokkupuude mikroobidega ei hävita neid, ainevahetuses tekkinud häired mööduvad ja mikroobide paljunemisvõime taastub.

Bakteriostaasi täheldati ja kirjeldati esmakordselt mikroobide mõjutamisel värvidega (metüleensinine, briljantroheline jt.); hiljem selgus, et ka sulfaniilamiidid (valge streptotsiid, norsulfasool jt.) ning antibiootikumid avaldavad peamiselt bakteriostaatilist toimet. Bakteriostaatiliste ainete, sealhulgas ka antibiootikumide toime sellest omapärasusest tuleneb tähtis nõue, mida on vaja silmas pidada siis, kui neid rakendatakse nakatunud loomade või inimeste ravimiseks. Patogeensete mikroobide hävitamine ja seega ka ravi saab olla tõhus ainult sel juhul, kui antibiootikum puutub pidevalt kokku haigust põhjustava mikroobiga, s. o. kui antibiootikumi kontsentratsioon organismi mahlades ja kudedes püsib pidevalt pikemat aega bakteriostaatilisel tasemel.

Antibiootikumide mikroobivastane toime on mitmekesine ja sõltub paljudest teguritest, nagu mikroobide kasvutingimustest, nende paljunemise kiirusest, east ja nakatunud inimese või looma üldseisundist.

Antibiootikumide mikroobivastase toime mehhanism, s. o. viis, kuidas nad mikroobide paljunemist takistavad, ei

ole lõplikult selgitatud. Paljud antibiootikumid inaktiveerivad mikroobide fermente, takistavad nende hingamist ja neile elutähtsate, esmajoones rakutuuma osiste moodustamiseks vajalikkude lämmastikuühendite sünteesi või tõrjuvad oma keemilise sarnasuse tõttu mikroobide ainevahetusest välja elutähtsad ained, suutmata ise neid asendada, ja häirivad sel teel mikroobide ainevahetust. Pikemaajalisel kokkupuutumisel mikroobidega kahjustavad mõned antibiootikumid nende kesti, muutes need vee suhtes läbilaskvamaks, mille tagajärjel rakud punduvad, lõhkevad ja hävivad.

Bakteriostaatiliste ainete üheks põhiliseks tunnuseks on nende toime valikulisus, mis on tingitud erinevustest mikroobide ainevahetuses. Ained, mis mikroobide ühe liigi või tüve ainevahetusprotsessi pärsvad, võivad teiste, erineva ainevahetusega liikide või tüvede suhtes olla vähetõhusad.

Bakteritsiiduseks (*bacteria* — kepike, *caedo* — surman) nimetatakse mõnede keemiliste ainete omadust mikroobe hävitada. Bakteritsiidset toimet avaldavad väga mitmesugused ained, nagu fenool, kloor, jood, alkohol, raskemetallid ja nende soolad jne. Bakteritsiidne toime põhineb erineval ja kompleksel mehhanismil, sõltuvalt aine keemilistest ja füüsikalistest omadustest. Bakteritsiidsed ained võivad kahjustada mikroobide kesti ja soodustada rakule võõraste ainete sissetungi või raku osiste väljapääsu; nad võivad tungida raku sisemusse ning irreversiiblit sadestada valku ja ensüüme, põhjustades mikroobide kiiret hävimist. Bakteritsiidsetel ainetel puudub valikuline toime ühe mikroobiliigi suhtes, kokkupuutel surmavad nad kõiki mikroorganisme.

Suurem osa antibiootikumide on bakteriostaatilise toimega ja ainult mõned vähesed bakteritsiidse toimega. Mõned antibiootikumid avaldavad olenevalt liigi tundlikkusest ühtedesse mikroobidesse bakteriostaatilist, teistesse bakteritsiidset toimet. Nii toimib gramitsidiin pneumokokkisse bakteritsiidset ja streptokokkisse bakteriostaatiliselt, kusjuures gramitsidiiniga mõjutatud kokid kaotavad küll ajutiselt paljunemisvõime, kuid eluvõime säilitavad pikemaks ajaks.

Suurem hulk antibiootikumide on mürgitunud ja kahjustusi tekitamata võib neid viia inimese ja loomade organismi üldnakkusi tekitavate mikroorganismide hävitamise eesmärgil. Sellised on penitsilliin, biomütsiin, terramütsiin,

levomütsetiin ja süntomütsiin, streptomütsiin). On aga ka antibiootikume, mida nende mürgisuse tõttu ei saa inimese või looma organismi viia; ühed nendest (gramitsidiin) tekitavad hemolüüsi, teised (kolimütsiin) kahjustavad närve, kolmandad (allitsiin) ärritavad kudesid. Mõnikord takistab taimedest valmistatud antibiootilise preparaadi (näiteks imaniini) mitteüllaldane puhtus selle süstimist naha alla või lihasesse ja rakendamist üldnakkuste raviks. Selliseid antibiootikume kasutatakse seepärast kohalikult naha ja limaskestade ning kehaõõnte nakkuste raviks.

Bakteriostaatilisel toimivaid aineid, mida kasutatakse patogeensete mikroobide hävitamiseks väljaspool organismi või keha pinnal, nimetatakse antiseptilisteks aineteks ehk antiseptikumideks.

**Penitsilliin.** Tööstuslikult toodetakse penitsilliini sügavfermentatsiooni teel peamiselt liigiga *Penicillium chrysogenum* 10 000—50 000-liitrilise mahuga tankides. Penitsilliin on tugev hape, mis moodustab metallide ja leelistega soolaid. Kõige tuntumad on penitsilliini naatriumi- ja novokaiinisool. Puhtad kristalsed penitsilliinisoolad on pulbrina säilitamisel võrdlemisi püsivad, penitsilliinisoolade lahused aga lagunevad toatemperatuuril mõne päeva jooksul. Penitsilliini lagundavad raskemetallide (välja arvatud raud) soolad, alkohol, glütseriin, fenool, formaliin ja paljud hapendavad ained (vesinikülihapend).

Penitsilliini manustatakse kohalikult lahusena või salvidena limaskestadele ja haavadele; üldnakkuste raviks antakse penitsilliini sisse või süstitakse penitsilliini novokaiinilahust naha alla või lihasesse. Sissevõetud penitsilliinist laguneb osa mao soolhappe toimel, osa läbib mao ja imendub peensoolest. Sissevõetud penitsilliiniga saadakse bakteriostaatiliseks toimeks vajalik kontsentratsioon veres, kui preparaadi lagunemist maos kaltsiumkarbonaadi (kriidi) lisamisega välditakse. Üldiselt tuleb penitsilliini sissevõtmiseks määrata ligikaudu viis korda suuremates annustes kui lihasesse süstimiseks.

Viimasel ajal on sünteesitud soolhappekindlaid penitsilliine. Oksüfenüül- ja metüülrühma sissevõtmisega penitsilliinisse saadakse soolhappekindel fenoksümetüülpenitsilliin ehk penitsilliin V. Sisseeantud fenoksümetüülpenitsilliiniga (4 korda päevas 200 000 toimeühikut) on võimalik saavutada bakteriostaatiliseks toimeks vajalikku kontsentratsiooni veres ja hoida seda pikemat aega sellisel tasemel. Naha-

alusest koest või lihasest imendub penitsilliin kiiresti ja tema suurim kontsentratsioon veres saavutatakse juba 15 minuti järel. Ligikaudu 60—75% imendunud penitsilliinist, samuti ka kehas tekkinud toimetä lagunemisproduktid eritatakse neerude kaudu. Suurem osa imendunud penitsilliinist väljub organismist juba 3 tunni jooksul.

Katsed näitavad, et penitsilliini novokaiinisool imendub lihasest aeglasemalt kui penitsilliin üksi ja et sel teel on võimalik penitsilliini kontsentratsiooni veres kauem toimeks vajalikul kõrgusel hoida. Antibiootikumi ekmoliini lisand (penitsilliin + ekmoliin = ekmonovotsilliin) aeglustab samuti penitsilliini eritumist ja ühtlasi laiendab penitsilliini toimespektrit. Dibensoüületüleendiamiiniga moodustab penitsilliin vees mittelahustuva soola — bitsilliini, mis lihasest pikkamööda imendub ja organismist väga aeglaselt eritub. Selle tõttu püsib bitsilliini bakteriostaatiline toime 1—2 nädalat.

Imendunud penitsilliin tungib verest koevedelikku ja elunditesse, eriti kergesti maksa, kopsudesse ja neerudesse, ei tungi aga ajju, närvidesse, luuüdise, ajuvedelikku, silmavedelikku ega kudedesse. Kui mainitud kudedes tahetakse saada penitsilliini terapeutilist kontsentratsiooni, siis peab teda manustama otse vastavasse elundisse või koosse.

Sõltuvalt kontsentratsioonist avaldab penitsilliin nii bakteriostaatilist kui ka bakteritsiidset toimet. Bakteritsiidseks toimeks on vaja 1000-kordselt tugevamaid kontsentratsioone. Kokkupuutel mikroobidega pärsib penitsilliin algul nende pooldumist, mille tõttu tekivad pikad käävjad rakud. Mikroobi pideva kasvamise tagajärjel suureneb raku sisene rõhk, raku kest lõhkeb ja sisaldis väljub. Penitsilliini selline toime ilmneb juba ühetunnisel kokkupuutel mikroobidega.

Penitsilliin on tõhusamaid antibiootikume üldse ja tema mikroobivastase toime spekter on võrdlemisi ulatuslik. Ta hävitab suurema osa tuntud patogeensetest mikroobidest. Tema suhtes tundlike bakterite kasvu pärsib ta juba suurtes lahjendustes (1:50 000 000 ehk 0,00002 milligrammi penitsilliini ühes milliliitris). Eriti tundlikud penitsilliini suhtes on kokid (stafülo-, strepto-, pneumo-, gono-, meningokokid) ja batsillid (difteeria, siberi katku, gaasgangreeni tekitajad) ning süüfilise spirohheet. Terapeutilistes annustes ei toimi penitsilliin viirustesse, riketsiasse, gram-negatiivsetesse batsillidesse, plasmoodiumi-

desse (malaariatekitajaisse), amööbidesse ega nügiseen-tesse.

Penitsilliini tõhusus mitmesuguste nakkuste ravimisel on nii mitmekesine, et on raske anda selle kohta siin põgusatki ülevaadet. Tõhusam ravitoime saadakse nakkuse ägedas järgus, sest pooldumisstaadiumis olevad mikroobid on penitsilliini suhtes tundlikumad. Vähem tõhus on penitsilliin krooniliste pikaldaselt kulgevate nakkuste korral.

Penitsilliini rakendatakse ulatuslikult pneumokokkide (kopsupõletik, kopsuabstsess) ja streptokokkide (äge kurgupõletik, kurgumandlite põletik, angiin, keskkõrvapõletik ja nende tüsistused) tekitatud nakkuste korral. Penitsilliiniga saadakse soodsaid tulemusi ka ajukelmete, südame sisekesta, liigeste ja luuüdi põletikkude, samuti ka sünnitus- ja abordijärgse sepsise ravimisel.

Et ravi tõhustada, manustatakse penitsilliini sageli koos sulfaniilamiididega.

Penitsilliiniga ravitakse edukalt ka kuseteede põletikke, mida tekitavad gonokokid. Varem tervistas kusiti ägeda põletiku juba ühekordne penitsilliiniannus (300 000 toimeühikut). Käesoleval ajal esineb aga penitsilliinikindlaid gonokokkide tüvesid, mille poolt tekitatud haiguse raviks tuleb rakendada penitsilliini koos sulfaniilamiididega või teisi antibiootikume.

Üldiselt on penitsilliin vähemürgine. Kohalikul manustamisel ta ei ärrita kudesid. Lihasesse süstituna võib penitsilliin mõnikord põhjustada valulisust ja põletikku. Novokaiinpenitsilliinil puudub kudesid ärritav omadus. Harvadel juhtudel võib penitsilliin tekitada allergilisi reaktsioone: palavikku, liigeste turseid, nahalööbeid (nõgestõbi) ja bronhiaalastmat.

**Biomütsiin.** Biomütsiini saadakse kiirikseene *Streptomyces aureofaciens* kultuurist. Biomütsiin on alus, mis moodustab hapetega kergesti lahustuvaid soolasid. Ravimpreparaadina kasutatakse püsivat soolhaput biomütsiini.

Biomütsiin imendub soolest kiiresti ja täielikult ning tema pidev bakteriostaatiline kontsentratsioon säilitatakse veres annustega 0,4—0,5 g, mida manustatakse 3 korda päevas. Imendunud biomütsiin eritatakse kehast aeglaselt neerude kaudu. Seni tuntud antibiootikumidest on biomütsiin mikroobivastase toime kõige ulatuslikuma spektriga. Ta avaldab bakteriostaatilist toimet paljudesse gram-posi-

tiivsetesse ja gram-negatiivsetesse mikroobidesse; eriti tundlikud biomütsiini suhtes on stafülo-, strepto-, gono- ja meningokokid. Biomütsiini pärsib ka tüüfuse, paratüüfuse, düsenteeria ja difteeria tekitajate paljunemist. Biomütsiini väärtust ja ravitähatsust tõstab asjaolu, et ta on aktiivne penitsilliinikindlate bakterite suhtes ja temaga on võimalik ravida penitsilliinikindlate tüvede poolt tekitatud nakkusi.

Biomütsiini rakendatakse edukalt stafülokokkide (nahamädanikud, keskkõrva mädaprotsessid jne.), samuti ka pneumo-, meningo- ja gonokokkide poolt põhjustatud nakkuste raviks. Eriti silmapaistev on biomütsiini toime akuutse düsenteeria korral; neil juhtudel ületab ta sulfaniilamiidid; tema mõjul paraneb kiiresti haige üldseisund, langeb temperatuur ja kaovad mürgitusnähud.

Üldiselt on biomütsiin vähemürgine. Mõnikord esinevad biomütsiini sissevõtmise järel iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, harva — nahalööbed.

**Terramütsiin** ehk oksütetratsükliin. Terramütsiini saadakse kiirikseene *Actinomyces rimosus* kultuurist. Terapeutiliseks otstarbeks kasutatakse vees hästi lahustuvat terramütsiinhüdrokloriidi. Terramütsiinhüdrokloriid on kuivainena püsiv, lahusega aga kaotab kiiresti oma toime.

Terramütsiini imendub soolest kiiresti ja täielikult ning tema bakteriostaatiline kontsentratsioon veres saavutatakse juba esimese tunni jooksul pärast manustamist. Samuti nagu biomütsiin, eritub terramütsiin neerude kaudu; tema kontsentratsioon uriinis võib ületada kontsentratsiooni veres 100-kordselt. Mõningane kogus terramütsiini väljub roojaga; sellest kogusest on üks osa imendumata, teine osa imendunud ning sapiga soolde eritunud. Suur osa imendunud terramütsiinist laguneb organismis. Pärasoolest terramütsiin ei imendu.

Bakteriostaatiliselt toimelt sarnaneb terramütsiin biomütsiiniga. Ta on samuti mikroobivastase toime ulatusliku spektriga ning pärsib paljude gram-positiivsete ja gram-negatiivsete mikroobide paljunemist. Peale mädaokkide on terramütsiini suhtes väga tundlikud düsenteeria ja brutselloosi tekitajad. Terramütsiin on aktiivne ka riketsiate (täheniline tüüfus) ja viiruste (trahhoom) suhtes.

Ainuraketest on terramütsiini suhtes tundlik düsenteeriat tekitav amööb.

Terramütsiini rakendatakse samade näidustuste korral

kui biomütsiini. Eriti väärtuslikuks on ta osutunud kuse-  
teede mitmesuguste nakkuste raviks. Terramütsiinialve  
kasutatakse edukalt trahhoomi raviks.

**Levomütsetiin ja süntomütsiin.** Levomüt-  
setiini saadakse kiirikseene *Actinomyces venezuelae* kääri-  
misproduktina. Levomütsetiin ja tema lahused on püsivad.  
Levomütsetiini keemiline struktuur osutus lihtsaks, mis või-  
maldas teda sünteesida. Sünteetilist levomütsetiini nimeta-  
takse süntomütsiiniks. Süntomütsiin on esimene antibioot-  
ikum, mida valmistatakse sünteetiliselt tööstuslikus ula-  
tuses.

Levomütsetiin ja süntomütsiin imenduvad soolest kii-  
rest ja täielikult; 30 minutit pärast manustamist tõuseb  
nende kontsentratsioon veres bakteriostaatilise tasemeni ja  
püsib sellel 6—8 tundi. Suurem osa imendunud levomütse-  
tiinist ja süntomütsiinist laguneb organismis ja ainult  
väike osa eritatakse muutumatult neerude kaudu.

Peale mädakokkide osutuvad levomütsetiini ja sünto-  
mütsiini suhtes tundlikuks ka pneumo-, meningo- ja  
gonokokid. Mainitud antibiootikumid avaldavad bakterio-  
staatilist toimet tüüfuse, paratüüfuse, düsenteeria ja läka-  
köha tekitajasse. Nad toimivad ka riketsiatesse (tähni-  
line tüüfus) ja viirustesse (trahhoom).

Levomütsetiini ja süntomütsiini kasutatakse kohalikul  
mädanikkude, samuti ka mädakokkide poolt põhjustatud  
üldnakkuste raviks. Peamiselt rakendatakse levomütsetiini  
ja süntomütsiini düsenteeria, kõhutüüfuse ja paratüüfuse  
raviks. Nad on osutunud väärtuslikeks vahendeiks ka täh-  
nilise tüüfuse ja trahhoomi ravimisel.

Levomütsetiin võib põhjustada iiveldust, oksendamist,  
erutusseisundeid, nahalööbeid, harukordadel ka luuüdi kah-  
justusi, mille tagajärjel võib areneda kehvveresus.

**Streptomütsiin.** Streptomütsiini saadakse kiirik-  
seene *Streptomyces griseus* kultuurist. Streptomütsiin on  
tugev orgaaniline alus, mis moodustab hapetega vees ker-  
gesti lahustuvaid soolasid; terapeutiliselt rakendatakse  
soolhape- või väävelhappesoolasid. Streptomütsiini lahused  
on võrdlemisi püsivad.

Streptomütsiin ei imendu seedekanalist, küll aga naha-  
alusest koest ja lihastest. Rakukesti läbib imendunud strep-  
tomütsiin raskesti; kudedes võib teda leida vähe, teda sisal-  
davad aga peaaegu kõik keha vedelikud, välja arvatud aju-  
vedelik, kus streptomütsiini leitakse ainult vähesel, bakte-

riostaatiliseks toimeks mittepiisaval hulgal. Suur osa imendunud streptomütsiinist eritub kiiresti neerude kaudu, väike osa laguneb organismis.

Streptomütsiini suhtes kõige tundlikumad on tuberkuloosi, kõhutüüfuse, katku, siberi katku, gripi ja läkaköha tekitajad. Streptomütsiin avaldab pärssivat toimet ka mõnedesse riketsiatesse.

Peamiselt rakendatakse streptomütsiini tuberkuloosi mitmesuguste vormide, eriti ajukelmete tuberkuloosi puhul; viimase ravimisel saadakse suur protsent tervistumisi, kui ravi alustatakse varakult. Streptomütsiin annab soodsaid tulemusi ka kopsupõletikkude, keskkõrvapõletikkude, nahamädanikkude ja mädaste haavade ravimisel, eriti kui nakkuse tekitajateks on tüved, mis osutuvad resistentseks teiste antibiootikumide suhtes.

Streptomütsiini tõhusust ravimina vähendab bakterite resistentus, mis tema suhtes kujuneb kiiremini kui penitsilliini ja levomütsetiini suhtes.

Streptomütsiin ärritab nõrgalt kudesid ja tema süstimine on valuline. Harvadel juhtudel põhjustab streptomütsiin allergilisi reaktsioone (nõgestõbe, nahalööbeid jne.). Allergiliste nähtude ilmumise tõttu ei ole vaja ravi katkestada.

**Ek m o l i i n.** Ekmoliini saadakse kaladest.

Ekmoliini suhtes osutavad kõige suuremat tundlikkust stafülo- ja streptokokid, samuti ka tüüfuse, düsenteeria ja koolera tekitajad. Ekmoliini suhtes on tundlik ka gripi-viirus. Kliinilised kogemused näitavad, et ekmoliinilahuse tilgutamine ninna gripihaigele (4—6 tilka mitu korda päevas) kergendab haiguse kulgu ja väldib tüsistuste tekkimist; raskematel juhtudel soovitatakse kohalikku ravi kombineerida ekmoliini süstimisega lihasesse. Ekmoliinilahuse tilgutamine ninna vähendab haigestumist grippi 2—3-kordselt. Häid tulemusi saadakse ekmoliiniga ka soole-nakkuste ravimisel. Ekmoliiniklistiire tehakse düsenteeria-bakterite hävitamiseks nende kandjail. Düsenteeria ravimisel kombineeritakse ekmoliini biomütsiiniga ja streptomütsiiniga. Ekmoliin tugevdab ja pikendab penitsilliini bakteriostaatilist toimet.

Üldiselt on ekmoliin vähemürGINE. Ta võib põhjustada veresoonte laienemist ja vererõhu vähest langust.

**G r a m i t s i d i i n S.** Gramitsidiini S saadakse lühikepikese (*Bacillus brevis*) kultuurist. Ampullides väljasta-

tud 4%-list gramitsidiinilahust lahjendatakse enne tarvita-  
mist veega 100-kordselt. Gramitsidiin on võrdlemisi tõhus  
antibiootikum mikroobivastase toime laia spektriga. Ta  
avaldab bakteriostaatilist toimet nii gram-positiivsetesse  
kui ka gram-negatiivsetesse bakteritesse. Gramitsidiin  
takistab ka mõnede patogeensete seente paljunemist, kuid  
selleks on vaja tugevaid kontsentratsioone.

Gramitsidiin on efektiivsem streptokokkide ja vähem  
efektiivne stafülokokkide suhtes. Gramitsidiini mikroobivas-  
tast toimet ei vähenda vere, mäda ja lima lisand, kuid koe-  
mädanikkude ja sügavamate mädanikkude korral on gra-  
mitsidiin vähe-efektiivne.

Gramitsidiini kasutatakse peamiselt nahamädanikkude  
(püodermiate) raviks alkohollahusena või salvidena. Edu-  
kalt rakendatakse gramitsidiini mädanevate haavade ja  
lamatiste, furunkulite, karbunkulite, abstsesside, flegmo-  
onide jne. korral. Gramitsidiiniga saadakse tulemusi ka  
akuutse ja kroonilise luuüdiipõletiku (osteomüeliidi),  
mädase kopsupõletiku, liigeste mädanikkude jne. puhul.  
Gramitsidiini kasutatakse ka nina, kurgu, neelu ja silma  
limaskestast nakkuste raviks.

Gramitsidiin on hemolüütiline mürk, seepärast ei saa  
teda kasutada juhtudel, kus ta verega vahetult kokku puu-  
tuks, ega ka üldnakkuste raviks. Ei ole otstarbekohane  
kasutada gramitsidiini profülaktiliselt värskete, veritsevate  
haavade desinfitseerimiseks.

**Kolimütsiin.** Kolimütsiini produtseerib kiirikseen  
*Streptomyces fradiae*.

Kolimütsiin on mikroobivastase toime laia spektriga  
antibiootikum. Ta pärsib nii gram-positiivsete (stafülo-,  
strepto-, pneumokokkide) kui ka gram-negatiivsete (düsen-  
teeria- ja soolekepikeste) paljunemist ning kasvu. Resis-  
tentsus kolimütsiini suhtes areneb mikroobidel aeglaselt  
ja harva. Sageli on kolimütsiin efektiivne penitsilliinikind-  
late stafülo- ja streptokokkide suhtes.

Kolimütsiini rakendatakse ainult kohalikult naha-  
mädanikkude, infitseerunud haavade ja kehaõõnte raviks.

Pärast imendumist kahjustab kolimütsiin pindmisi  
närvu. Eriti tundlik on kuulmisnärv — juba bakterio-  
staatiliselt toimeks vajalikud kontsentratsioonid kahjusta-  
vad teda. Üldnakkuste raviks kolimütsiini ei rakendata.

**Allitsiin.** Vanim ja põhjalikumalt uuritud fütontsiid  
on küüslaugus (*Allium sativum*) ja sibulas (*Allium cepa*)

esinev allitsiin. Üks kilogramm küüslauku sisaldab 1,5 g allitsiini.

Allitsiin on vähepüsiv antibiootikum; vesilahuses laguneb ta lühikese aja jooksul ning kaotab toime; ka puhta aine toime kaob säilitamisel nädala või kahe jooksul. Praktelistest kogemustest on aga teada, et küüslaugu mikroobivastane toime püsib kuid ja aastaid; see on seletatav allitsiini esinemisega küüslaugus proantibiootikumina — alliinina. Viimasest vabaneb allitsiin küüslaugu töötlemisel temas leiduva fermendi — allinaasi kaastegevusel.

Allitsiin toimib gram-positiivsetesse ja gram-negatiivsetesse bakteritesse. Tema toime gram-positiivsetesse (stafülo- ja strepto-) kokkidesse on võrdlemisi nõrk, umbes sajakordselt nõrgem penitsilliini toimest; suuremat tundlikkust allitsiini suhtes osutavad tüüfuse, paratüüfuse, düsenteeria, koolera, tuberkuloosi ja difteeria tekitajad. Tuberkuloosibakter hävib küüslaugu fütontsiidi toimele mõne minuti jooksul.

Limaskestadele manustatuna põhjustab allitsiin nende tugevat ärritust ja põletikku; süstimise kohas tekib valulisuus ja põletik ning mõnepäevase manustamise järel kudede kärbus. Imendunud küüslaugu fütontsiid eritub neerude kaudu ja kahjustab neerusid.

Allitsiini ja küüslauguekstrakte on edukalt kasutatud mädaste haavade raviks, kusjuures fütontsiidid mitte ainult hävitavad patogeenseid mikroobe, vaid ka soodustavad haavade paranemist ja kinnikasvamist. Küüslauguekstrakte kasutatakse ka klistiirina düsenteeria raviks ja düsenteeriabakterite hävitamiseks nende kandjail. Ehkki tuberkuloosibakter osutus allitsiini ja küüslauguekstraktide suhtes väga tundlikuks, ei saadud kopsutuberkuloosi ravimisel nendega tulemusi. Küüslaugu fütontsiide on edukalt rakendatud ka difteeriabatsillide hävitamiseks nende kandjail.

Küüslaugu fütontsiidid hävitavad ka roisubaktereid ja nende abil välditakse mitmesuguste toiduainete (aedvili, liha, kala) riknemist; teiste konserveerivate vahenditega võrreldes on fütontsiidide eeliseks see, et nad pisikuid hävitavates hulkades ei riku toiduainete maitset.

Küüslauguekstrakt kahjustab punaseid vereliblesid. Ärritava ja verd kahjustava toime tõttu ei ole otstarbekohane kasutada allitsiini ja küüslauguekstrakte üldnakkuste raviks.

Imaniin. Imaniini saadakse laialdaselt levinud tai-

mest — liht-naistepunast (*Hypericum perforatum*). Imaniini saamise menetlus on lihtne; 1 kg-st kuivast taimest saadakse 50—100 g preparaati. Imaniin on tumepruun, vees ja alkoholis raskesti, leelistes kergesti lahustuv pulber. Toatemperatuuril pulbrina säilitamisel kaotab imaniin kuue kuu jooksul poole oma bioloogilisest aktiivsusest. Arvatavasti on imaniin mitme antibiootikumi segu.

Imaniin avaldab tugevat bakteriostaatilist toimet grampositiivsetesse mikroobidesse; stafülokokid on eriti tundlikud, streptokokid — vähem tundlikud; imaniini toime gram-negatiivsetesse mikroobidesse on nõrgem.

Terapeutiliselt kasutatakse imaniini ainult kohalikult, peamiselt värskete ja mädanevate haavade, naha ja nahaaluse koe ägedate mädapõletikkude, samuti ka furunkulite, karbunkulite jne. raviks. Eriti soodsaid tulemusi saadi imaniiniga põletushaavade (II ja III järk) ravimisel. Imaniin kuivatab haava pinda ja soodustab haava paranemist. Imaniini rakendatakse suuõõne, kurgu, neelu ja ninaõõne nakkuste raviks.

Loomkatses osutus imaniin vähemürgiseks. Ainult üksikutel juhtudel põhjustab ta punaste vereliblede arvu vähenemist ja kehakaalu langust.

Süstimise kohas tekitab imaniin kudede infiltratsiooni. Erütriin. Erütriini saadakse loomade kudedest. Soolest ja nahaalusest koest imendub erütriin aeglaselt ja ebahühtlaselt, rakukesti läbib raskesti ega tungi sügavamale kudedesse. Erütriini kasutatakse kohalikult limaskestade, naha ja haavade desinfitseerimiseks.

Peale mädakokkide osutab suurt tundlikkust erütriini suhtes difteeriabatsill; see võimaldab rakendada erütriini kohalikult nina-, suu-, neelu-, kurgu- ja silmadifteeria raviks ning difteeriabatsillide hävitamiseks nende kandjail.

## 6. ANTIBIOOTIKUMIDE POOLT PÕHJUSTATAVAD TŪSISTUSED

Antibiootikume rakendatakse ulatuslikult meditsiini kõikidel erialadel. Otstarbekohase ja põhjendatud rakendamise kõrval esineb aga sageli juhtumeid, kus antibiootikume ja nende kombinatsioone teiste mikroobivastaste ainetega kasutatakse ebaratsionaalselt ja mitteküllaldastel näidustustel. Antibiootikume kasutavad sageli haiged ise ilma arsti eeskirjata ja järelevalveta. Ei tohi aga unustada, et

antibiootikumid, ehkki nad on vähemürgised, ei ole ravitava inimese või looma organismi suhtes indiferentsed. Antibiootikumide korduv manustamine suurte annustena või nende asjatundmatu kasutamine võib põhjustada soovimatuid ja sageli ohtlikke kõrvalnähte.

Antibiootikumid võivad ravitavasse makroorganismisse avaldada otset ja kaudset mürgitavat toimet. Otseselt võivad nad kahjustada närvisüsteemi, maksa ja vereloomeelundeid. Kaudselt võivad nad põhjustada anafülaktilist šokki ning seerumtõvesarnast anafülaktilist ja Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni; nad võivad vähendada organismi vastupanuvõimet nakkuste suhtes, kujundada kasutatava preparaadi suhtes resistentseid tüvesid ja soodustada uut nakatumist kasutatava preparaadi suhtes resistentsuse omandanud või mittetundlike mikroobidega (stafülokokkide-nakkus ja kandidoos).

**Närvisüsteemi kahjustused.** Kõva ajukelme ärrituse tõttu võib penitsilliin põhjustada langetõvesarnaseid krampe.

Tõsisem on kesknärvisüsteemi kahjustus, mis tekib streptomütsiini suurte annuste (1 miljon toimeühikut päevas) korduval manustamisel 4—5 nädala jooksul. Eriti tundlik streptomütsiini suhtes on kuulmisnärv, mille kahjustuse tagajärjel ilmuvad algul peavalud, koordinatsiooni- ja kuulmishäired ning lõpuks kurtus. On täheldatud ka nägemisnärvide kahjustusi. Raskekujuliste mürgitusnähtude ilmnemisel katkestatakse streptomütsiiniravi pikemaks ajaks.

**Maksa kahjustused.** Maksa rasvväärastust ja kollatõbe täheldatakse kõige sagedamini biomütsiini kasutamise tagajärjel. Maksa kahjustus on tingitud maksa rakude fermentisüsteemide pärssimisest.

**Vereloome-elundite kahjustused.** Levomütsetiin ja streptomütsiin võivad kahjustada luuüdi fermentisüsteeme ning takistada punaste ja valgete vereliblede valmistamist, mille tagajärjel arenevad kehvveresus ja agranulotsütoos. Vereloome-elundite kahjustused võivad põhjustada surma. Levomütsetiini ja streptomütsiini kasutamisel on seepärast vaja pidevalt kontrollida verepilti.

**Anafülaktiline šokk.** Penitsilliin võib põhjustada sageli surmaga lõppevat anafülaktilist šokki haigeil, keda varem ei ole penitsilliiniga ravitud. Anafülaktiline šokk, mille iseloomulikeks tunnusteks on vererõhu järsk

langus, tsüanoos, pinnaline hingamine, teadvusetus ja krambid, võib ilmuda mõnikümne minutit või mõni tund pärast esmakordset või korduvat penitsilliini süstimist.

**Seerumtõvesarnane anafülaktiline reaktsioon.** Sagedamad on juhud (ligikaudu 8%-l kõigist ravituist), kus antibiootikum suurendab organismi tundlikkust (sensibiliseerib organismi) ja põhjustab allergilisi reaktsioone. Allergilistest reaktsioonidest esinevad sagedamini palavik, nõgestõbi, seerumtõbi, nahapõletikud (dermatiidid), liigete tursed, lümfisõlmede paistetus jne.

Eriti kergesti põhjustab penitsilliin allergilisi reaktsioone, kui teda manustatakse algul kohalikult salvidena ja hiljem süstitakse lihasesse. Niisugusel korral võivad ilmuda tormilised ja eluohtlikud allergianähud. Seepärast on otstarbekas kasutada kohalikult selliseid antibiootikume, mida ühel või teisel põhjusel ei saa süstida kudedesse. Harva täheldatakse allergilisi reaktsioone laia toimespektriga antibiootikumide (levomütsetiin, süntomütsein, biomütsein, terramütsein) kasutamisel.

Isikutel, kes streptomütseiniga pidevalt kokku puutuvad, näiteks töötajad streptomütseini tööstuses, põhjustab ta nahapõletikku, mis ilmub 2.—12. kuul; see algab kätelt ning levib kaelale ja näole. Kokkupuutumise lõppedes kaovad ka haigusnähud. Streptomütseinisalvid või streptomütseini süstimine ei põhjusta mainitud nähtusi.

**Jarisch-Herxheimeri reaktsioon.** Levomütsetiini ja süntomütseini suured annused võivad kõhutüüfushaigeil põhjustada raskeid, mõnikord surmaga lõppevaid vereringehäireid. Arvatavasti vabastavad need antibiootikumid tüüfusetekitajast endotoksiine. Seepärast ei ole soovitatav alustada tüüfuse ravi antibiootikumi tõukeannustega.

Surma vererõhu languse tagajärjel on täheldatud ka penitsilliini kasutamisel süüfilise raviks.

**Loomuliku vastupanuvõime langus.** Antibiootikumid takistavad antikehade tekkimist organismis. Penitsilliiniga ravitud sarlakihageil ei teki antikehasid ega immuunsust; selle tagajärjel suureneb taashaigestumiste arv. Mõned klinitsistid soovitavad seepärast alustada sarlakite penitsilliiniravi alles 11. haiguspäeval, mil immuunsus on juba välja kujunenud. Kogemused näitavad aga, et hilise penitsilliiniravi korral esineb rohkem tüsitusi kui varase ravi korral.

Immuunsuse langust ja taashaigestumisi täheldatakse ka kõhutüüfuse ravimisel levomütsetiiniga.

Resistentsete mikroobitüvede kujunemine. Antibiootikumide mõjul kujunevad nende suhtes resistentsed mikroobitüved. See asjaolu takistab antibiootikumide rakendamist ja vähendab nende efektiivsust. Mikroobide harjumine ravimitega oli tuntud juba enne antibiootikumide avastamist. Sulfaniilamiidide suhtes resistentsid kokkide tüvesid leidub kogu maailmas.●

Mikroobide resistentsus võib olla loomulik või omandatud. Loomulik resistentsus ühe või teise antibiootikumi suhtes on omane paljudele mikroobiliikidele. See omadus põhineb enamasti mikroorganismide võimel produtseerida antibiootikumi lagundavat ensüümi. Näiteks ei avalda penitsilliin toimet soole- ja tuberkuloosikepikesse ning mõnedesse stafülokokkide tüvedesse, sest neil on võime produtseerida penitsilliini lagundavat ensüümi — penitsillinaasi. Korduval kokkupuutel penitsilliiniga suurendavad sellised mikroobid penitsillinaasi produtseerimist ja sellega ka oma resistentsust.

Paljud antibiootikumide suhtes tundlikud patogeensed mikroobid omandavad resistentsuse pärast korduvat kokkupuutumist antibiootikumide mittetoimivate annustega. See omandatud resistentsus ühe või teise antibiootikumi suhtes on pärilik ja kandub põlvest põlve edasi ka siis, kui mikroobid kasvavad antud antibiootikumi mittesisaldaval söötmel.

Resistentsuse tekkimise mehhanism on selgitamata. Seda seostatakse antibiootikumide toime mehhanismiga. Arvatakse, et antibiootikumid takistavad protoplasma ja eriti tuumaainete moodustamiseks vajalikkude ühendite sünteesimist mikroobirakus, mille tagajärjel rakud kaotavad pooldumisvõime. Korduval kokkupuutumisel antibiootikumiga omandavad mikroobid võime produtseerida vajalikke ühendeid teisel teel, teiste keemiliste reaktsioonide abil, mis ei ole mõjutatavad antibiootikumidega.

Katsed näitavad, et stafülokokid vajavad ainevahetuseks glutamiinhapet, mida nad normaalselt ammutavad väliskeskkonnast. Penitsilliini toimel kaotavad stafülokokid võime glutamiinhapet sarnastada, kuid väikeste, bakterioostaatilisel mittetoimivate penitsilliiniannuste mõjul õpivad nad sünteesima glutamiinhapet, mille kasutamist stafülokoki ainevahetuses penitsilliin enam ei takista.

Penitsilliini laialdane rakendamine raviks on kujundanud resistentsuse paljudel mikroobidel, mis varem olid penitsilliini suhtes tundlikud.

Resistentsete tüvede kujunemisele aitab suuresti kaasa antibiootikumide valikuta kasutamine ja väikeste annuste korduv manustamine. Kui varem saadi gonorröa (tripperi) paranemine penitsilliini ühekordse annusega, siis praegu tuntakse palju gonokokkide tüvesid, mida penitsilliin ei hävita ka suurtes ja korduvates annustes. Penitsilliiniravi üha laialdasema rakendamisega suureneb resistentsete tüvede arv edaspidi veelgi.

Eriti kiiresti omandavad resistentsuse streptomütsiini suhtes tuberkuloosibakterid. Resistentsuse omandanud bakterid kasvavad söötmel, mis sisaldab streptomütsiini tuhat ja rohkem korda tugevamate kontsentratsioonides kui seda taluvad mitteresistentsed tüved. Nad säilitavad resistentsuse pikemaks ajaks, ka pärast mitmekordset külvi streptomütsiinita söötmetele. Resistentsuse kiire kujunemise tõttu tuleb streptomütsiini raviannust pidevalt tõsta.

Sageli täheldatakse ka mikroobide sõltuvust streptomütsiinist. Streptomütsiini suhtes resistentsed tüved ei kasva streptomütsiinita söötmel. Kui sellised tüved inimese nakatavad, siis ei takista streptomütsiin nende paljunemist, vaid pigemini soodustab seda.

Resistentsete tüvede tekkimine ohustab mitte ainult üksikisikute, vaid ka kogu inimkonna ravi antibiootikumidega. Resistentsed haigusetekitajad levivad ja nakatavad inimesi ning nende poolt tekitatud tõved ei ole enam ravitavad antibiootikumidega.

Stafülokokkide- ja seennakkus (kandidoos). Terve inimesele on omane bakterite teatava koosseisuga sisekeskkond, milles valitseb kindel tasakaal bakterite eri liikide vahel.

Ravi antibiootikumiga hävitab mitte ainult antud haigust tekitavaid, vaid kõiki selle antibiootikumi suhtes tundlikke mikroorganisme; ülekaalu saavad antud keskkonnas antibiootikumi suhtes vähetundlikud mikroobid ja hakkavad tormiliselt paljunema. Antibiootikumiga ravitud haavas võib hakata kiiresti paljunema näiteks sinimädakepike ja põhjustada haava teisest nakkust, mis on antibiootikumidega raskesti ravitav.

Antibiootikumid võivad hävitada sooles tundlikud mikroobid ja anda vähetundlikele võimaluse kiireks pal-

junemiseks, mille tagajärjel tekib rida seedehäireid. Intensiivselt paljunevad mikroobid kasutavad ära sooles toidust vabanenud vitamiinid ja põhjustavad sellega paljude vitamiinide vaeguse.

Üks kõige levinumaid ja raskemaid tagajärgi ravimisel antibiootikumidega on taasnakatamine resistentsete stafülokokkidega. Stafülokokid omandavad kiiresti resistentsuse paljude antibiootikumide (penitsilliin, streptomütsiin, süntomütsiin) suhtes. Resistentsete stafülokokitüvede kandjaiks võivad olla haigla personali hulka kuuluvad isikud, kes nakatavad ravil viibivaid haigeid. Nakkus kandub üle õhuga, tolmuga, arstiriistadega, sidumismaterjaliga jne. Antibiootikumi suhtes resistentsed tüved võivad põhjustada kõhulahtisust, sarlakeid, kopsupõletikku, sepsist jne.

Et seened on antibiootikumide suhtes vähetundlikud, siis loob antibiootikumiravi just neile soodsad tingimused paljunemiseks. Mõned teiste mikroobide poolt vaoshoitud nügiseened võivad muutuda aktiivseks ja põhjustada eluohtlikke nakkusi. Nii võib üldiselt ohutu soor eriti laia toimespektriga antibiootikumide pikemaajalisel kasutamisel põhjustada raskekujulise haiguse. Ühe preparaadi pikemaajaline kasutamine on seega ebaotstarbekohane ja ohtlik.

See on põhjus, miks teadlased püüavad leida mitte võimalikult laia toimespektriga, vaid valikulisema toimega, ainult teatavale bakteriliigile mõju avaldavaid antibiootikume.

Antibiootikume rakendatakse tänapäeval laialdaselt mitmesuguste nakkushaiguste ravimiseks; ei ole kahtlust, et nende kasutamine veelgi suureneb. Esineda võivad tüsistused ei vähenda nende tähtsust ravimitena; ebasoovitavaid kõrvaltoimeid on võimalik vältida preparaadi õige valiku ja õige kasutamisega.

Antibiootikumide oskamatul, põhjendamata ning valikuta kasutamisel kujunevad nende suhtes resistentsed mikroobide tüved ja tekivad eluohtlikud tüsistused.



80 kop.

