

تاريخ المضادات الحيوية

(حقى الذهب)

من العصور القديمة إلى القرن التاسع عشر

إن الدلائل الأولى على استخدام الإنسان للنباتات أو المواد الطبيعية الأخرى لأغراض علاجية تعود إلى الفترة النذرتالية قبل 50 ألف سنة. في شمال العراق اكتشف علماء الآثار بقايا بشرية دُفِنَتْ مع أعشاب يُعرف الآن أنَّ لها خواص قاتلة للجراثيم⁽¹⁾ ولا يزال عدد من هذه الأعشاب يُستخدم من قبل قاطني هذه المناطق إلى اليوم.

العسل

كُتِبَتْ أول وصفة لعلاج الإنتانات من قبل المصريين سنة 1550 قبل الميلاد. كُتِبَتْ هذه الوصفة كما يلي mrht, byt, ftt وكانت مزيجاً

(1) المواد ذات الخواص القاتلة للجراثيم هي مواد تقتل الجراثيم أو تمنعها من التكاثر.

من شحم الخنزير والعسل والكتان وقد استُخدمت كمرهم لتضميد الجرح .

إن العسل يقتل الجراثيم بإخراج الماء منها . كما أن الإنهيين وهو إنزيم موجود في العسل يحوّل الغلوكوز والأوكسجين إلى هيدروجين بيروكسايد وهو مضاد للإنتان .

لديّ في الوقت الحاضر مريض لديه عدّة جروح سطحية على الكامل والمعصم والمرفق وهي مقاومة للعلاج بالمضادات الحيوية لكنّ العسل نجح في شفائها . كذلك وجدتُ أن العسل ممتاز في علاج قرحات الدوالي المصابة بإنتان .

لقد كانت المادة المسماة *Tincta in melle linamenta* وصفة شائعة عند الرومان . وهي تشبه المرهم الذي كان المصريون يستخدمونه والذي كان العسل هو المادة الفعالة فيه . كذلك اليونان استخدموا العسل في تضميد الجروح وغالباً ما كانوا يمزجونه مع أوكسيد النحاس . في الماضي القريب خلال الحرب العالمية الثانية استخدم العسل وشحم الخنزير في شانغهاي لعلاج الجروح وإنتانات الجلد وكانت نتائجه جيّدة جداً .

الثوم والبصل

لم يكن العسل مضاد الجراثيم الوحيد الذي استخدمه المصريون . فقد استخدموا مواد عطرية كالبخور والمرّ لحفظ البقايا

البشرية وقد وجدوا البصل في تجاويف المومياءات وهو مادة مضادة للجراثيم أيضاً.

إن الخواص المضادة للإنتان للبصل والثوم أُكِّدت من قبل الباحثين في الأربعينيات إذ وجدوا مادة تسمى الأليسين وهي فعالة جداً في قتل الجراثيم.

استُخدم الفجل أيضاً من قبل المصريين لأغراض علاجية وقد ثبتت الخواص المضادة للإنتان في هذا النبات عندما عُزلت منه مادة الراقنين وهي مادة ذات فعالية ضد الجراثيم وتفيد في عدد كبير من الإنتانات.

الخمائر

لقد أظهرت أعمال ألكسندر فلمنغ في العشرينات أن الخمائر كالبنسيلينيوم تنتج مواد كيماوية مضادة للجراثيم. لكنَّ استخدام الخمائر يعود إلى المصريين وربما قبل ذلك. فقد كتب طبيب مصري على ورق البردى قائلاً «إذا فسد الجرح ضع عليه خبزاً متعفنًا» وفي الحقيقة لقد استخدم المصريون كل أنواع الخمائر لعلاج الإنتانات السطحية. كذلك استخدم المصريون القدماء الخمائر لعلاج الدمامل والحبوب وإنتانات الجلد الأخرى.

النبيد والخل

استُخدم النبيد والخل لعلاج الجروح المنتنة منذ أيام أبيقراط:

يعتبر الخل حمضاً ذا خواص مضادة للإنتان (أي أنه مادة كيماوية تقتل كل الكائنات الممرضة بما فيها الفيروسات والجراثيم). إن الفعالية المضادة للجراثيم في النبيذ لا يمكن عزوها إلى الكحول فقط لأن تركيزه قليل جداً. لقد أثبتت تحاليل كيماوية حديثة للنبيذ أنه يحتوي على مادة مضادة للجراثيم تدعى مالفوسايد وأن هذه المادة هي التي تعطي النبيذ الفعالية ضد الجراثيم.

النحاس

لقد استُخدمت المواد غير العضوية لعلاج الإنتانات عبر العصور. فاستُخدم النحاس من قبل المصريين واليونان والرومان على نطاق واسع مع العسل. لقد أثبتت الأبحاث العلمية الحديثة أن النحاس مضاد للجراثيم. فعلى سبيل المثال يوجد مرض جلدي تسببه المكورات العنقودية يُسمّى القوباء وهو يعالج حالياً في فرنسا بمادة تسمى Eau Dalibour وهي مزيج من الزنك والنحاس. تعود هذه الوصفة إلى طبيب يدعى جاك داليبور وكان جراحاً عاماً في جيش لويس الرابع عشر. وربما كانت جزءاً من الطب الشعبي الفرنسي لفترة طويلة قبل ذلك.

المضادات الحيوية في أفريقيا القديمة

في كتابه عجائب المضادات الحيوية ذكر الدكتور ستوارت ليثي اكتشافاً حديثاً لمومياء أفريقية عمرها ألف سنة وجد فيها بقايا من التتراسيكلين (مضاد حيوي حديث). بعض البذور التي استخدمت من

قبل هؤلاء الأشخاص احتوت على آثار من التتراسيكلين . وقد وجدت كائنات دقيقة تنتج هذا المضاد الحيوي في تراب أُخذ من تلك المنطقة . هل اكتشف أولئك الناس المضادات الحيوية واستخدموها منذ قرون عديدة؟ وإذا كان الأمر كذلك لماذا لم تشكل مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية مشكلة بالنسبة لهم أم أنها كانت كذلك؟ .

القرن التاسع عشر وبدايات القرن العشرين : الجراثيم الجيدة

خلال القرن التاسع عشر أجريت عدة تجارب في محاولة لإيجاد مضاد للجراثيم ذي تأثير سحري قوي يخلص البشرية من بلاء الإنثان . في سنة 1877 وجد الباحثون في باريس أنه بالإمكان استخدام جراثيم جيدة لعلاج الجراثيم الممرضة أو المؤذية . أثبتت هذه التجارب أنه يمكن استخدام الجراثيم غير المؤذية لمنافسة الجراثيم الممرضة وإن كانت لا تستطيع قتلها .

لقد أثبت لويس باستور في باريس الآثار المفيدة لحقن الحيوانات بجراثيم غير مؤذية من التراب لتنافس جراثيم الجمرة . وقد أثبتت عدة تجارب أخرى على الجمرة والكوليرا أنَّ هذه الجراثيم غير المؤذية يمكن أن توقف نمو الجراثيم المسببة للأمراض .

بيوسيانيز

في ألمانيا سنة 1888 عُرِلت مادة مضادة للجراثيم . أظهرت التجارب على الحيوانات أنَّ هذه المادة فعالة جداً لكنَّ التجارب على

الناس الذين يُعانون إبتانات مختلفة كانت مخيبة للآمال ، إذ ظهر أن الدواء سام جداً لذا أوقفت كل التجارب المتعلقة به .

سالفارسان

في سنة 1910 أظهرت مادة واعدة تسمى سالفارسان (صباغ) أنها فعالة ضد مرض الزهري وكان شائعاً في تلك الأيام . مرة أخرى كانت سمية الدواء عائقاً دون استخدامه على نطاق واسع عند الإنسان . إن مشكلة السمية والعجز عن إيجاد مضاد حيوي آخر كانا عاملين سبباً توقف الباحثين . وهكذا خفت الحماس إلى إيجاد (الحبة السحرية) التي ستخلص البشرية من الأمراض الإبتانية التي كان الكثير منها يسبب الموت في ذلك الوقت .

حقبة البنسلين

تغير كل ذلك سنة 1928 عندما اكتشف ألكسندر فلمنج البنسلين سنة 1928.

بعد أن تميز في دراساته الطبية بدأ الدكتور فلمنج أبحاثه في التشريح المرضي سنة 1908 وقد اكتشف أول ما اكتشف أنزيم الليزوزيم وهو موجود في دم الإنسان ومخاط أنفه وقد ثبت أن هذا الأنزيم مضاد للجراثيم نوعاً ما ولكنه ليس فعالاً ضد معظم الإبتانات البشرية .

في سنة 1928 حينما كان فلمنج يستنبث المكورات العنقودية

على طبق من الآغار لاحظ أن نمو هذه الجراثيم قد ثَبَطَ بفضل خميرة
لَوَّثَ الطبق بشكل عارض. وقرر فلمنغ أن يحدد هذه الخميرة
وسمّاها بنسيلينيوم نوتاتم. لقد زرع فلمنغ هذه الخميرة في حساءٍ
خاص ثم حقنه في مرضاه المصابين بأمراضٍ إثنائية مختلفة. كانت
النتائج مشجعة وتبيّن أن الحساء ليس ساماً. ومع ذلك ولسوء الحظ
فإن فيلمينغ لم يصنع الكثير من هذا الحساء وحينما قدّم بحثه سنة
1929 فإن زملاءه في مهنة الطب لم يُعجبوا به ولم يهتموا كثيراً. إلى
أن جاء باحثان موهوبان هما الدكتور فلوري وتشين من جامعة
أوكسفورد في أواخر الثلاثينيات وأوائل الأربعينيات وأدركا أهمية
النتائج التي وصل إليها الدكتور فلمنغ. وقد كانت أعمالهم الرائدة
السبب وراء جلب البنسلين إلى الاستخدام الطبي.

كان فلوري طبيباً أسترالياً جاء إلى أوكسفورد في منحة دراسية
لدراسة التشريح المرضي أما تشين فقد كان كيميائياً ألمانياً هرب من
النازية في الثلاثينيات وانتهى به المطاف في بريطانيا.

كان فلوري تواقاً إلى تكوين مجموعة من الباحثين المهمين في
إيجاد عناصر فعالة مضادة للجراثيم. كان عالم جراثيم وطبيباً في حين
كان تشين كيميائياً يستطيع أن يعزل وينقي ويدرس خواص المواد التي
يعتقد أن لها تأثيراً ضد الجراثيم. تكوّن فريق البحث الذي شكّلاه من
أفضل عشرين عالماً في بريطانيا في ذلك الوقت. لقد ركّزا اهتمامهما
على أعمال ألكسندر فيلمينغ وعملا على تنقية البنسلين واختبار
فعاليته.

في إحدى التجارب المخبرية حقن الفريق خمسين فأراً بجرعة قاتلة من جراثيم المكورات العقدية . وقد تلقى خمس وعشرون من هذه الفئران جرعات متكررة من البنسلين . مجموعة المقارنة (الخمس وعشرين فأرة الأخرى) لم تحقن بالبنسلين . بعد عشرة أيام نجا أربع وعشرون فأرة من المجموعة التي حُقنت بالبنسلين في حين ماتت المجموعة الأخرى من الفئران كلها . هذه النتائج المذهلة عُرضت في مجلة طبية مشهورة هي لانست في 24 آب / أغسطس سنة 1940.

في سنة 1941 أجرى فريق أوكسفورد أول تجربة سريرية للبنسلين . كان مريضهم رجل شرطة في الثالثة والأربعين من عمره مصاباً بتسمم في الدم . كان الرجل يحتضر . لذلك قرر فلوري وتشين حقنه بالبنسلين في العضل كل ثلاث ساعات لمدة خمسة أيام . خلال أربع وعشرين ساعة تحسن الرجل بشكل ملحوظ . في اليوم الرابع ذهبت الحمى وبدأ يأكل . ولكن بعد اليوم الخامس نفذت كمية البنسلين وبدأت حالة الرجل بالتدهور وفي النهاية مات . على الرغم من موته فإن هذه التجربة أثبتت أن البنسلين فعال في مقاومة الإلتان .

كان التحدي التالي أمام مجموعة أوكسفورد هو إيجاد طريقة لإنتاج البنسلين بكميات تجارية . وقد فشلت كل محاولاتهم لإيجاد دعم مالي لهم في بريطانيا . فذهبوا إلى الولايات المتحدة . هناك نجحوا في دفع عدد من شركات الأدوية الأمريكية إلى الانخراط في إنتاج البنسلين مثل ميرك وسكويب وبفايزر وأبوت ووينثروب

وسولفت التجارية. وكان الفضل لهذه الشركات الأمريكية في جعل البنسلين حقيقة تعالج المرضى.

كانت نتائج الأبحاث التالية متميزة. فقد ثبتت فعالية البنسلين ضد مجموعة من الإنتانات كالتهاب الرئة وتسمم الدم والحمى القرمزية والتهاب الحلق بالنقديات والدفتريا والسيلان والحمى الرئوية. وكان هناك أسطورة عامة تقول إن باستطاعة البنسلين معالجة أي مرض - وهي أسطورة لا تزال إلى اليوم. أحاطت شعبية واسعة بهذا الدواء المعجزة الجديد. وفي سنة 1945 مُنح فلمنغ وتشين وفلوري جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب. أُنتج البنسلين فيما بعد على شكل مستحضرات فموية وأضيف إلى المراهم وحبوب المص والدهون الأنفية وبعض مستحضرات التجميل. قبل سنة 1955 لم يكن بيع البنسلين تحت التحكم وبالتالي كان باستطاعة أي شخص شراؤه بدون وصفة. هذا الاستخدام المتكرر غير المتحكم به للبنسلين أدى إلى نمو سلالات من الجراثيم في الأمعاء مقاومة للبنسلين (الإي. كولاي والكانديدا). وفي سنة 1955 بدأت معظم الأمم بتحديد استخدام البنسلين ولكن الضرر كان قد حدث. فالمقاومة للبنسلين أصبحت مشكلة كبيرة وبدأت هائمت من الإنتانات بالمكورات العنقودية المقاومة للبنسلين تجتاح المستشفيات.

الستربتومايسين

علم علماء الكائنات الدقيقة منذ زمن طويل أن التراب يحتوي

على عدد قليل من الجراثيم التي يمكن أن تسبب الإنتانات للإنسان . إن دراسة جراثيم التراب ولماذا هي ليست أكثر إمرأضاً للإنسان ، كان العمل الذي استغرق حياة سيلمان واسكمان وهو باحث من جامعة روتجرز في نيوجيرسي . في سنة 1939 مؤلت شركة ميرك واسكمان للبحث عن مضاد حيوي للجراثيم الموجودة في التراب . وقد نجح البحث في سنة 1943 في اكتشاف الستربتومايسين وهو أول مضاد حيوي أعطى أملاً للإنسان في الشفاء من مرض السل . ما زال هذا المضاد الحيوي يُستخدم اليوم لعلاج السل . وبعد استخدامه السريري عند مرضى السل تبين أن له آثاراً جانبية غير موجودة في البنسلين كإصابة الكلية والصمم . على كل حال كانت المشكلة الرئيسية التي حدثت من استخدام الستربتومايسين ومن فعاليته هي وجود جراثيم مقاومة له . ولقد أدهشت السرعة التي تطوّر بها الجراثيم مقاومتها لهذا الدواء واسكمان وزملاءه فأخذوا يبحثون عن مضاد حيوي آخر إلى أن طوّروا النيومايسين وهو دواء يستخدم بشكل شائع في المراهم هذه الأيام .

كلورامفينيكول

في أواخر سنة 1947 استُخدم الكلورامفينيكول في تجربة سريرية لعلاج التيفوس في بوليفيا . وقد دفع نجاحه في الحد من هذا المرض إلى استخدامه في أماكن أخرى من العالم . فقد استخدم لعلاج التيفوس في ماليزيا . في بوليفيا شفي كل المرضى الأربعة وعشرين الذين تلقوا الكلورامفينيكول أما المرضى الخمسة عشر الذين لم يتوفر

كلورامفينيكول، لعلاجهم فقد مات أربعة عشر منهم. لم تكن التجربة في بوليفيا الأولى في أمريكا الجنوبية التي لها علاقة بالمضادات الحيوية. فقد عُزل الكلورامفينيكول من عينة من التراب في كاراكاس في فنزويلا أول مرة. وكان هذا الاكتشاف ذا أهمية لسببين: أولاً أنه اكتشاف لمضاد حيوي جديد وثانياً لأنه استطاع شفاء مرضٍ لم يكن قابلاً للشفاء من قبل وهو التيفوس. وقد أثبت هذا الدواء فيما بعد فعاليته في علاج الحمى التيفية وأخيراً وجد العلماء مواد فعالة يمكن أن تعالج إنتانات خطيرة.

إن البهجة التي رافقت اكتشاف الكلورامفينيكول خفت قليلاً عندما ظهرت آثاره الجانبية الخطيرة. وبحلول سنة 1950 أظهرت عدة استقصاءات دلائل متزايدة على أنه يسبب أمراضاً دموية خطيرة كفقير الدم وبيضاض الدم.

في هذه الأيام أصبح استخدام الكلورامفينيكول محدوداً في البلدان المتقدمة حيث وجدت أدوية أكثر كلفة ولكنها أكثر أماناً. لكنه ما زال مستخدماً بكثرة في البلدان النامية بسبب رخصه. وهو يستخدم بشكل رئيسي لعلاج التيفوس والحمى التيفية والتهاب السحايا والمالطية ولكن يمكن أن يُستخدم لعلاج إنتانات أخرى وربما تكون قد استخدمته قطرات عينية أو أذنية.

السيفالوسبورينات

في منتصف الأربعينيات اكتشف غويسبي بروتزو رئيس جامعة

ساغلياري في سيردينيا مادة تشبه المضاد الحيوي في خميرة من الخمائر. أجرى غويسبي عدداً من التجارب السريرية على هذه المادة (وهي بشكل غير نقي) وكانت النتائج جيدة وخصوصاً في معالجة الإلتان بالمكورات العنقودية والحمى التيفية.

نشر بروتزو نتائج أبحاثه سنة 1948 وقد استرعت هذه النتائج انتباه فريق فلوري في أوكسفورد. وحين حصلوا على عينات من الفطر تمكّنوا من عزل وتنقية عدة مضادات حيوية شبيهة بالبنسلين ودعيت بالسيفالوسبورينات كانت السيفالوسبورينات. كانت السيفالوسبورينات فعالة جداً في علاج طيف واسع من الإلتانات بالجراثيم وهي تدمر الجراثيم بطريقة مشابهة للبنسلين. وتُعتبر بدائل قيمة عن البنسلين وخصوصاً حين تكون المقاومة للبنسلين هي المشكلة. والميزة الإضافية أن هذه المضادات ذات سمية منخفضة جداً مع أن الارتكاسات التحسسية تظهر في 5٪ من المرضى.

إن تعديل البنية الكيماوية الأساسية للسيفالوسبورينات أدت إلى تطوير طيف واسع من المضادات الحيوية ذات الاستخدام السريري وما تزال الأبحاث لتطوير السيفالوسبورينات مستمرة إلى اليوم.

التترايسيكليينات

عُزل الكلوروتترايسيكلين من طين من نهر ميسوري (في الولايات

المتحدة) من قبل بنجامين إم. دوغار سنة 1947. كان الكلورتراسيكلين هو التتراسكلين الأول، لكن اكتشاف دوغار أدّى إلى عزل وتطوير طيف كامل من المضادات الحيوية القوية التي تعتبر الآن ثاني المضادات الحيوية استخداماً في العالم بعد البنسلين.

بسبب فعالية التتراسيكلينات ضدّ عدد كبير من الجراثيم وبسبب رخص ثمنها اكتسبت الأفضلية وهي تستخدم الآن لعلاج قائمة طويلة من الإنتانات. وهي شائعة في البلدان النامية خصوصاً بسبب رخص ثمنها.

أثبتت الأبحاث الواسعة المجراة على التتراسيكلينات فعاليتها ولكن لهذه الأدوية آثاراً جانبية سميّة. تشكل التتراسيكلينات مركبات مع الكالسيوم في العظام التي تنمو وقد تؤدي إلى تلوّن دائم في عاج الأسنان إضافة إلى أنها قد تنقص نمو العظام. كذلك هي تعبر المشيمة ولها تأثيرات سميّة كبيرة على الجنين لذلك يمنع استخدامها لعلاج الحوامل والأطفال دون السابعة من العمر.

ومن تأثيراتها السميّة أنها تؤدي إلى تكاثر المبيضات والمكورات العنقودية في الأمعاء مما يسبب إنتاناً مزمناً بهذه الكائنات. كذلك يمكن أن تسبب أذية في الكبد أو الكلية عند بعض المرضى كما أنها قد تُحدث ارتكاسات تحسسية متعددة مثل حمّى القش والاندفاعات الجلدية والربو والتهاب الجلد التماسي.

بما أن التتراسيكلينات تشكل مركبات مع الكالسيوم والمغنزيوم والحديد يجب أن لا تؤخذ مع أي من مشتقات الحليب أو المشروبات المعدنية أو الفيتامينات التي تحتوي على الكالسيوم أو المغنزيوم أو الحديد.

اللوحة 1 - 1 تلخص اكتشاف وتطوير الجيل الأول والثاني من المضادات الحيوية خلال الأربعينيات والستينيات.

اللوحة 1 - 1 المضادات الحيوية المكتشفة في الأربعينيات والستينيات

جدول 1.1

الجيل الأول من المضادات الحيوية	
1942	طُور البنسلين
1943	اكتشف الستربتومايسين
1945	اكتشف السيفالوسبورين
1947	اكتشف الكلورامفينيكول
1947	اكتشف الكلورتتراسيكلين
الجيل الثاني من المضادات الحيوية	
1960	طُور الميثيسيلين
1961	طُور الأميسيلين
1963	طُور الجنتاميسين
1964	طُورت السيفالوسبورينات

مضادات حيوية حديثة

جَرَتْ أبحاث أخرى في الستينيات أدت إلى تطوير الجيل الثاني من المضادات الحيوية ومن بينها كان الميثيسلين وهو مُشتق نصف صناعي من البنسلين أُنتج للتغلب على مشكلة المقاومة للبنسلين. اعتُبر الميثيسلين اختراقاً عظيماً في الحرب ضد مقاومة الجراثيم واعتقد العلماء أنهم قد ربّحوا المعركة. ولكن للأسف كانت الكلمة الأخيرة للجراثيم ولدينا الآن جراثيم مقاومة للميثيسلين.

يعتبر الأمبيسلين من مشتقات البنسلين وقد طُوِّر ليعالج طيفاً أوسع من الإلتنانات وقد حلَّ محل البنسلين في كثير من الحالات وهو غالباً المضاد الحيوي الأول المستخدم في علاج الكثير من الإلتنانات بما فيها الإلتنانات التنفسية والبولية.

يُعتبر الأموكسيسيلين مشتق آخر من مشتقات البنسلين مشابه للأمبيسلين وله فعالية ضد طيف واسع من الجراثيم إذ يؤثر في الجراثيم موجبة الغرام (كالمكورات العقدية والعنقودية) والجراثيم سالبة الغرام (كالاي. كولاي والهيروفيلس، أنفلونزا).

ينتمي الجنتاميسين إلى عائلة الستربتومايسين (مضاد السل الذي اكتُشف في سنة 1943) وهو يُستخدم عادة في الإلتنانات الشديدة إذ إنّ له آثاراً جانبية سميّة على الكلية والأذنين.

آخر المضادات الحيوية

طوّرت مؤخراً مجموعة من المضادات الحيوية المسماة بالفلوروكوينولونات من قبل المختبرات الدوائية وتتميز بأنها تصل إلى تركيز عالٍ في الدم حين تؤخذ عن طريق الفم مما يعني أنّ عدداً أكثر من الإنتانات أصبح قابلاً للعلاج في المنزل بدلاً من المستشفى.

غالباً ما تُستخدم الفلوروكوينولونات حينما يُحتاج إلى فترة طويلة من العلاج (أسابيع إلى أشهر) وقد أصبح الآن هناك طيف واسع من هذه المضادات الحيوية القادرة على معالجة الإنتانات التي كانت تُعتبر عصيّة على العلاج كالجدام.

المستقبل

إن البحث عن أدوية أكثر فعالية الذي بدأه فلوري وتشين وسيلمان واكسمان مستمر إلى اليوم. إلا أن البحث أصبح أكثر بطئاً إذ من الصعب على شركات الأدوية اليوم الحصول على موافقات جديدة. إن التأخر ما بين اكتشاف الدواء وإنزاله للاستخدام التجاري جعل بعض الشركات تعتزل الأسواق نهائياً. كذلك تجد الشركات المهمة بالبحث عن مضادات حيوية جديدة صعوبة في إيجادها نظراً لتطور جراثيم مقاومة تجعل هذه المضادات بدون فائدة.