الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty Of Medicine
Laboratory department

الجراثيم المسببة لإنتان الدم ومقاومتها على الكاربابينيمات والأمينوغليكوزيدات و السيفيبيم في مشفى المواساة الجامعي

Bacteria isolated from Sepsis and their resistance to carbapenems , Aminoglycosides and cefepime at al Mowasat Hospital

بحث علمي أُعِدَ لنيل درجة الماجستير في الطب المخبري

إعداد: د. كفاح سعيد بركي

بإشراف : أ.م.د. تيسر البني

كلمة شكر

معركة هي الحياة ، صولات وجولات ، وفي نهاية هذه الجولة لا يسعني إلا أن أقدم الشكر كل الشكر والامتنان إلى كل من كان لي مشجعاً و عني مدافعاً ولطريقي منيراً ومصوباً وعن أخطائي مترفعاً ، أساتذتي الأكارم ، وأخص بالذكر :

- **الأستاذ الدكتور تيسر البني الذي تفضل بالإشراف على هذه الرسالة فكان خير مشرف و خير معلم وموجه وسند وأباً عطوفاً و معطاءً.**
- **الأستاذة الدكتورة رويدة أبو سمرة التي عندما نذكرها لا نذكر معلمة فحسب بل نذكر أماً و أختاً و سنداً ، نقف أمامك بانحناء لحنوك وسعة صدرك .**
- **سائر أساتذتي ومعلميي الأفاضل أعضاء الهيئة التدريسية في قسم الطب المخبري على عطائكم الكبير وعلمكم المنير .**

الإهداء

إلى كل من كان سنداً و معيناً بوصولي لهذا الانجاز المتواضع وهذه المرحلة المهمة من حياتي ، إلى كل من وقف بجانبي وأنار دربي وأمدني بالقوة والثبات .....

أبي الغالي ، أمي الحنونة ، أخوتي الأحبة ...

زوجتي الغالية نغم.....

أصدقائي الرائعين....

الفهرس

مقدمة.....1

القسم النظري.....2

مقدمة مخبرية.....2

السريريات.....7

تعاريف.....10

الفيزيزلوجيا المرضية.....12

الموجودات المخبرية.....14

المظاهر السريرية.....15

الانذار.....18

الصادات موضوع الدراسة.....20

الكاربابنيمات.....21

الايميبينيم.....24

الميروبينيم.....28

السيفالوسبورينات.....29

السيفيبيم.....30

الأمينوغليكوزيدات.....32

الجنتامايسين.....34

الأميكاسين.....36

آليات وأسباب المقاومة الجرثومية.....37

مراجعة بعض الدراسات العالمية.....38

القسم العملي.....39
هدف الدراسة.....40
الطرائق والمواد.....41
النتائج.....47
مناقشة النتائج.....66
المقترحات و التوصيات.....69
المراجع.....70

الملخص

إنتان الدم سبب شائع للإمراضية ومهدد كبير للحياة في حال عدم تقديم العلاج المناسب وبأسرع وقت ممكن. تختلف العوامل الجرثومية المسببة لإنتان الدم من وقت لآخر ومن مكان لآخر ، وتختلف حساسية العوامل المسببة للصادات و المقاومة عليها حسب الخطط العلاجية المطبقة .

قمنا بدراسة احصائية استباقية لعينات زرع الدم لمرضى مشفى المواساة الجامعي بدمشق في الفترة الواقعة ما بين 2016/9/1 و حتى 2018 /4/30 بقصد :

- تحديد الجراثيم الأكثر شيوعا المسببة لإنتان الدم و نسبة الإصابة بها.
- تحديد نسبة مقاومة هذه الجراثيم على الكاربابينيمات والأمينوغليكوزيدات و السيفيبيم .

حيث طبقت الخطوات العملية لزرع الدم واجراءات التحسس على الصادات للعينات الايجابية بطريقة كيبربي باور واستخلصت النتائج وعولجت احصائيا بحساب معامل بيرسون (كاي مربع) .

بلغت نسبة الايجابية المسجلة في الزروع الجرثومية 32% و كانت النسبة متقاربة بين سلبيات وايجابيات الغرام مع رجحان بسيط لسلبيات الغرام 53% .

تصدرت الكليبسلا Klebsiella قائمة العوامل المسببة بنسبة 21.54% تلتها العنقوديات المذهبة المقاومة للمتيسلين MRSA STAPHYLOCOCCUS Aureus بنسبة 16.92% ثم جاء بعدها الاشريشية الكولونية E-Coli 15.38 % ثم العنقوديات سلبية الكوأغيولاز .CoaNeg STAPHYLOCOCCUS 14.6% .

لوحظت مقاومة متزايدة على صادات الخط الأول وخاصة الميروبينيم والايمبينيم لدى سلبيات الغرام حيث بلغت نسبة المقاومة الكلية 33% وحوالي 37% لدى الكليبسيلا ومقاومة تامة لدى الأسينتو باكتر .

كما لوحظ ارتفاع كبير جدا بنسبة المقاومة على السيفيبيم والجنتامايسن حيث بلغت نسبة المقاومة الكلية على السيفيبيم 69.2% والجنتامايسين 62.3%.

يبقى الأميكاسين خيار جيد و رخيص الثمن حيث بلغت نسبة المقاومة عليه 32% ونقترح البدء به في خطة العلاج بالمشاركة مع الميروبينيم او الايميبينيم ريثما تظهر نتائج الزرع الجرثومي.

Abstract

Sepsis is a common cause of morbidity and it is life threatening if appropriate treatment was not provided as soon as possible. The bacterial agents that cause sepsis vary from time to time and from place to place. The sensitivity of the causing agents toward antibacterial treatments varies according to the treatment plans applied.

We have applied a prospective statistical study of blood samples for patients of Al-Mowasat University Hospital in Damascus during the period between 1/9/2016 until 30/4/2018 with intention of:

Identification of the most common germs causing sepsis and the rate of each agent.

Determination of the resistance of these germs on carbapenems, Aminoglycosides and cefepime.

The practical steps for blood culturing and sensitivity tests were applied to the positive samples in Kerby Power method. The results were obtained and treated statistically by Pearson test (chi-square).

The percentage of positive specimens in the cultures was 32% and The ratio of gram negative and gram-positive was approximately the same with slightly superior of gam-negative 53% .

Klebsiella topped the list of causative factors by 21.54% followed by MRSA Staphylococcus Aureus with 16.92% followed by E-Coli 15.38% and then CoaNeg Staphylococcus 14.6%.

Increased resistance was observed toward first-line antibiotics, especially Meropenem and Imipenem, in gram negatives, with a total resistance rate of 33%, 37% for Klebsiella and complete resistance in Acintobacter.

A very high increase was observed in the resistance toward Cefepime and Gentamycin, with a total resistance of 69.2% and 59.2% respectively.

Amikacin remains a good and inexpensive option with a resistance rate of 32%. It is suggested to start with the treatment plan in combination with Meropenem or Imipenem until culture results are shown.

مقدمة :

إنتان الدم مرض شائع وحالة إسعافية مهددة للحياة تضعنا في سباق مع الزمن .يحدث عندما يستجيب الجسم للانتان بشكل يؤذي أنسجته وأعضاءه . يمكن أن يصيب شخصا بأي عمر ومن أي خلفية اجتماعية، ويضرب بغض النظر عن الحالة الصحية الجيدة أو وجود حالة مرضية معينة مرافقة.الدراسات العالمية أظهرت أنه ورغم شروط العناية الفائقة والاستجابة والتشخيص السريعين، والعلاج المناسب بقيت نسبة الوفيات الناجمة عن إنتان الدم الحاد (الصدمة الإنتانية) تتراوح بين 20-30% [1]

تم تصنيف انتان الدم كواحدة من أقدم المتلازمات الطبية المعروفة وأكثرها تعنيدا وصعوبة في العلاج في التاريخ الطبي.

انتان الدم يبقى السبب الاول للوفيات بأسباب خمجية عالميا رغم كل التطورات في الطب المعاصر سواء في مجال الصادات أو الاستجابة السريعة والعناية الفائقة[1].

القسم النظري

مقدمة مخبرية [2]:

الدم هو واحد من أهم العينات التي يتلقاها مختبر الزرع الجرثومي ، وزرع الدم هي الطريقة الأكثر حساسية للكشف عن انتان الدم و تجرثم الدم[2].

استطبابات زرع الدم : ينبغي الحصول على عينات زرع الدم (قبل بدء العلاج بالصادات) لأي مريض يشتبه بإصابته بتجرثم الدم ، بما في ذلك المرضى في المستشفيات والمرضى الخارجيين المختارين الذين يبدون حمى وزيادة عدد الكريات البيضاء أو نقص الكريات البيض. ومع ذلك ، فإن تعداد الكريات البيض الطبيعي لا يستبعد تجرثم الدم [2].

تشمل الحالات التي تكون فيها زرع الدم مهما ومستطبا على وجه الخصوص إنتان الدم والتهاب السحايا وذات العظم والنقي والتهاب المفاصل والتهاب الشغاف وذات الرئة والحمى مجهولة السبب[2,3].

طريقة الحصول على عينات زرع الدم : بشكل عام ، من المرجح أن المرضى الذين يعانون من تجرثم الدم لديهم كميات منخفضة من البكتيريا في الدم ، حتى في حال وجود الأعراض السريرية الشديدة. لهذا السبب ، هناك حاجة لعينات دم متعددة ، يحتوي كل منها على كميات كبيرة من الدم ، للكشف عن تجرثم الدم. قبل الشروع في العلاج المضاد للميكروبات ، يجب الحصول على مجموعتين على الأقل من عينات الدم المأخوذة من مواقع منفصلة . تعد التقنية وعدد الزروعات وحجم الدم عوامل أكثر أهمية للكشف عن تجرثم الدم من توقيت جمع العينات[2].

التقنية - من المهم استخدام تقنية حذرة لتجنب تلوث وسائل استزراع الدم بالفلورا الجلدية أثناء عملية الجمع. إن هذا من الأهمية بمكان لأن الفلورا يمكن أن تسبب أمراض جهازية مثل التهاب الشغاف الانتاني ، وفي بعض الحالات قد يجعل تلوث مزرعة الدم من الصعب التمييز بين النتائج الإيجابية الكاذبة والعدوى الحقيقية. من التدابير الهامة للحد من التلوث التطهير الفعال لموقع بزل الوريد وتجنب جمع زروعات الدم من خلال القثاطر الوريدية الموجودة[2].

يجب أن يتم تطبيق رباطة الأوردة وجس الوريد قبل تطهير موقع بزل الوريد. بعد ذلك يجب تنظيف موقع بزل الوريد باستخدام الكحول الطبي 70٪ متبوعا بصبغة اليود 1 إلى 2٪ أو الكلورهيكسيدين . يجب أن يُسمح للمطهر بالجفاف لمدة دقيقة إلى دقيقتين قبل أن يتم سحب الدم. إذا كان هناك حاجة إلى جس الوريد بعد تحضير الجلد ، فيجب ارتداء قفاز عقيم . يجب استخدام الكحول لتطهير الغطاء المطاطي في زجاجات الزرع بعد إزالة الأغطية الخارجية. كما يجب جمع الدم مباشرة في قوارير الزرع أثناء إجراء عملية بزل الوريد ، بدلاً من استخدام أنابيب النقل وإرسالها إلى المختبر لنقل الدم لاحقاً إلى قوارير الزرع[2,3].

يجب عدم استخلاص عينات زرع الدم من خلال القثطرة الوريدية[2] .

يجب تجنب سحب الدم للزرع من خلال القثطرة داخل الأوعية قدر الإمكان ، حيث أن فتحاتها غالباً ما تكون مستعمرة بالفلورا الجلدية ، مما يزيد من احتمال وجود زروعات دم إيجابية كاذبة. إذا تم استخلاص زروعات الدم من خط وريدي ، فيجب أخذ عينة ثانية من بزل الوريد المحيطي [2] .

توفر زروعات الدم الشرياني العائد نفسه مثل زروعات الدم الوريدي(2).

عدد الزروعات - يختلف العدد الأمثل لمزارع الدم التي يجب الحصول عليها عند التقييم الأولي مع الحالة السريرية ، والاشتباه في موقع الإصابة الأساسية ، والحاجة الملحة إلى العلاج . بالإضافة إلى ذلك ، يعتمد عدد الزروعات التي يتم الحصول عليها على حجم الدم الموضوع في كل زجاجة زرع [2,3].

نادرا ما تكون عينة واحدة للزرع الدموي منصوح بها أو كافية. قد تكون النتيجة الإيجابية للزرع المفرد غير قابلة للتفسير ما لم يتم عزل كائن ممرض لا لبس فيه. إذا تم توقع ملوث محتمل على زرع مفرد ، هناك حاجة إلى بيانات زرع إضافية ،وعلاوة على ذلك ، تفتقر زروعات الدم المفردة إلى الحساسية ، كما أنها تمنع القدرة على تمييز الملوثات من تجرثم الدم الحقيقي بالبكتيريا التي تكون ملوثات شائعة (أي النوعية) ، على سبيل المثال ، المكورات العنقودية سلبية المخثراز [2,3].

عادة ما يكون مجموع عينتي زرع الدم كافيين عند توقع وجود تجرثم دم بسبب عامل ممرض غير محتمل أن يكون ملوثًا (كما هو الحال في الإنتان داخل البطن أو ذات الرئة) وعندما يكون الاحتمال

المسبق لحدوث تجرثم الدم منخفضًا إلى معتدل. يجب الحصول على عينات الأقل من بزل وريدين منفصلين[2,3].

عادة ما يكون ما مجموعه ثلاث عينات لزرع الدم ملائما عند الاشتباه في وجود تجرثم دم مستمر continuous bacteremia (كما هو الحال في مرضى التهاب الشغاف الانتاني والذين لم يتلقوا قبل العلاج بالصادات الحيوية)[2,3] .

أربع عينات لزرع الدم ضرورية عندما يكون احتمال حدوث تجرثم الدم أكبر من المتوقع ، ومن المرجح أن يكون العامل الممرض المتوقع ملوثًا شائعًا ، مثل المكورات العنقودية سلبية المخثراز. وتشمل الأمثلة السريرية التهاب الشغاف بالصمام الاصطناعي أو التهاب بطانة الأوعية الدموية بسبب الأجهزة المصابة ، مثل أجهزة نظم الخطى أو الطعوم. قد تكون أربع عينات لزرع الدم ضرورية لتشخيص التهاب الشغاف في المرضى الذين تلقوا العلاج بالصادات في الأسبوعين السابقين[2,3].

نادراً ما تكون زروعات الدم الإضافية مفيدة في المرضى الذين تم تقييمهم وفق المعايير المذكورة أعلاه ما لم يكن هناك تغيير كبير في حالة المريض أو يشتبه في حالة جديدة من العدوى. علاوة على ذلك ، فإن فرصة الحصول على اختبار إيجابي كاذب (أي زرع دم إيجابي بسبب التلوث) تزداد باطراد كلما تم الحصول على المزيد من عينات الدم[2,3].

حجم الدم : تعتمد نتيجة زرع الدم على حجم الدم المزروع. أظهرت إحدى الدراسات التي قارنت 829 زوجًا متطابقًا من الحجم القياسي (متوسط 8.7 مل) وانخفاض حجم الدم (متوسط 2.7 مليلتر) أن قوارير الدم المحقونة بما لا يقل عن 5 مل من الدم لديها معدل كشف أعلى بكثير للعدوى الدموية مقارنة بالزجاجات المحقونة بأقل من 5 مل (92 مقابل 69 في المئة). وقدر الباحثون أن حصيلة مزارع الدم لدى البالغين تزيد بنسبة 3٪ تقريبًا لكل مل من الدم المزروع[2,3].

الحجم المناسب للبالغين هو 10 مل على الأقل (ويفضل 20 مل) من الدم [2,3].

التوقيت : على عكس السائد والمعروف فإن أخذ العينة في وقت الحمى ليست حساسة ولا نوعية لوجود تجرثم الدم[2].

لا يوجد فرق في النتيجة ما إذا كانت عينات الدم يتم جمعها في وقت واحد أو على فترات متباعدة خلال 24 ساعة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض حاد أو لديهم احتمال كبير لاستمرار تجرثم الدم ، فمن المناسب الحصول على مزارع الدم من موقعين منفصلين في غضون دقائق من بعضها البعض[2].

إنه لمن المعروف أن يجب الحصول على عينات الدم قبل بدء العلاج بالصادات الحيوية.

أما بالنسبة لأنواع تجرثم الدم فهناك نوعان من الأنماط السريرية ، متقطعة ومستمرة:

يشير تجرثم الدم المتقطع إلى أن الجراثيم تتواجد في الدم لفترات من الزمن تليها فترات سلبية التواجد. هذا هو النمط الأكثر شيوعا لتجرثم الدم. يمكن أن يحدث بعد التداخل على الأنسجة المصابة (مثل التفجير الجراحي للخراج) ، بعد التداخل بالأجهزة الملوثة على أسطح الغشاء المخاطي (مثل الإجراءات السنية ، تنظير المثانة ، أو تنظير السين والكولون) ، أو في حالات العدوى الجرثومية مثل ذات الرئة والتهاب المفاصل وذات العظم والنقي والتهاب السحايا[2,3] .

عادة ما يعكس تجرثم الدم المستمر عدوى دائمة في الأوعية الدموية مثل التهاب الشغاف أو التهاب بطانة الرحم ، التهاب الوريد الخثري القيحي ، أو أم الدم المخموجة. كما أنه يحدث في الأسبوعين الأولين من حمى التيفوئيد والحمى المالطية على الرغم من وجود عدد قليل نسبيا من الجراثيم لكل مل من الدم[2,3].

هناك فئتان رئيسيتان من الإصابة المرتبطة بتجرثم الدم: عدوى خارج الأوعية الدموية والعدوى داخل الأوعية. تنشأ الإصابات خارج الأوعية الدموية خارج مجرى الدم (مثل ذات الرئة أو التهاب المجاري البولية) وتدخل الأوعية الدموية عبر الجهاز اللمفاوي. ترتبط العدوى داخل الأوعية بعملية معدية أولية داخل مجرى الدم ؛ وتشمل الأمثلة على التهاب الشغاف الخمجي ، التهاب الوريد الخثري القيحي ، والتهابات القثطرة الوعائية[2].

التلوث : يمكن أن يحدث تلوث مزارع الدم حتى عند استخدام تقنيات دقيقة للجمع والمعالجة(2,3).

المكورات العنقودية المذهبة ، العقدية الرئوية ، عقديات المجموعة A ، الإمعائيات ، المستدمية النزلية ، الزوائف الزنجارية ، وأنواع المبيضات هي دائما عوامل إمراضية سريرية هامة. العقديات المخضرة والمكورات المعوية قد تشير لعوامل ممرضة حقيقية أو تلوث[2].

الكائنات التي يمكن أن يكون من الصعب التمييز بينها بين الإمراض والتلوث وتشمل ، الوتديات ، العصوانيات ، والمكورات العنقودية سلبية المخثراز. يزداد احتمال الإمراضية إذا عزل العامل الممرض في العديد من زروعات الدم التي تم الحصول عليها بواسطة عمليات بزل أوردة مستقلة .بالإضافة إلى ذلك ، فإن عزل هذه العضيات في حال وجود الصمامات أو الشبكات القلبية يجب أن يدفع لترشيح التهاب الشغاف الخمجي[2].

الإجابيات الكاذبة في زروعات الدم قد تحدث عندما يحدث النمو الجرثومي لأول مرة بعد 72 ساعة من الحضن. الاستثناءات التي يمكن أن يحدث فيها النمو المتأخر للعدوى الحقيقية في مزارع الدم تشمل بعض الكائنات الحية السريعة (مثل Eikenella ، وبعض أنواع المستدمية Haemophilus ، و Kingella ، و Cardiobacterium) والجراثيم التي تم تثبيطها عن طريق العلاج السابق بالصادات[2] .

بعد هذه المقدمة المخبرية ننتقل إلى السريريات :

حسب مراكز مراقبة الامراض والوقاية ، انتان الدم يصيب أكثر من 800000 مواطن أمريكي سنويا ويحتل المرتبة التاسعة بين الامراض المسببة للوفاة. صنفت وكالة ابحاث العناية بالصحة والجودة انتان الدم على انه الحالة الأكثر تكلفة المعالجة في مشافي الولايات المتحدة لعام 2011 بتكلفة فاقت 20 مليار دولار. في المملكة المتحدة تقدر الوفيات الناجمة عن انتان الدم ب 37000 حالة سنويا والكلفة العلاجية ما يقارب 2.5 مليار جينيه استرليني .وقد فاق معدل القبول بالمشفى لحالات انتان الدم في الولايات المتحدة تلك الحالات المسببة باحتشاء العضلة القلبية والنشبة الدماغية [1].

في الولايات المتحدة الأمريكية تتراوح نسبة الوفيات المسببة بانتان الدم بين 15%و 37 % (وتفوق ذلك في المناطق الأخرى من العالم) وذلك باختلاف خبرة ومستوى تدريب الكادر الطبي على كشف وعلاج الحالة . انتان الدم يحصد ارواحا أكثر من سرطان الرئة ، وأيضا أكثر من سرطان الثدي و الكولون والإيدز مجتمعين [1].

يبلغ معدل الوقوع السنوي 535 حالة لكل 100000 من الجمهرة السكانية ويتوقع ارتفاع هذه النسبة بمعدل 1.5% سنويا لعدة اسباب تشمل : ارتفاع معدل اعمار الجمهرة ، ارتفاع معدل التداخلات الباضعة ، وارتفاع نسبة الناس المتعايشين مع حالات مؤهبة والموضوعين على علاجات طويلة الأمد من مثبطات المناعة [1].

اظهرت دراسات عديدة ان برامج الكشف المبكر والعلاج لمرضى انتان الدم قادت الى تخفيف نسبة الوفيات و معدل القبول بوحدات العناية المركزة ومدة البقاء فيها وفي المشفى بشكل عام [1].

في أواخر السبعينيات كانت نسبة حدوث انتان الدم تقدر ب 164000 حالة كل عام في الولايا ت المتحدة [4].

منذ ذلك الوقت والنسبة في تزايد دراماتيكي في الولايات المتحدة وباقي انحاء العالم وفق العديد من الدراسات التي تؤكد ذلك [5].

في دراسة تحليلية قهقرية (راجعة) لقواعد البيانات العالمية تم استخلاص نسبة حدوث تقدر ب 437 لكل 100000 شخص سنويا لانتان الدم ، ونسبة 237 لكل 100000 سنويا لانتان الدم الحاد وذلك بين عامي 1995 و 2015 ، رغم أن هذه النسب لم تكن مدعومة باحصائيات من الدول المتوسطة الغنى والفقيرة [5].

النسبة المتزايدة لمعدل حدوث إنتان الدم يمكن أن تعزى إلى ارتفاع معدل الاعمار ، المعالجة المثبطة للمناعة ، والانتانات عديدة المقاومة على الصادات [5].

كما يحتمل ايضا ان يكون هناك تأثير لارتفاع نسبة الكشف المبكر عن انتان الدم نتيجة حملات التوعية والتدريب المكثفة بهذا الخصوص رغم عدم تاكيد هذه النظرية[5].

نسبة الحدوث تختلف بين الأعراق والمجموعات الإثنية ولكن تبدو الأعلى بين الأفارقة الأميركيين الذكور . نسبة الحدوث الأكبر تتركز ايضا خلال الشتاء ، ربما يكون ذلك بسبب ازدياد نسبة الانتانات التنفسية خلال هذا الفصل [5].

المرضى المسنون > 65 عاما يشكلون النسبة العظمى (60- 85 %) من كل حالات انتان الدم . مع التزايد المستمر بمعدل اعمار الجمهرة فإنه من المرجح أن نسبة الحدوث هذه ستستمر بالتزايد مستقبلا [5].

تعد الصدمة الانتانية السبب الأكثر شيوعا للوفيات في وحدات العناية المركزة في الولايات المتحدة الامريكية ، وكانت السبب العاشر الذي يؤدي للوفاة في العام 2010 ، وتعد السبب الأكثر شيوعا للصدمة المصادفة من قبل أطباء الداخلية ، ورغم كل المعالجات المتقدمة بقيت نسبة الوفيات الناجمة عنها تتراوح بين 20-30 % [6].

العوامل المسببة :

اختلفت تشكيلة العضيات الممرضة المسببة لانتان الدم على مر الزمن .

الجراثيم ايجابية الغرام تبقى هي العامل الأكثر مصادفة لدى مرضى انتان الدم في الولايات المتحدة الأمريكية .على الرغم ان نسبة انتان الدم بسلبيات الغرام تشكل نسبة مهمة أيضا [5].

ارتفعت نسبة انتان الدم المسبب بالفطور خلال العقد الأخير ، لكنها لا تزال أقل من انتان الدم الجرثومي [5].

الشدة الإمراضية :

شدة المرض تبدو انها في ازدياد . في دراسة تحليلية قهقرية (رجعية) ارتفعت نسبة المرضى المصابين بانتان الدم المترافق على الأقل بخلل في وظيفة أحد الاعضاء من 26 إلى 44 % بين عامي 1993 و 2003 [5].

التظاهرات الاكثر شيوعا لخلل وظيفة الاعضاء الحاد كانت: متلازمة الشدة التنفسية الحادة SARS – القصور الكلوي الحاد ARF – التخثر داخل الاوعية المنتشر DIC .

ولكن من غير الواضح بعد ان تزايد النسبة الكلية لحدوث إنتان الدم هو فعلا مؤشر حقيقي لازدياد انتشارالمرض أم هو بسبب تغير تعريف المرض عبر الزمن [5].

تعاريف :

انتان الدم يحدث وفق سلسلة متتابعة مترقية من الشدة والخطورة تتراوح بين الانتان وتجرثم الدم إلى إنتان الدم والصدمة الانتانية ، التي يمكن أن تقود إلى متلازمة خلل وظيفة الأعضاء المتعدد MODS والموت .

تعريف انتان الدم والصدمة الانتانية تطور بشكل متسارع منذ بداية التسعينات.

سابقا كان يستخدم مفهوم انتان الدم sepsis والصدمة الإنتانية septic shock بدون تعريف مفهوم مشترك إلى أن قامت كلية أطباء الصدر الأميركية و الجمعية الأميركية لطب العناية المشددة بوضع التعاريف التالية :

- **الإنتان Infection :** حدثية إمراضية تنتج عن غزو نسيج أو سائل عقيم أوجوف في الجسم بأحياء دقيقة ممرضة أو محتملة الإمراضية .وتجدر الإشارة هنا إلى أن الإنتان غالبا يشخص دون تأكيد مخبري [1].
- **تجرثم الدم** bacteremia : وجود جراثيم في الدم مثبتة بزرع الدم [1].
- **متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية** Systemic Inflammatory Response Syndrome(SIRS) : تصنف على أنها شكل من اشكال المتلازمات السريرية المتثمل بالتهاب غير مسيطر عليه uncontrolled وتعني وجود اثنين او أكثر من العلامات التالية[1]:
  - ترفع حروري (فموية > 38 م˚) أو انخفاضها < 36 م˚
  - تسرع التنفس ، أي أن يزيد معدل التنفس عن 24 مرة / دقيقة أو يقل PaCO2 عن 32 ملمز ، أما إذا كان المريض موضوعا على التهوية الآلية فسيتدل على هذه العلامة بزيادة حجم التهوية عن 10 ليتر بالدقيقة .
  - تسرع القلب ، معدل النبض > 90 /دقيقة
  - ارتفاع تعداد الكريات البيض > 12000 /ميكروليتر أو انخفاضها < 4000 / ميكروليتر

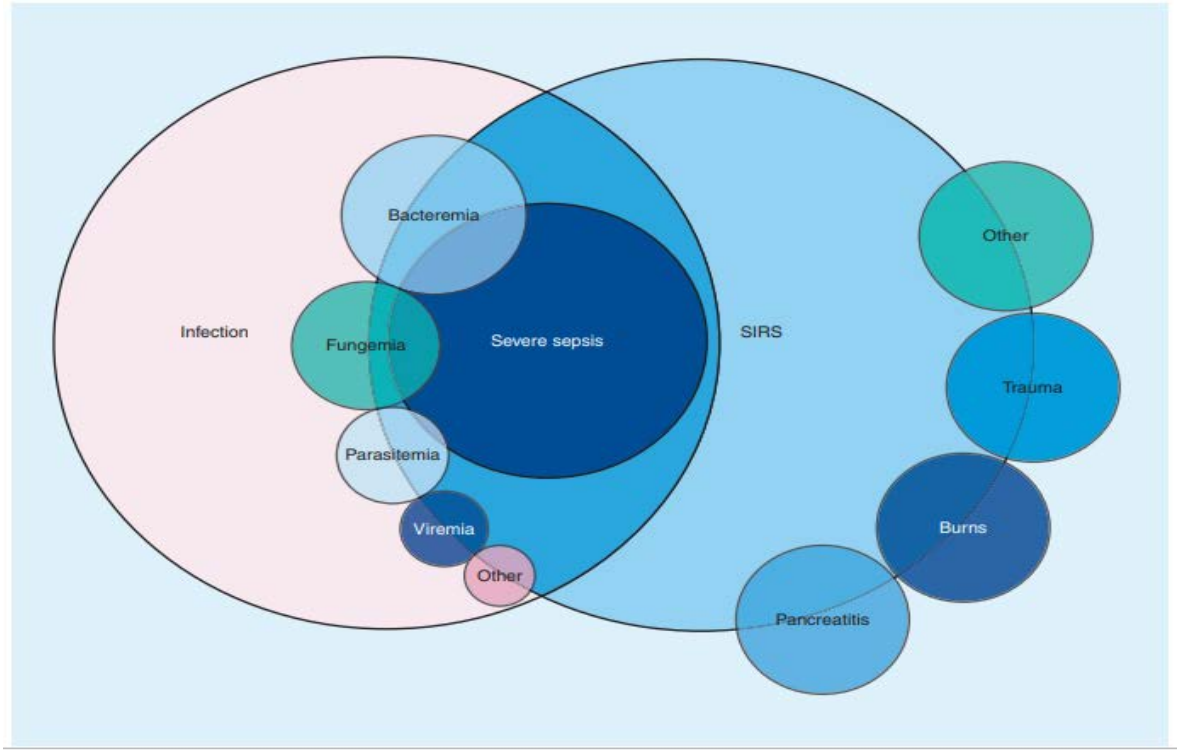
علما أن متلازمة الاستجابة الجهازية (SIRS) قد تكون بآلية انتانية أو غير انتانية

- **إنتان الدم Sepsis :** هو المتلازمة السريرية المعرفة بترافق الإنتان مع متلازمة الإستجابة الإلتهابية الجهازية **SIRS** [1] **(systemic Inflammatory Response Syndrome)**

ولكن في عام 2016 تم الاتفاق بين كل من جمعية اطباء الطوارئ SCCM) ،الجمعية الاوروبية لطب العناية المشددة (ESICM) ، جمعية اطباء الصدر الاميريكة (ATS) ، الكلية الصدرية الأميركية (ACCP) و الجمعية الجراحية للامراض الإنتانية (SIS) على شطب متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية من التعريف حيث انها لا تكون مسببة دائما بسبب انتاني . وكان التعريف المقترح من قبلهم لانتان الدم : **حالة مهددة للحياة من خلل وظيفة الأعضاء مسببة باستجابة غير مضبوطة من المضيف لانتان ما .** [5]

- **إنتان الدم الشديد sever sepsis:** يشير إلى إنتان الدم مختلطا بخلل وظيفة أحد الأعضاء (حماض استقلابي ، اعتلال دماغي حاد ، شح البول ، نقص الأكسجة ، تخثر دخل الأوعية منتشر DIC) أو هبوط التوتر الشرياني [1].
- **الصدمة الإنتانية septic shock:** تعرف بأنها إنتان دم شديد مختلط مع صدمة دورانية وفشل أحد الأعضاء [1,5].
- **الصدمة الإنتانية المعندة refractory septic shock :** وهي الصدمة الانتانية التي تستمر لمدة تزيد عن ساعة واحدة رغم الإعاضة المناسبة للحجم واستخدام جرعات عالية من الأدوية الرافعة للضغط [1].
- **متلازمة سوء عمل الأعضاء العديد Multiple-organ dysfunction syndrome (MODS) :** وهي متلازمة تتظاهر بخلل وظيفة أكثر من عضو من اعضاء الجسم ويتطلب تداخلا علاجيا فائق السرعة للحفاظ على آليات الاستتباب [1,5].

ويبين ما سبق بالشكل التالي:[7]



الشكل (1) : توضيح للعلاقة المتداخلة بين انتان الدم ومتلازمة الاستجابة الجهازية

الفيزيولوجيا المرضية :

يمكن تصور إنتان الدم كالتهاب خبيث داخل الأوعية : malignant intravascular inflammatory

- خبيث : لأنه خارج عن السيطرة (uncontrolled) ، غير منتظم (unregulated) ، ومستمر ذاتيا (self-sustaining) .
- داخل الأوعية : لأن الدم يقوم بتوزيع الوسائط المسؤولة عن التفاعلات بين الخلوية intercellular ضمن السائل الخلالي .
- التهاب : لأن كل تظاهرات الاستجابة في انتان الدم هي عبارة عن مبالغات exaggerations بالاستجابة الالتهابية الطبيعية .
- ولايزال السبب غير مؤكد لماذا تتجاوز حدود الاستجابة الالتهابية المنطقة المحلية المعتادة وتنتشر لتسبب انتان الدم [5].

يتميز انتان الدم باستجابة التهابية شديدة عند العدوى بعوامل مرضية نوعية ، والعامل المحرض لهذه الاستجابة هو التفاعل الذي يحدث بين الذيفان الخارجي الذي يتحرر من جدار الخلايا الجرثومية مع خلايا المضيف المناعية . هذا التفاعل ينشط الخلايا المناعية للمضيف وبالتالي اطلاق مجموعة كبيرة من السيتوكينات والوسائط ، وأكثرها شهرة هي العامل المنخر للورم- الفا (TNFa) والانترلوكين – 1 (IL-1) والانترلوكين-6 [8] (IL-6).

هذه الوسائط متهمة في التفعيل المنتشر للاستجابة الالتهابية الجهازية وبالنتيجة يتحرر جهازيا كل من الوسائط الموسعة للاوعية مع الذيفان الداخلي وهذه تتضمن البروستاغلاندين والترومبوكسان A2 والنتريك أوكسيد ، وبالتالي يحدث توسع وعائي وأذية بطانة الأوعية الدموية ممايؤدي إلى نقص في انسياب الدم وتسرب خارج الأوعيةالشعرية [8].

إضافة إلى ذلك تفعل هذه الوسائط شلال التخثر محدثة خثرات دقيقة وإقفارا في الأعضاء الانتهائية .

في سياق الصدمة الانتانية تتحرر الأنظمة و الوسائط التالية[8] :

- مستقلبات حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid metabolites مثل اللوكوترين ، البروستاغلاندين ، الترومبوكسان .
- الإنترلوكين-1 و الإنترلوكين-6 .
- شلال التخثر.
- جملة حل الفيبرين .
- الكاتيكول أمينات .
- الستيروئيدات القشرية .
- البراديكينين .
- الهستامين .
- بيتا اندروفين .
- أنكيفالين .
- العامل الدوراني المخمد لعضلة القلب [8].

الموجودات المخبرية [8] :

الميزات المخبرية غير محددة ويمكن أن ترتبط بالشذوذات حسب السبب الكامن وراء إنتان الدم أو تنخر الأنسجة أو اختلال وظائف الأجهزة الناجم عن الإنتان. وهي تشمل ما يلي:

- زيادة عدد الكريات البيضاء (عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) > 12000 / ميكرو ليتر) أو نقص الكريات البيض (WBC <4000 / ميكرو ليتر)
- تعداد كريات بيض طبيعي لكن تحتوي على أكثر من 10٪ من النماذج غير الناضجة
- فرط سكر الدم (سكر البلازما> 140 ملغ / ديسيلتر أو 7.7 مللي مول / لتر) في حالة عدم وجود مرض السكري
- C-reactive protein أكثر من انحرافين معياريين فوق القيمة العادية
- procalcitonin البلازما أكثر من انحرافين معياريين فوق القيمة العادية (لا يجرى عادة بشكل روتيني في العديد من المراكز)
- نقص الأكسجة في الشرايين
- قلة البول الحادة (الصادر البولي <0.5 مل / كغ / ساعة لمدة ساعتين على الأقل بالرغم من االتعويض الكافي للسوائل)
- زيادة الكرياتينين> 0.5 مغ / دل أو 44.2 ميكرومول / لتر
- اضطرابات التخثر [INR] >1.5 أو [aPTT]>60 ثانية
- نقص الصفيحات (عدد الصفيحات الدموية <100،000 /ميكرولتر)
- فرط بيليروبين الدم (البليروبين الكلي> 4 ملغ / دل أو 70 ميكرومول / لتر)
- Hyperlactatemia (أعلى من الحد العلوي للقيم المخبرية العادية)
- اختلال وظيفي في الغدة الكظرية (فرط صوديوم الدم ، نقص بوتاسيوم الدم) [8].

المظاهر السريرية :

الأعراض :

إن أعراض إنتان الدم عادة غير نوعية وتشمل الترفع الحروري و الرعدات Chills والتعب fatigue والدعث malaiseأو القلق و التخليط ، وهذه الأعراض ليست واسمة لانتان الدم وربما تتواجد في حالات التهابية أخرى غير انتانية [9].

وبالمقابل قد يكون الكثير منها غائبا في بعض الحالات، وخاصة عند المسنين و المدنفين .

تكون أعراض متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) متواجدة ، الترفع الحروري يعد عرضا مميزا في الصدمة الإنتانية قد تكون الحرارة مرتفعة > ٣٨م أو منخفضة < 36 م [9].

. زيادة عدد مرات التنفس من الأعراض الشائعة وتحدث بسبب تنشيط مركز التنفس البصلي بواسطة الذيفان الداخلي و غيره من الوسائط الالتهابية ، وهذا يقود إلى القلاء التنفسي المعاوض للحماض الاستقلابي الناجم عن نقص تروية الأنسجة في الصدمة [9].

. تبدل الحالة العقلية : تعتبر من أكثر الأعراض شيوعا وتتراوح من عدم توجه متوسط الشدة إلى تخليط ذهني وخاصة عند كبار السن ، ومن التظاهرات الأخرى التوجس Apprehension و القلق والهياج وربما تتطور الحالة نحو السبات، و إن سبب هذه التبدلات في الحالة العقلية غير مفهوم تماما ويعتقد أن لتبدل استقلاب الحموض الأمينية دورا في ذلك [9].

. إن الأعراض الموضعية التالية قد تزودنا بدلائل مهمة عن موقع الإنتان [9,10]:

- انتانات العنق والرأس : ألم الأذن ، ألم الحلق ، ألم واحتقان الجيوب ، احتقان أو سيلان الأنف ، ضخامة العقد اللمفاوية الرقبية .
- انتائات الصدر والرئتين : السعال وخاصة المنتج ، ألم الصدر الجنبي ، الزلة التنفسية .
- انتائات البطن والجهاز الهضمي : ألم البطن ، الغثيان ، الإقياء ، الإسهال .
- انتانات الحوض والجهاز البولي التناسلي : ألم الحوض أو الخاصرة ، مفرزات مهبلية أو احليلية ، عسرة تبول أو الحاحية أو تعدد البيلات .
- انتانات العظم والأنسجة الرخوة : ألم أو إيلام موضعى ، حمامى موضعية أو وذمة ، تموج موضعي[9,10] .

بالفحص الفيزيائي : يجب أن يتضمن الفحص الفيزيائي تقييم الحالة العامة ، الطرق الهوائية والتنفس ، الدوران والحالة العقلية . يمكن اكتشاف مجموعة من العلامات العامة إضافة إلى علامات حسب موقع الإنتان .

أهم العلامات العامة [9,10]:

- ارتفاع درجة الحرارة أو انخفاضها .

- النبض الضعيف وتسرع القلب من العلامات الباكرة للصدمة الانتانية .

- يحدث في المراحل الباكرة للصدمة الانتانية توسع و عائي محيطي ، مع زيادة في نتاج القلب (الصدمة الحارة) وهذا يتميز بتسرع القلب وأطراف دافئة ويكون عود امتلاء الشعيرات الدموية طبيعيا .

- مع تقدم الصدمة ينقص حجم الضربة ونتاج القلب بسبب الوسائط السمية ، وهذا يتظاهر ببرودة وشحوب الأطراف، مع خلل في عودة امتلاء الشعيرات الدموية وخلل الحالة العقلية ونقص الصادر البولي وانخفاض التوتر الشرياني[9,10] .

أهم العلامات حسب موضع الإنتان هي[9,10] :

- انتانات الجهاز العصبي المركزي : تأذى شديد للحالة الذهنية ، علامات التهاب السحايا .
- انتانات العنق والرأس : التهاب وتطبل غشاء الطبل ، ايلام الجيوب ، سيلان و احتقان الأنف ، نتحة بلعومية ، صرير ، اعتلال عقد لمفية رقبية .
- انتانات الصدر والرئتين : الخراخر الموضعية ، أصمية بالقرع.
- انتانات القلب : نفخات قلبية دسامية قلسية .
- انتانات البطن والجهاز الهضمي : ايلام موضعي ، دفاع عضلي و ايلام مرتد ، ايلام مستقيمي .
- انتانات الحوض والجهاز البولي التناسلي : إيلام في الزاوية الضلعية الفقرية ، ايلام حوضي ، ألم بتحريك عنق الرحم ، إيلام أو كتل بالملحقات ، مفرزات حوضية .
- انتانات العظم والأنسجة الرخوة : حمامى موضعية ، انصباب مفصلي ، تموج ، إيلام بالحركة المنفعلة ..
- انتانات الجلد : فرفريات ، ، حمامى ، تموج. [9,10]

الاختلاطات الرئيسية لإنتان الدم و الصدمة الانتانية [10,11]:

1- متلازمة الشدة التنفسية الحادة.(Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS:
تحدث عند حوالي ١٨٪ من المصابين بالصدمة الانتانية . إن زيادة نفوذية الحاجز السنخي الوعائي يؤدي إلى زيادة محتوى الرئتين من الماء وهذا ينقص المطاوعة الرئوية ويتدخل في تبادل الأكسجين ، إن الارتشاح الرئوي المتقدم ونقص الأكسجة الشريانية $PaO2/FiO2 < 200$ يشير إلى حدوث (ARDS) [10,11] .

2- التخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated Intravascular Coagulation(DIC):

يحدث عند حوالي 38% من المصابين بالصدمة الانتانية ،إن الآلية المرضية لحدوثه غير مفهومة تماما ولكن حدوث تفعيل شلال التخثر بواسطة السيتوكينات و الوسائط الالتهابية مع حدوث الأذية البطانية تتهم بحدوثه[10,11] .

3- القصور الكلوي الحاد Acute renal failure(ARF): ويشاهد عند حوالي 50% من المرضى ، وهو ينجم عن النخر الأنبوبي الحادAcute Tubular Necrosis (ATN) الناجم بدوره عن هبوط التوتر الشرياني و الأذية الشعرية ، كما قد يحدث لدى بعض المرضى التهاب كبب وكلية أو التهاب كلية خلالي أو نخر القشر الكلوي ، إضافة للأذية الكلوية المحدثة بالأدوية والتي تصعب العلاج [10,11] .

4 - القصور الكبدي الحاد Acute Liver failure : الناجم عن هبوط التوتر الشرياني الطويل والسموم الدوائية والوسائط الالتهابية .

5- النزف الهضمي : الناجم عن قرحات الشدة .

6 - خلل الوظيفة الدماغية .

7- قصور القلب : وهذا يتظاهر بزيادة حجم البطينات في نهاية الانبساط والانقباض مع نقص الجزء المقذوف EF ، وهذا يتطور خلال 24 ساعة عند معظم المرضى .

8- الموت : 20-30% رغم كل المعالجات [1,11].

الإنذار :

إنتان الدم مرض ذو نسبة وفيات عالية . المعدلات تعتمد على كيفية جمع المعلومات ولكن التقديرات تتراوح بين 10 إلى 52 % [5].

أشارت معلومات مأخوذة من تقرير شهادات الوفاة أن إنتان الدم مسؤول عن 6 % من مجمل الوفيات ، في حين تفيد تقارير إدارية أن النسبة أعلى من ذلك [5].

معدل الوفيات يزداد بشكل خطي بازدياد حدة المرض [5].

في إحدى الدراسات كان معدل الوفيات ل متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية SIRS ، انتان الدم sepsis ، انتان الدم الحاد sever sepsis والصدمة الانتانية septic shock 7 و 16 و 20 و 46 % على التوالي [12]

نسبة الوفيات تميل لتكون أقل في المرضى الأصغر عمرا بدون امراضيات مرافقة حيث كانت أقل من 10% [13].

العديد من الدراسات وثقت انخفاض نسبة الوفيات عبر الزمن.

على سبيل المثال : في دراسة على مدى 12 عاما شملت 101064 مريضا مصابين بإنتان الدم الحاد والصدمة الإنتانية موزعين على 171 وحدة عناية مركزة ICU في استراليا ونيوزيلاندا ، كان هناك انخفاض بنسبة 50% للوفيات داخل المشفى (من 35 إلى 18%) بين عامي 2000 و 2012[13] .

الانذار طويل الأمد long term prognosis:

عقب الخروج من المشفى يحمل انتان الدم ارتفاعا في خطر الوفيات بنسبة تصل إلى 20% بالتزامن مع ارتفاع خطر الإصابة المستقبلية بإنتان الدم (نكس المرض) وعودة القبول بالمشفى (نسبة 10% عاودوا القبول في المشفى) .

معظم الوفيات تظهر خلال أول ستة أشهر ولكن الخطر يبقى مرتفعا لمدة سنتين . [5,13]

المرضى الذين ينجون من انتان الدم يبقون اكثر عرضة للقبول في وحدات العناية الحادة و/او المطولة خلال السنة الأولى بعد الاستشفاء الأول ، و يبدون ميالين لانخفاض نوعية الحياة بشكل دائم . [5,13]

عوامل الإنذار Prognosis factors [5,13]:

الخصائص السريرية التي تؤثر في حدة انتان الدم ، وبالتالي العواقب تضم :

اسنجابة الثوي للانتان – موقع ونوع الانتان – توقيت و نوع العلاج المضاد للجراثيم المقدم .

-العوامل المتعلقة بالثوي (المضيف) : الشذوذات في استجابة المضيف المناعية قد تشير إلى ارتفاع احتمالية شدة الإمراضية والوفيات .

-مكان الإنتان: إنتان الدم المسبب بعضويات مكتسبة داخل المشفى nosocomial يملك نسبة وفيات أعلى من ذلك المسبب بعضويات مكتسبة من المجتمع community acquired. [5,13]

-العلاج بالصادات الحيوية : أظهرت الدراسات أن التطبيق الباكر للصادات الحيوية المناسبة (التي يتحسس عليها العامل الممرض المسبب) يملك تأثيرا مفيدا واضحا في انتان الدم الجرثومي .

وفي المقابل فإن العلاج السابق بالصادات (الصادات خلال 90 يوما السابقة) تكون مترافقة بمعدل وفيات أعلى ، على الأقل في المرضى المصابين بانتان الدم بسلبيات الغرام . [5,13]

هذا ربما يكون بسبب أن المرضى الذين تلقوا علاج سلابق بالصادات أكثر احتمالا لتطوير مقاومة على الصادات ، مما يجعل الأمر أقل احتمالا لاختيار العلاج المناسب بشكل مبكر [13].

الصادات موضوع الدراسة

تعرف البنسيلينات بأنها : مجموعة من المركبات المبيدة للجراثيم الحاوية على حلقة البيتالاكتام الرباعية لذلك تدعى بمركبات بيتا لاكتام.

وهي تصنف في ثلاث فئات :

1- مركبات بيتالاكتام I : وتضم البسيلينات والبنسيلينات نصف الصنعية .
2- مركبات بيتالاكتام II : تضم السيفالوسبورينات بأجيالها الأربع .
3- مركبات بيتالاكتام III : (غير نموذجية) وهي تحوي في بنائها على حلقة بيتالاكتام الرباعية لكنها ليست بنسيلينات ولا سيفالوسبورينات وتضم الكاربابينمات والمونوباكتام .

ومنذ اكتشافها عام 1940 ما زالت هذه العائلة تكبر باستمرار باضافة مجموعات جديدة عليها بالموازاة مع قدرة الجراثيم على اكتساب المزيد من (الخبرة) للمقاومة تجاة الأصناف الأقدم من الصادات . [14]

وفي دراستنا هنا ستناول السيفالوسبورينات بممثلها السيفيبيم والكاربابينيمات بممثليها الايميبينيم والكاربابينيم .

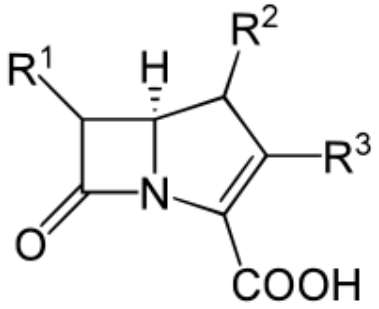
الكاربابنيمات

تعتبر الكاربابنيمات من أهم أفراد عائلة البيتا لاكتام ، لأنها تشكل الملاذ الأخير لمعالجة العديد من الانتانات الجرثومية المسببة بعضويات عديدة المقاومة للصادات و ولذلك فإن بروز جراثيم مقاومة تجاهها يعتبر بمثابة جرس إنذار وكابوس يؤرق مضاجع جمهور الأطباء والباحثين في مجال الصادات ، وسوف نتطرق لاحقا بعجالة على آليات المقاومة تجاهها .

البنية الكيماوية :

تتشابه الكاربابنيمات بنيويا كثيرا مع البنسيلينات ولكن مع استبدال ذرة الكبريت في الموقع (1) بذرة كربون ، ومن هنا كانت تسمية هذه المجموعة بالكاربابنيمات [14]

وفي الشكل الترسيمي التالي نوضح بنية الكاربابينيم



الشكل (2) : بنية الكاربابينيم

تاريخيا [14,15]:

قادت اعمال Kahan et al من مختبرات Merck بالولايا ت المتحدة الأمريكية إلى عزل مركب طبيعي ينتج من قبل Streptomyces cattleya عام 1976 وهو التينامايسين thienamyycine ووجد أنه نوع فريد من صادات البيتالاكتام و هي الكاربابنيمات ذات الطيف الأوسع من بين عناصر المجموعة وذلك بسبب قدرتها العالية على الدخول للجراثيم بالإضافة لثباتيتها تجاه التخريب

من معظم أنزيمات البيتا لاكتاماز.. لذلك جذب التينامیسين الانتباه في كل أنحاء العالم بسبب فعاليته الكبيرة وطيفه الواسع الذي تجاوز الأجيال الحديثة من السفالوسبورينات ، ولكن برزت التساؤلات حول امكانية استعماله عمليا بسبب ضعف ثباتيته الكيماوية والحيوية ، وشدة سميته الكلوية والعصبية ، ومن هنا بدأ العمل التطويره وإنتاج مركب جديد يملك فعالية التينامیسين وأمان السفالوسبورين مما أدى إلى ولادة الايميبينيم imepenim وهو مشتق اميدي للمركب الأب - N forunimidoyl thienamycine بللوري ذو لون أبيض كامد (off - white) مع ثباتية وخواص مضادة للجراثيم متفوقة بشكل واضح على التينامیسين بحيث شمل طيفه من الجراثيم إيجابية الغرام بما فيها الليستيريا و المكورات البرازية Enterococcus Faecalie والجراثيم سلبية الغرام بما فيها العديدة المقاومة للصادات ESBL والزوائف الزنجارية وعائلة الإمعائيات Enterobacteiacea بالإضافة للاهوائيات بما فيها العصوانيات الهشة . ولكن اليوم نعرف أن هذا المركب غير فعال تجاه بعض الجراثيم الممرضة الهامة ، وأكثر ما يصدم فقدان الفعالية ضد المكورات العنقودية المقاومة للمتسللين (MRSA) وبعض أصناف Enterococci مثل Enterococcus Faecium وبعض أنواع الزوائف الزنجارية (التي تملك أنزيم بيتا لاكتاماز المحلمه للكاربابينيم) والعضويات داخل الخلوية مثل المتدثرة الحثرية Chlamydia trachomatis ،

بالإضافة للمقاومة المتنامية حاليا نتيجة لتبادل مفاتيح المقاومة (البلازميدات) وما تحمله من جينات مرمزة لأنزيمات مخربة للكاربابينيمات بين الجراثيم المختلفة سواء من نفس العائلة أو حتى بين العائلات المختلفة[14,15] .

آلية عمل الكاربابينيمات:

تعمل الكاربابينيمات مثل بقية أفراد البيتا لاكتام بالارتباط مع PBPs (البروتينات الرابطة للبنسلين) وتثبيطها ، وال PBPs عبارة عن أنزيمات تتواجد على جدار الخلية الجرثومية وتساهم في المرحلة الثالثة من بناء الجدار الخلوي (والتي تترابط بها الببتيدات السكرية Peptidoglycan مع بعضها لتشكيل مكوثر Polymer يشبه شبكة صيد السمك يحيط بجدار الخلية ، وكنتيجة لتثبيط صنع الجدار الجرثومي ترسل إشارات خاصة إلى جينات معينة منظمة لمجموعة من الأنزيمات

الحالة المتوضعة في جدار الخلية مما يؤدي إلى إنتاج وتفعيل هذه الأنزيمات وبالتالي انحلال الخلية الهدف وموتها ، ومن هنا نقول عن صادات البيتا لاكتام أنها قاتلة للخلايا بشكل غير مباشر ناجم عن تثبيط صنع الجدار ، وبالتالي فإن الجراثيم التي لا تملك أصلا هذه الأنزيمات الحالة أو التي اكتسبت طفرات في الجينات المنظمة لهذه الأنزيمات تبدي تحملا لهذه الصادات ، أي يتثبط نمو المستعمرة الجرثومية دون قتلها (كما هو متوقع) [14,15].

تضم عائلة الكاربابينيمات أكثر من 50 عضوا مازالت معظمها تحت الدراسة والتجريب ومن أشهرها :

Imipenem صرح استعماله عام 1987 ثم تبع ب- Meropenem عام 1996 وسنتناولها بشيء من التفصيل.

Ertapenem عام 2001: ويملك طيف أضيق من سابقيه ، فعال ضد معظم أفراد عائلة الإمعائيات واللاهوائيات، ولكن بشكل أقل تجاه الزوائف وال Acinetobacter والجراثيم إيجابية الغرام ، وميزته تكمن في طول العمر النصفي ولذلك يعطي مرة واحدة يوميا .

Taripencin (وافقت FDA عليه عام 2007):

وأخرى مثل (Diapenetr Panipeten - RazircleIn...): وتطبق كلها خلاليا ، كما توجد أشكال فموية قيد التطوير مثل SanctrineIn .

الايميبينيم IMIPENEM :

يتم تخريب ال Imipenem في الأنبوب الكلوي القريب عبر أنزيم بشري طبيعي هو الدي هيدروبيتيداز dehydropeptidase I I) ، وهذا يؤدي إلى مستويات منخفضة من الدواء الفعال في البول ، بالإضافة لتأثيره السلبي على بشرة خلايا الأنبوب القريب (أي يسبب نخرها في النماذج الحيوانية) ، وقد تم تجاوز هذه المشكلة بإشراك الايميبينيم مع مثبط تنافسي عكوس نوعي للدي هدروبيتيداز هو السيلاستين (بنسبة 1 : 1) ودون تأثير على الفعالية المضادة للجراثيم للايمينيم . يتشابه الأيميبينيم بطيفه الواسع ضد إيجابيات الغرام من البنسلينات والسفالوسبورينات من الأجيال الحديثة ، ولكنه يتميز بفعالية أقوي ضد سلبيات الغرام بما فيها الزوائف الزنجارية بالإضافة للاهوائيات ، وهو مقاوم عادة للحلمهة بأنزيمات البيتا لاكتاماز الجرثومية ولذلك فهو فعال ضد العضويات المقاومة لصادات البيتا لاكتام الأخرى [14,15].

الاستطبابات العلاجية :

لمعالجة الانتانات بالجراثيم الحساسة للايمينيم :

- انتانات داخل البطن .
- انتانات الطريق التنفسي السفلي .
- انتان الدم و التهاب الشغاف .
- انتانات السبيل البولي التناسلي .
- انتانات العظم والمفاصل .
- انتانات الجلد والنسج الرخوة .
- ويمكن أن يستخدم أيضا لعلاج الإنتانات المختلطة المسببة بالذراري الهوائية واللاهوائية الحساسة له .

لا ينصح باستخدامه في معالجة التهاب السحايا .

طرق إعطائه : يتوفر بشكلين للاستخدام الخلالي : الحقن الوريدي و الحقن العضلي .

الحقن الوريدي :بالتسريب الوريدي البطيء مع تركيز محلول لا يتجاوز 5 مغ / مل وعند المرضى الموضوعين على تحديد سوائل 7 مغ/مل .

الجرع < 500 مغ تسرب خلال زمن (20 - 30 دقيقة ، أما الجرع >(500 مغ تسرب خلال 40 - 60) دقيقة وقد يزداد وقت التسريب بحال وجود غثيان مرافق لإعطاء الدواء .

الحقن العضلى : يحقن عميقا في عضلة كبيرة (كالإليوية أو الجزء الوحشي من الفخذ) مع مزجه بمحلول مخدر موضعي (كاللدوكائين 1 %).

لا يمكن استعمال الشكل المعد للحقن العضلي كحقن وريدي .

يفضل أن يستعمل الشكل الوريدي لمعالجة انتان الدم أو التهاب الشغاف أو الانتانات الأخرى الشديدة المهددة للحياة أو المسببة بعضيات غير حساسة نسبيا كالزوائف والمتقلبات .

الجرعة الدوائية الكلية وطريقة الإعطاء تبنى على شدة الانتان وتعطى بجرع مقسمة بناء على درجة حساسية العوامل الممرضة ووظيفة الكلية ووزن الجسم ..

عند البالغين : في الانتانات الشديدة 2 - 4غ / يوم تقسم على 4 جرع، أما في الإنتانات المتوسطة والخفيفة 1 - 2غ / يوم تقسم على 3 - 4 جرع.

التأثيرات الجانبية [14,15]: غالبة طفيفة و عابرة ..

•أكثر التأثيرات الجانبية شيوعا هي التأثيرات الموضعية (احمرار ، ألم وقساوة مكان الحقن ، التهاب وريد خثري).

•تأثيرات قلبية وعائية : هبوط ضغط ، تسرع نبض (2 %).

•CNS : اختلاجات (عند الأطفال 6% أما عند البالغين 1%)، هلوسات ، تخليط ، دوار ، رمع ، اضطرابات ذهانية ، نمل .

• جلدية : طفح بنسبة 2% ، حكة ، شري .

•هضمية : غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب كولون نخري ، التهاب فم بالمبيضات .

•بولية تتناسلية : تغير لون البول ، انقطاع أو شح بول ، بيلة دموية .

•دموية : زيادة حمضات الدم ، نقص عدلات الدم .

•كبدية : ارتفاع عابر في خمائر الترانس أميناز .

•أخرى : خطر تطور ذراري مقاومة من الزوائف الزنجارية وخاصة إذا استعمل لوحده في المعالجة .

مضادات الاستطباب :

الحساسية لأي من مكونات المستحضر أو للمخدر المستعمل في الحقن العضلي .

المرضى المتحسسين بشدة (كحصول تفاعلات التأق) بعد تطبيق سابق للبنسلين أوالسفالوسبورين .

تحذيرات الاستعمال : يستعمل بحذر عند المرضى مع قصة اختلاجات أو مؤهبين لها بسبب تأثيراته العصبية المركزية وخاصة عند وجود داء عصبي أو نقص وظيفة كلوية مع متابعة الأدوية المضادة للاختلاج بالتزامن مع إعطاءه .

إذا تطورت رجفانات موضعية أو رمع أو اختلاجات أثناء المعالجة يجب إجراء تقييم عصبي ووضع المريض على معالجة مضادة للاختلاج، إذا لم يكن مبتدأ بها وإذا استمرت الأعراض العصبية يجب تخفيض أو قطع الايميبينيم.

كما أن الإيميبينيم يستعمل بحذر عند وجود قصة حساسية سابقة للبنسلينات .

الاستعمال أثناء الحمل يصنف ضمن الفئة B.

يمر بالحليب الوالدي ولكن معظم البنسلينات ومنها الكاربابينيمات آمنة للاستعمال عند الرضع ..

التداخلات الدوائية :

- يزيد السكلوسبورين من السمية العصبية للايمينيم ، و هو بدوره يزيد من مستويات السكلوسبورين بالدم .

- يزيد Ganciclovir من خطر تطور الاختلاج وليس من المستطب التطبيق سويا

- لقاح التيفوئيد : يؤجل لأكثر من 24 ساعة بعد تطبيق الصاد لأنه ينقص فعالية اللقاح الحي المضعف Ty21a .

- ينقص الايميبنيم من تركيز الفالبروات في الدم لمستويات تحت علاجية ، حيث يجب مراقبة مستوياتها الدموية .

الحرائك الدوائية :

الامتصاص : للشكل العضلي 60-75 % للايمينيم و 95-100 % للسيلاستين خلال 4 ساعات من الحقن .

التوزع : سريع وكبير لمعظم الأنسجة و السوائل بما فيها القشع والصفراء والخلط الزجاجي والعظام ويبلغ أعلى التراكيز في سوائل الجنب والبريتوان والحيز الخلالي ، بينما أقل تركيز يكون في السائل الدماغي الشوكي CSF .

الارتباط بالبروتين : 20 % للايمينيم ، 10 % للسيلاستين .

- الاستقلاب : كلوي بواسطة الدي هدروببتيداز ا، يمنع السيلاستين الاستقلاب الكلوي للايمينيم ، ولذلك يطرح (70 % من الجرعة المطبقة سليمة في البول خلال 10 ساعات وتطرح البقية من الجرعة بالبول كمستقلبات غير فعالة ، و عمليا لا يوجد إطراح برازي له ..

- العمر النصفي : 60 دقيقة (يطول في حالة القصور الكلوي).

ملاحظات أخرى :

إجراء مراقبة دورية (دموية ، كبدية ، كلوية). و مراقبة تطور إسهال عند التطبيق (مما يدل على إمكانية تطور التهاب كولون غشائي كاذب). و الانتباه للمحتوى من الصوديوم (حيث أن التينام الوريدي بتركيز 250 مغ يحوي 18 . 8 مغ من الصوديوم أي ما يعادل 0.8 ميلي مول ، وبتركيز 500 مغ يحوي 37 . 5 مغ من الصوديوم أي ما يعادل 1. 8 ميلي مول).

الوزن الجزيئي37 . 317 ، ذواب في الماء ، وذواب بشكل طفيف في الكحول

يفضل الايميبنيم الارتباط مع البروتين الرابط PBP2 (مثل المتواجد في العنقودية المذهبة) ثم مع PBPla و PBP1b وهو الأقل ألفة لل PBP3 (النوعي للزوائف الزنجارية حيث تعمل السفالوسبورينات من الجيل الثالث).

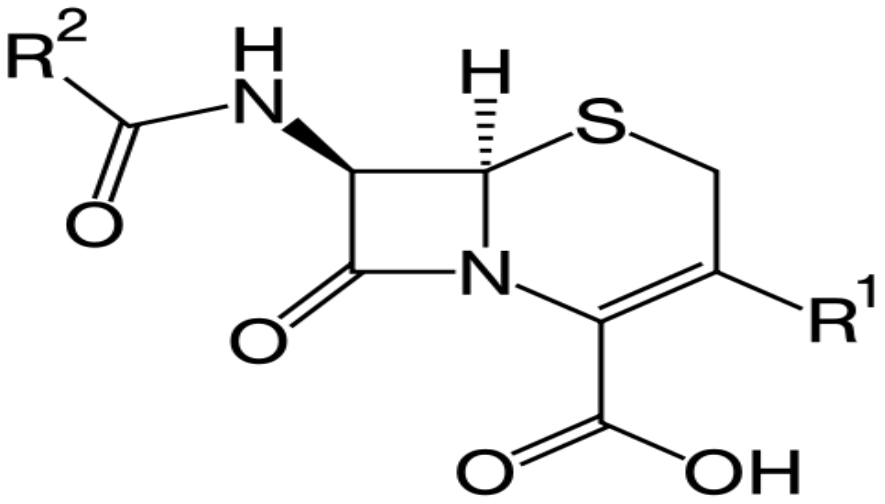
الميروبينيم meropenem :

هو أول كاربابينيم مع مجموعة 1-beta.methyl و thiopyrrolidinyl-2 moiety و التي جعلته ثابت تجاه الدي هدروببتيداز 1 - الكلوي . آلية العمل كما سبق شرحه مع تفضيل الارتباط لل PBP2، 4 - 3 بالنسبة للE . coli و الزوائف الزنجارية و PBPs(4 - 2 -1) للعنقوديات المذهبة [14,15].

الاستطبابات العلاجية : مثل استطبابات استعمال الايميبينيم ، يضاف إليها التهاب السحايا عند الأطفال >3 أشهر والمسببة بالعقدية الرئوية أو السحائية أو بالمستدمية النزلية . طريق الإعطاء : وريدي دفش خلال 3-5 دقيقة ، أو تسريب متقطع خلال 15-30 دقيقة بتركيز نهائي لا يتجاوز 50 مغ/مل [14,15].

السيفالوسبورينات :

هي مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتمي إلى مجموعة البيتا لاكتام و تصنف إلى اربعة أجيال وأساس بنائها الكيميائي هو نواة سيفيم cephem nucleus .



الشكل (3) : بنية نواة سيفيم

لمحة تاريخية:

تم عزل أول مركب سيفالوسبوريني في عام 1948 من قبل العالم بروتزو Brotzu وذلك من أحد الفطور البحرية من سواحل جزيرة سردينيا واسمه فطر cephalosprum acremonium .

أمكن تمييزثلاثة أنواع من مركبات السيفالوسبورينات: C-P-N وأكثرها فعالية هوالسيفالوسبورين C.

تمكن الباحثان ابراهام ونيوتن في عام 1962 من عزل الجزء الحيوي الفعال من السيفالوسبورينات حيث تمكنو من التعرف على النواة الأساسية في البناء الكيميائي لها وتدعى نواة سيفيم Cephem.

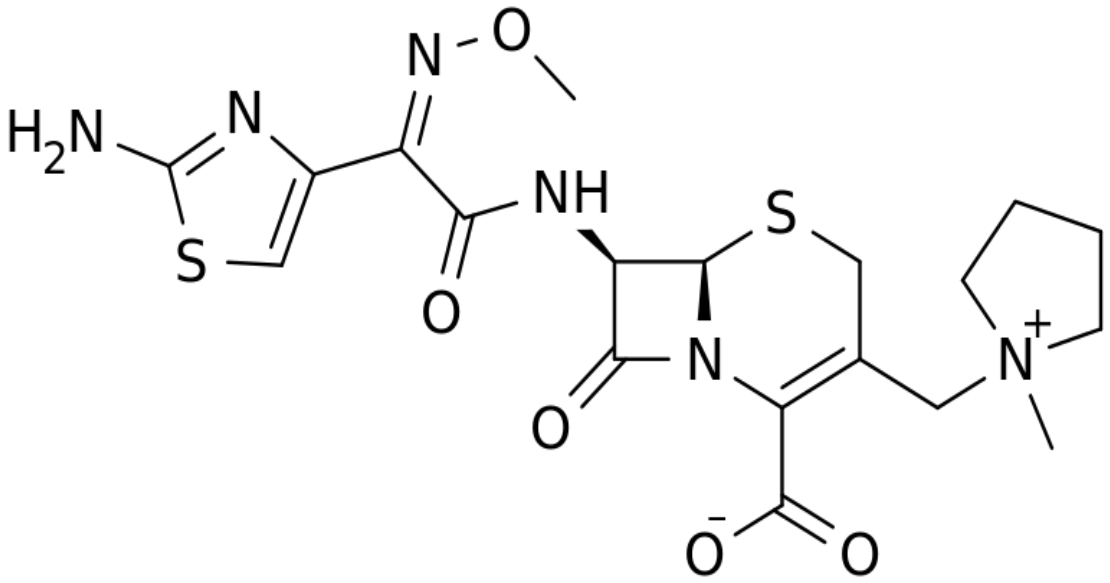
والبناء الكيميائي لهذه النواة هو 7 أمينو سيفالوسبورانيك أسيد 7-Amino Cephalosporanic Acid .

تتألف هذه النواة من حلقة سداسية تتصل بالجذور التالية :

- جذر كربوكسيل في الموقع 4 .
- ذرة كبريت في الموقع 1 .
- ذرة نيتروجين في الموقع 5 .

تدعي هذه الحلقة بحلقة داي هيدرو ثيازيد السداسية ، وهي المكون الأول لنواة السيفيم . تتصل هذه الحلقة بحلقة بتالاكتام الرباعية المغلقة . ويتم اشتقاق العديد من مركبات السيفالوسبورينات بإضافة الجذور المختلفة R2 في الموقع رقم 3 وهذه الجذور هي المسؤولة عن الحرائك الدوائية والخصائص الفيزياكيميائية لهذه المركبات . أما الجذور المتوضعة في الموقع R1 عي المسؤولة عن الفعالية المبيدة للجراثيم .

ولن نفصل في الأجيال الأربعة للسيفالوسبورينات إنما ننتقل للحديث عن ممثلها في دراستنا وهو السيفيبيم Cephepime وهو أحد مركبات الجيل الرابع منها .



الشكل (4) : بنية السيفيبيم

حيث هو أحدث مركبات هذه المجموعة ومقاوم للعديد من مركبات البيتا لاكتاماز .

معروف بفعاليته المبيدة للعديد من الجراثيم سلبية الغرام المعندة على غيره .

يجتاز هذا المركب الحاجز الوعائي الدماغي ويصل بالتركيز الفعال إلى السائل الدماغي الشوكي ويبدي فعالية كبيرة في معالجة الانتان بالمكورات السحائية[14,15,16] .

الجرعة : 1-2 غ حقنا وريديا كل 12 ساعة في الانتانات الرئوية الشديدة و انتان الدم والانتان البولي بالايشريشيات الكولونية .

التركيز المبيد للجراثيم يتراوح ما بين 0.03 – 0.06 مكغ/مل ، وهذا ما يميز المركب بالفاعلية المبيدة للجراثيم العقدية والعنقودية المذهبة حيث يبلغ التركيز الفعال في البلازما 2 مكغ/ مل من البلازما .

التأثيرات الجانبية والسمية للسيفالوسبورينات:

*التأثيراته الجانبية:

•تأثيرات تحسسية أرجية: تعلل هذه التأثيرات بتفاعل فرط التحسس وتشمل الصدمة. التأقية.

وعلى الرغم من اختلاف بناء نواة السيفالوسبورينات عن بناء نواة البنسلين ، ومع أن معظم الأشخاص الذين يتحسسون للبنسلين يتحملون بشكل جيد السيفالوسبورينات ، ولكن تبقى إمكانية حدوث التصالب المولد للتحسس ما بين السيفالوسبورينات والبنسلينات أمرا وارد ا .

•تأثيرات تحسيسية أخرى: اندفاعات جلدية ، التهاب جلدي توسفي (تقشري) تحسيسي Exollvio ..و ترفع حروري وخاصة عند استعمال السيفوكسيتين. . .

*التأثيراته السمية:

• إمكانية حدوث التهاب وريد خثري لدى الحقن الوريدي المتكرر .

•حدوث ألم موضعي مكان الحقن العضلي . و قد تظهر الحمى الدوائية . و زيادة عدد الحمضات (يزداد في حالة حدوث التفاعلات التحسسية). .

• نقص عدد الكريات البيض والمحببة.

• إمكانية حدوث فقر دم انحلالي..

•تأثيرات هضمية (غثيان ، إقياء ، إسهال). .

•تأثيرات سمية كلوية خاصة عند تناول السيفالوسبورينات بجرعات عالية (وخاصة مركب سيفوكسيتين) •تسبب تنخرة في الأنابيب الكلوية، وارتفاع مستويات البولة والكرياتينين لذلك يجب الحذر عند وصف السيفالوسبورينات لمرضى القصور الكلوي أو المصابين بآفات كلوية.

•اضطراب وظائف الكبد حيث يرتفع نشاط الإنزيماتSGOT,SGPT,LDH، الفوسفاتاز القلوية.

الأمينوغليكوزيدات Aminogliycosides

تعرف الأمينوغليكوزيدات باسم آخر هو صادات أمينو سيكليتول Aminocyclitole antibiotic . وتشمل مجموعة كبيرة من الصادات الحيوية التي تتميز بخواص متشابهة ومشتركة من حيث البناء الكيميائي والفعالية المبيدة للجراثيم والسمية الكلوية العصبية المركزية السمعية والتأثيرات العضلية المحيطية (ارتخاء عضلي) ، كما تشترك بآلية التأثير وحدوث المقاومة الجرثومية اتجاهها و يعد الحمل مضاد استطباب لها[14,17,18] .

آلية التأثير : تعلل آلية التأثير المبيدة للجرايم بسبب قدرتها على تثبيط اصطناع البروتينات وإحداث قراءة خاطئة أو ترجمة خاطئة للرنا الرسول mRNA في مستوى الريبوزومات . كما تتميز هذه المركبات بأنها تعبر بسهولة وتنتشر عبر الجدار الخلوي وتصل إلى المسافة المحيطة بالهيولى ثم تعبر إلى داخل الهيولى باجتياز الغلاف الهيولي بآلية النقل بالتبادل بالالكترونات Electron transport .

وبعد وصلوها إلى الهيولى ترتبط مع الريبوزومات وتتدخل في عملية اصطناع البروتين عن طريق إحداث قراءة خاطئة و إنهاء مبكر لترجمة المرسال mRNA مما يؤدي إلى اصطناع بروتينات غير وظيفية تدخل وتنفذ إلى داخل الجدار الخلوي مما يؤدي إلى تبدل غير طبيعي في نفوذية الجدار الخلوي، كما يؤدي ذلك

إلى خلل في بناء الغلاف الهيولي بسبب تشكل واصطناع هذه البروتينات غير الوظيفية وتسرب بعض مكونات الهيولى الصغيرة أو دقيقة الحجم ثم المكونات الكبيرة الحجم ، ثم تسرب البروتينات وبالتالي موت الخلية الجرثومية [14,15,16].

إن الموقع الرئيسي والأول لارتباط الأمينوغليكوزيدات مع الريبوزومات هو الوحدة 30 S والتي تتألف من 21 حمضا أمينيا ثم ترتبط مع الوحدة 50 S ثانيا بشكل أقل .

ترتبط الأمينوغليوزيدات أيضا مه جزيء واحد من الحمض الريبي RNA وهو الجزيء S16 وتتداخل في بداية الانطلاق لتشكيل البروتين في هذا الجزيء (S16) .

والآلية الأخرى التي تعلل فعالية الأمينوغليكوزيدات بأنها تقترن مع بروتين ريبي نوعي موجود في الغلاف الخلوي للجراثيم ويدعى بروتين رقم 10 (P10) مما يؤدي لقراءة خاطئة للحمض الريبي rRNA والحمض الريبي الناقل tRNA [14,15,16].

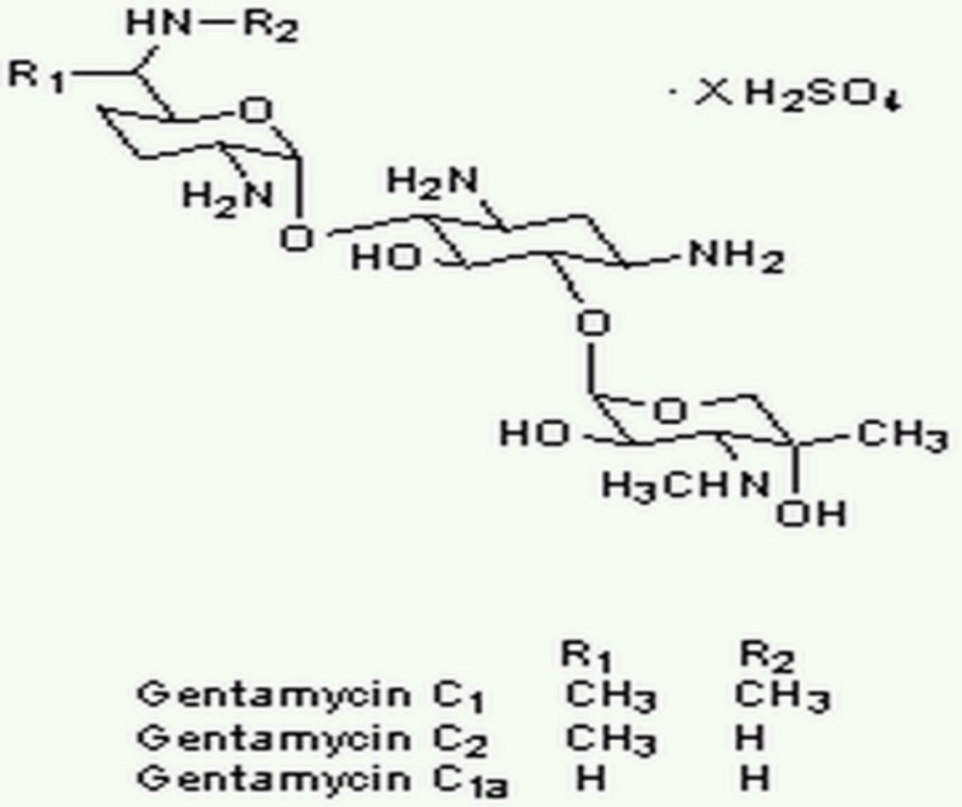
المقاومة الجرثومية على الأمينوغليكوزيدات :

تظهر المقاومة المكتسبة في أوساط الزرع وأنابيب الزجاج In vitro عند بعض أنواع الجراثيم بسرعة وتتصف بأنها متصالبة فيما بين أفراد ومركبات الأمينوغليكوزيدات ، وذات طبيعة كروموزومية .

أمكن عزل العديد من السلالات الجرثومية المقاومة لصاد حيوي واحد أو أكثر من هذه مركبات ، وتكون المقاومة بآلية انزيمية (لأنها ناتجة عن احتوء هذه الجراثيم على مجموعة من الانزيمات التي تستطيع ابطال عمل الصاد الحيوي) وتنتقل هذه المقاومة عن طريق البلازميدات التي تلعب دورا ناقلا للمقاومة من جراثيم تحوي هذه الإنزيمات إلى جراثيم تفتقر لها (متحسسة) وذلك بنقل الجين المسؤول عن تصنيع هذه الإنزيمات . و هذه الإنزيمات هي :

- إنزيم النيوكليوتيدل ترانسفيراز Nocleotidil Transferase .
- إنزيم فوسفوترانسفيراز Phospho transferase .
- إنزيم N-أسيتيل ترانسفيراز N-Acetyle Transferase [18].

الجنتامايسين Gentamycin :



الشكل (5) : بنية الجنتامايسين

تم عزله من فطر Micromonospra purpurica من قبل العالم شتاين وزملائه . ويتألف الجنتامايسين من مزيج مم 3 مركبات هي : جنتامايسين C1 + جنتامايسين C2 + جنتامايسين C1a . ويحضر بشكل ملح سلفات الجنامايسين وهو قابل للانحلال بالماء وثابت في درجة حرارة 2-25 م وذو فعالية أكبر بالاوساط القلوية .

يبدي فعالية مبيدة للجراثيم ايجابية وسلبية الغرام بآلية تثبيط الاصطناع الحيوي للبروتينات من خلال الارتباط مع ريبوزومات تحت الوحدة S30 .

تبدي بعض سلالات المكورات المعوية والكليبسيلا والزوائف والسيراتيا مقاومة تجاه الجنتامايسين وخاصة في انتانات المشافي وذلك للاسباب التالية :

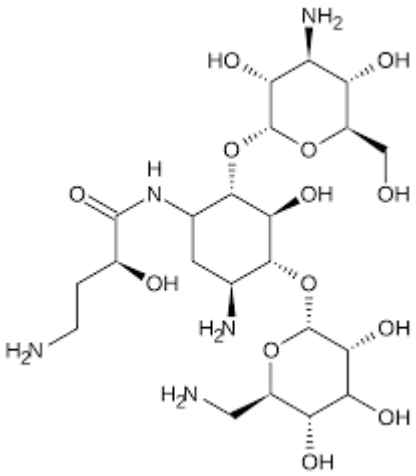
- طفرات مقاومة مكتسبة ناجمة عن تغير أو تبدل في موضع أحد الحموض الأمينية في الريبوزومات .
- يمكن لبعض الجراثيم أن تلغي فعالية الجنتامايسين بعملية الفسفرة وهذه الخاصة تنتقل بواسطة البلاسميد الجرثومي عبر العامل الناقل للمقاومة الجرثومية RTF .
- يقوم البلاسميد بنقل الجين المسؤول عن تصنيع إنزيم فوسفوترانسفيراز من جراثيم مقاومة إلى جراثيم أخرى كانت تتحسس للجنتامايسين فتصبح مقاومة له .
- تقوم بعض سلالات الجراثيم بإفراز إنزيم أستيل ترانسفييراز الذي يقوم بدوره بنقل زمرة الأستيل إلى البناء الكيميائي لمركب الجنتامايسين فيبطل فعاليته .

أما عن حرائكه الدوائية : فهو لا يمتص بشكل جيد من الأمعاء لذلك يعطى حقنا وريديا أو عضليا . ويمتص بشكل جيد وسريع عند الحقن العضلي ويتوزع وينتشر في أنسجة وأخلاط الجسم كافة . يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة 25 % . وتؤمن جرعة 3-5 مكغ /كغ تركيزا فعالا في البلاسما يقدر ب 3-4 مكغ/مل من البلاسما عند المرضى طبيعيي التصفية الكلوية . يبلغ نصف العمر البيولوجي 2-3 ساعات ويميل للتراكم عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي وباحتباس النتروجين .

ينطرح عن طريق الكلية وبشكل سريع ، وعند اعطائه بالجرعة العلاجية فإن تركيزه في البول يصل إلى 10-100 ضعف تركيزه في البلاسما لذلك يعيد مفيدا في علاج الانتانات البولية .

لا يعبر الحاجز الوعائي الدماغي BBB وبالتالي لا يعطى في انتانات الجهاز العصبي المركزي أو السائل الدماغي الشوكي . ولا يصل بالتراكيز الفعالة إلى السوائل المصلية في المفاصل والجنب لذلك يحقن موضعيا في المفاصل أو الجنب لعلاج الانتانات الموضعة فيها [14,15,16].

الأميكاسين Amikacin :



الشكل (6) : بنية الأميكاسين

ويعتبر من الصادات حديثة الانتماء إلى فئة الأمينوغليكوزيدات وهو مشتق نصف صنعي من الكانامايسين وله تأثيرات جيدة واسعة الطيف تجاه الجراثيم السلبية والإيجابية الغرام ويستعمل في علاج الانتانات الشديدة والمعندة على بقية الصادات وخصوصا الانتانات الناجمة عن الزوائف والكليبسيلا والاشيرشية الكولونية والمتقلبات .

له نفس التأثيرات الجانبية والسمية لبقية الأمينوغليكوزيدات (كلوية ، عصبية ، سمعية ومحيطية ، تحسسية) لذلك يجب مراقبة وظائف الكلية عند استعماله.

يحضر بشكل ملح سلفات أميكاسين وهو قابل للانحلال بالماء ويتوفر بشكل حبابات معدة للحقن العضلي او الوريدي .

تبلغ الجرعة للبالغين 15 ملغ / كغ حقنا وريديا أو عضليا ويحدد الفاصل الزمني بين الجرعات اعتمادا على معدل تصفية الكرياتنين .

أما عند الأطفال فيعطى بجرعة 10 ملغ / كغ ويحدد الفاصل الزمني اعتمادا على معدل تصفية الكرياتنين.

وتستمر المعالجة بالأميكاسين من 7 إلى 10 أيام [14,15,16].

آليات وأسباب المقاومة الجرثومية:

تتلخص آليات و أسباب المقاومة الجرثومية على الصادات عموما في النقاط التالية[14,15,16] :

- حدوث الطفرات Mutations في الكروموسومات الجرثومية .
- إفراز إنزيمات ذات قدرة على تحطيم فعل الصادات والمركبات الكيميائية المضادة للجراثيم كإنزيمات الأستلة والفسفرة . مثل المقاومة على البنسيلينات عبر افراز البيتالكتاماز وعلى الأمينوغليكوزيدات بأنزيمات الفسفرة والأستلة .
- فقدان أو تغير موضع أحد الحموض الأمينية في الريبوزم أو تبديل طبيعة البناء الخلوي اتجاه أحد الصادات . ومن الأمثلة المقاومة لدى بعض الجراثيم على الأمينوغليكوزيدات حيث يتم فقدان أو تغيير موقع أحد الحموض الأمينية في الريبوزوم المسؤول عن تصنيع البروتين في تحت الوحدة 30 S .
- تبديل وتغيير طرق استقلاب بعض الصادات .
- تشكيل الأبواغ والبذيرات .
- التمحفظ .
- المقاومة المتصالبة .بحيث تقاوم الجراثيم صادين من نفس الفئة ومتشابهين بالتركيب (كولستين –بولي ميكسين E - والبولي ميكسين B) . أو من فئتين مختلفين كالمقاومة التي نظهر للكلورامفينيكول (نتروببتيل) و التتراسيكلين (نافثاسين) [14,15,16] .

مراجعة بعض الدراسات العالمية

أظهرت دراسة مجراه في إيران عام 2008 مقاومة تامة للسيفيبيم والأمينوغليكوزيدات والكاربابينيمات لدى العنقوديات المذهبة ومقاومة لدى العصيات سلبية الغرام للصادات باستثناء الأميكاسين والميروبينيم ونسبة المقاومة الأقل عامة كانت على الأميكاسين [20].

أظهرت دراسة مجراه في جامعة أكسفورد عام 2014 مقاومة بمقدار 38% على الكاربابينيمات والكولستين لمرضى انتان الدم المسبب بالكليبسلة الرئوية ونسبة وفيات مماثلة في حال اقتصار المعالجة على الصادات السابقة فقط، في حين انخفضت نسبة الوفيات إلى أقل من 20% عند مشاركة الجنتامايسين في العلاج [21].

كما أظهرت دراسة أخرى أجريت في نيودلهي بين عامي 2007 – 2011 ارتفاع نسبة المقاومة على الكاربابينيمات من 22 % في عام 2008 إلى 37.5 % في عام 2011. [22]

أظهرت دراسة أخرى أن مشاركة الأمينوغليكوزيدات مع مركبات البيتالاكتام زادت فعالية العلاج بنسبة 20 % تقريبا. [23]

أضهرت دراسة مجراه في مشفى الأطفال عام 2005 مقاومة تامة للكليبسيلا على الجنتاميسين والسيفيبيم وبنسبة 71% على الأميكاسين وحساسية كاملة على الميروبينيم والايميبينيم [24]

القسم العملي

مخطط الدراسة العملية :

- **هدف الدراسة .**
- **الطرائق والمواد .**
- **دراسة حالات انتان الدم خلال فترة الدراسة وتحديد العضيات المسببة وتوزعها وفق اقسام المشفى.**
- **دراسة مقاومة العضيات المسببة على الصادات موضوع الدراسة (الكاربابينمات : الايميبينم والميروبينيم - الأمينوغليكوزيدات : الأميكاسين و الجنتامايسين – السيفيبيم) .**
- **مناقشة النتائج والتوصيات .**

هدف الدراسة :

دراسة إحصائية استباقية لعينات زرع الدم لمرضى مشفى المواساة الجامعي بقصد :

- تحديد الجراثيم الأكثر شيوعا المسببة لإنتان الدم و نسبة الإصابة بها.
- تحديد نسبة مقاومة هذه الجراثيم على الكاربابينيمات والأمينوغليكوزيدات و السيفيبيم .

الطرائق والمواد:

مكان وزمان الدراسة:أجريت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق على عينات زرع الدم لمرضى المقبولين بأقسام المشفى المختلفة. حيث تمت دراسة كل العينات الايجابية المأخوذة خلال الفترة ما بين 2016/9/1 و حتى 2018/4/30 في مخبر الزرع الجرثومي في مشفى المواساة.

تمت دراسة الجراثيم المعزولة من هذه العينات وتصنيفها وفق الصفات المزرعية الشكلية والاختبارات الروتينية الأخرى ثم دراسة حساسية هذه العزلات الجرثومية على الصادات موضوع الدراسة بطريقة الانتشار القرصي على وسط مولر هنتون (كيربي باور) .

استمارة الدراسة :

اسم المريض	
العمر	
الجنس	
مكان الإقامة	
السوابق المرضية	
قصة تناول صادات	
التشخيص البدئي للإصابة	
الشعبة المقبول بها	

المواد والأجهزة المستخدمة:

1- الأوساط المغذية السائلة (زجاجات زع الدم) من شركة Becton Dickinson
2- جهاز حضن أوساط زرع الدم BACTEC 9050
3- حجرة السلامة Safety cabinet
4- حاضنة أطباق بتري الخاصة بالزرع (حرارة 37°)
5- الأوساط المغذية : تم استخدام blood base Agar شركة Hi media الهندية و Eosin Methylene Blue Agar الأيوزين أزرق المتلين آغار شركة Criterion انكلترا، حيث تم التحضير والتصليب وفق تعليمات الشركة المصنعة .
6- الآغار الشوكولاتي عند اللزوم.
7- آغار مولر هنتون من شركة Hi media
8- أقراص الحساسية من شركة Hi media
10- غانة الزرع و مصباح اللهب الغازي .
11- طقم تلوين غرام .
12- علب بتري قطر 10 سم .

خطوات العمل:

عند استلام زجاجة زرع الدم يتم وضعها في جهاز حضن زجاجات الدم **BACTEC 9050** وانتظار حصول العكارة والايجابية .

الشكل (7) : جهاز حضن زجاجات زرع الدم BACTEC 9050



الشكل (8) : جهاز حضن زجاجات زرع الدم BACTEC 9050



الشكل (9) : زجاجات زرع الدم

بعد ظهور الايجابية :

1. إجراء فحص مجهري عبيط للعينة.
2. تلوين غرام للعينة.
3. زرع على الأوساط (أغار مدمى و EMB و آغار شوكولاتي عند اللزوم).

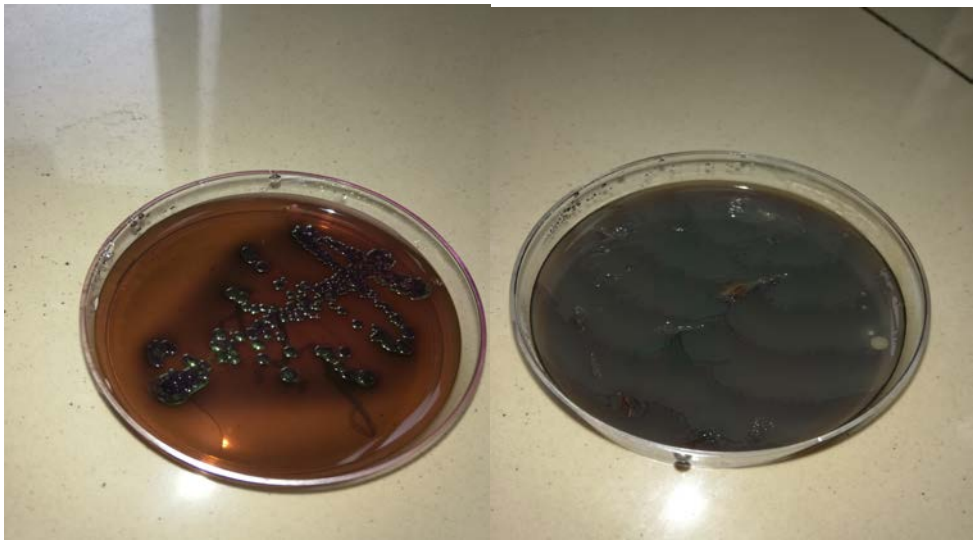


الشكل (10) : خيمة السلامة Safety cabinet

4. حضن بالحاضنة لمدة 18ساعة.
5. تحديد هوية الجرثوم من خلال الصفات الشكلية للمستعمرات والاختبارات الروتينية الأخرى .



الشكل (11) : كليبسيلا



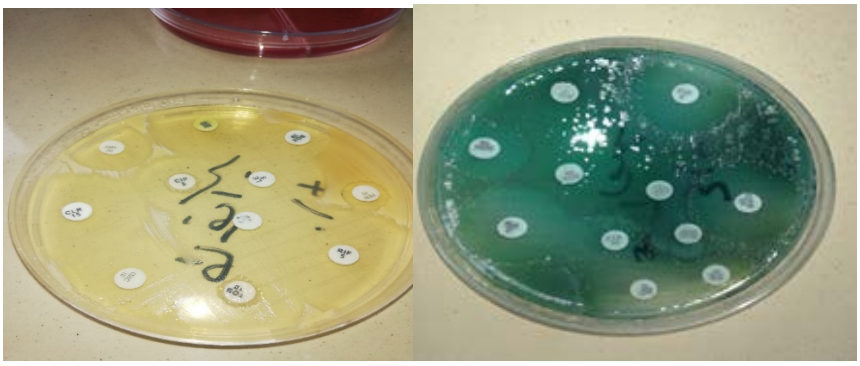
الشكل (12) : متقلبات

الشكل (13) : اشريشية كولونية

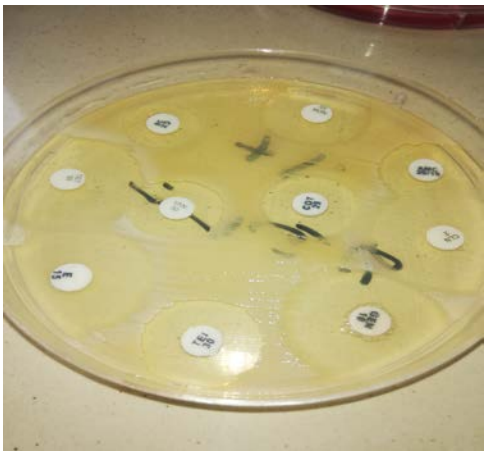


الشكل (14) : عنقوديات مذهبة

6. إجراء إختبار التحسس على الصادات بالإنتشار القرصي على وسط موللرهينتون(كيربي باور)



الشكل (15) : اختبار التحسس



الشكل (16) : اختبار التحسس

وتهدف طريقة كيربي باور إلى معرفة قطر منطقة تثبيط النمو الجرثومي حول قرص دائري من الورق النشاف بقطر 6 ملم مشبع بكمية معينة من صاد حيوي بعد تثبيته على سطح آغار مفروش بالجرثوم المدروس. ولهذه الغاية استخدمنا آغار موللر هنتون مصبوب بثخانة 4 ملم في أطباق بتري بقطر 10 سم.

أخذنا جزء من مستعمرات العينات إيجابية الزرع الجرثومي ، وحضّرنا معلق جرثومي (بالمصل الفيزيولوجي)، بحيث كانت شدة العكر أو الكثافة الضوئية للمعلق تساوي McFerland 0.5

فرشنا المعلق بواسطة ماسحة قطنية معقمة (غُمست في المعلق وعُصرت على جدار الأنبوب) على طبق آغار موللر هنتون، وتم الفرش على ثلاثة مستويات (أفقي وعمودي وقطري) مع تدويرالماسحة على سطح الآغار (هدف هذه العملية هو تجانس توزع الجرثوم على سطح الآغار).

وبعد انتظار 3-5 دقائق تم تطبيق أقراص التحسس الملائمة.

قمنا بتوزيع الأقراص على طبق موللرهنتون بعد فرش المستحلب عليه. وتمت مراعاة أن تكون المسافة بين القرص والآخر والقرص وحافة الطبق 2سم.

ثم حضنا الأطباق 18- 24 ساعة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية.

وبعدها تم قياس أقطار هالات تثبيط النمو حول كل قرص بواسطة مسطرة مدرجة مناسبة وذلك من ظهر الطبق، وتمت مقارنة أقطار مناطق تثبيط النمو الجرثومي مع الجداول المعيارية المرفقة من الشركة الصانعة للأقراص لتحديد حساسية العزلة الجرثومية بالنسبة لكل صاد.

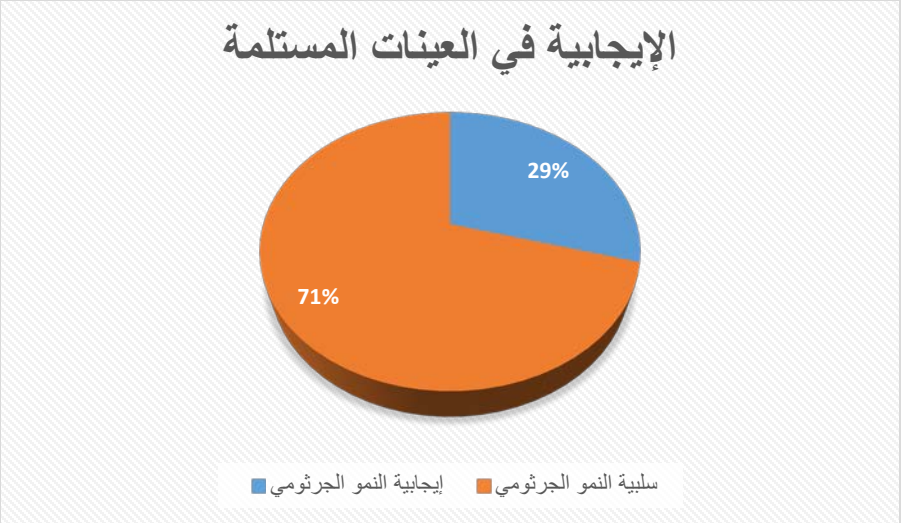
النتائج:

من أصل 886 عينة كان عدد العينات الإيجابية الحقيقية للنموالجرثومي 260 عينة بنسبة 29.3 %

وفق التالي :

العدد الإجمالي لعينات زرع الدم	عدد الزروع الإيجابية	النسبة المئوية	عدد الزروع السلبية	النسبة المئوية
886	260	%29.34	626	%70.66

الجدول(1) : نسبة الزروع الإيجابية



الشكل (17) : نسبة الزروع الإيجابية

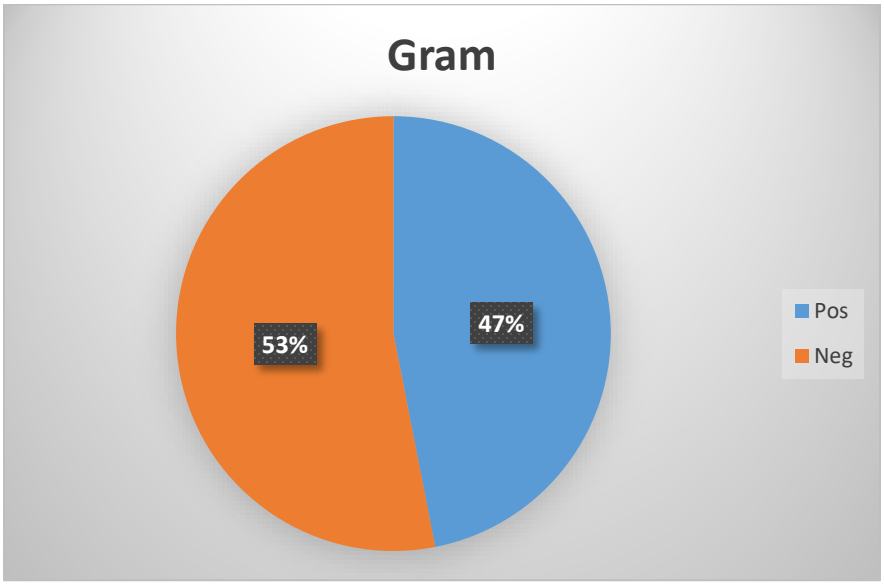
تم استبعاد 68 عينة من بين العينات التي أبدت نموا للعنقوديات سلبية المخثراز حيث اعتبرت إيجابية كاذبة (تلوثاً) وذلك باعتماد توافر أحد المعايير التالية لعد العينات ذات النمو الجرثومي بالعنقوديات سلبية المخثرازتعبر عن خمج حقيقي وليس تلوث:

- الإيجابية بأكثر من عينة للمريض
- ظهور الايجابية خلال 24 ساعة من أخذ العينة.
- وجود قثاطر وريدية أو تداخل جراحي ومفجر لفترة طويلة .
- وجود حالات قلبية مؤهبة (شبكات أو صمامات صنعية) .

في هذه العينات الايجابية النمو الجرثومي توزعت البكتريا بين سلبية وايجابية الغرام وفق الترسيم البياني التالي حيث كانت 47 % (122 عينة) ايجابية الغرام مقابل 53% (138 عينة) سلبية الغرام:

العدد الكلي للعينات إيجابية الزرع	سلبيات الغرام	النسبة المئوية	إيجابيات الغرام	النسبة المئوية
260	138	%53	122	%47

الجدول(2) : توزع الزروع بين إيجابيات وسلبيات الغرام



الشكل (18) : توزع الزروع بين إيجابيات وسلبيات الغرام

وبالنظر لتوزع الجراثيم حسب مصدر العينة لاحظنا أن مرضى العناية غالبا أبدو إصابة بسلبيات الغرام 54% أما مرضى الشعبة كانت النسبة 51% لسلبيات الغرام كما هو مبين في الجدول التالي ولكن هذه العلاقة ليست ذات دلالة هامة إحصائيا حيث انه بتطبيق اختبار كاي مربع كانت قيمة p value =.357> .05

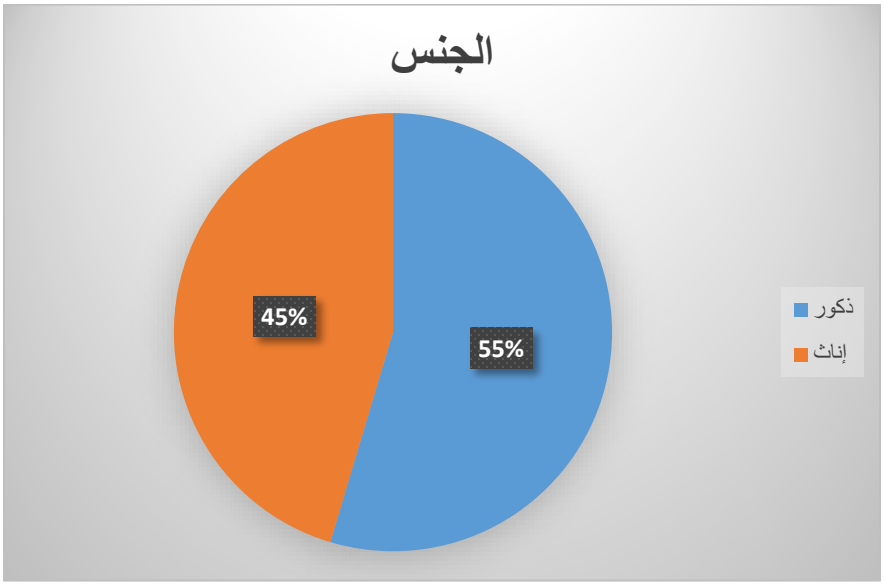
التوزع بين ايجابي وسلبي الغرام حسب مصدر العينة								
		المصدر						العدد الكلي
		خارجي		الشعب (داخلية-جراحة-حروق)		عناية مركزة		
Gram الغرام	neg	2	100%	58	51%	78	54.1%	138
	pos	0	0%	56	49%	66	45.9%	122
العدد الكلي		2		114		144	144	260

الجدول(3) : توزع الزروع بين إيجابيات وسلبيات الغرام حسب مصدر العينة

وبالنظر لتوزع المرضى بين الذكور و الإناث وجدنا النسبة متقاربة 45.4% إناث مقابل 54.6% ذكور .

العدد الكلي للعينات إيجابية الزرع	ذكور	النسبة المئوية	إناث	النسبة المئوية
260	142	%54.6	118	%45.4

الجدول (4) : توزع الزروع الإيجابية بين الذكور والإناث

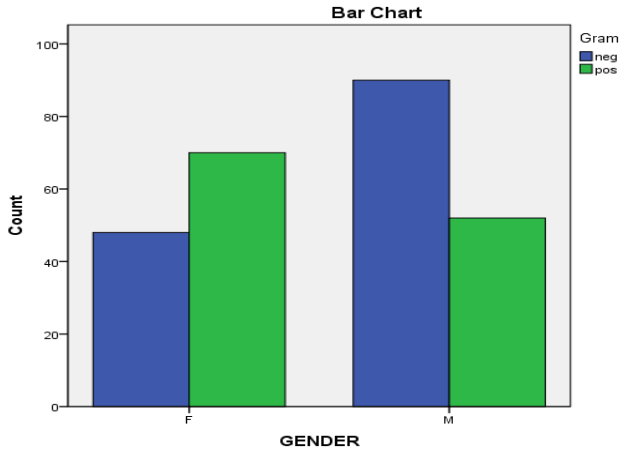


الشكل (19) : توزع الزروع الإيجابية بين الذكور والإناث

وبالنظر لتوزع الجراثيم حسب الجنس لاحظنا أن المرضى الذكور غالبا أبدو إصابة بسلبيات الغرام 63.3% أما المرضى الإناث كان الرجحان لإيجابيات الغرام بنسبة 59.3% كما هو مبين في الجدول التالي وهذه العلاقة تم تأكيد أهميتها إحصائيا بإجراء اختبار كاي مربع وكانت قيمة p value =.00 < .05 :

التوزع بين ايجابي وسلبي الغرام حسب الجنس						
		Gram				العدد الكلي
		neg		pos		
الجنس	إناث	48	%40.7	70	%59.3	118
	ذكور	90	%63.3	52	%36.7	142
العدد الكلي		138		84		260

الجدول(5) : توزع الزروع بين إيجابيات وسلبيات الغرام حسب الجنس

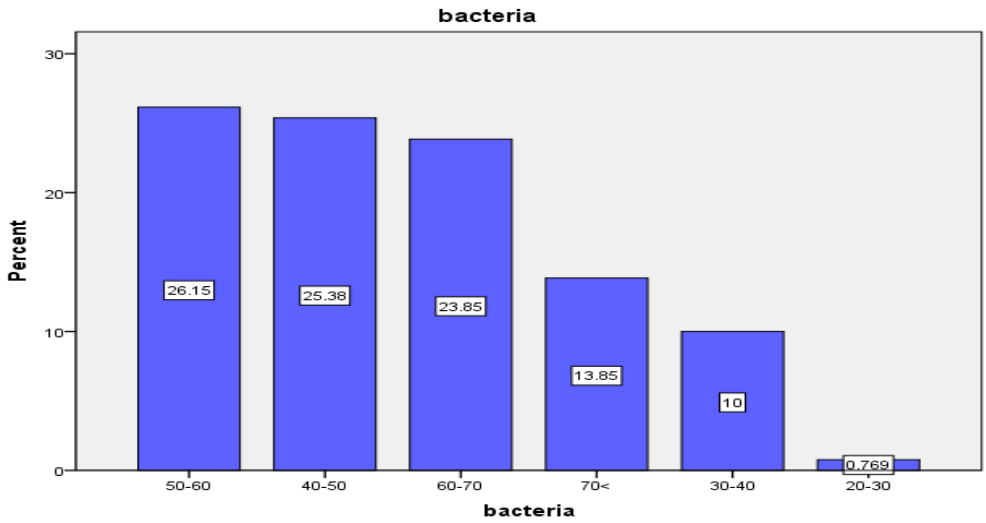


الشكل (20) : توزع الزروع بين إيجابيات وسلبيات الغرام حسب الجنس

وبالنظر لمتوسط أعمار المرضى في الدراسة كان متوسط الأعمار 54.38 سنة (± 12.57) و توزعو على المجموعات العمرية كما في الجدول التالي :

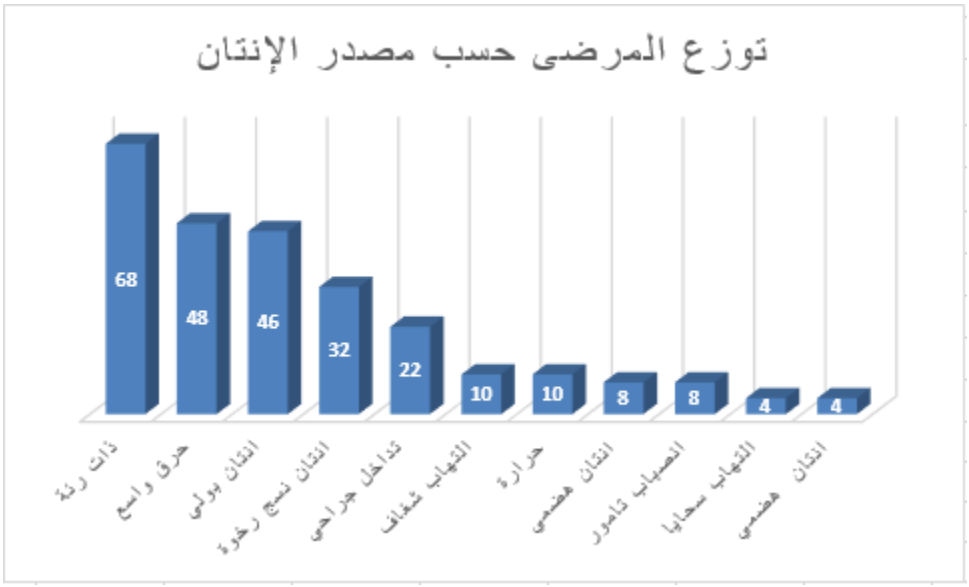
المجموعة العمرية	العدد	النسبة المئوية
20-30	2	.8%
30-40	26	10.0%
40-50	66	25.4%
50-60	68	26.2%
60-70	62	23.8%
70<	36	13.8%
المجموع الكلي	260	100.0%
متوسط العمر لكل المرضى		54.8 سنة

الجدول(6) : توزع المرضى حسب المجموعات العمرية



الشكل (21) : توزع المرضى حسب المجموعات العمرية

و بالنظر لمصدر الإنتان والتشخيص المبدئي للمرضى كان بالصدارة المصدر من الجهاز التنفسي بنسبة 26.15 % من الحروق بنسبة 18.46% ثم الجهاز البولي 17.69 % و انتانات النسج الرخوة 12.31% والتداخلات الجراحية 8.46 % ومجهولا في حوالي 4%

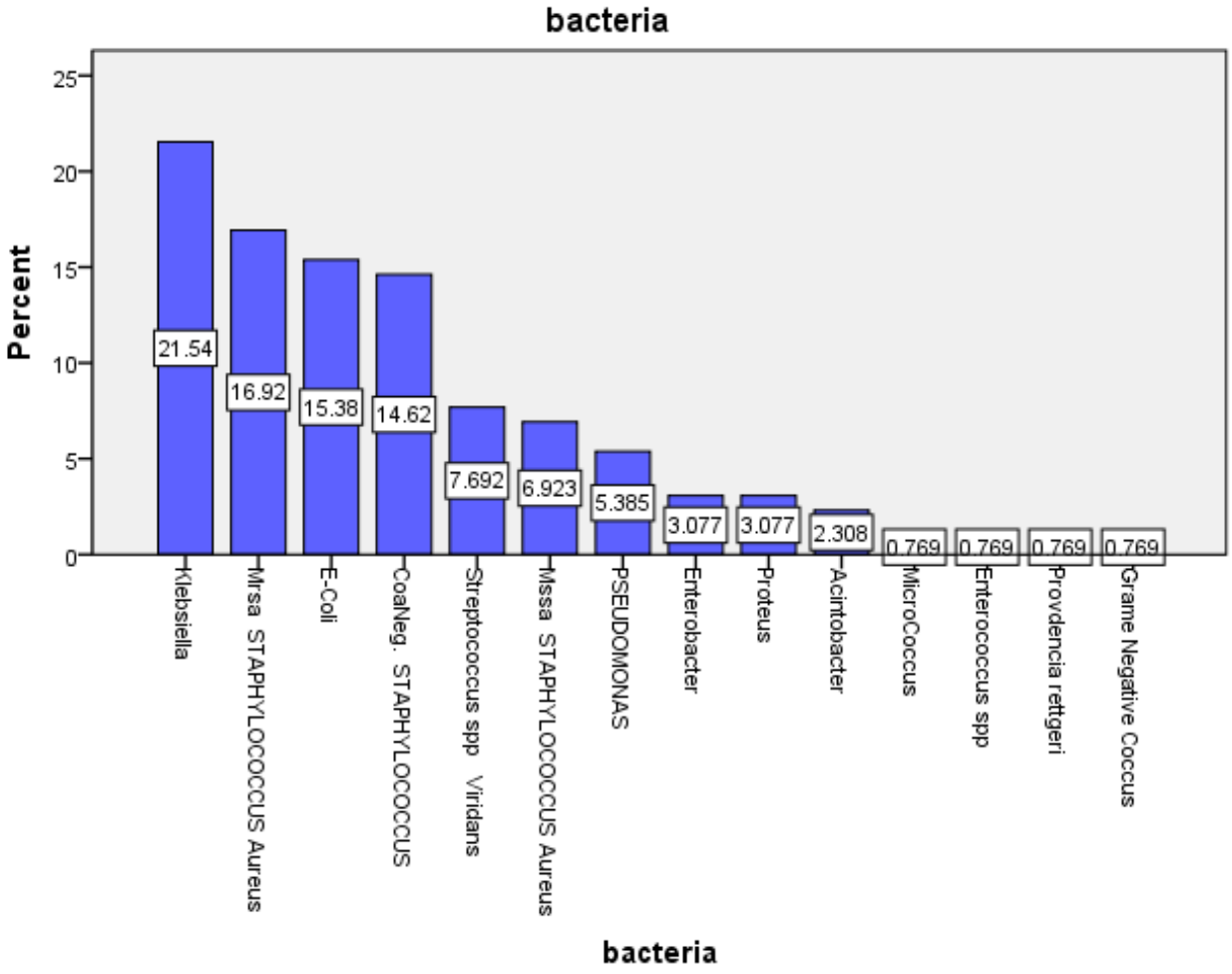


الشكل (22) : توزع المرضى حسب مصدر الإنتان

توزع المرضى حسب مصدر الإنتان		
	العدد	النسبة المئوية
التهاب سحايا	4	1.5%
التهاب شغاف	10	3.8%
انتان هضمي	4	1.5%
انتان بولي	46	17.7%
انتان نسج رخوة	32	12.3%
انتان هضمي	8	3.1%
انصباب تامور	8	3.1%
تداخل جراحي	22	8.5%
حرارة	10	3.8%
حرق واسع	48	18.5%
ذات رئة	68	26.2%
العدد الكلي	260	100.0%

الجدول(7) : توزع المرضى حسب مصدر الإنتان

وبالتعمق بنوع هذه الجراثيم كان التوزيع الكلي للأنواع وفق المخطط البياني التالي :



الشكل (23) : توزع الجراثيم المسببة

الجراثيم المسببة		
	العدد	النسبة المئوية
Grame Negative Coccus	2	.8%
Acintobacter	6	2.3%
CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	38	14.6%
E-Coli	40	15.4%
Enterobacter	8	3.1%
Enterococcus spp	2	.8%
Klebsiella	56	21.5%
MicroCoccus	2	.8%
Mrsa STAPHYLOCOCCUS Aureus	44	16.9%
Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus	18	6.9%
Proteus	8	3.1%
Provdencia rettgeri	2	.8%
PSEUDOMONAS	14	5.4%
Streptococcus spp Viridans	20	7.7%
المجموع	260	100.0%

الجدول(8) : توزع الجراثيم المسببة

حيث جاءت الكليبسلا Klebsiella بالصدارة بنسبة 21.54% تلتها العنقوديات المذهبة المقاومة للمتيسلين MRSA STAPHYLOCOCCUS Aureus بنسبة 16.92% ثم جاء بعدها الاشريشية الكولونية E-Coli 15.38 % ثم العنقوديات سلبية المخثراز CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS 14.6% تلتها العقديات المخضرة Viridans Streptococcus spp 7.69% و العنقوديات المذهبة الحساسة للمتيسلين MSSA STAPHYLOCOCCUS Aureus 6.92 % و الزوائف الزنجارية PSEUDOMONAS 5.38% والمتقلبات Proteus 3.1% والانتيروباكتر Enterobacter 3.1% و الأسينتوباكتر Acintobacter 2.3 % .

بالانتقال الى مسألة المقاومة الجرثومية على الصادات موضوع الدراسة :

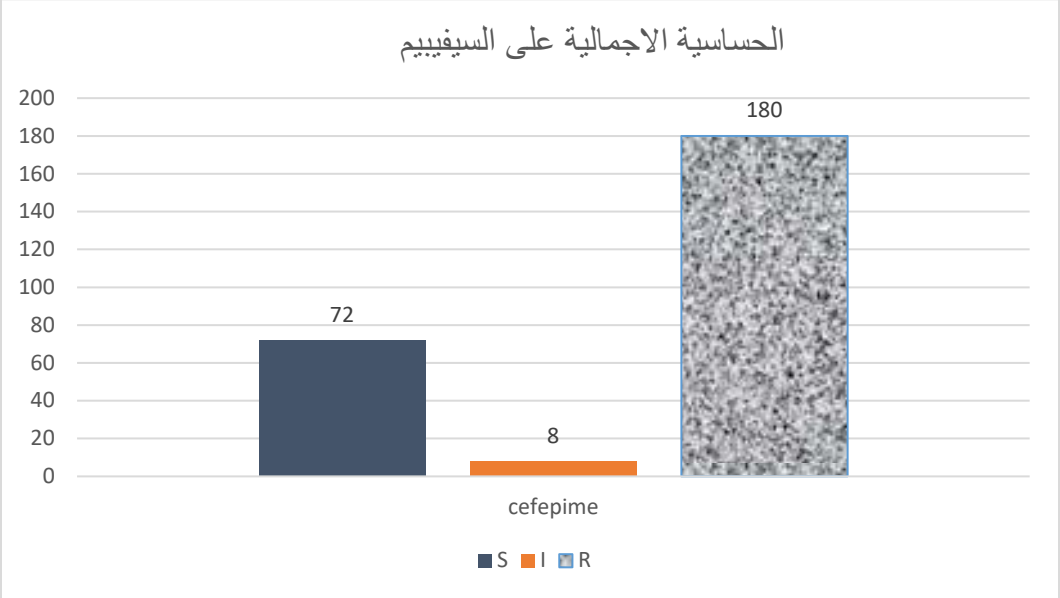
كانت نسب المقاومة وفق الجداول التالية :

السيفيبيم كانت نسبة التحسس والمقاومة لكل من العضيات المعزولة كما في الجدول التالي حيث ترجح المقاومة عليه في معظم الجراثيم عدا العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسلين Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus 11 % و أيضا العقديات المخضرة Streptococcus spp Viridans 30 %

		حساسية الجراثيم المسببة على السيفيبيم						المجموع
		I		R		S		
الجرثوم	Grame Negative Coccus	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Acintobacter	0	%0	6	%100	0	%0	6
	CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	6	%15.7	20	%52.6	12	%31.6	38
	E-Coli	0	%0	32	%80	8	%20	40
	Enterobacter	0	%0	8	%100	0	%0	8
	Enterococcus spp	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Klebsiella	0	%0	46	%82.1	10	%17.9	56
	MicroCoccus	0	%0	0	%0	2	%100	2
	Mrsa STAPHYLOCOCCUS Aureus	0	%0	40	%90.9	4	%9.1	44
	Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus	2	%11.1	0	%0	16	%88.8	18
	Proteus	0	%0	6	%75	2	%25	8
	Provdencia rettgeri	0	%0	2	%100	0	%0	2
	PSEUDOMONAS	0	%0	10	%71.4	4	%28.6	14
	Streptococcus spp Viridans	0	%0	6	%30	14	%70	20
المجموع		8	%3.1	180	%69.2	72	%27.7	260

الجدول(9) : حساسية الجراثيم المسببة على السيفيبيم

حيث بلغت نسبة المقاومة الاجمالية على السيفيبيم 69.2 % وهو رقم مقلق جدا حقيقة



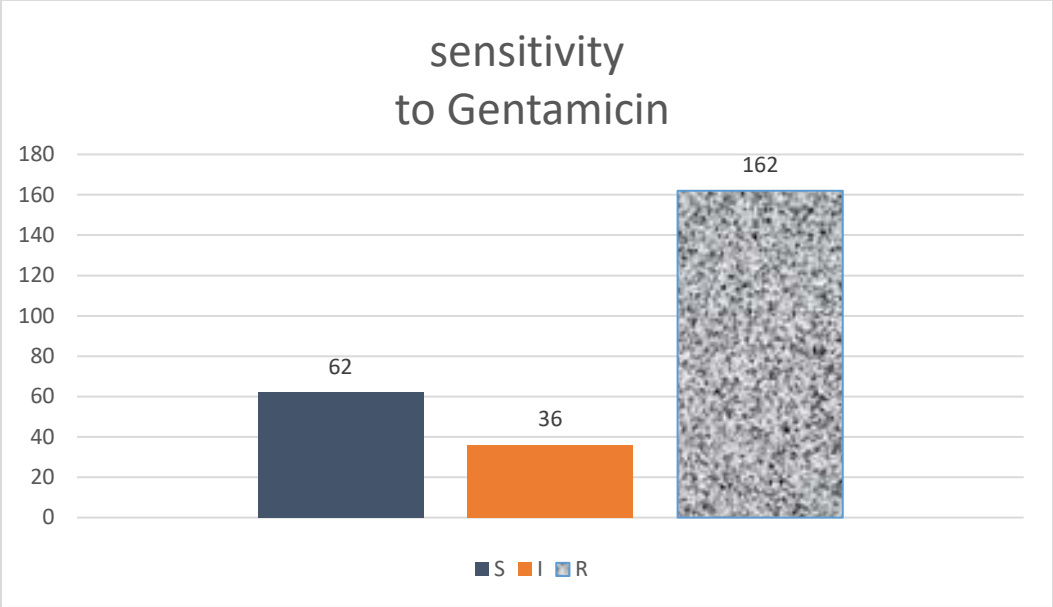
الشكل (24) : الحساسية الإجمالية على السيفيبيم

الجنتامايسين كانت نسبة التحسس والمقاومة لكل من العضيات المعزولة كما في الجدول التالي حيث ترجح المقاومة عليه في معظم الجراثيم عدا العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسلين Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus 22 %

		حساسية أنواع الجراثيم تجاه الجنتامايسين						المجموع
		I		R		S		
الجرثوم	Grame Negative Coccus	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Acintobacter	0	%0	6	%100	0	%0	6
	CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	6	%15.7	16	%52.6	16	%31.6	38
	E-Coli	0	%0	32	%80	8	%20	40
	Enterobacter	0	%0	6	%100	2	%0	8
	Enterococcus spp	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Klebsiella	12	%0	34	%82.1	10	%17.9	56
	MicroCoccus	0	%0	0	%0	2	%100	2
	Mrsa STAPHYLOCOCCUS Aureus	10	%22.7	30	%68.2	4	%9.1	44
	Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus	4	%22.2	4	%22.2	10	%55.5	18
	Proteus	0	%0	8	%100	0	%0	8
	Provdencia rettgeri	0	%0	2	%100	0	%0	2
	PSEUDOMONAS	4	%28.5	6	%43	4	%28.5	14
	Streptococcus spp Viridans	0	%0	14	%70	6	%30	20
المجموع		36	%13.8	162	%62.3	62	%23.8	260

الجدول(10) : حساسية الجراثيم المسببة على الجنتامايسين

بلغت نسبة المقاومة الكلية على الجنتامايسين 62.3 %



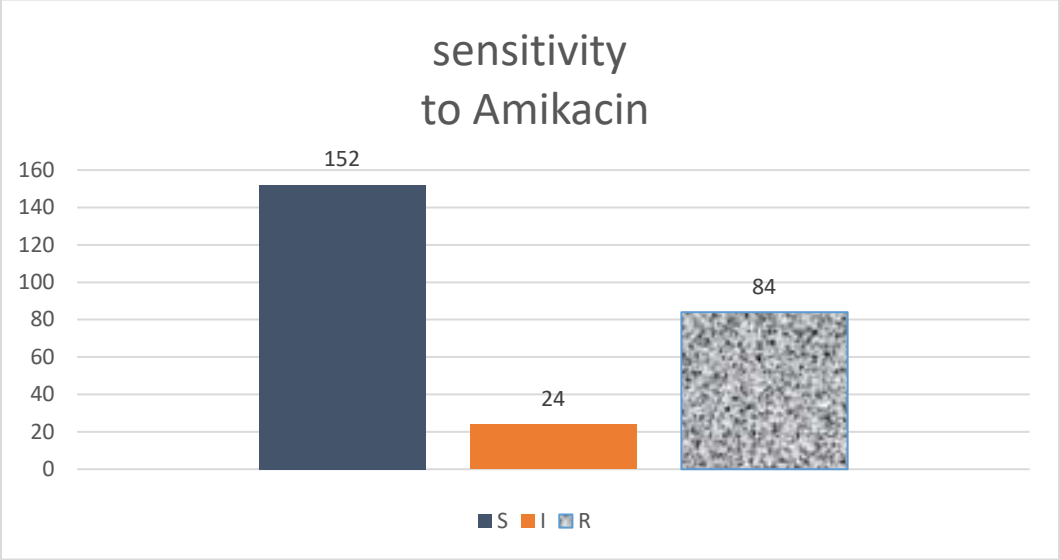
الشكل (25) : الحساسية الإجمالية على الجنتامايسين

الأميكاسين كانت نسبة التحسس والمقاومة لكل من العضيات المعزولة كما في الجدول التالي حيث ترجح الحساسية عليه في معظم الجراثيم عدا الكليبسيلا Klebsiella فقد قاربت نسبة المقاومة 50% وفي العقديات المخضرة Viridans Streptococcus spp بلغت النسبة 60%

		حساسية أنواع الجراثيم تجاه الأميكاسين						المجموع
		I		R		S		
الجرثوم	Grame Negative Coccus	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Acintobacter	0	%0	6	%100	0	%0	6
	CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	0	%0	6	%15.7	32	%84.3	38
	E-Coli	2	%5	8	%20	30	%75	40
	Enterobacter	2	%25	0	%0	6	%75	8
	Enterococcus spp	2	%100	0	%0	0	%0	2
	Klebsiella	4	%7.2	26	%46.4	26	%46.4	56
	MicroCoccus	0	%0	0	%0	2	%100	2
	Mrsa STAPHYLOCOCCUS Aureus	8	%18.2	16	%36.4	20	%45.4	44
	Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus	4	%22.2	0	%0	14	%77.8	18
	Proteus	0	%0	4	%50	4	%50	8
	Provdencia rettgeri	0	%0	2	%100	0	%0	2
	PSEUDOMONAS	2	%14.3	2	%14.3	10	%71.4	14
	Streptococcus spp Viridans	0	%0	12	%60	8	%40	20
المجموع		24	%9.2	84	%32.3	152	%58.5	260

الجدول(11) : حساسية الجراثيم المسببة على الأميكاسين

بلغت نسبة المقاومة على الأميكاسين فقط 32.3 % وهو مؤشر جيد جدا حيث يبقى أحد الخيارات المفضلة لكن يعطى بالمشاركة كي لا تطور الجراثيم مقاومة عليه في حال استخدامه مفردا



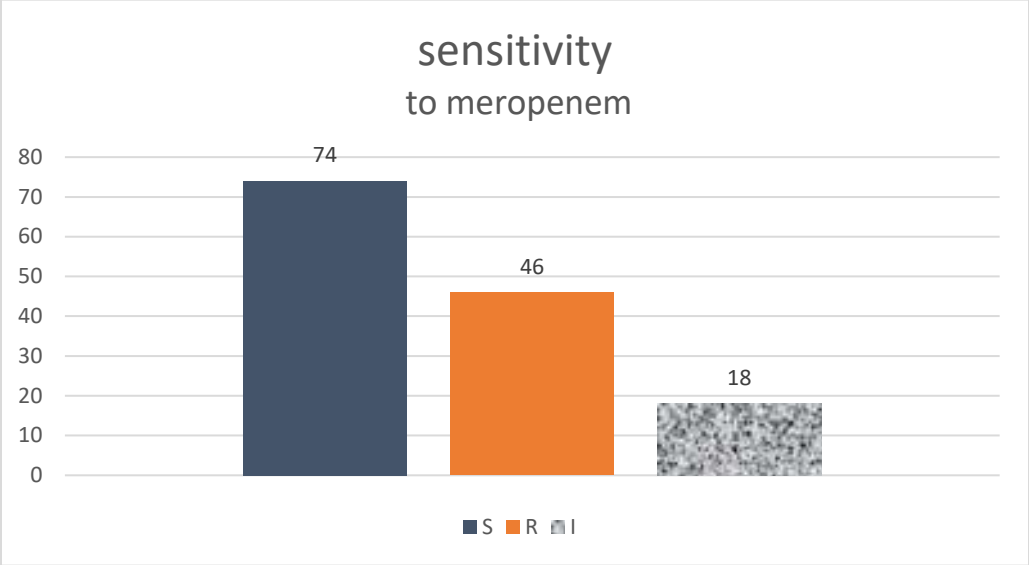
الشكل (26) : الحساسية الإجمالية على الأميكاسين

الميروبينيم تمت اختبارات التحسس للجراثيم سلبية الغرام حيث ان فعاليته ضعيفة ومحدودة في إيجابيات الغرام و كانت نسبة التحسس والمقاومة لكل من العضيات المعزولة كما في الجدول التالي ومن اللافت المقاومة التامة للاسينتو باكتر Acintobacter أما الكليبسيلا فبلغت نسبة المقاومة %35.7

حساسية أنواع الجراثيم سلبية الغرام تجاه الميروبينيم bacteria * meropenem Crosstabulation								
		meropenem						المجموع
		I		R		S		
الجراثيم	Grame Negative Coccus	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Acintobacter	2	%33.3	4	%66.7	0	%0	6
	E-Coli	4	%10	10	%25	26	%65	40
	Enterobacter	0	%0	4	%50	4	%50	8
	Enterococcus spp	2	%100	0	%0	0	%0	2
	Klebsiella	6	%10.7	20	%35.7	30	%53.6	56
	Proteus	2	%25	2	%25	4	%50	8
	Provdencia rettgeri	0	%0	2	%100	0	%0	2
	PSEUDOMONAS	2	%14.3	2	%14.3	10	%71.4	14
المجموع		18	%13	46	%33.3	74	%53.6	138

الجدول(12) : حساسية الجراثيم سلبية الغرام على الميروبينيم

وبلغت نسبة المقاومة الإجمالية على الميروبينيم 33.3 % و الحساسية المتوسطة 13% وحيث أن الدراسات تشير إلى انخفاض فعاليته في الجسم الحي عنها في الزجاج يمكن اعتبار الفعالية المتوسطة بمثابة مشعر مقاومة ولا ينصح بالعلاج باستخدام المركب



الشكل (27) : الحساسية الإجمالية على الميروبينيم

الايميبينيم تمت اختبارات التحسس للجراثيم سلبية الغرام حيث ان فعاليته ضعيفة في ايجابيات الغرام وكانت نسبة التحسس والمقاومة لكل من العضيات المعزولة كما في الجدول التالي ومن اللافت المقاومة التامة للاسينتو باكتر Acintobacter أما الكليبسيلا فبلغت نسبة المقاومة 33.3%

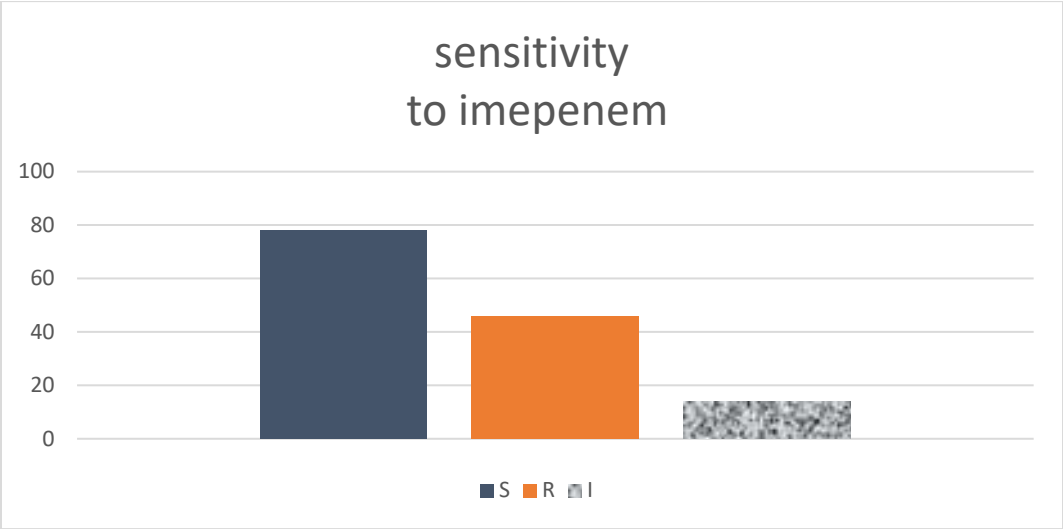
حساسية أنواع الجراثيم سلبية الغرام تجاه الايميبينيم

bacteria * Imipenem Crosstabulation

		Imipenem						المجموع
		I		R		S		
الجراثيم	Grame Negative Coccus	0	%0	2	%100	0	%0	2
	Acintobacter	0	%0	6	%100	0	%0	6
	E-Coli	4	%10	8	%25	28	%65	40
	Enterobacter	0	%0	4	%50	4	%50	8
	Enterococcus spp	2	%100	0	%0	0	%0	2
	Klebsiella	6	%10.7	20	%35.7	30	%53.6	56
	Proteus	0	%0	2	%25	6	%75	8
	Provdencia rettgeri	0	%0	2	%100	0	%0	2
	PSEUDOMONAS	2	%14.3	2	%14.3	10	%71.4	14
المجموع		14	%10.1	46	%33.3	78	%56.6	138

الجدول(13) : حساسية الجراثيم سلبية الغرام على الايميبينيم

وبلغت نسبة المقاومة الإجمالية على الايميبينيم 33.3% و الحساسية المتوسطة 10.1 % وحيث أن الدراسات تشير إلى انخفاض فعاليته في الجسم الحي عنها في الزجاج يمكن اعتبار الفعالية المتوسطة بمثابة مشعر مقاومة ولا ينصح بالعلاج باستخدام المركب



الشكل (28) : الحساسية الإجمالية على الايميبينيم

`

ومن اللافت جدا والجدير بالذكر أنه خلال سير الدراسة صادفنا 36 عينة مقاومة بشكل كامل على جميع الصادات موضوع الدراسة ولحسن الحظ فقد تحسست هذه الجراثيم على الكولستين أو الفانكومايسين بشكل رئيسي حسب نوع الجرثوم المعزول .

مناقشة النتائج:

كانت نسبة العينات إيجابية النمو الجرثومي 29.1% بينما هذه النسبة في الدراسة الايرانية عام 2008 كانت 38 % [20]

متوسط أعمار المرضى في دراستنا كان 54.38 سنة (± 12.57) وهذا المتوسط قريب جدا من متوسط الأعمار في الدراسة الايرانية[20] حيث كان متوسط اعمار المرضى فيها 55.6 سنة (±19.9)

مصدر الإنتان والتشخيص المبدئي للمرضى كان بالصدارة المصدر من الجهاز التنفسي بنسبة 26.15 % من الحروق بنسبة 18.46% ثم الجهاز البولي 17.69 % و انتانات النسج الرخوة 12.31% والتداخلات الجراحية 8.46 % ومجهولا في حوالي 4% و هذه النسب قريبة من النسب في الدراسة اليونانية 2005 [25] حيث جائت انتانات الجهاز التنفسي بالمقدمة بنسبة 25% والإنتانات البولية أيضا 25% ثم انتانات الأنسجة الرخوة 15% وانتانات الجهاز الهضمي 15% ثم انتانات الجهاز التناسلي 10% وانتانات باقي الأجهزة 6% وكان السبب غير محددا في 4% من الحالات .

نسبة التوزع بين سلبيات و إيجابيات الغرام نلاحظ أن النسب في دراستنا على توافق كبيرمع النسب العالمية بتفوق ايجابيات الغرام في الدول المتقدمة وسلبيات الغرام في الدول النامية وتوزع النسب على انواع البكتريا [5,24].

ولكن بالمقارنة مع نفس الدراسة الايرانية المذكورة سابقا نجد الاختلاف الواضح [20] :

الجرثوم	دارستنا	الدراسة الايرانية 2008
CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	14.62 %	23.6%
STAPHYLOCOCCUS Aureus	16.92%	2.6%
Klebsiella	21.54%	37%
E-Coli	15.38%	-
PSEUDOMONAS	5.38%	15.8%
Proteus	3.1%	-
Acintobacter	2.3%	15.8%

الجدول(14) : مقارنة المسببات الجرثومية مع الدراسة الإيرانية

أيضا بالمقارنة مع دراسة د. قزح 2005 نجد الاختلاف جليا [24]

الجرثوم	دارستنا	دراسة د.قزح 2005
CoaNeg. STAPHYLOCOCCUS	14.62 %	%12.2
STAPHYLOCOCCUS Aureus	16.92%	6.6%
Klebsiella	21.54%	41%
E-Coli	15.38%	5%
PSEUDOMONAS	5.38%	2%
Proteus	3.1%	-
Acintobacter	2.3%	5.3%

الجدول(15) : مقارنة المسببات الجرثومية مع دراسة د.قزح

بلغت نسبة المقاومة الإجمالية على الميروبينيم في دراستنا 33.3 % و الحساسية المتوسطة 13% وهو رقم كبير جدا اذا ما قارنانه بدراسة مجراة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق عام 2012 حيث كانت المقاومة فيها تكاد تكون معدومة لدى الكليبسيلا[26]

بلغت نسبة المقاومة الإجمالية على الايميبينيم في دراستنا 33.3% و الحساسية المتوسطة 10.1 % وهو رقم كبير جدا اذا ما قارنناه بالدراسة المجراة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق عام 2012 حيث كانت المقاومة فيها تكاد تكون معدومة لدى الكليبسيلا[26]

- ما تزال الكاربابينيمات خيارا جيدا ومن الصادات ذات الفعالية الجيدة تجاه الجراثيم سلبية الغرام حيث لا يزال الايميبينيم يحتفظ بفعالية 61 % والميروبينيم 63 % حيث تعتبر نسبة مقبولة نسبيا .
- الجنتامايسين غير مفضل أبدا في العلاج في انتان الدم حيث بلغت نسبة المقاومة 62.3 % ويبقى خيارا فعالا فقط في حالة علاج العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسلين Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus المقاومة له فقط بنسبة 22 %
- الأميكاسين يبقى خيارا جيدا في البدء بالعلاج سيما أن نسبة المقاومة عليه كانت فقط 32% مع الانتباه لتجنبه في حال توقع الكليبسيلا Klebsiella (مقاومة بنسبة 50%) و العقديات المخضرة Streptococcus spp Viridans (حيث بلغت النسبة 60%).
- أما السيفيبيم فيمكن القول أن عهده انتهى تقريبا كأحد الخيارات المطروحة في علاج انتان الدم حيث أظهرت دراستنا نسبة مقاومة عليه بلغت 69.2 % لكن يبقى مجال صغير لاستخدامه في حال عزل العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسلين Mssa STAPHYLOCOCCUS Aureus (مقاومة له بنسبة 11 %) و أيضا العقديات المخضرة Streptococcus spp Viridans (مقاومة له بنسبة 30 %)
- يلاحظ ارتفاع مهم في نسبة المقاومة على صادات الخط الأول في انتان الدم وهذا يشير لمشكلة شائعة في أغلب أنحاء العالم بازدياد أعداد الجراثيم المقاومة في المشافي نتيجة زيادة الاستخدام العشوائي للصادات من ناحية والذي بدوره يؤدي لاكتساب هذه الجراثيم آليات لمقاومة الصادات المستخدمة ضدها من ناحية أخرى .
- وجود نسبة كبيرة قاربت 14% من الجراثيم المعزولة مقاومة على جميع الصادات موضوع الدراسة ولحسن الحظ فقد تحسست هذه الجراثيم على الكولستين أو الفانكومايسين بشكل رئيسي حسب نوع الجرثوم المعزول .

المقترحات و التوصيات :

- لا يزال الأميكاسين (منخفض الثمن نسبيا) يبدي فعالية ممتازة في الزجاج ضد معظم العضيات في انتان الدم لذلك ينصح بالبدء باستخدامه وعدم التوجه فورا للصادات باهضة الثمن كخيار مباشر في العلاج قبل ظهور نتيجة الزرع والتحسس .
- لاحظنا نسبة تلوث عالية عند أخذ العينات من قبل الكادر الطبي على سرير المريض لذلك نود التأكيد على أهمية تطبيق الشروط الصحيحة في أخذ العينة والتمسك بإجراءات الوقاية الأولية (مثل عزل المريض شديد المراضة ، لبس القفازات ، لبس أغطية الرأس و الأحذية عند الدخول لوحدات العناية المشددة والعمليات ، تعقيم الأيدي بشكل جيد قبل و بعد التماس مع المرضى) .
- إجراء دراسات متكررة مشابهة لهذه الدراسة للوقوف على أنواع الجراثيم المسببة لانتان الدم في مشافينا و مقاومتها على أهم الصادات المستخدمة ، حيث أنها في تغير مستمر ونتائج هذه الدراسة صالحة خلال مدة الدراسة وتتغير بتغر الزمان والمكان.

المراجع

1. National Clinical Effectiveness Committee (NCEC). Sepsis Management. National Clinical Guideline No. 6, November 2014 [cited 2018 July 27]. Available from: http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2015/02/Feb-2015-Update-National-Clinical-Guideline-No.-6-Sepsis-Management-Nov2014.pdf

2. Doern, G. V. (2013). Blood cultures for the detection of bacteremia. *U: UpToDate, Calderwood SB ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate*.

3. AL bounni T, Arafat A, Alsahhar A, Medical Bacteriology & Virology , (2010), Damascus university

4. Angus, D. C., & Van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, *369*(9), 840-851.

5. Neviere, R. (2017). Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. *Monografía en Internet]. Wolters Kluwer: UpToDate*.

6. ProCESS Investigators. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*, *370*(18), 1683-1693

7. Paterson, D. L., & Doi, Y. (2007). Editorial commentary: a step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 1179-1181

8. Tsiotou, A. G., Sakorafas, G. H., Anagnostopoulos, G., & Bramis, J. (2005). Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Medical Science Monitor*, *11*(3), RA76-RA85.

9. Martin-Loeches, I., Levy, M. M., & Artigas, A. (2015). Management of severe sepsis: advances, challenges, and current status. *Drug design, development and therapy*, *9*, 2079.

10. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, *315*(8), 801-810.

11. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ... & Ramsay, G. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, *30*(4), 536-555.

12. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, *39*(2), 165-228.

13. Kaukonen, K. M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*, *311*(13), 1308-1316.

14. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

15. Jacoby, G. A., & Munoz-Price, L. S. (2005). The new β-lactamases. *New England Journal of Medicine*, *352*(4), 380-391.

16. Barradell, L. B., & Bryson, H. M. (1994). Cefepime. *Drugs*, *47*(3), 471-505.

17. Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *6*(6), a027029.

18. Craig, W. A. (2011). Optimizing aminoglycoside use. *Critical care clinics*, *27*(1), 107-121.

19. Knothe, H., Shah, P., Krcmery, V., Antal, M., & Mitsuhashi, S. (1983). Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. *Infection*, *11*(6), 315-317.

20. Panahi, Y., Mojtahedzadeh, M., Beiraghdar, F., Pazooki, M., & Moharamzad, Y. (2010). Prevalence of microorganisms causing septicemia and determination of antimicrobial resistance in intensive care unit. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 305-309.

21. Gonzalez-Padilla, M., Torre-Cisneros, J., Rivera-Espinar, F., Pontes-Moreno, A., López-Cerero, L., Pascual, A., ... & Rivero, A. (2014). Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *70*(3), 905-913.

22. Datta, S., Roy, S., Chatterjee, S., Saha, A., Sen, B., Pal, T., ... & Basu, S. (2014). A five-year experience of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae causing neonatal septicaemia: predominance of NDM-1. *PloS one*, *9*(11), e112101.

23. Paul, M., Lador, A., Grozinsky-Glasberg, S., & Leibovici, L. (2014). Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

24. جهاد قزح . (2005). *"خمج الدم عند حديثي الولادة في مشفى أطفال جامعة دمشق"*. جامعة دمشق

25. Tsiotou, A. G., Sakorafas, G. H., Anagnostopoulos, G., & Bramis, J. (2005). Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Medical Science Monitor*, *11*(3), RA76-RA85.

26. انتان الدم بسلبيات الغرام (الانتيروباكتر-السراتيا-الاشريشيا الكولونية-العصيات الزرق-".(2012) .دروج، ماري مطانس
جامعة دمشق . الكليبسيلا-الاسينتوباكتر) ومقاومتها على الكاربابينيمات"