الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

دراسة نسبة انتشار الكليبسيلة الرئوية ومقاومتها للصادات في مشفى المواساة الجامعي في دمشق بين عامي 2014-2015

Study of the Prevalence of Klebsiella pneumoniae and its antibiotic resistance at Almouasat hospital in Damascus 2014-2015

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في الطب المخبري

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
تيسير البني

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
رويدة أبو سمرة

إعداد طالب الدراسات العليا
د. سلام عادل الجردي

2016 م

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر والامتنان للأستاذ الدكتور تيسير البني الذي لم يبخل عليَّ بعلمه ووقته مشرفاً على هذا البحث، وأتمنى له دوام الصحة والعافية والتوفيق.

كما أ شكر أعضاء لجنة الحكم الذين تكرموا وأضافوا لعملي القيمة العلمية المرجوة: الأستاذ الدكتور أحمد السحار والأستاذة الدكتورة عبير الكفري.

ولابد لنا من وقفةٍ نعود فيها إلى أعوامٍ أربعة قضيناها مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين جهودا كبيرة متابعين بذلك مسيرتنا العلمية ومواظبين على تشجيعنا على العمل والتعلم.

ولن أنسى أن أتوجه بالشكر لكل العاملين في مخبر الجراثيم في مشفى المواساة الجامعي، وكل من قدم لي التسهيلات لإنجاز هذا البحث.

سلام

الإهداء

إلى من أعطانا من دمه وروحه حباً وتصميماً وأملاً لغدٍ أجمل، إلى من شق لي طريق المستقبل، إلى الشمس التي أتمنى ألا تغيب أبداً.... أبي الغالي

إلى النبع الذي يتدفق حباً وحناناً...إلى عنوان الإصرار والإنسانية.....إلى حنان الدنيا....

أمي الحبيبة

إلى من تسكن روحي...إلى من تسير معي نحو الحلم خطوة خطوة....إلى فرحي و نبض قلبي....

زوجتي الغالية ريم

إلى الغاليات اللواتي يتربعن عرش حياتي، ويستحوذن قلبي وعقلي....إلى زهور حياتي.....

أخواتي ....سلاف يارا سوار

إلى أخوةٍ لم تلدهم أمي د.ريان..... د.خالد..... د.كنان

سلام

مخطط الدراسة

الدراسة النظرية:

الكليبسيلة وإنتاناتها:

- ❑ مقدمة.
- ❑ لمحة تاريخية عن التسمية.
- ❑ التصنيف.
- ❑ التوصيف.
- ❑ الصفات المزرعية للكليبسيلة.
- ❑ الصفات الكيميائية الحيوية للكليبسيلة.
- ❑ البنية المستضدية.
- ❑ وبائيات الكليبسيلة.
- ❑ الآلية الإمراضية.
- ❑ التظاهرات السريرية.
- ❑ الاستعمار.
- ❑ التشخيص.
- ❑ المعالجة.
- ❑ الإنذار.

المقاومة الدوائية:

- ❑ مدخل إلى المقاومة الدوائية.
- ❑ تعريف المقاومة الدوائية.
- ❑ العوامل المؤهبة لظهور المقاومة الدوائية.
- ❑ آليات المقاومة الدوائية.
- ❑ مقاومة الكليبسلة للصادات
- ❑ السيطرة على هجمات الأخماج المكتسبة في المشفى والمقاومة الدوائية.

الدراسة العملية:

- ❑ هدف الدراسة.
- ❑ المواد والطرائق.
- ❑ النتائج.
- ❑ المناقشة.
- ❑ الملخص.
- ❑ التوصيات والمقترحات.
- ❑ المراجع.

الدراسة النظرية

الكليبسيلة و إنتاناتها

مقدمة:

تنتشر الكليبسيلة بشكل كبير في الطبيعة وفي جسم الإنسان، حيث تستعمر الجلد والبلعوم والسبيل الهضمي والتنفسي، وقد تستعمر الجروح العميقة والبول، ، وتشكل جزء من النبيت الطبيعي في السبيل الهضمي والطرق التنفسية والسبيل الصفراوي.(1)

يمكن للكليبسيلة أن تخمج أي موقع في الجسم مع سيطرة للأخماج التنفسية والبولية.(1)

وتكمن الخطورة في أخماج الكليبسيلة في تورطها بالأخماج المكتسبة في المشافي وخاصة (K .Pneumoniae) التي تنتشر كعضويات انتهازية في الطبيعة وفي السبيل المعدي المعوي وأيدي العاملين في المشافي، لذا تُعد أخماج الكليبسيلة المكتسبة في المشافي مشكلة عالمية.(2)

لذلك نظراً لوبائيات الكليبسيلا ومقاومتها المتعددة للصادات أجرينا هذه الدراسة.

لمحة تاريخية عن التسمية:

سُميت الكليبسيلة نسبةً لمكتشفها العالم الألماني (Edwin Klebs) في القرن التاسع عشر، ولتسمية جنس الكليبسيلة حكاية معقدة ، فأول تسمية كانت (Klebsiella Aerogenes) وقد أُطلقت هذه التسمية على سلالات الجراثيم سلبية الغرام ذات المحفظة ،غير المتحركة، المنتجة للغاز، والموجودة بشكل شائع في الماء وبراز الإنسان. وتتطابق هذه السلالات مع السلالات الموصوفة في القرن التاسع عشر والمسماة (Bacterium Lactis Aerogenes) والتي أُشير إليها لاحقاً باسم (Bact' Aerogenes). ومن المصادفات السيئة أن هذا الاسم كان يُستخدم بشكل متزامن من قبل علماء الجراثيم المائية للإشارة للعضويات الدقيقة التي ظهر فيما بعد أنها متحركة وتسمى حالياً الإنتيروباكتر. ولحل هّا الاضطراب اعتمد بعض المصنفين اسم (Pneumoniae) لعضويات (Aerogenes) غير المتحركة، واِستُخِدم هذا الاسم لاحقاً لتمييز سلالات الكليبسيلة غير النموذجية المعزولة من السبيل التنفسي للإنسان والحيوان.(3)

التصنيف:

ينتمي جنس الكليبسيلة إلى عائلة الإمعائيات (Enterobacteriaceae)، وعائلة الإمعائيات هي المجموعة الأكثر شيوعاً من العصيات سلبية الغرام المزروعة في المخابر السريرية، وتتضمن حوالي 25 جنس و 110 نوع. (8)

وكان جنس الكليبسيلا يُقسم إلى **نوعين رئيسيين** هما: (35)

- K.Oxytoca : وكان يُشار لها سابقاً بالكليبسيلة الرئوية إيجابية الأندول
- K .Pneumoniae: الكليبسيلة الرئوية وتُقسم إلى أربع تحت أنواع رئيسية وهي:

1 - K .Pneumoniae SSP . Aerogenes:

2 - K .Pneumoniae SSP. Ozaenae

3 - K .Pneumoniae SSP. Pneumoniae

4 - K .Pneumoniae SSP. Rhinoscleromatis

وإن تحت الأنواع الثلاثة الأخيرة تتضمن سلالات تنفسية غير نموذجية

وهناك سبعة أنواع ضمن جنس الكليبسيلة تبدي تشابهاً في مماثلات ال DNA حسب بعض المصادر (35)، وهي

1 - K .Pneumoniae: ومن أسمائها القديمة عصيات فريد لاندر.

2 - K.Oxytoca : وتُدعى الكليبسيلة الرئوية إيجابية الأندول.

3 - K. Ozaenae وكانت تُدعى K .Pneumoniae SSP. Ozaenae

4 - K.Rhinoscleromatis : K .Pneumoniae SSP. Rhinoscleromatis

5 - K.Ornithinolytica وكانت تُدعى Ornithine-positive K.Oxytoca

6 - K.Planticola .

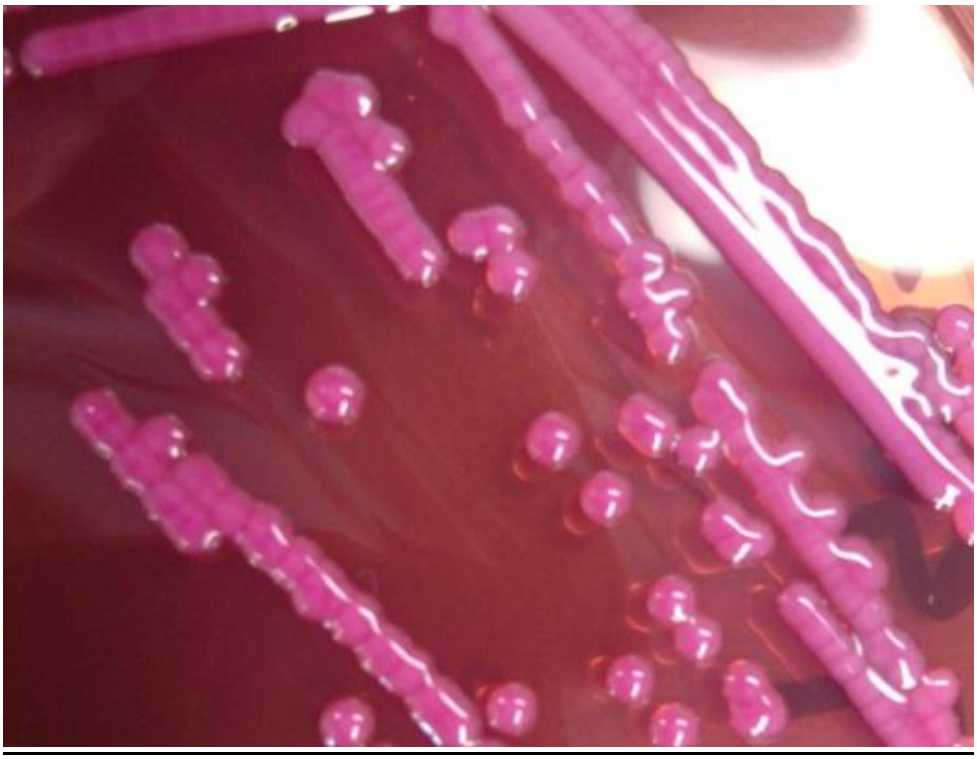
7 - K.Terrigena .

التوصيف: (6)

- ❖ تميل عناصر جنس الكليبسيلة لأن تكون أقصر وأثخن من الإمعائيات الأخرى بشكل طفيف.
- ❖ وتعد عصيات مستقيمة تقيس (1-2) ميكرومتر طولاً و (0,5 – 0,8) ميكرومتر عرضاً.
- ❖ وهي عصيات سلبية الغرام.
- ❖ غير متحركة.
- ❖ غير مبوِّغة.
- ❖ ليس لها أهداب وبالتالي ليس لها مستضد هدبي.
- ❖ ولها محفظة تعطيها المظهر الضخم في تلوين غرام , وتعطيها الشكل المخاطي. وهذه المحفظة مقاومة للبلعمة.
- ❖ وتنتج الكليبسيلة مواد المحفظة بكميات كبيرة في وسط غني بالكربوهيدرات، ويكون نموها على الآغار وافراً ومخاطياً بشكل كبير.
- ❖ وتعد عضويات دقيقة هوائية مخيَّرة ، أمّا الحالات اللاهوائية ضئيلة جداً.
- ❖ ولا تسبب الكليبسيلة انحلالاً في كريات الدم الحمراء.
- ❖ وتتفرَّد الكليبسيلة عن غيرها من الإمعائيات بقدرتها على إنتاج الغاز من النشاء خلال أربعة أيام. (6)

الصفات المزرعية للكليبسيلة: (36,6)

- ❑ في Thioglycolate تسبب الكليبسيلة تعكر الوسط ككل العصيات.
- ❑ أما على الأغار المدمى تظهر بشكل مستعمرات رمادية محيطها أملس منتظم.
- ❑ أما على EMB (Eosine Methylen Blue Agar) (وهو الأهم لتمييزها) تنمو بشكل مستعمرات 3-7 ملم، وردية ، مخمرة للاكتوز، مقببة، محيطها مدوّر منتظم، مخاطية لزجة، وتميل للإلتحام مع بعضها، وقد نلاحظ فيها علامة التمطط بالغانة.
- ❑ أما على وسط ماكونكي تنمو بشكل مستعمرات مخاطية ، لزجة ، مخمرة للاكتوز.



صور توضح مستعمرات الكليبسلة النامية على وسط EMB

الأوساط المستخدمة: (36)

- مرق التيوغليكولات: وهو من الأوساط الزرعية السائلة، يسمح بنمو الجراثيم وإكثارها خاصة في العينات التي يكون عدد الجراثيم فيها قليل، كما يسمح بالاحتفاظ بالعينات لمدة طويلة نسبياً والرجوع إليها عند الحاجة.
- الآغار المدمى: وهو من أوساط الزرع العامة، يسمح بنمو إيجابيات الغرام وسلبيات الغرام على حدٍ سواء، ونحصل عليه من إضافة مادة الآغار إلى المرق المغذي مع نسبة محددة من الدم.
- وسط آغار زرقة المتيلين مع الأيوزين (EMB): وهو وسط زرع انتقائي تفريقي للعصيات سلبية الغرام لاحتوائه صبغتي زرقة المتيلين و الأيوزين مما يثبط نمو إيجابيات الغرام والسماح بنمو سلبيات الغرام فقط.

الصفات الكيميائية الحيوية للكليبسيلة: (36 , 10)

تتصف الكليبسيلة ب:

- سلبية اختبار الأوكسيداز.
- ترجع النترات إلى نتريت.
- تخمّر الغلوكوز واللاكتوز.
- لبعض أنواعها تفاعل يورياز إيجابي لكن ببطء شديد.
- تعطي إيجابية في تفاعلات فوكس بروسكار (Voges –Proskauer).
- وتعطي عادةً إيجابية في اختبارات الليزين ديكاربوكسيلاز والسيترات.

ونميِّز أنواع الكليبسيلة من خلال الخصائص الكيميائية الحيوية.

البنية المستضدية:[4]

تمتلك الكليبسيلة مستضدات محفظية K (K antigens) ، ومستضدات جسمية O (O Antigens) ولا تملك مستضدات هدبية H (H Antigens).

- ✓ **المستضد الجسمي (O):**

يتألف من وحدات متكررة من عديدات السكريد، وهو القسم الخارجي في جدار الخلية عديد السكريدات الشحمية، والأجسام المضادة للمستضد(O) هي من نوع (IgM)، وتُعد المستضدات الجسمية مقاومة للحرارة والكحول، وتُكشف عادةً باختبارات التراص الجرثومي. وبينما يترافق كل جنس من الإمعائيات مع مستضدات (O) نوعية، فإن الخلية الجرثومية المفردة يمكن أن تحمل مستضدات جسمية متعددة، ويمكن أن نجد أحياناً تصالباً في المستضدات الجسمية لبعض الأجناس، مثل التصالب في بعض المستضدات الجسمية ل E. coli مع بعض المستضدات الجسمية للكليبسيلة والسالمونيلا. وقد ذُكِر وجود خمسة مستضدات جسمية مختلفة للكليبسيلة، أربعةٌ منها متشابهة مع مستضدات جسمية ل E. coli وذُكِر في أحد المراجع [32] أن للكليبسيلة عشرة مستضدات جسمية مختلفة ، وإن المستضد (O) مسؤول عن نوعية النمط المصلي، وتقوم النوعية المصلية للمستضدات الجسمية على الاختلاف في المكونات السكرية وارتباطاتها، ووجود أو غياب مجموعات الأستيل المستبدلة. ويعتبر فقدان المستضد الجسمي بطفرة سبباً لظهور تغيرات في نمط المستعمرة والتراص بالإضافة لفقدان الفوعة.[32]

- ✓ **المستضد المحفظي (K)**:

يُعد المستضد المحفظي خارجياً بالنسبة للمستضدات الجسمية، فالكليبسيلة لها محفظة ضخمة تتألف من عديدات السكريد التي تغطي المستضدات الجسمية، وتُحدَد باختبارات الانتفاخ المحفظي والأضداد المصلية النوعية.

وهناك طرق أخرى لتحديد المستضدات المحفظية مثل (التراص، تثبيت المتممة، التألق المناعي غير المباشر، الرحلان الكهربائي المناعي بالتيار المحوسب Counter Current Immune Electrophoresis).

وهناك بعض التصالب بين المستضدات المحفظية للكليبسيلة ومستضدات محفظية للعضويات الدقيقة الأخرى، مثل التصالب بين المستضد المحفظي(K2) ومستضد للمكورات الرئوية.

وكانت المستضدات المحفظية تُصنَّف قديماً إلى ثلاث مجموعات هي (A,B,C) على أساس الاختلاف في ثباتها الحراري. في حين أنه تم تحديد 80 مستضد محفظي حتى الآن .

وهناك ترافق بين البنية المستضدية والنشاط الكيميائي الحيوي ومكان الخمج، فأخماج السبيل التنفسي تنتج عن الأنماط المستضدية المحفظية (K1 , K2)، بينما أخماج السبيل البولي تنتج عن الأنماط المستضدية المحفظية (K8 , K9 , K10 , K24). (4,32)

طرائق التنميط:(26)

تقسم طرق تنميط الكليبسيلة إلى:

1 - التنميط الظاهري (Phenotypic) : ويتضمن التنميط الحيوي، التنميط المصلي، Antibiogram.
2 - التنميط الجيني (Genotypic): ويتضمن تحليل البلاسميدات، التنميط الريبي، PCR. وقد اِستنخدِمت طرائق التنميط الجيني في الدراسات الوبائية.

وبائيات الكليبسيلة:

كما ذكرنا تنتشر الكليبسيلة بشكل كبير في الطبيعة وفي جسم الإنسان، حيث تستعمر الجلد والبلعوم والسبيل الهضمي والتنفسي، وقد تستعمر الجروح العميقة والبول، ، وتشكل جزء من النبيت الطبيعي في السبيل الهضمي والطرق التنفسية والسبيل الصفراوي.(9)

يمكن للكليبسيلة أن تخمج أي موقع في الجسم مع سيطرة للأخماج التنفسية والبولية.

إنَّ معدلات حمل الكليبسيلة مختلفة، فقد يترافق الحمل الفموي البلعومي مع التنبيب الرغامي، وتَعطل دفاعات المضيف، واستخدام الصادات الحيوية.

تؤثر الكليبسيلة بشكل رئيسي في الأعمار المتوسطة وكبار السن ذوي الأمراض المضعفة، ويُؤهب لها أيضا الكحولية، الداء السكري، الأمراض الرئوية المزمنة.(7)

وتكمن الخطورة في أخماج الكليبسيلة في تورطها بالأخماج المكتسبة في المشافي وخاصة (K. pneumoniae)التي تنتشر كعضويات انتهازية في الطبيعة وفي السبيل المعدي المعوي وأيدي العاملين في المشافي.(28)

تُعد أخماج الكليبسيلة المكتسبة في المشافي مشكلة عالمية، ففي دراسة أمريكية عام 2012 وُجِدَ أن الكليبسيلا تسبب حوالي 8% من كل الأخماج المكتسبة في المشافي، وتسبب 14% من حالات تجرثم الدم البدئية في الحالات المكتسبة في المشافي، وتأتي بعد ال E.Coli في ترتيب أخماج سلبيات الغرام المكتسبة في المشافي.(7)

وفي دراسات أُجريت في ماليزيا واليابان أظهرت أن معدل حدوث ذات الرئة بالكليبسلة المكتسبة في المجتمع يترواح بين 15 و 40 % (7)

ويعد الكحوليين أكثر فئة معرضة للخطر، حيث أن 66% من المرضى المصابين هم كحوليين

تصل معدلات الوفيات إلى 50 % وتقارب ال 100% بحال الكحولية وتجرثم الدم

وحسب تقرير ل CDC (Centers for Disease Control and Prevention) وُجِد أن الكليبسيلة مسؤولة عن 3% من كل الهجمات الوبائية الممرضة.(13)

وتُشكل الكليبسيلة العامل الممرض الأكثر شيوعاً في وحدات العناية المشددة بالولدان، وهي ثاني أشيع سلبيات الغرام المسببة لتجرثم الدم عند الولدان، ويمكن أن يُعزى هذا إلى أنَّ الولدان الخدج على خطورة عالية لتطوير فلورا معوية تسيطر فيها الكليبسيلة بشكلٍ كبير. (7)

إنَّ مصادر الأخماج المكتسبة في المشفى بالكليبسيلة والتي يمكن ان تكون مقاومة دوائياً في كثير من الحالات هي: (16)

1 - المرضى: وهم المخزن الأكبر والأشيع للعصيات سلبية الغرام، حيث يُستعمَر المرضى بسلبيات الغرام ومنها الكليبسيلة في السبيل المعوي والفم والبلعوم الأنفي وأحياناً في السبيل البولي، وتزداد نسبة الاستعمار مع زيادة مدة الاستشفاء. إن هذه العضويات تكون مقاومة غالباً وتؤهب للخمج الذاتي وبدرجة أقل لانتقال الخمج إلى مرضى آخرين.
2 - طاقم المشفى: إن أيدي وبلعوم وأنف أمعاء الأطباء وكادر التمريض يمكن أن تحوي الكليبسيلة بأعداد كبيرة أحياناً، فتلوث الأيدي بالكليبسيلة شائع وقد يكون مقاوم للغسل بالماء والصابون.
وبما أن الأشياء المحيطة بالمريض قد تتلوث بفلورا المريض، فأي اتصال مع المريض مثل قياس الضغط الشرياني، قد يكون كافياً لنقل العضويات الممرضة إلى مقدِّم العناية الطبية، وبالتالي ينقلها من مريض لآخر
3 - الوسط المحيط بالمريض: إن السطوح المجاورة للمريض تتلوث بشكل متباين ونادراً ما تكون مستودعاً للكليبسيلة وغيرها من العصيات سلبية الغرام، وكذلك البالوعات والأغذية والمعدات المستخدمة في المشفى يمكن أن تلعب دور نواقل أو مستودعات.
4 - أجهزة التهوية الإصطناعية: تشير العديد من التقارير أن أجهزة التهوية الإصطناعية تعد مصدراً للخمج بالعضويات سلبية الغرام ومنها الكليبسيلة الرئوية ، وذلك نتيجة تلوث دارات التهوية الرطبة.
5 - الهواء: يحوي قليل من هذه العضويات الدقيقة، ونادرا ما يكون الهواء عاملاً مهماً في اكتساب الخمج

6 - و إن الاستخدام المفرط للصادات واسعة الطيف في مرضى المشافي هو عامل الخطورة الأهم لازدياد نسبة حمل الكليبسيلة بين المرضى والعاملين، وما ينتج عنه من تطور سلالات متعددة المقاومة الدوائية بسبب إنتاجها الأنزيمات الحالة لحلقة البيتا لاكتام (ESBL) (Extended-spectrum beta-lactamases) مما يسبب ظهور مقاومة للبنسيلينات، والسيفالوسبورينات بأجيالها الأربعة الأولى. وهذه السلالات عالية الفوعة تظهر النمط المستضدي المحفظي K55 وتملك قدرة عالية على الانتشار. (16)

إنّ الكليبسيلة المسببة للأخماج يمكن أن تكون داخلية أو خارجية المنشأ

الآلية الإمراضية:

تمتلك الكليبسيلة العديد من عوامل الفوعة التي تمكّنها من الغزو، بالإضافة لكونها جراثيم انتهازية تصيب الأجسام المضعفة والمنهكة.

- **دفاعات المضيف**: تعتمد دفاعات المضيف ضد الغزو الجرثومي على البلعمة من قبل الخلايا المحببة عديدة النوى، بالإضافة لبروتينات المتممة، وتبيّن أن الطريق البديل الذي لا يحتاج غلوبولينات مناعية موجهة ضد المستضدات الجرثومية وهو الأكثر فعالية في أخماج الكليبسيلة.

ومن وسائل دفاع المضيف أيضاً الفلورا المعوية الطبيعية، حيث أنها تمنع سلالات الكليبسيلة وجراثيم الكولي فورم الأخرى (E.coli، إنتيروباكتر، سيراشيا، سيتروباكتر) من الاستعمار والتكاثر عن طريق التنافس الجرثومي، وهذا يفسر لنا أن العلاج المديد بالصادات يؤهب للخمج بالكليبسيلة من خلال تثبيط الفلورا المعوية الطبيعية.

إن الاستجابة المناعية الطبيعية والسليمة للمضيف تلعب دوراً هاماً في السيطرة على الخمج لذلك نجد أن المعالجة الشعاعية وتطبيق الستيروئيدات تثبط الاستجابة المناعية وبالتالي تنقص سيطرة المضيف على الخمج.

كذلك التمزقات النسيجية والأجسام الأجنبية يمكن أن تشكل خللاً في دفاعات المضيف(31, 27)

❑ **عوامل الفوعة الجرثومية:**

1 - الغلاف الخارجي لجدار الخلية الجرثومية مكون من عديدات سكريد شحمية(LPS) حيث يشكل الجزء اللبيدي(A) منها ذيفاناً داخلياً، أما المكون الآخر فهو المستضد (O) وهو بالكليبسيلة مسؤول عن مقاومة القتل الجرثومي المتواسط ببروتينات المتممة. حيث أن عديدات السكريدات الشحمية تقوم بتفعيل المتممة مما يسبب ترسبات انتقائية ل (C3b) ضمن جزيئات ال (LPS) في مناطق بعيدة من غشاء الخلية الجرثومية، وهذا يثبط تشكل المعقد (C5b - C9) مما يمنع تأذي الغشاء وموت الخلية الجرثومية. (27)

2 - تعتبر محفظة الكليبسيلة عديدة السكريد المحدِّد الرئيسي لإمراضيتها، وتتألف من عديدات سكريد حامضية معقدة، وتحمي الخلية الجرثومية من البلعمة من قبل المحببات عديدة النوى، لذا الدور الرئيسي للمحفظة هو منع القتل الجرثومي المتواسط بالبلعمة، إضافةً لدورها في منع الموت الخلوي المُحدَث بالعوامل المصلية القاتلة للجراثيم وذلك عن طريق تثبيط تفعيل أو التقاط عناصر المتممة وخاصة C3b. (31)

3 - تنتج الكليبسيلة العديد من عوامل الالتصاق الضرورية للالتصاق على خلايا المضيف، ولكل منها نوعية لمستقبلات محددة.

4 - تحتاج الكليبسيلة الحديد كي تتكاثر، حيث تتنافس الكليبسيلة الرئوية مع بروتينات المضيف على ربط الحديد عن طريق إفراز خالبات حديد تُعرف ب (Siderophores)، لذا يزيد الحديد من استعداد المضيف للخمج بالكليبسيلة. (22)

التظاهرات السريرية:

تسبب الكليبسيلة الرئوية أخماجاً مكتسبة في المجتمع وأخماجاً مكتسبة في المشافي بالإضافة للاستعمار، وهناك عوامل تؤهب للاستعمار والخمج بالكليبسيلة هي: (6)

❑ تقدم السن.

- حالات التثبيط المناعي ومنها (الداء السكري، الكحولية، الأعواز المناعية الخلقية والمكتسبة، المعالجَات المثبطة مناعياً)
- الأمراض الرئوية المزمنة.
- العلاج بالمضادات الحيوية.
- الاستشفاء خاصة القبول في وحدات العناية المشددة.
- الاستخدام المديد للأدوات الطبية الباضعة.
- الجراحات الكبرى.

إنَّ الاستعمار بسلالات الكليبسلة في المشافي وخاصةً في المرضى المعالَجين بالصادات يكون عادةً بسلالات مقاومة دوائياً، ويؤهب للخمج بهذه العضويات.

الأخماج المكتسبة في المجتمع: (14 , 15)

أهمها ذات الرئة بالكليبسيلة الرئوية، وتشكل 2% من ذوات الرئة الجرثومية. وتصيب غالباً الأشخاص متوسطي العمر المضعفين وكبار السن الكحوليين، وهي ذات رئة فصية تختلف عن غيرها من ذوات الرئة الجرثومية بالتغيرات التي تحدثها في الرئتين، فتبدي ميلاً زائداً لتشكيل الخراجات والكهوف والتقيحات والالتصاقات الجنبية مع معدل وفاة عالي يصل ل 50% بغض النظر عن العلاج. وللفص المصاب مظهر شعاعي مميز حيث يبدو منتفخاً(علامة الشق المنتفخ) ويمكن أن نرى هذه العلامة أيضاً بذات الرئة بالمستدميات النزلية.(24)

وإن ذات الرئة بالكليبسيلة سواء كانت مكتسبة في المجتمع أو المشفى يمكن أن تسبب قشعاً مخاطياً مدمى (قشع هلام العنب).

وأخماجها غالباً ما تكون على شكل ذات قصبات أو ذات رئة وقصبات، وغالباً مكتسبة في المشفى.

وتتورط الكليبسيلة أيضاً في أخماج أخرى متل أخماج السبيل البولي وتحتل المرتبة الثانية بعد ال E.cole في أخماج السبيل البولي.

ويُعتقَد أن التهاب الفقار المقسط والأمراض المناعية الذاتية قد تتلو أخماج الكليبسيلة.(14)

وتعد الكليبسيلة من العضويات الممرضة في مرضى اللاطحالية .

وتسبب K. Rhinoscleromatis مرضاً يدعى الصلبوم الأنفي(Rhinosoleroma)، وهو خمج حبيبومي مزمن يصيب السبيل التنفسي العلوي ويتصف بمفرزات أنفية قيحية وتشكلات حبيبومية تحت المخاطية قد تسبب انسداداً تنفسياً ، يمكن أن يُرى في المرضى إيجابيي HIV. ويُشخص الصلبوم الأنفي بإيجابية زرع الدم و مشاهدة خلايا ميكوليكز(ناسجات رغوية تحت المخاطية) بخزعات التشريح المرضي. (8)

أما K.ozaenae فهي تتورط في نتن الأنف، وهو التهاب أنف ضموري بدئي، يحدث غالباً في الكهول، وأعراضه رائحة أنفية كريهة واحتقان ومفرزات أنفية مخاطية قيحية.(35)

الأخماج المكتسبة في المشفى: (16)

العامل الأهم في اكتساب أخماج الكليبسيلة في المشفى هو الاستعمار بسلالات الكليبسلة، وخاصة السلالات متعددة المقاومة الدوائية المنتجة ل (ESBL)، وينتج هذا الاستعمار عادةً عن الاستخدام المفرط للصادات.

التوضعات الشائعة لأخماج الكليبسيلة المكتسبة في المشفى هي السبيل البولي، السبيل التنفسي السفلي، والجروح الجراحية.

وهذه الأخماج هي: إنتانات بولية، ذوات الرئة، تجرثم الدم، التهاب الوريد الخثري، خمج الجروح، ذات العظم والنقي، التهاب السحايا الذي يصيب الشنت في الأطفال، التهاب مرارة، التهاب الأوعية الصفراوية، صدمة خمجية، التهاب الشغاف، التهاب باطن العين الجرثومي الذي يحدث خاصة في مرضى الداء السكري.(16)

الاستعمار: (13 , 3)

تشير معظم الدراسات أن المخزن الأكبر للكليبسيلة الرئوية هو المرضى أنفسهم.

- ✓ تزداد نسبة الاستعمار لدى المرضى كلما زادت مدة الاستشفاء.

- ✓ وهناك عامل هام في تطوير الاستعمار وهو المعالجة السابقة القريبة بالصادات، فالصادات تستأصل الفلورا الطبيعية لتحل محلها سلبيات الغرام المستعمرة والمقاومة عادةً.
- ✓ وهناك ارتباط بين الاستعمار وشدة المرض، ففي دراسة ل (جوهانسون وزملاؤه) ظهر الاستعمار بسلبيات الغرام في 16% من ذوي الأمراض المعتدلة، وفي 57% من المرضى المحتضرين، ولم يُلاحظ في المرضى النفسيين
- ✓ ومما يؤهب للاستعمار أيضا التنبيب الرغامي والقثاطر والمعالجات الإنشاقية وذلك تبعاً لمستوى الدفاع في المضيف.
- ✓ ومن المؤهبات أيضاً تبدل الخلايا الظهارية التنفسية، مما يعزز التصاق الجراثيم سلبية الغرام ومنها الكليبسيلة. (3)

التشخيص: (36 , 31 , 26)

التظاهرات السريرية لا تثبت التشخيص، إنما نحتاج للموجودات المخبرية والزرع.

تترافق أخماج الكليبسيلة مع ارتفاع الكريات البيض

وبالفحص المجهري للعينات السريرية بتلوين غرام نجد عصيات سلبية غرام قصيرة وثخينة غيرمتحركة- موصوفة سابقاً –

ويعتبر الزرع الجرثومي وسيلة تشخيصية هامة، علماً أن للكليبسيلة احتياجات غذائية بسيطة وتنمو في كل الأوساط التي تستخدم لتنمية الإمعائيات. ونزرع العينات السريرية (بول، قشع، غسالة قصبية، قيح من الجروح والخراجات، ثُفالة CSF، سائل حبن، سائل جنب....) على وسط منمي عام (الأغار المدمى)، ووسط انتقائي (ماكونكي أو EMB)

وبالاختبارات الكيميائية الحيوية نميز الكليبسيلة عن غيرها من الإمعائيات، ونميز تحت أنواع الكليبسيلا عن بعضها

وهناك كيتات لتحديد هوية الجرثوم تستخدم في بعض المخابر، تُقرأ النتائج يدوياً أو آلياً، منها ال API

ودُكر استخدام التنميط المصلي وطرائق التنميط الأخرى في الدراسات الوبائية، واستخدِم التنميط الجيني لكشف عصيات الكليبسيلة متعددة المقاومة الدوائية في الدراسات الوبائية.

هذا وإن توضعات الكليبسيلة يمكن أن تقترح وسائل تشخيص إضافية مثل الصور الشعاعية في ذات الرئة.

أما حقن حيوانات التجربة (الفأر) تحت الجلد او في الصفاق يؤدي لإصابتها بتجرثم الدم وموتها بعد (12 – 48) ساعة وبعدها نجد عصيات الكليبسيلة ذات المحفظة بكميات وافرة في أعضاء الفأرة.

المعالجة: (21)

المشكلة الأساسية في علاج أخماج الكليبسيلة الرئوية هي أن العضويات الخامجة لاسيما المكتسبة في المشفى يمكن أن تكون مقاومة للعديد من الصادات المستخدمة في بروتوكولات العلاج العامة، ويُعتقد أن هذه الخاصية متواسطة بالبلاسميدات مما يفسر انتشارها الواسع.

إن معالجة إنتانات الكليبسيلة تعتمد على العضو المصاب، ونوع الكليبسيلا المعزولة، ونموذج الحساسية المخبرية، وطبيعة الخمج سواء مكتسب في المشفى أم في المجتمع.

إن العلاج التخبري يجب أن يأخذ بعين الاعتبار نماذج الحساسية للصادات في مكان الإصابة (الشعبة أو المشفى أو المدينة)، ثم يُعدَّل لاحقاً حسب نتائج الزرع والتحسس.

يُستخدم في علاج أخماج الكليبسيلة: (21, 17, 2, 29, 33)

- الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (سيفترياكسون، سيفوتاكسيم، سيفتازيديم).(29)
- الجيل الرابع من السيفالوسبورينات (سيفيبيم)
- الأمينوغليكوزيدات (جنتاميسين، أميكاسين)(33)
- الكاربابينيم (إيميبينيم مع السيلاستين، ميروبينيم، إرتابينيم) (20 , 29)

- الكينولونات المفلورة (ليفوفلوكساسين، نورفلوكساسين، جاتيفلوكساسين، موكسيفلوكساسين).[2]
- مركبات السلفا (TMP\SMX). [2]
- النتروفورانتوئين، ناليديكسك أسيد قد تفيد الأخماج البولية. [2]
- وهناك من يقترح مشاركة الجيل الثالث من السيفالوسبورينات مع الأمينوغليكوزيدات في العُزلات غير المنتجة ل ESBL، في حين أن أخرين لا يوافقون ويقترحون المعالجة الأحادية.[19]
- صادات أخرى: أمبيسلين/سولباكتام، بيبراسيلين/تازوباكتام، تيكارسيلين/كلافولونات
- وفي التحسس اتجاه مركبات البيتا لاكتام، فالخيارات هي (أزتريونام، الكينولونات المفلورة).[2]
- في حالات ال ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases): نستخدم مركبات الكاربابينيم (ميروبينيم، إيميبينيم).[20]
- في حالات ال KPC (klebsiella pneumoniae carbapenemase): نستخدم (جنتاميسين، تايجاسيكلين، كولستين)، ويمكن تسريب وريدي للفوسفوميسين احياناً.[2]
- إن مشاركة الكولستين والتايجاسيكلين والكاربابينيم قد تحسن البقيا في مرضى تجرثم الدم.[2]
- عموماً نعطي الكينولونات المفلورة أو السيفالوسبورينات في ذات الرئة المكتسبة في المجتمع.
- مدة العلاج يجب ألا تقل عن 14 يوم.[17]
- قد نلجأ للجراحة بحالات الموات الرئوي، الخراجات الرئوية، وتقيح الجنب.
- في أخماج الكليبسيلة الرئوية الشديدة يُستخدَم عادةً شوط علاجي قصير مبدئي (2-3) أيام حيث تتم المشاركة مع الأمينوغليكوزيدات، وعندما إثبات الحساسية واستبعاد ال (ESBL) يتم التحويل إلى سيفالوسبورين واسع الطيف، أما السلالات المنتجة (ESBL) نلجأ للكاربابينيم والكولستين.[2]
- الماكروليدات لا تفيد في أخماج الكليبسيلة الرئوية.
- نعالج **ذات الرئة بالكليبسيلة الرئوية المكتسبة في المجتمع** تخبرياً بالصادات الفعالة اتجاه سلبيات الغرام، بالإضافة للعلاج الداعم، ويجب أن يستمر العلاج 14 يوم عالأقل. وهناك دراسة تقترح المشاركة مع الأمينوغليكوزيدات.[14]

- أما **ذات الرئة بالكليبسيلة الرئوية المكتسبة في المشفى** يجب أن تُعالج بالصادات ذات الفعالية العالية (الإيميبينم، سيفالوسبورينات الجيل الثالث، الكينولونات مع الانتباه لمحاذيرها عند الأطفال، الأمينوغليكوزيدات) لوحدها أو بالمشاركة، ويجب التأكد من الحساسية المخبرية، كذلك العلاج ل 14 يوم عالأقل. وفي حال الاستجابة البطيئة للعلاج يجب إجراء تصوير طبقي محوري للصدر لاستبعاد الموجودات التي تستدعي تداخلاً جراحياً، وفي حال الاستجابة السريعة للعلاج الوريدي يمكن التحويل إلى كينولون فموي إن كانت العضوية المعزولة حساسة له.(16)
- في **أخماج السبيل البولي بالكليبسيلة الرئوية**، فإن الحالات غير المختلطة يمكن علاجها بمعظم الصادات الفموية عدا الأمبيسيلين، وتُعد المعالجة الوحيدة لثلاثة أيام فعالة.(28)
أما الحالات المختلطة (قصور كلوي، انسداد، تشوهات....) تُعالج بالكينولونات الفموية، أو وريدياً بالأمينوغليكوزيدات أو الإيميبينيم مع السيلاستين أو الأزتريونام أو سيفالوسبورين جيل ثالث أو بيبراسيلين/تازوباكتام، مع استمرار العلاج 14 – 21 يوماً، ويجب استمرار العلاج الوريدي حتى زوال الحمى. وينبغي أن يترافق العلاج بالصادات مع إصلاح التشوهات التشريحية والآفات الكلوية المؤهبة، وإزالة القثاطر البولية.(17)
- **التهاب الطرق الصفراوية بالكليبسيلة الرئوية** يُعالج تخبرياً بمشاركة الأمينوغليكوزيدات مع صاد من البيتا لاكتام لعشرة أيام على الأقل، وتعد المعالجة المفردة بالسيبروفلوكساسين فعالة في التهاب الطرق الصفراوية القيحي الحاد، وفي حال وجود تحصٍّ صفراوي يجب علاجه.(17)
- أما في **التهاب السحايا** الذي يعد نادر في البالغين، ويصيب الشنت في الأطفال كخمج مكتسب في المشفى، تعتبر سيفالوسبورينات الجيل الثالث الدواء النوعي بسبب نفوذيتها الجيدة لل CNS، وأظهرت التقارير نتائج جيدة مع السيفوتاكسيم، كما أن الميروبينيم يعتبر بديلاً مفيداً، وينبغي إزالة الشنت المخموج إلى جانب العلاج الدوائي، ومدة العلاج يجب ألا تقل عن ثلاثة أسابيع بسبب معدلات النكس العالية الملاحظة في أشواط العلاج القصيرة.(17)
- **التهاب الشغاف بالكليبسيلة الرئوية** نادر ويعالج وريدياً بمشاركة الأمينوغليكوزيدات مع صادات البيتا لاكتام لمدة 6 أسابيع.
- **التهاب باطن العين بالكليبسيلة الرئوية** يعالج بالحقن داخل الزجاجي أو وريدياً أو كليها، لكن المعالجة الوريدية لوحدها تسبب مستويات منخفضة جداً من الصاد في مكان الخمج.

- **الصلبوم الأنفي** يعالج بمشاركة الصادات (6 – 8) أسابيع تبعاً لنتائج الحساسية للصادات، وتتضمن خيارات العلاج الأمينوغليكوزيدات، تتراسيكلين، سلفونأميدات، ريفامبين.
- **نتن الأنف** يعالج بالسيبروفلوكساسين لثلاثة أشهر، ويفيد أيضاً العلاج الوريدي بالأمينوغليكوزيدات و (TMP\SMX).

الإنذار :

تعد أخماج الكليبسيلة سيئة الإنذار عموماً، وهي عضوية انتهازية تسبب المرض في الأجسام المضعفة، وكما ذكرنا فإن معدل الوفيات بالكليبسيلة الرئوية 50 % رغم العلاج المناسب ، ويسوء الإنذار عند الكحوليين وحالات تجرثم الدم إذ تصل نسبة الوفيات إلى 100% لديهم، وتساهم الخطط الوقائية والتشخيص والعلاج الباكر في تقليل المراضة.(22)

المقاومة الدوائية

مدخل إلى المقاومة الدوائية: (18)

ظهرت سلالات الجراثيم المقاومة للصادات بعد وقت قصير من إنتاج هذه الصادات في النصف الأول من القرن العشرين، وأصبحت مشكلة تتفاقم مع مرور السنين.

وتطوِّر الجراثيم مع مرور الزمن أعداداً هائلة من آليات المقاومة تجاه المضادات الحيوية، ولعل أولى آليات المقاومة قد ظهرت في الجراثيم المنتجة للمضادات الحيوية وبذلك تحصل على فوائد حياتية وامتيازات عن غيرها من الجراثيم.

ومع تطور أساليب المعالجة الإنتانية وفرط استخدام الصادات في القرن الماضي، ازداد الضغط على الجراثيم مما دفعها إلى تطوير أساليب مقاومة تجاه المضادات الحيوية، وهذه الأساليب تزداد عدداً وقوة يوماً بعد يوم. فالجراثيم كباقي المخلوقات تحاول الدفاع عن نفسها، وهذه المحاولات تقوم بها كل الجراثيم لكن بدرجات متباينة.

ومن الجدير بالذكر أن استخدام الصادات العشوائي والواسع هو الذي فاقم المشكلة (المقاومة الدوائية)، لذلك من الضرورة عند توقع خمج جرثومي أن نأخذ الزروعات المناسبة قبل بدء العلاج. (18)

تعريف المقاومة الدوائية: (9)

هي عدم قدرة المعالجة المعطاة بالمضادات الحيوية على استئصال الخمج سريرياً، وتختلف عن المقاومة الدوائية في الزجاج أحياناً، ونكشف المقاومة الدوائية في الزجاج باختبارات الحساسية الدوائية.

لذا يجب أن نتساءل دوماً (هل سيتمكن المضاد الحيوي من استئصال الخمج ؟). ويعتمد الجواب على الحساسية الدوائية وتركيز المضاد الحيوي الذي يمكن بلوغه في منطقة الخمج، ومدى خطورة الخمج.

إن الطرائق المخبرية الحديثة تسمح بالتنبؤ بالمقاومة للمضادات الحيوية اعتماداً على اختبارات الحساسية الدوائية. لكن لا يمكن الجزم بشكل مؤكد اعتماداً على اختبارات الحساسية في الزجاج على ارتكاس العضوية للعلاج، لذا يمكننا القول: إن حساسية عضويات ممرضة معينة في الزجاج تجاه مضاد حيوي معين لا تعني حتماً أنه سيكون فعال كعامل علاجي في الجسم.

من المعايير التي تُستخدم في اختبارات الحساسية للصادات: (36,10)

- MIC (Minimal Inhibitory Concentration): وهو التركيز المثبط الأصغري، ويُقصد به التركيز الأدنى من الصاد القادر على تثبيط النمو الجرثومي بشكل مرئي وواضح.
- MBC (Minimal Bactericidal Concentration): التركيز القاتل الجرثومي الأصغري، ويقصد به التركيز الأدنى من الصاد القادر على قتل الخلايا الجرثومية.

وهناك طريقتين أساسيتين لتحديد حساسية الجراثيم المعزولة تجاه الصادات في الزجاج هما:

أ - **طريقة التمديد (Dilution Method):**

نضع الصادات المراد دراستها بتراكيز متدرجة في سلسلة من الأوساط المغذية السائلة أو الصلبة بعد فرش المعلق الجرثومي عليها، بحيث تحتوي هذه الأوساط كميات متساوية من الجرثوم المعزول، مع الاحتفاظ بشاهدين أحدهما لا يحتوي الصاد، والآخر لا يحتوي الجرثوم. ويتم حضن هذه الأوساط في درجة حرارة (37 م) لمدة (24 ساعة). وبعدها تتم مقارنة نمو الجراثيم في الأوساط التي تحوي الصاد مع الوسط الشاهد الذي لا يحوي الصاد، ثم نعيِّن التركيز الأصغري المانع لنمو الجراثيم، ونميِّز تركيز الصاد هل هو قاتل أم موقف لنمو الجرثوم، ونميز MBC عن MIC بزرع الجراثيم بعد تأثير الصاد عليها اعتباراً من الأنبوب ذي التركيز الأصغري المانع لنمو الجراثيم على أوساط عادية خالية من الصادات، ونلاحظ نمو الجراثيم في هذه الأوساط حيث أن نموها يعني أن تركيز الصاد موقف لنمو الجراثيم، أما عدم نمو الجراثيم يعني أن تركيز الصاد قاتل للجراثيم.

إن اختبارات الحساسية بالتمديد بالأغار مستهلكة للوقت، واستخداماتها محدودة.

واختبارات التمديد بالمرق كانت مرهِقة واِستُخدِمت بشكل ضئيل عندما كانت التمديدات تُجرى في أنابيب اختبار غير مجهزة مسبقاً، لكن ظهور سلسلة تمديدات المرق المجهزة

لعدة أدوية مختلفة في شرائح زجاجية أو صفائح تمديدات صغيرة عزز استخدام هذه الطريقة وبسّطها كثيراً.

وتكمن أهمية اختبارات الحساسية بالتمديد بالمرق في أنها تتيح تسجيل نتائج كمية تشير إلى كمية الدواء الضرورية اللازم إعطاؤها لتثبيط أو قتل الجراثيم المعزولة.

ب - **طريقة الانتشار القرصي على الآغار (Agar disk Diffusion Method):** وهي الطريقة الأكثر استخداماً بشكل روتيني عالمياً وهي المتبعة في هذا البحث.

نضع أقراص دوائية (أوراق ترشيح بشكل أقراص صغيرة كل منها مشرَّب بتراكيز محددة وثابتة من صاد معيّن) على أغار موللر هنتون زُرِعَ عليه الجرثوم المعزول بكميات محددة.

إن رطوبة الوسط تؤدي إلى انتشار متتابع للصاد في الوسط، ويتناقص تركيز الصاد تدريجياً كلما ابتعدنا عن القرص، وبعد الحضن في درجة حرارة (37 م) لمدة (24 ساعة)، نلاحظ وجود أو عدم وجود هالة محيطة بالقرص خالية من النمو الجرثومي وذلك تبعاً لحساسية الجرثوم للصاد او عدم حساسيته، ثم نقيس قطر هالة تثبيط النمو الجرثومي حول كل قرص، وبمقارنة قطر الهالة مع جداول معيارية لتحديد درجة التحسس الجرثومي بالنسبة لكل صاد (Kirby-Bauer Method) نستطيع معرفة إن كان الجرثوم حساس او متوسط الحساسية أو مقاوم للصاد الموجود في القرص.

علماً أن الحساسية للصاد في الزجاج بتركيز محدد لا تمثل بشكل متطابق الحساسية للتركيز نفسه من الصاد في الحياة.

وثمّة نظام لتسجيل العُزلات كحساسة أو متوسطة الحساسية أو مقاومة.

فعالية المضادات الحيوية في الزجاج تتأثر بالعديد من العوامل الفيزيائية والكيميائية هي:

- ✓ PH الوسط
- ✓ مكونات الوسط
- ✓ ثبات الدواء
- ✓ مدة الحضن
- ✓ الفعالية الاستقلابية للعضويات الدقيقة

فعالية المضادات الحيوية في الحياة تتأثر أيضاً بالعديد من العوامل هي: عوامل امتصاص الصاد وإطراحه واستقلابه وسميّته، والعلاقة بين الدواء والجرثوم.

العوامل المؤهبة لظهور المقاومة الدوائية: (18)

1 - الاستعمال العشوائي والمفرط للمضادات الحيوية، وبيع المضادات الحيوية دون وصفة طبية، والعلاج المديد بالصادات قبل وبعد الجراحة، واستخدام صادات منتهية الصلاحية، وفرط استخدام الصادات في المشافي مما يستأصل الفلورا الطبيعية ويؤهب للاستعمار بسلالات مقاومة وعلى رأسها الكليبسيلة ، والتعرض غير المباشر للمضادات الحيوية بوضعها في المياه وفي أغذية الحيوانات

2 - العلاج غير الكافي مدةً أو كميةً، فالسلالات الناجية تصبح أكثر مقاومة.

3 - القبول في وحدات العناية المشددة.

4 - التثبيط المناعي بكل أشكاله (دوائي، عوز مناعي خلقي أو مكتسب، خباثات، سكري، كحولية).

5 - الأمراض الشديدة.

6 - الأدوات الباضعة، والتهوية الآلية والتنبيب الرغامي والقثاطر.

آليات المقاومة الدوائية: [18]

هناك آليات عديدة ومختلفة للمقاومة الدوائية، فالمقاومة لصاد ما قد تكون ذاتية أو مكتسبة، وعندما تصبح الجرثومة مقاومة فإنها تستطيع نقل المقاومة الدوائية من جيل لآخر وأحياناً من سلالة لآخرى، وقد تنتقل المقاومة الدوائية بين الأجناس والعائلات الجرثومية. ويمكن للجرثوم أن يمتلك أكثر من آلية مقاومة في آنٍ واحد.
المضادات الحيوية تبعاً لآلية تأثيرها تهاجم: اصطناع الجدار الخلوي، وظيفة الغشاء، الاصطناع البروتيني، استقلاب الحموض الأمينية، سُبل الاستقلاب المتواسطة.[18]

تتضمن آليات المقاومة الدوائية:

- إنتاج الجراثيم أنزيمات تزيل تفعيل الصاد : وهي أشيع آليات المقاومة الدوائية مثل الجراثيم المنتجة لإنزيم β لاكتاماز الذي يحلمه حلقة β لاكتام في البنسيلينات(ويدعى بنسيليناز) وفي السيفالوسبورينات ويدعى (سيفالوسبوريناز). وحالياً تعد ال β لاكتاماز واسعة الطيف (ESβL) ذات فعالية كبيرة ضد السيفالوسبورينات والبنسيلينات، وقد تم تحديد ال (ESβL)(Extended-spectrum beta-lactamases) بشكل مسيطر في الكليبسيلة الرئوية وغيرها من الجراثيم المعوية، وهي ذات مقاومة عالية للسيفتازيديم وسيفالوسبورينات الجيل الثالث
ومؤخراً تمّ عزل سلالات مقاومة لمركبات الكاربابينيم وتدعى (KPC) (klebsiella pneumoniae carbapenemase)
وأيضا هناك أنزيمات معدّلة للأمينوغليكوزيدات مسؤولة عن مقاومة الكليبسيلة الرئوية وغيرها من الجراثيم للأمينوغليكوزيدات أهمها الأستيل ترانسفيراز، الفوسفوترانسفيراز والأدنيل ترانسفيراز.
- منع وصول الصاد إلى موقعه الهدف: بضخ الصاد إلى خارج الخلية او بتغيير النفوذية الدوائية.
- تطوير الجراثيم مواقع هدف للصاد متبدلة بنيوياً: ومثالها تبدّل في البروتينات الرابطة للبنسيلينات (PBP) مما يسبب مقاومة الجرثوم للبنسيلينات والسيفالوسبورينات.

- تطوير الجراثيم لسبيل استقلابي بديل يجتاز التفاعل المثبط دوائياً.
- إنتاج الموقع الهدف الحساس للصاد بإفراط.

مقاومة الكليبسيلة للصادات: (17,18,41)

تُطوِّر الكليبسيلة العديد من وسائل المقاومة التي يُعد أغلبها متواسطاً بالبلاسميدات مما يُسهّل انتشارها.(17)

إن ظهور أول مقاومة للسيفالوسبورينات كان أوائل الثمانينات في الكليبسيلة الرئوية وال E.coli . وقد تطورت مقاومة الكليبسيلة للسيفالوسبورينات حيث أصبحت معظم سلالاتها تبدي المقاومة. ففي دراسة ل (NNISS) (الجهاز الوطني لتقصي الأخماج المكتسبة في المشافي) في المشافي الأمريكية ووحدات العناية المشددة كانت مقاومة الكليبسيلة الرئوية للسيفتازيديم بين عامي (1987 – 1989) تعادل (1,5%)، وارتفعت إلى (3,6%) بين عامي (1990 – 1991).(18)

في دراسة أُجريت في الولايات المتحدة الأمريكية بين عامي 1998-2010 على الكليبسيلة الرئوية ومقاومتها للصادات المختلفة، وُجِد أن الكليبسلة هي العامل الممرض الأكثر شيوعاً في وحدات العناية الطبية. (41)

تم عزل 3132354 عينة كليبسلة بين عامي 1998-2010

ظهرت المقاومة ل Imipenem عام 2004 وزادت فكانت 4.3% في نهاية الدراسة.

أما المقاومة ل Ceftazidime ازدادت من 5.5% إلى 17.2%.

ول Ciprofloxacin ازدادت من 5.5% إلى 16.8%.

أما Tetracycline ازدادت المقاومة عليه من 14.2% إلى 16.7%.(41)

و Amikacin ازدادت المقاومة عليه من 0.7% إلى 4.5%.(41)

وسجل مركز CDC أن 8% من عينات الكليبسلة عام 2007 كانت مقاومة ل Carbapenem بالمقارنة مع مقاومة أقل من 1% عام 2000. (41)

السيطرة على هجمات الأخماج المكتسبة في المشفى والمقاومة الدوائية : (13)

لا يوجد جدل حول مسؤولية استخدام الصادات عن ظهور المقاومة الجرثومية، لذا النقاش العالمي يدور حول وسائل السيطرة على استعمال الصادات من خلال إرشادات عملية وتدريب أكاديمي وإجراءات قانونية.

ففي دراسة لرحال وزملائه (Rahal and Colleges) وجد أن تحديد استخدام السيفالوسبورينات قد تلاه انخفاض متواتر في المقاومة المتواسطة بانتاج β لاكتاماز في الكليبسيلة الرئوية. (13)

وأشارت الكثير من الدراسات إلى ضرورة تحديد استعمال سيفالوسبورينات الجيل الثالث لأنها تميل بخصوصية عالية إلى تحريض المقاومة الجرثومية بسرعة تجاه نفسها و تجاه غيرها من صادات ال β لاكتام الأخرى، وكان نتيجة هذا التحديد زيادة استخدام الإيميبينيم، فازدادت السلالات المقاومة له وشكلت مشكلة كبيرة، مثل مقاومة الكليبسيلة الرئوية والراكدة للكاربابينم، ومقاومة الزوائف الزنجارية للإيميبينم. (13)

اقترحت حلول لمشكلة سوء استخدام الصادات منها تحسين نوعية الصاد لكن هذا رسخ استخدام نماذج من الصادات بشكل متماثل مما سبب ظهور مقاومة لها، ومن الأمثلة ظهور الكليبسيلة الرئوية المقاومة للسيفتازيديم بشكل كبير في أجنحة المشافي بعد أن اتسع استخدام السيفتازيديم فيها.

لذا تُعد المقاومة الجرثومية كابوساً ربما كانت الهندسة الوراثية أملنا في النجاة منه، فقد تم فك شيفرة جينومات عدد من الجراثيم كان أولها جينومات ال (Proteus Mirabillis) وبعدها الكليبسيلة الرئوية.

وتحديد متتاليات ال (DNA) لهذه العضويات يمكن أن يساهم في تحديد مورثات المقاومة، وبالتالي ابتكار صادات جديدة تتجاوزها. وقد فتح اكتشاف البلاسميدات والترنسبوزونات والانتغرونات آفاقاً جديدة للتفكير في المقاومة الدوائية.

ومن الوسائل التي تساهم في السيطرة على الأخماج بالعضويات المكتسبة داخل المشفى والمقاومة لها: (13)

- التركيز على إجراءات غسيل اليدين بعد كل تماس مع المريض.

- ❑ إنجاز المناورات الطبية بطريقة عقيمة، والحفاظ على عقامة المعدّات الطبية والأدوات الباضعة والمحاليل الوريدية وأجهزة التهوية الاصطناعية.
- ❑ إزالة الأدوات الطبية فورَ زوال الحاجة إليها (أنابيب التهوية والتغذية والقثاطر)
- ❑ في حال ظهور هجمات بالعضويات المقاومة يجب إغلاق الوحدة، ورفض أي قبول جديد حتى تتم السيطرة على الهجمة.

الدراسة العملية

هدف الدراسة:(Objective)

- تحري نسبة الإنتان المسبَب بالكليبسيلة في مشفى المواساة الجامعي لدى كل من المرضى المقيمين في المشفى، والمراجعين للعيادات في الفترة بين 2014 - 2015.
- دراسة حساسية ذراري الكليبسيلة المعزولة للصادات.

الطرائق والمواد (Materials and MethodS):

مكان وزمان الدراسة:

- أجريت الدراسة في المخبر الجرثومي في مشفى المواساة الجامعي في دمشق في الفترة بين 1/11/2014 و 1/11/2015 .

مجموعة الدراسة:

العينات المرضية إيجابية الزرع لعزلات الكليبسيلة، والمأخوذة من مرضى مشفى المواساة الجامعي (المرضى المقيمين في المشفى، والمراجعين للعيادات).

حجم العينة المدروسة:

198 عزلة كليبسيلة.

المواد والأجهزة المستخدمة:

- ✓ بودرة المرق المغذي (ثيوغليكولات)(Thioglycolate Broth).

- ✓ بودرة الآغار المدمى (Blood-Agar Base).
- ✓ بودرة أل EMB (Eosin - Methylene Blue - Agar).
- ✓ بودرة موللر هنتون (Muller Hinton - Agar)
- ✓ أقراص حساسية الصادات المطلوبة في الدراسة وهي واردة في الجدول رقم (1).
- ✓ مواد تلوين غرام (بنفسجية الجنسيان، يود، مزيل لون، فوكسين ممدد)
- ✓ أطباق بيتري بلاستيكية معقمة (قطر 10سم)
- ✓ أنابيب زجاجية عقيمة (سعة 10 مل).
- ✓ وأدوات العمل بمخبر الجراثيم (غانة الزرع، مصباح بنزن للتلهيب، مجهر ضوئي، حاضنة 37 درجة مئوية، مصل فيزيولوجي)

استمارة الدراسة:

- ➢ اسم المريض
- ➢ الجنس
- ➢ مكان الإقامة
- ➢ السوابق المرضية
- ➢ قصة تناول صادات
- ➢ التشخيص البدئي للإصابة

طريقة العمل:

1 - زُرعت العينات المرضية الواردة إلى المخبر الجرثومي في مشفى المواساة على الآغار المدمى و EMB Agar ومرق الثيوغليكولات، وحُضِنت 24 ساعة بالدرجة 37 درجة مئوية.

2 - ثم تم تحديد هوية الجراثيم المعزولة من تلك العينات بالطرق الروتينية المتبعة

- اعتماداً على الصفات الشكلية للمستعمرات الجرثومية (تكون مستعمرات الكليبسيلة رمادية محيطها أملس منتظم على الآغار المدمى ، ووردية مخمرة للاكتوز مقببة كبيرة نسبياً ومخاطية لزجة وتميل للإلتحام مع بعضها على ال EMB مع ملاحظة علامة التممط بالغانة).
- وهي عصيات غير متحركة عند تحري الحركة.
- كما أنها عصيات سلبية غرام قصيرة وثخينة بتلوين غرام.
- واعتمادا على طريقة API عند الضرورة.

3 - إجراء اختبار الحساسية الجرثومية للصادات: تم إجراؤه بطريقة كيربي باور(اختبار التحسس بالانتشار القرصي على الغراء)، وتستخدم هذه الطريقة في معظم المختبرات الطبية، وتهدف 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.(36)

مراحل إجراء اختبار التحسس بطريقة كيربي باور:

- أخذنا جزء من مستعمرات العينات إيجابية الزرع الجرثومي للكليبسلة، وحضّرنا معلق جرثومي (بالمصل الفيزيولوجي)، بحيث كانت شدة العكر أو الكثافة الضوئية للمعلق تساوي 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 تدوير الماسحة على سطح الآغار (هدف هذه العملية هو تجانس توزع الجرثوم على سطح الآغار).

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

قمت بتوزيع الأقراص على طبقي موللرهنتون بعد فرش المستحلب عليهما. 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 المرفقة من الشركة الصانعة للأقراص لتحديد حساسية العزلة الجرثومية بالنسبة لكل صاد. وبناءً على ذلك تم تصنيف الجراثيم إلى:

✓ حساسة للصاد (Sensitive) أي (S): وذلك عندما يكون قطر ثبيط النمو أكبر أو يساوي القيمة المحددة في الجدول.

✓ مقاومة للصاد (Resistant) أي (R): أي أن الجرثوم لا يتحسس للصاد ، وذلك عندما يكون قطر ثبيط النمو أقل من القيمة المحددة في الجدول.

✓ متوسط الحساسية (Intermediate) أي (I): وذلك عندما يكون قطر تثبيط النمو الجرثومي بين القيمتين السابقتين ، وتعبر عن حساسية جزئية للصاد.

خلال إجراء التحسس للعينات تم استخدام الصادات التالية حسب الجدول التالي:

جدول رقم (1) يوضح الصادات المستخدمة في الدراسة

Antimicrobial (الصاد الحيوي المستخدم)	الرمز والتركيز	S (حساس)	I (متوسط الحساسية)	R (مقاوم)
Amikacin	AMK(30)	≥17	14 – 17	≤14
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AUG(30)	≥17	11 – 17	≤11
Cephalothin	CLT(30)	≥18	14 – 18	≤14
Cefepime	CFP(30)	≥18	14 – 18	≤14
Ceftazidim	CAZ(30)	≥18	13 – 18	≤13
Ciprofloxacin	CPR(5)	≥21	15 – 21	≤15
Norfloxacin	NOR(10)	≥17	13 – 17	≤13
Doxycyclin	DOX(30)	≥16	12 – 16	≤12
Imipenem	IMP(10)	≥16	13 – 16	≤13
Meropenem	MER(10)	≥21	19 – 21	≤19
Gentamycin	GEN(10)	≥15	12 – 15	≤12
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	SXT(25)	≥16	10 – 16	≤10
Tobramycin	TOB(10)	≥18	14 – 18	≤14
Colistin	COL(10)	≥11	8 – 11	≤8
***Nalidixic Acid**	NAL(30)	≥19	13 – 19	≤13
***Nitrofurantoin**	NIT(300)	≥17	14 – 17	≤14
Tetracyclin	TET(30)	≥19	14 – 19	≤14
Ceftriaxone	CTR(30)	≥21	13 – 21	≤13

*استخدمت لعينات زرع البول فقط

نتائج الدراسة:

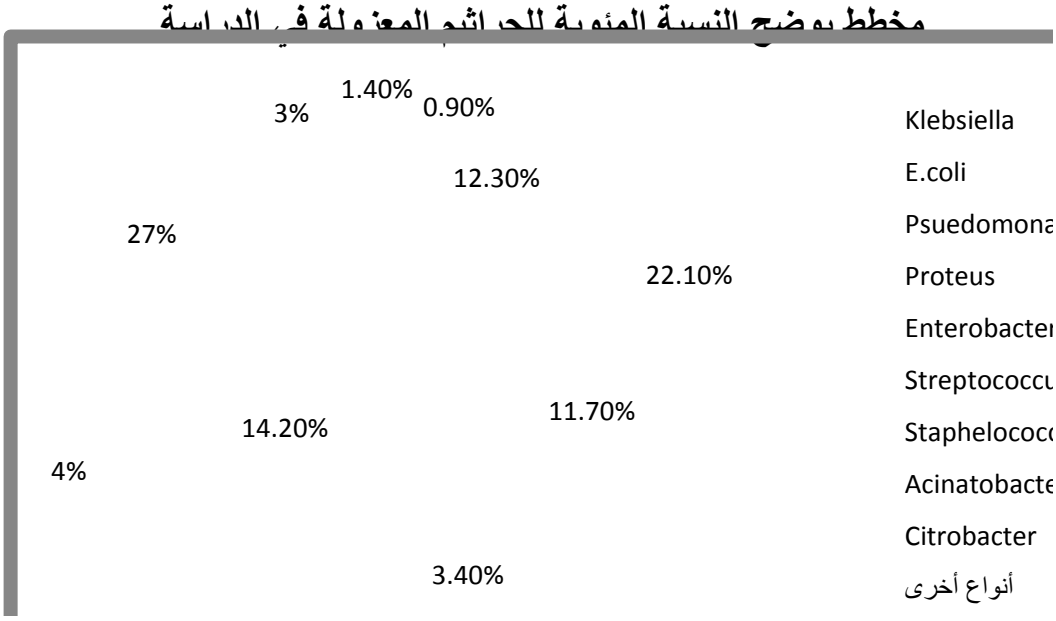
الدراسة الوبائية:

في دراستنا كان عدد الزروع الجرثومية الإيجابية 1608 موزعة كما يلي:

نوع الجرثوم المعزول	العدد	النسبة المئوية
Klebsiella	198	12.3 %
E.coli	356	22.1 %
Psuedomonas	188	11.7 %
Proteus	54	3.4 %
Enterobacter	227	14.2 %
Streptococcus	65	4 %
Staphylococcus	435	27 %
Acinetobacter	48	3 %
Citrobacter	22	1.4 %
أنواع أخرى	15	0.9 %
المجموع الكلي	1608	100 %

جدول رقم (2) يوضح عدد العينات المعزولة ونسبتها المئوية.

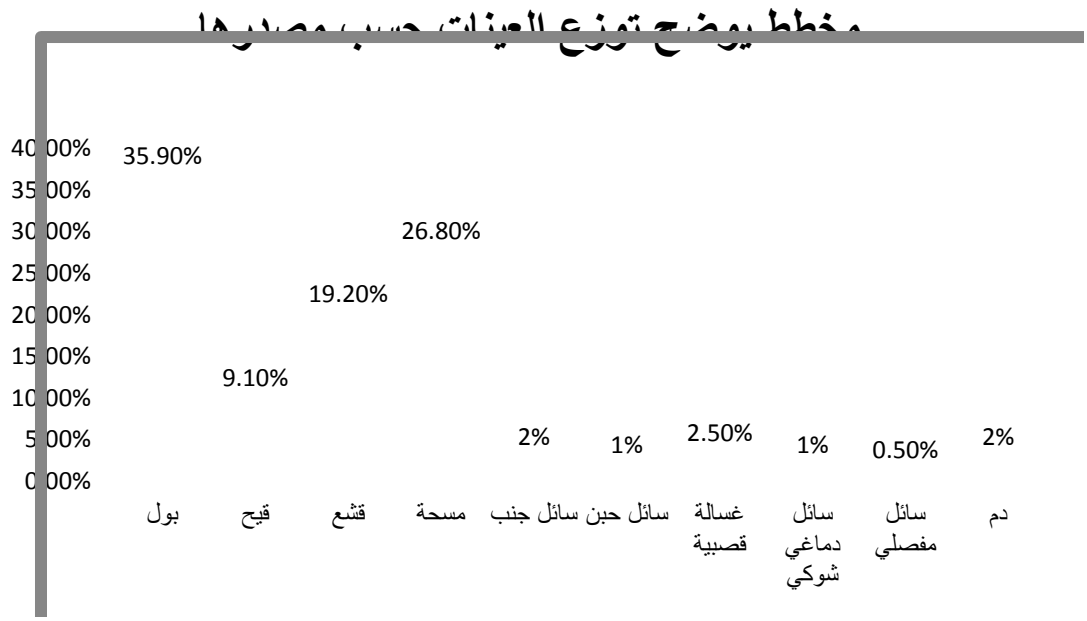
مخطط يوضح النسبة المئوية للجراثيم المعزولة في الدراسة



تم أخذ نتائج الزرع الإيجابية للكليبسيلة الرئوية وعددها 198

نوع العينة	عدد العينات	النسبة المئوية
بول	71	35.9 %
قيح	18	9.1 %
قشع	38	19.2 %
مسحة	53	26.8 %
سائل جنب	4	2 %
سائل حبن	2	1 %
غسالة قصبية	5	2.5 %
سائل دماغي شوكي	2	1 %
سائل مفصلي	1	0.5 %
دم	4	2 %

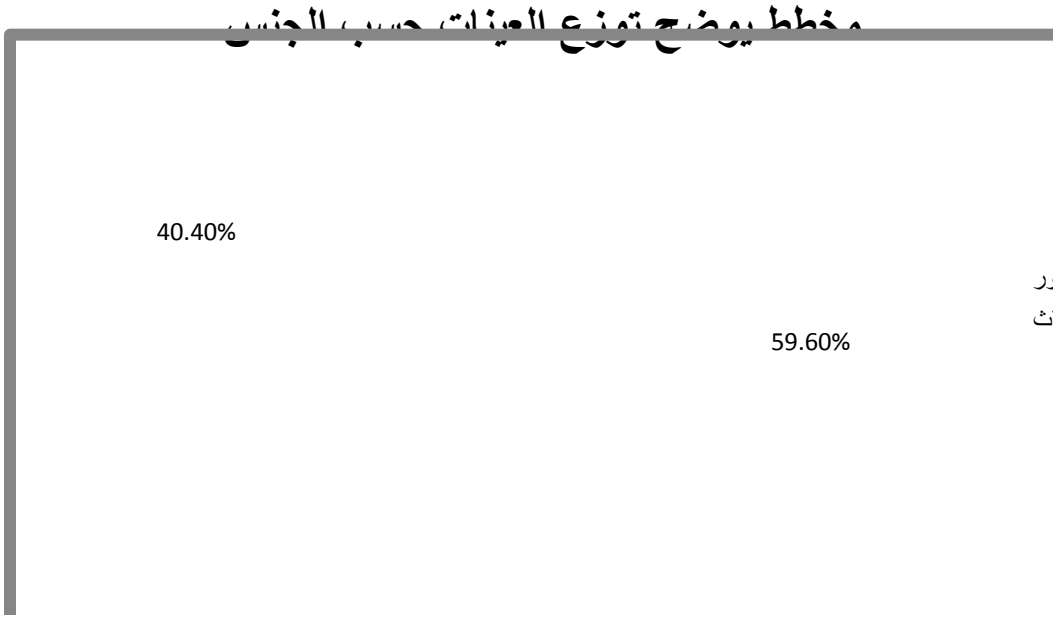
جدول رقم (3) يوضح توزع العينات حسب مصدرها



توزع العينات حسب الجنس:

	العدد	النسبة المئوية
الذكور	118	59.6 %
الإناث	80	40.4 %

جدول رقم (4) يوضح توزع العينات حسب الجنس

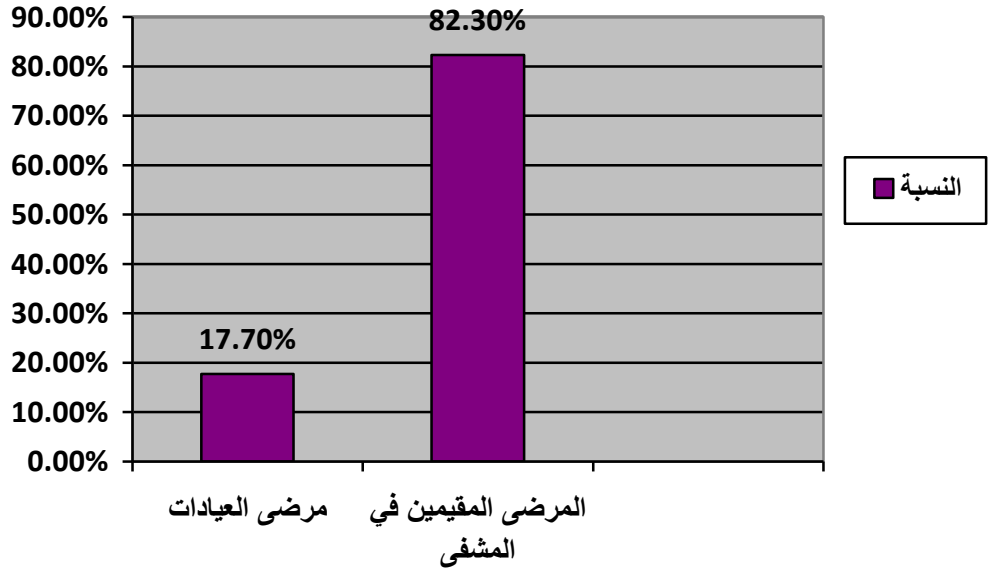


توزع المرضى حسب القبول في المشفى (مرضى العيادات، المرضى المقبولين في المشفى)

	العدد	النسبة
مرضى العيادات	35	17.7 %
المرضى المقيمين في المشفى	163	82.3 %

جدول رقم (5) يوضح توزع المرضى حسب القبول في المشفى (مرضى العيادات، المرضى المقبولين في المشفى)

مخطط يوضح توزع المرضى حسب القبول في المشفى (مرضى العيادات، المرضى المقبولين في المشفى)

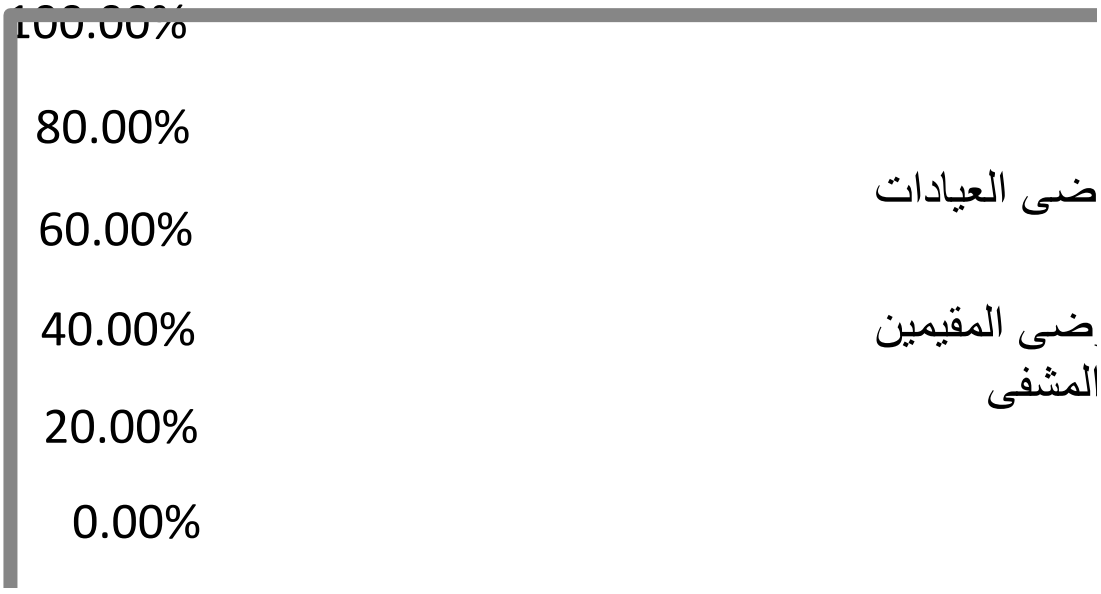


وجدنا في مرضى العيادات 6 مرضى في سوابقهم تناول صادات في الفترة السابقة ، و29 مريض لم يتناولوا صادات ، بينما كان عدد المرضى المقيمين في المشفى الذين لديهم سوابق تناول صادات 138 مريض و 25 مريض لم يتناولوا صادات.

	العدد الكلي للمرضى	المرضى مع سوابق تناول صادات	النسبة المئوية للمرضى مع سوابق تناول صادات
مرضى العيادات	35	6	17.1 %
المرضى المقيمين	163	138	84.7 %

جدول رقم (6) يوضح مقارنة بين مرضى العيادات والمرضى المقيمين في المشفى من حيث سوابق تناول صادات

مخطط يوضح مقارنة بين مرضى العيادات والمرضى المقيمين في المشفى من حيث سوابق تناول صادات



دراسة حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات الحيوية:

Antimicrobial	S	I	R
Amikacin	40.9 %	7.1 %	52 %
Cefepime	23.7 %	11.1 %	65.2 %
Ceftazidim	18.2 %	13.1 %	68.7 %
Ciprofloxacin	19.2 %	10.1 %	70.7 %
Norfloxacin	15.2 %	5 %	79.8 %
Doxycyclin	2.5 %	3.6 %	93.9 %
Imipenem	73.7 %	4.1 %	22.2 %
Meropenem	77.8 %	6 %	16.2 %
Gentamycin	18.2 %	6 %	75.8 %
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	6 %	3.1 %	90.9 %
Tobramycin	11.6 %	23.2 %	65.2 %
Colistin	92.9 %	5.1 %	2 %
Tetracyclin	3 %	4.1 %	92.9 %
Ceftriaxone	12.1 %	25.8 %	62.1 %
Amoxicillin/clavulanic acid	7.6 %	4.5 %	87.9 %
Cephalothin	3.5 %	6.6 %	89.9 %

جدول رقم (7) يوضح حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات

أما بالنسبة لعينات البول ، استخدمنا صادات خاصة بالبول إضافةً للصادات السابقة وكانت نتائج اختبار التحسس على هذه الصادات كما يلي:

Antimicrobial	S	I	R
Nalidixic Acid	23.3 %	10.9 %	65.8 %
Nitrofurantoin	27.4 %	17.8 %	54.8 %

جدول رقم (8) يوضح حساسية الكليبسيلة الرئوية المعزولة من عينات البول لصادات خاصة بالبول

دراسة حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات الحيوية في مرضى العيادات:

علماً أن عددها 35 عزلة كليبسلة

Antimicrobial	S	I	R
Amikacin	62.9 %	8.5 %	28.6 %
Cefepime	60 %	14.3 %	25.7 %
Ceftazidim	40 %	22.9 %	37.1 %
Ciprofloxacin	42.9 %	22.8 %	34.3 %
Norfloxacin	28.6 %	5.7 %	65.7 %
Doxycyclin	5.7 %	8.6 %	85.7 %
Imipenem	88.6 %	2.8 %	8.6 %
Meropenem	91.4 %	2.9 %	5.7 %
Gentamycin	31.4 %	8.6 %	60 %
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	11.4 %	2.9 %	85.7 %
Tobramycin	20 %	31.4 %	48.6 %
Colistin	94.3 %	2.8 %	2.9 %
Tetracyclin	5.7 %	8.6 %	85.7 %
Ceftriaxone	31.4 %	25.7 %	42.9 %
Amoxicillin/clavulanic acid	8.6 %	8.5 %	82.9 %
Cephalothin	5.7 %	5.6 %	88.7 %
Nalidixic Acid	32.1 %	10.8 %	57.1 %
Nitrofurantoin	35.7 %	25 %	39.3 %

جدول رقم (9) يوضح حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات الحيوية في مرضى العيادات

دراسة حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات الحيوية في المرضى المقيمين في المشفى:

Antimicrobial	S	I	R
Amikacin	36.2 %	6.8 %	57 %
Cefepime	16 %	10.4 %	73.6 %
Ceftazidim	13.5 %	11 %	75.5 %
Ciprofloxacin	14.1 %	7.4 %	78.5 %
Norfloxacin	12.3 %	4.9 %	82.8 %
Doxycyclin	1.8 %	2.5 %	95.7 %
Imipenem	70.6 %	4.2 %	25.2 %
Meropenem	74.8 %	6.8 %	18.4 %
Gentamycin	15.3 %	5.6 %	79.1 %
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	4.9 %	3.1 %	92 %
Tobramycin	9.8 %	21.5 %	68.7 %
Colistin	92.6 %	5.6 %	1.8 %
Tetracyclin	2.5 %	3 %	94.5 %
Ceftriaxone	8 %	25.7 %	66.3 %
Amoxicillin/clavulanic acid	7.4 %	3.6 %	89 %
Cephalothin	3 %	6.8 %	90.2 %
Nalidixic Acid	17.8 %	11.1 %	71.1 %
Nitrofurantoin	22.2 %	13.4 %	64.4 %

جدول رقم (10) يوضح حساسية الكليبسيلة الرئوية للصادات الحيوية في المرضى المقيمين في المشفى

المناقشة:

تضمنت دراستنا 198 عزلة كليبسيلة رئوية، موزعة من حيث المصدر كما يلي (71عينة بول، 53مسحة، 38 عينة قشع، 18 عينة قيح، 5 غسالات قصبية، 4 عينات سائل جنب، 4 عينات دم، عينتي سائل دماغي شوكي، عينتي سائل حبن، وعينة سائل مفصلي).

وبيّنت دراستنا أن نسبة انتشار الكليبسيلة الرئوية % 12.3 من مجموع العزلات الجرثومية التي تم جمعها خلال فترة الدراسة, وجاءت بالمرتبة الرابعة بعد العنقوديات والE.coli والإنتيروباكتر، وفي المرتبة الثالثة بين العصيات سلبية الغرام بعد ال E.coli والإنتيروباكتر .

وفي دراسة الحساسية للصادات المختلفة وجدنا أن الحساسية للأمينوغليكوزيدات (Amikacin في مرضى العيادات % 62.9, وفي المرضى المقيمين في المشفى % 36.2) (Gentamycin في مرضى العيادات % 31.4، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 15.3) (Tobramycin في مرضى العيادات % 20،وفي المرضى المقيمين في المشفى % 9.8)

ووجدنا أن الحساسية للفلوركينولونات (Ciprofloxacin في مرضى العيادات % 42.9، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 14.1)(Norfloxacin في مرضى العيادات % 28.6، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 12.3)

بينما كانت الحساسية للسيفالوسبورينات كمايلي (Cefepime في مرضى العيادات % 60، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 16)، (Ceftriaxone في مرضى العيادات % 31.4، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 8)، (Ceftazidim في مرضى العيادات % 40، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 13.5)

وكانت الحساسية ل (Imipenem في مرضى العيادات % 88.6، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 70.6)

و ل (Meropenem في مرضى العيادات % 91.4، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 74.8)

أما الحساسية ل Colistin كانت في مرضى العيادات 94.3 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 92.6 %.

وبالنسبة لعينات البول كانت الحساسية ل (Nalidixic Acid في مرضى العيادات 32.1 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 17.8 %)

ول (Nitrofurantoin في مرضى العيادات 35.7 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 22.2 %).

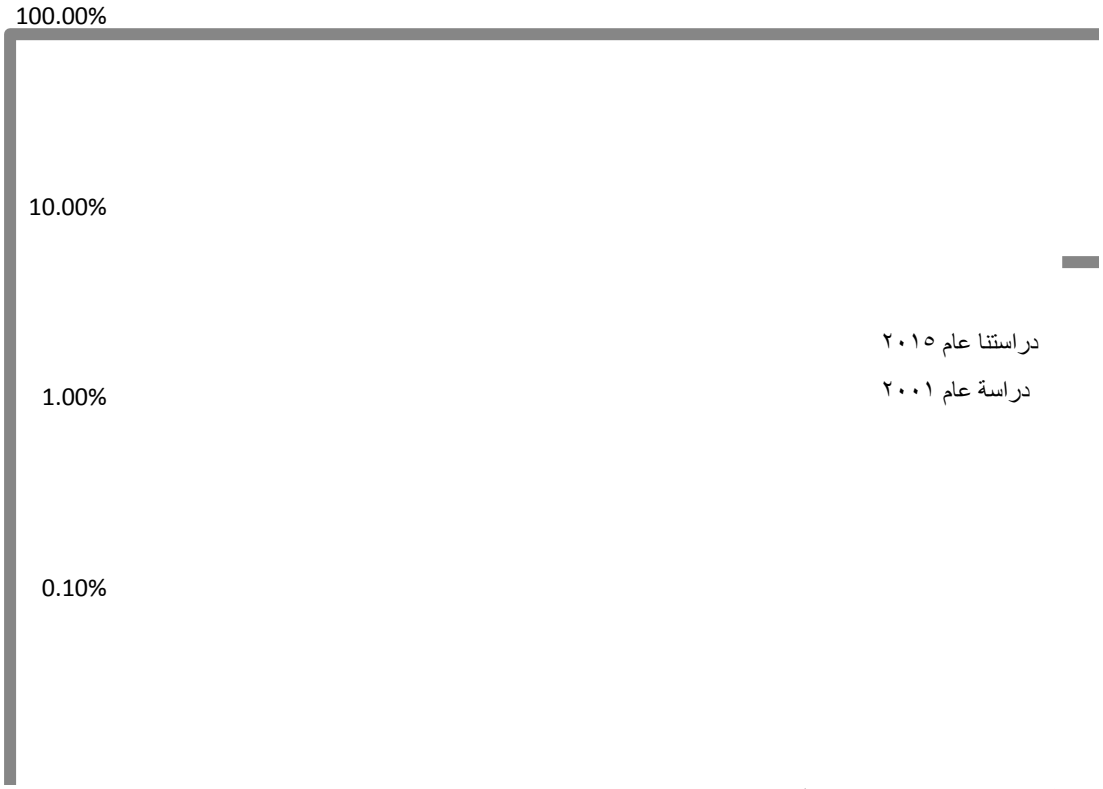
قمنا بمقارنة دراستنا مع دراسة مشابهة أُجريت في مستشفى الأطفال الجامعي عام 2001 وكانت بعنوان الإنتانات بالكليبسيلة والمقاومة الدوائية على الصادات، حيث تمت مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج هذه الدراسة(37)

وجدوا في هذه الدراسة 567 عزلة كليبسيلة

مقارنة توزع العزلات حسب مصدرها:

نوع العينة	دراسة عام 2001	دراستنا عام 2015
بول	53.1 %	35.9 %
قيح	12.9 %	9.1 %
قشع	0 %	19.2 %
مسحة	2.5 %	26.8 %
سائل جنب	0.2 %	2 %
سائل حبن	0.5 %	1 %
غسالة قصبية	7.6 %	2.5 %
سائل دماغي شوكي	2.8 %	1 %
سائل مفصلي	0,5 %	0.5 %
دم	19.9 %	2 %

جدول (11) يوضح مقارنة توزع العينات حسب مصدرها بين دراستنا عام 2015 ودراسة عام 2001 .



مخطط يوضح مقارنة توزع العينات حسب مصدرها بين دراستنا عام 2015 ودراسة عام 2001 .

أما مقارنة المقاومة للصادات كانت كمايلي:

الصادات	دراستنا عام 2015	دراسة عام 2001
Amikacin	52 %	54.3 %
Ceftazidime	68.7 %	84 %
Ciprofloxacin	70.7 %	15 %
Norfloxacin	79.8 %	14.7 %
Imipenem	22.2 %	5 %
Gentamycin	75.8 %	86.7 %
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	90.9 %	81.2 %
Tobramycin	65.2 %	84.3 %
Tetracyclin	92.9 %	59.7 %
Ceftriaxone	62.1 %	80 %
Augmentin	87.9 %	69.4 %
Nitrofurantoin	54.8 %	20.3 %

جدول رقم (12) يوضح مقارنة نسبة المقاومة على الصادات بين دراستنا عام 2015 ودراسة عام 2001 .

مخطط يوضح مقارنة نسبة المقاومة على الصادات بين دراستنا عام 2015 ودراسة عام 2001 .

مقارنة دراستنا بدراسة أجريت في فرنسا في الفترة من (كانون الثاني عام 2008 ولغاية آذار 2011): (40)

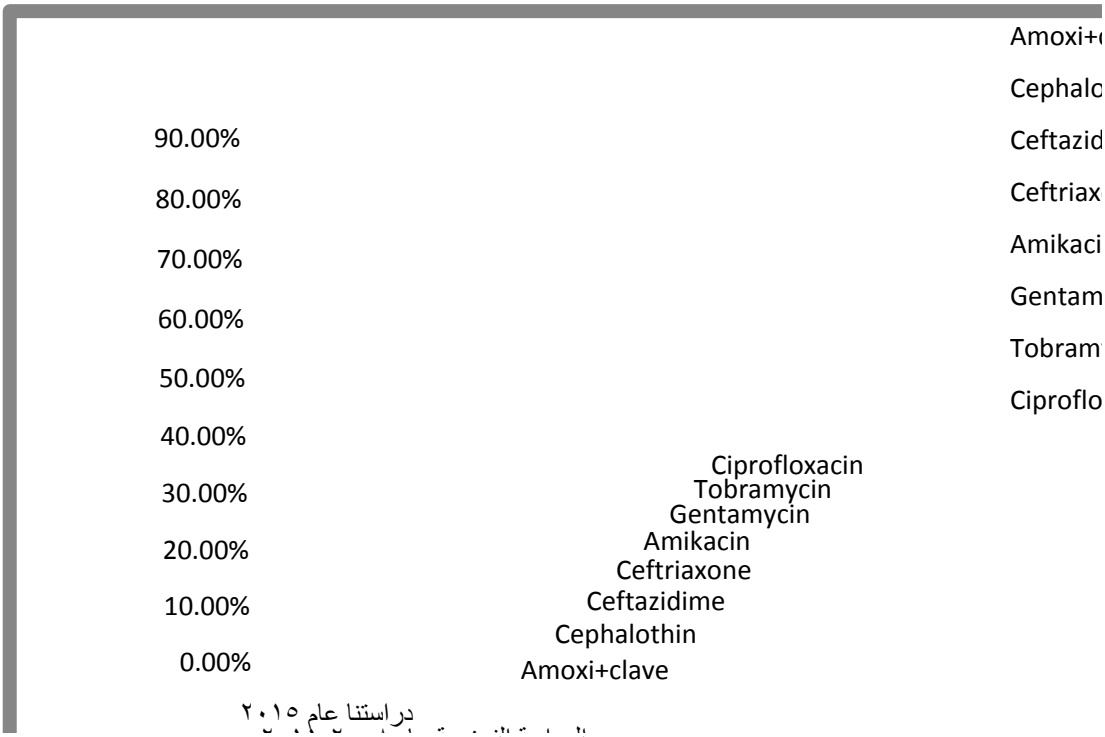
حيث أجريت الدراسة على 535 عزلة كليبسيلة مأخوذة من مشافي فرنسا والجزائر.

وبمقارنة نتائج المقاومة للصادات المستخدمة بشكل مشترك بين الدراستين وجدنا النتائج التالية:

الصادات	دراستنا عام 2015	الدراسة الفرنسية عام 2008-2011
Augmentin	87.9 %	55.5 %
Cephalothin	89.9 %	53.8 %
Ceftazidime	68.7 %	51.2 %
Ceftriaxone	62.1 %	51 %
Amikacin	52 %	26.4 %
Gentamycin	75.8 %	48.2 %
Tobramycin	65.2 %	72.4 %
Ciprofloxacin	70.7 %	45.1 %
Trimethoprim-Sulfamethaxazole	90.9 %	45.7 %
Imipenem	22.2 %	0 %
Colistin	2 %	0 %

جدول رقم (13) يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة الفرنسية عام 2008-2011.

مع ملاحظة أن العزلات من مشافي الجزائر كانت نسبة مقاومتها للصادات أكثر من نظيراتها المعزولة من مشافي فرنسا.



مخطط يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة الفرنسية عام 2011-2008.

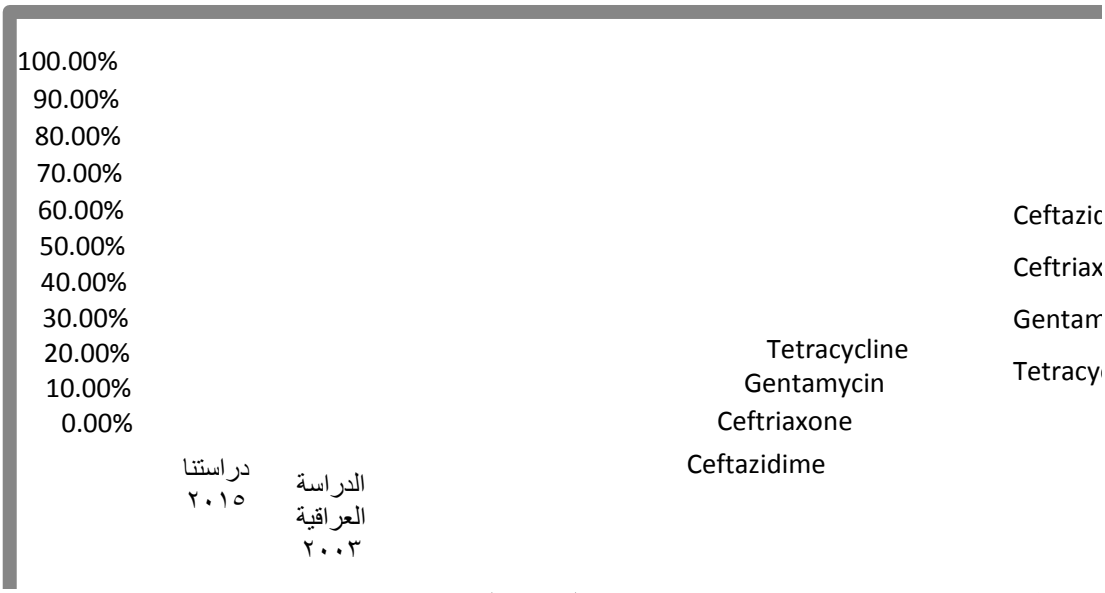
وبالمقارنة مع دراسة أجريت في العراق خلال الفترة من (كانون الثاني حتى تموز عام 2003): (38)

علماً أن هذه الدراسة أُجريت على 88 عزلة كليبسيلة.

وبمقارنة نتائج المقاومة للصادات المستخدمة بشكل مشترك بين الدراستين وجدنا النتائج التالية

الصادات	دراستنا عام 2015	الدراسة العراقية عام 2003
Ceftazidime	68.7 %	18.4 %
Ceftriaxone	62.1 %	34.2 %
Gentamycin	75.8 %	81.5 %
Tetracyclin	92.9 %	63.1 %

جدول رقم (14) يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة العراقية عام 2003.



مخطط يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة العراقية عام 2003.

مقارنة دراستنا بدراسة أجريت في إيران في الفترة الممتدة من (آذار عام 2008 ولغاية آذار عام 2009): (39)

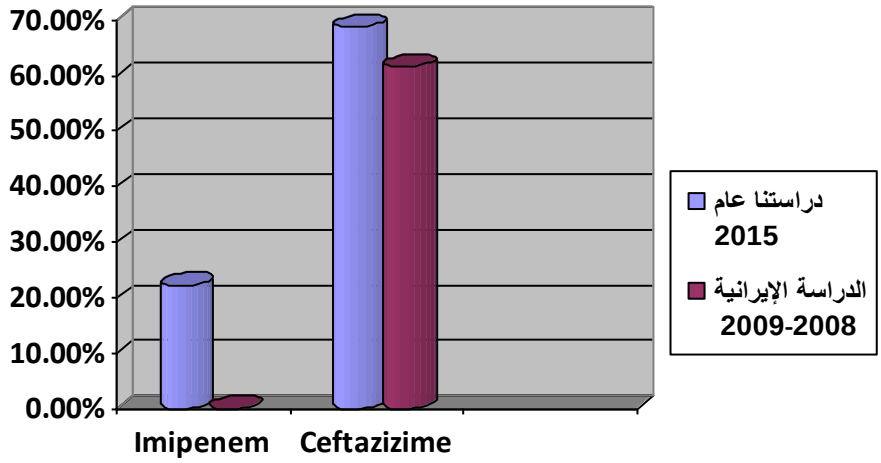
أجريت هذه الدراسة على 89 عزلة كليبسيلة.

وبمقارنة نتائج المقاومة للصادات المستخدمة بشكل مشترك بين الدراستين وجدنا النتائج التالية

الصادات	دراستنا عام 2015	الدراسة الإيرانية عام 2008-2009
Imipenem	22.2 %	0 %
Ceftazidime	68.7 %	61.7 %

جدول رقم (15) يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة الإيرانية عام 2008-2009.

مخطط يوضح مقارنة نتائج دراستنا عام 2015 مع الدراسة الإيرانية عام 2008-2009.



الملخص:

تسبب الكليبسيلة الرئوية أخماجاً مكتسبة في المجتمع وأخماجاً مكتسبة في المشافي فهي تسبب طيفاً واسعاً من الإنتانات البولية، ذات الرئة، تجرثم الدم، وقد تنتشر إلى مناطق أخرى كالسحايا وغيرها...

هدفت دراستنا لمعرفة نسبة انتشار الكليبسيلة الرئوية ومقاومتها للصادات في مشفى المواساة الجامعي خلال العام 2015، ومقارنتها مع دراسات أخرى مشابهة محلية وعالمية.

حيث تضمنت جمع 1608 عزلة جرثومية،و تم عزل الجراثيم المختلفة، فحصلنا على 198 عزلة كليبسيلة، وبذلك تكون نسبة انتشار الكليبسيلة في دراستنا 12.3%.

ثم قمنا بتطبيق الصادات المناسبة لمعرفة حساسية الذراري المعزولة فلاحظنا وجود ارتفاع نسبة المقاومة لمعظم الصادات المستخدمة وذلك مقارنةً مع نتائج الدراسات الأخرى المحلية والعالمية.

وفي دراسة الحساسية للصادات المختلفة وجدنا أن المقاومة للأمينوغليكوزيدات (Amikacin في مرضى العيادات 28.6 %, وفي المرضى المقيمين في المشفى 57 %) (Gentamycin في مرضى العيادات 60 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 79.1 %) (Tobramycin في مرضى العيادات 48.6 %،وفي المرضى المقيمين في المشفى 68.7 %)

ووجدنا أن المقاومة للفلوركينولونات (Ciprofloxacin في مرضى العيادات 34.3 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 78.5 %)(Norfloxacin في مرضى العيادات 65.7 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 82.8 %)

بينما كانت المقاومة للسيفالوسبورينات كمايلي (Cefepime في مرضى العيادات 25.7 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 73.6 %)، (Ceftriaxone في مرضى العيادات 42.9 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 66.3 %)، (Ceftazidim في مرضى العيادات 37.1 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 75.5 %)

وكانت المقاومة ل (Imipenem في مرضى العيادات 8.6 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 25.2 %)

و ل (Meropenem في مرضى العيادات 5.7 %، وفي المرضى المقيمين في المشفى 18.4 %)

أما المقاومة ل Colistin كانت في مرضى العيادات % 2.9، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 1.8.

وبالنسبة لعينات البول كانت المقاومة ل (Nalidixic Acid في مرضى العيادات % 57.1، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 71.1)

ول (Nitrofurantoin في مرضى العيادات % 39.3، وفي المرضى المقيمين في المشفى % 64.4).

التوصيات:

1– إن مدة العلاج بحال تشخيص الكليبسيلة يجب ألا تقل عن أسبوعين، فالعلاج غير الكافي يجعل السلالات الناجية أكثر مقاومة

2 – التأكيد على أخذ العينات من الرئتين بطريقة صحيحة فقد نحصل على زرع إيجابي للكليبسلة دون أن تكون مسؤولة عن الأعراض لأنها مستعمرة في المنفسة.

3 – لا زالت حساسية عزلات الكليبسيلة لبعض الصادات (إيميبينم، ميروبينم، كولستين) عالية فهي تعتبر خط العلاج الأخير لذا نوصي بعدم استخدامها إلا عند الضرورة القصوى(كمرضى العناية نوصي بالبدء الفوري بالإيميبينم ريثما تصل نتيجة الزرع والتحسس) أما في مرضى العيادات يمكن البدء بالأميكاسين حتى الحصول على نتيجة الزرع والتحسس

4– التأكيد على عدم العلاج بالصادات قبل معرفة نتيجة الزرع والتحسس لأن الاستخدام العشوائي والمفرط للصادات هو السبب الأهم في زيادة مقاومة ذراري الكليبسيلة للصادات، وبذلك نستطيع السيطرة على المقاومة الدوائية وإنقاص الاستعمار والخمج بالذراري المقاومة.

5 - اتباع الوسائل التي تساهم في السيطرة على الأخماج بالعضويات المكتسبة داخل المشفى والمقاومة لها ومنها:

- التركيز على إجراءات غسيل اليدين بعد كل تماس مع المريض.
- إنجاز المناورات الطبية بطريقة عقيمة، والحفاظ على عقامة المعدّات الطبية والأدوات الباضعة والمحاليل الوريدية وأجهزة التهوية الاصطناعية.
- إزالة الأدوات الطبية فورَ زوال الحاجة إليها (أنابيب التهوية والتغذية والقثاطر)
- في حال ظهور هجمات بالعضويات المقاومة يجب إغلاق الوحدة، ورفض أي قبول جديد حتى تتم السيطرة على الهجمة.

References:

1. Mandell. Enterobacteriaceae. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2009.

2. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. Apr 2009;9(4):228-36.

3. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. Sep 2011;53(6):532-540.

4. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents*. Apr 2012;39(4):283-94.

5. Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, et al. [Antimicrobial resistance profile of E. coli and Klebsiella spp. from urine in the Infectious Diseases Hospital Iasi]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. Apr-Jun 2008;113(2):478-82.

6. Tu YC, Lu MC, Chiang MK, Huang SP, Peng HL, Chang HY, et al. Genetic requirements for Klebsiella pneumoniae-induced liver abscess in an oral infection model. *Infect Immun*. May 11 2009;.

7. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. Sep 2013;13(9):785-96.

8. Fevre C, Passet V, Deletoile A, Barbe V, Frangeul L, Almeida AS, et al. PCR-based identification of Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma. *PLoS Negl Trop Dis*. May 2011;5(5):e1052.

9. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2011;53(1):60-7.

10. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. Dec 2012;50(12):3877-80.

11. Einstein BI. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin E, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Vol 2. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:*. 2294-310.

12. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am*. Jun 2000;14(2):475-87.

13. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. Jun 2000;14(2):293-319.

14. Kobashi Y, Fujita K, Karino T, et al. [Clinical analysis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in a community hospital--comparison of elderly and non-elderly patients]. *Kansenshogaku Zasshi*. Jan 2000;74(1):43-50.

15. Kobashi Y, Ohba H, Yoneyama H, et al. [Clinical analysis of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization classified by age group]. *Kansenshogaku Zasshi*. Mar 2001;75(3):193-200.

16. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization.*Respirology*. Sep 2001;6(3):259-64.

17. Mentec H, Vallois JM, Bure A, et al. Piperacillin, tazobactam, and gentamicin alone or combined in an endocarditis model of infection by a TEM-3-producing strain of Klebsiella pneumoniae or its susceptible variant. *Antimicrob Agents Chemother*. Sep 1992;36(9):1883-9.

18. Merino S, Camprubi S, Alberti S, et al. Mechanisms of Klebsiella pneumoniae resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun*. Jun 1992;60(6):2529-35.

19. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 1995;39(3):650-5.

20. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*. Sep 2000;6(9):460-3.

21. Paterson DL, Trenholme GM. Klebsiella species. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. Antimicrobial therapy and vaccines. *Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1999:*. 239-48.

22. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. Oct 1998;11(4):589-603.

23. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Dec 2012;33(12):1193-9.

24. Prince SE, Dominger KA, Cunha BA, Klein NC. Klebsiella pneumoniae pneumonia. *Heart Lung*. Sep-Oct 1997;26(5):413-7.

25. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum beta-lactamases. *Chest*. Feb 2001;119(2 Suppl):391S-396S.

26. Sahly H, Podschun R. Clinical, bacteriological, and serological aspects of Klebsiella infections and their spondyloarthropathic sequelae. *Clin Diagn Lab Immunol*. Jul 1997;4(4):393-9.

27. Sahly H, Podschun R, Ullmann U. Klebsiella infections in the immunocompromised host. *Adv Exp Med Biol*. 2000;479:237-49.

28. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter.*Urol Clin North Am*. Nov 1999;26(4):821-8.

29. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae ventriculitis with intravenous meropenem and

intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis*. May 1999;28(5):1134-8.

30. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, et al. Carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae due to the New Delhi Metallo-ß-lactamase. *Clin Infect Dis*. Feb 2011;52(4):481-4.

31. Toivanen P, Hansen DS, Mestre F. Somatic serogroups, capsular types, and species of fecal Klebsiella in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Microbiol*. Sep 1999;37(9):2808-12.

32. Tomas JM, Benedi VJ, Ciurana B, Jofre J. Role of capsule and O antigen in resistance of Klebsiella pneumoniae to serum bactericidal activity. *Infect Immun*. Oct 1986;54(1):85-9.

33. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1997;17:236-55.

34. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. Apr 2001;17(4):299-303.

35. Zohar Y, Talmi YP, Strauss M, et al. Ozena revisited. *J Otolaryngol*. Oct 1990;19(5):345-9

36. د.تيسير البني. الجراثيم والفيروسات الطبية, جامعة دمشق 2009

37. شيراز حبش, الإنتانات بالكليبسلة والمقاومة الدوائية على الصادات, رسالة ماجستير قسم الأطفال, كلية الطب البشري, جامعة دمشق 2001

38.Alaa H.Al-charrakh , Samira Y.Yousif and Hussein S.Al-Janabi.Occurrence and detection of extended-spectrum lactamases in Klebsiella isolates in Hilla,Iraq.Department of Microbiology,college of medicine,Babylon University, Babylon province,Iraq.2007.

39.Mohammad Mehdi Feizabadi,ph.D.Distribution of bla TEM,

bla SHV, bla CTX-M. Genes Among Clinical Isolates of klebsiella Pneumonia at Labbafinejad Hospital, Tehran,Iran.Department of Microbiology. School of Medicine Tehran University of Medical Sciences Poosrsina St.Tehran 1417613151.Iran.

40.Meryam Berrazeg. Seydina M.Diene, Mourad Drissi. Biotyping of Multidrug –

Resistant Klebsiella Pneumoniae Clinical Isolates from France and Algeria.Faculte de

Medecine et de Pharmacie , Marseille.France.

41.Guillermo V.Sanchez,Ronald N.Master,Richard B.Clark,Madiha Fyyaz,Padmaraj

Duvvuri,Gupta Ekta,and Jose Bordon.Klebsiella pneumoniae Antimicrobial Drug

Resistance,United States,1998-2010