جامعة دمشق – كلية الطب البشري

دراسة المقاومة الجرثومية للـ ACINETOBACTER

تجاه المضادات الحيوية

amikacin meropenem ceftazidime ciprofloxacin

في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق

بحث علمي أعد لنيل شهادة (الماجستير)

في علم الأدوية والمداواة

أعد في قسم الفيزيولوجيا – شعبة الأدوية

برئاسة

الأستاذة المساعدة الدكتورة أمل الضاهر

بإشراف

الأستاذة الدكتورة

هند داود

ومشاركة

الأستاذ المساعد الدكتور

سمير مرعي

إعداد

د. محمد حديفة

2012-2011

الإهداء

الى كل مخلص ومحب..... الى كل عالم ومتعلم

الى من ربياني صغيراً .....أبي وأمي

الى أنشودة الصدق والعطاء .....زوجتي الغالية

كلمة شكر

اتوجه بالشكر وجزيل الامتنان **للأستاذة الدكتورة هند داود** التي تفضلت بالإشراف على هذه الرسالة وكانت على مدى ثلاث سنوات خير معلمة ومربية لنا توجيهاً وتشجيعاً ودعماً غير محدود

والأستاذ المساعد الدكتور سمير مرعي الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في الإشراف عليها فكانت توجيهاته زاداً لها.

كما أنني اتوجه بخالص الشكر و التقدير للسادة الأكارم أعضاء لجنة التحكيم

الأستاذ الدكتور عصام أنجق

المدرس الدكتور سفير حبيب

لتفضلهما بقبول تحكيم هذا البحث واغنائه

ومع كامل العرفان للأستاذة المساعدة الدكتورة أمل ضاهر رئيسة القسم

وكافة العاملين في مخبر الأدوية والمداواة بكلية الطب البشري جامعة دمشق،

ومخبر البراثيم في مستشفى الأطفال الجامعي على تعاونهم وسعة صدرهم.

الفهرس

• الاختصارات	**6**
• فهرس الجداول	**7**
• فهرس الأشكال	**8**
• مقدمة	**9**
• القسم النظري	**13**
• أولا": الـــ Acinetobacter: • التعريف – التسمية (لمحة تاريخية)– التصنيف– الصفات الكيمياحيوية الرئيسية– الصفات الزرعية – البنية المستضدية	**15**
• الآلية الإمراضية	**18**
• الوبائيات	**19**
• العوامل المؤهبة لإنتانات الـــAcinetobacter	**20**
• التظاهرات السريرية	**21**
• التشخيص	**24**
• المعالجة	**25**
• مقاومة الـــAcinetobacter على المضادات الحيوية	**27**
• الإنذار	**32**
• الوقاية	**33**
• بعض الدراسات الهامة على مقاومة الـــACIN منذ عام 2000	**34**
• ثانياً: لمحة عامة عن المضادات الحيوية المستخدمة :	
• الـــ Amikacin	**40**
• الـــCeftazidime	**48**

• الـــCiprofloxacin	**55**
• الـــMeropenem	**60**
• القسم العملي	**63**
• الهدف من الدراسة	**65**
• مكان الدراسة وعدد العينات	**65**
• الأدوات والمواد المستخدمة	**65**
• طريقة العمل	**69**
• النتائج	**70**
• مناقشة النتائج	**81**
• التوصيات	**90**
• المراجع	**92**

جدول الاختصارات

ACIN	**Acinetobacter**
AK	**Amikacin**
ALT	**Alanine aminotransferase**
AST	**Aspartate aminotransferase**
BD	**Becton Dickinson**
BUN	**Blood Urea Nitrogen**
CDC	**Center for Disease Control and prevention**
CNS	**Central Nervous System**
CAZ	**Ceftazidime**
CIP	**Ciprofloxacin**
FDA	**Food and Drug Administration**
MER	**Meropenem**
MIC	**minimal inhibitory concentration**
PBPs	**Penicillin Binding Proteins**
PCR	**Polymerase Chain Reaction**
UTI	**Urinary Tract Infection**

فهرس الأشكال

الشكل (1) جرثومة الـــACIN مكبرة 25 ألف مرة	**15**
الشكل (2) صورة مكبرة للـــACIN بالمجهر الألكتروني	**17**
الشكل (3) الأماكن الشائعة للعدوى والاستعمار في الجسم لجرثومة الـــACIN	**20**
الشكل (4) آليات المقاومة الجرثومية	**29**
الشكل (5) طرق التقاط الجراثيم لجينات المقاومة من جراثيم أخرى	**30**
الشكل (6) البنية الكيميائية للـــAK	**40**
الشكل (7) البنية الكيميائية للـــ CAZ	**48**
الشكل (8) البنية الكيميائية للـــCIP	**55**
الشكل (9) البنية الكيميائية للـــMER	**60**
الشكل (10) جهاز التحسس الآلي BD PhoenixTM 100 المعتمد في مستشفى الأطفال الجامعي	**66**
الشكل (11) رسم بياني يوضح توزع الجراثيم المعزولة حسب تلوين غرام	**70**
الشكل (12) رسم بياني يوضح ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها	**71**
الشكل (13) رسم بياني يوضح توزع وجود الـــACIN حسب نوع العينة	**72**
الشكل (14) رسم بياني يوضح توزع العينات حسب جنس المريض	**73**
الشكل (15) رسم بياني يوضح توزع العينات حسب شعب المستشفى	**74**
الشكل (16) رسم بياني يوضح توزع عينات الـــ ACIN حسب الشرائح العمرية	**75**
الشكل (17) رسم بياني يوضح مقاومة الـــ ACIN تجاه الـــAK حسب مصدر كل عينة	**76**
الشكل (18) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــCAZ حسب مصدر كل عينة	**77**
الشكل (19) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــCIP حسب مصدر كل عينة	**78**
الشكل (20) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــ MER حسب مصدر كل عينة	**79**
الشكل (21) رسم بياني يوضح مقاومة الـــACIN المعزولة من مجمل مصادر العينات على المضادات الحيوية المدروسة	**80**

فهرس الجداول

الجدول (1) نسب المقاومة الجرثومية لـــ 121 عينة من الـــACIN (BAUMANNII) (دراسة في اليونان نشرت عام 2003)	**35**
الجدول (2) نسب المقاومة الجرثومية لـــ145 عينة من الـــACIN (BAUMANNII) (دراسة في ايران (2002-2007)	**36**
الجدول (3) نسب المقاومة الجرثومية للـــACIN (BAUMANNII) في كل من كوريا الجنوبية والولايات المتحدة خلال أعوام (2003،2005،2007،2008،2009)	**37**
الجدول (4) نسب المقاومة الجرثومية لـــ167 عينة من الـــACIN(BUMANII) (دراسة طرابلس- ليبيا) (2008- 2009)	**38**
الجدول (5) نصف العمر الاطراحي للـــAK حسب الوظيفة الكلوية والعمر	**42**
الجدول (6) أنواع الجراثيم المتحسسة للـــ CAZ	**50**
الجدول (7) القيم المعيارية (قيم الـــMIC) المعتمدة في جهاز BD Phoenix 100 للمضادات الحيوية المدروسة	**68**
الجدول (8) توزع الجراثيم المعزولة حسب تلوين غرام	**70**
الجدول (9) ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها	**71**
الجدول (10) توزع وجود الـــACIN حسب نوع العينة	**72**
الجدول (11) توزع العينات حسب جنس المريض	**73**
الجدول (12) توزع العينات حسب شعب المستشفى	**74**
الجدول (13) توزع عينات الـــ ACIN حسب الشرائح العمرية	**75**
الجدول (14) مقاومة الـــ ACIN تجاه الـــAK حسب مصدر كل عينة	**76**
الجدول (15) المقاومة تجاه الـــCAZ حسب مصدر كل عينة	**77**
الجدول (16) المقاومة تجاه الـــCIP حسب مصدر كل عينة	**78**
الجدول (17) المقاومة تجاه الـــ MER حسب مصدر كل عينة	**79**
الجدول (18) مقاومة الـــACIN المعزولة من مجمل مصادر العينات على المضادات الحيوية المدروسة	**80**
الجدول (19) مقارنة بين نتائج دراسة مستشفى الأطفال الجامعي عام 2000 و2001 وبين نتائج الدراسة موضوع البحث	**83**
الجدول (20) مقارنة بين نسب المقاومة الجرثومية عام 2009 في مستشفى الأطفال الجامعي ودراستنا	**84**
الجدول (21) مقارنة بين نتائج دراسة اليونان 2003 ونتائج الدراسة موضوع البحث	**85**
الجدول (22) مقارنة بين نتائج دراسة ايران (2002-2007) ونتائج دراستنا	**86**
الجدول (23) مقارنة نسب المقاومة الجرثومية المنشورة في كلٍ من كوريا والولايات المتحدة الأمريكية مع نتائج الدراسة موضوع البحث	**86**
الجدول (24) مقارنة بين نسب المقاومة الجرثومية بين (دراسة طرابلس- ليبيا) والدراسة موضوع البحث	**87**

مقدمة

على مدى أكثر من 2500 عام، ظل الناس يعالجون بعض الأخماج الجلدية باستعمال الفطريات العفنية، غير أن الدراسة العلمية الحديثة لهذه المواد لم تبدأ إلا في أواخر القرن التاسع عشر الميلادي. في ذلك الوقت، اكتشف الكيميائي الفرنسي Louis Pasteur، أن هناك كائنات متناهية الصغر هي الجراثيم قادرة على إحداث المرض، ثم طوَر عالم الجراثيم الألماني Robert Koch طرق فصل وتحضير مختلف أنواع الجراثيم، وقد تعرف Koch أيضًا على ان جرثومة معينة تسبب أمراضًا معينة، ومنها العصية المعروفة باسمه (1).

أصبح البنسلين أول مضاد حيوي فعال يتم الحصول عليه من عفن البنيسليوم عن طريق عمليات تنقية وبلورة. بعد ذلك بدأ العلماء في العمل على إيجاد أدوية لها القدرة على تدمير الأحياء المجهرية الممرضة، ولكن ثبت أن المواد التي أنتجوها إما عديمة الفاعلية أو ضارة، وجاء الكشف العلمي التاريخي عام 1928م، حينما لاحظ عالم الجراثيم البريطاني Alexander Fleming أن فطرًا عفنيًا من جنس بنيسليوم، ينتج مادة تدمر الجراثيم، وأطلق على هذه المادة اسم البنسلِّين. تعرَّف Fleming على إمكانية استعمال البنسلين في علاج المرض، ولكن صعوبة استخلاصه من الفطر العفني، حالت دون إجراء المزيد من التجارب(2).

في أواخر الثلاثينيات استحدث العالمان البريطانيان، Ernest Boris Chain و Howard florey ، طريقة لاستخلاص وتنقية كميات قليلة من البنسلين (3) . وفي عام 1941م، تحقق أول علاج طبي ناجح بالبنسلين، حينما أعطي البنسلين لرجل شرطة بريطاني، كان يعاني من حالة تجرثم الدم ولكن عدم كفاية البنسلين المنتج ادى الى وفاته، وفي عام 1943م تم اكتشاف نوع من عفن البنسلين، يعطي إنتاجًا وفيرًا مما زاد في إنتاج البنسلين زيادة كبيرة (4).

في أوائل الأربعينيات، اختبر عالم الكيمياء الأمريكي Selman waksman نحو عشرة آلاف نوع من بكتيريا التربة، وذلك من أجل التوصل إلى مضادات حيوية فعالة. وفي عام 1943م، اكتشف waksman أن بعض ميكروبات المتسلسلة، وهي نمط من الفطريات، تنتج مادة لها خواص المضاد الحيوي القوي، ونتج عن بحثه مضاد حيوي جديد، أطلق عليه اسم Streptomycin، وبالرغم من أن آلاف المضادات الحيوية قد وجدت في الطبيعة أو أنتجت كيميائيًا، إلا أن قليلاً منها ثبت أنه مأمون وفعال. كما ثبت إضافة إلى ذلك، أن بعض الأنماط من الأحياء المجهرية الممرضة، قد اكتسبت مقاومة ضد بعض المضادات الحيوية (5) .

لقد اكتشف العاملون في مجال الرعاية الصحية على نحو متزايد أن كل سلاح تقريبا في ترسانتهم الحالية البالغة 150 من المضادات الحيوية يوشك أن يصبح عديم النفع. إن الجراثيم التي نجت من هجوم المضادات الحيوية تعلمت من عدوها وازدادت قوة، بل إن بعضها الذي لم يمارس أي مناوشات قد تعلم ممن اشتبك في مناوشات سابقة، والنتيجة هي تزايد أعداد السلالات المقاومة للمضادات الحيوية. وهكذا فإن العداوى (الأخماج) infections، ومن ضمنها السل والتهاب السحايا وذات الرئة والتي كانت تستجيب للعلاج بالمضادات الحيوية بسهولة في الماضي، لم يعد بالإمكان التغلب عليها بمثل هذه السهولة، ويتزايد اليوم عدد العداوى الجرثومية الفتاكة.

لقد منحنا الجراثيم (ومازلنا نمنحها) ما تحتاج إليه تماما لتحقيق نجاحها المذهل، فعن طريق إساءة استعمال المضادات الحيوية والإفراط في استعمالها شجّعنا تطور أعراق races فائقة من الجراثيم، ونذكر في هذا الصدد أننا لا نتناول الجرعات الموصوفة من المضادات الحيوية بكاملها، أو أننا نستخدمها لعداوى فيروسية أو عداوى أخرى لا تناسبها، وفي الحقيقة يقدّر الباحثون أن ما بين ثلث ونصف مجموع الوصفات الطبية للمضادات الحيوية يُعَد غير ضروري. هذا وهناك حوالي 70 % من المضادات الحيوية التي تنتج في الولايات المتحدة سنويا تعطى للمواشي والدواجن، كما أنه يتم اضافة المضادات الحيوية إلى سوائل منظفاتنا وصابون الحمام،كما يتم تصوير العائلة المثالية في وسائل الاعلام على أنها العائلة التي تحرص على النظافة المطلقة في

المنزل وبشكل هستيري أحياناً، وفي جميع هذه الوسائل نعمل على تشجيع موت الضعيف وعلى تقوية القوي.

وحتى في غياب سوء الاستعمال الطبي والمجتمعي لهذه المعالِجات الدوائية، فإن المصير الذي لا مفر منه لأي مضاد حيوي هو التقادم. فالجراثيم التي تتكاثر بسرعة بوساطة العديد من الانقسامات الخلوية في اليوم الواحد ستتعلم على الدوام شيئا جديدا، وسينجو بعضها الأقوى ويزدهر، وهكذا فلا بد لنا أن نغدو على الدوام أكثر مكراً منها.

لقد شعرنا لوقت طويل بالرضا عن النفس لقدرتنا على قهر العداوى، إلا أن هذا الشعور قد تراجع في السنوات العشر الماضية، وحلت محله زيادة كبيرة في البحوث التي تجريها المؤسسات الأكاديمية والحكومية والصناعية في مجال مضادات الجراثيم، وانشغل العلماء في جميع أرجاء العالم بإيجاد استراتيجيات مبتكرة للتصدي للعداوى الجرثومية ومع أنها ستكون محدودة العمر الفعّال، فما زال تطوير مضادات حيوية جديدة يُجرى باستعمال ما يتجمع من معلومات عن دراسات الجينوم وآليات المقاومة الجرثومية .

إن البحث والتطوير الدوائي المثير في هذا المجال لن يقدما الشفاء الشامل من جميع الأمراض، ولكنهما إذا ما اجتمعا مع الاستعمال الواعي للمضادات الحيوية فإنهما قد يقدّمان بعض الأمل. وبالفعل، فقد أجازت إدارة الغذاء والدواء (FDA) في الولايات المتحدة في الشهر 2000/4 أوّل نوع جديد من المضادات الحيوية السريرية بعد 35 سنة (هو الـــlinezolid)، وهناك بضع مواد أخرى جاهزة الآن في خط إنتاج المستحضرات الصيدلانية.

تكاد تكون جميع المضادات الحيوية التي كُشفت حتى اليوم مأخوذة من الطبيعة. لقد قام العلماء بتحديدها وإدخال تحسينات عليها، ولكنهم بالتأكيد لم يخترعوها. فمنذ بداية الحياة على هذا الكوكب كانت الكائنات الحية ولاتزال تتقاتل على موارد محدودة، وقد نجم عن هذه المعارك نشأة المضادات الحيوية وتطورها؛ إذ إن المقدرة على إنتاج مثل هذه المركبات القوية تمنح الكائن الحي (سواء كان فِطْرا أو نباتا أو حتى نوعا آخر من

الجراثيم) ميزة التفوق على الجراثيم الشديدة التأثر بالمضادات الحيوية، ويشكل هذا الضغط الانتقائي القوة الدافعة لتنمية المضادات الحيوية في الطبيعة (6).

لهذا كان الهدف من دراستنا هذه هو إجراء دراسة مقارنة لمقاومة الـــAcinetobacter(ACIN) وهي احدى الجراثيم سلبية الغرام التي تكرر ورودها في عينات المرضى خلال العقد الأخير تجاه كلٍ من الـــ Amikacin (AK) والـــ(CAZ) Ceftazidim والـــ Ciprofloxacin (CIP) والـــ (MER) Meropenem.

فما هي الـــ ACIN ...؟ وما هي الـــ AK والـــ CAZ والـــ CIP والـــMER؟ وما هي المقاومة المتطورة حتى الآن تجاه هذه المضادات الحيوية...؟

القسم النظري

القسم النظري

أولا": الـــ ACIN:

- التعريف–التسمية (لمحة تاريخية)– التصنيف– الصفات الكيمياحيوية الرئيسية– الصفات الزرعية
- الآلية الإمراضية
- الوبائيات
- العوامل المؤهبة لإنتانات الـــACIN
- التظاهرات السريرية
- التشخيص
- المعالجة
- مقاومة الـــ ACIN على المضادات الحيوية
- الإنذار
- الوقاية

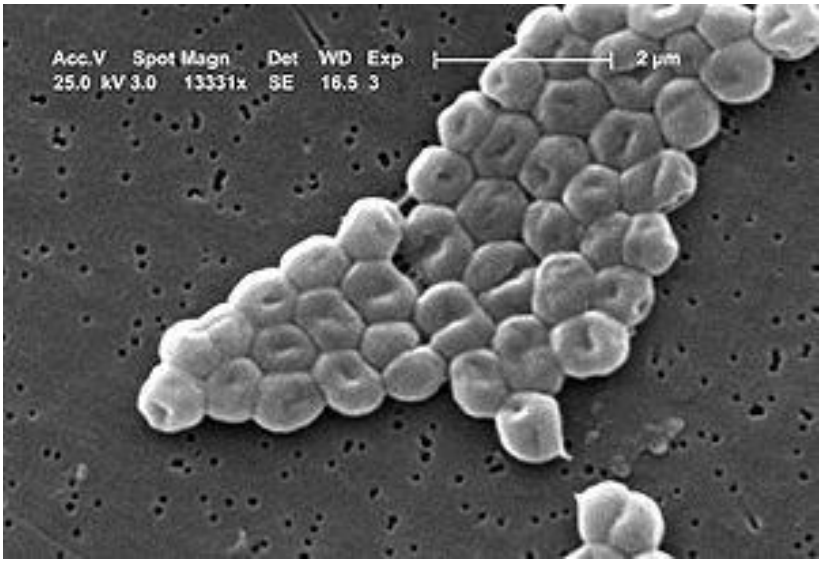
ثانياً: لمحة عامة عن المضادات الحيوية المستخدمة

- CIP –MER – CAZ – AK

اولاً : الـــ ACIN

عرفت الـــACIN كعامل ممرض إنساني في عام 1911 من قبل العالم Beijerinck الذي أطلق عليها اسم Micrococous calcoaceticus، وبقيت هذه الجراثيم في طي النسيان حتى عام 1945، حيث صنفت كنوع جديد للـــ Moraxella أطلق عليها اسم Moraxella lwoffi(سلبية الأوكسيداز)، وفي الحقبة ذاتها أطلق عليها باحثون آخرون أسماء مختلفة مثل Herellea vaginicola، Mima polymorpha، Moraxella glycidolytica، وAcinetobacter calcoaceticus ومعظم هذه التسميات مرتبطة بشكلها المجهري (7) .

بدءا" من عام 1970 صنفت هذه الجراثيم كجنس ثالث من فصيلة النيسيريات Neisseriaceae، وأطلق على هذا الجنس اسم الـــAcinetobacter وهي كلمة مركبة من اصل اغريقي ومكونة من جزئين اولهما هو Acineto– ويعني عديمة الحركة و bacter - ويعني جرثومة (8) أما حسب المعجم الطبي العربي الموحد فتمّ تسميتها بالجرثومة الراكدة (9).



شكل (1) جرثومة الـــACIN مكبرة 25 ألف مرة

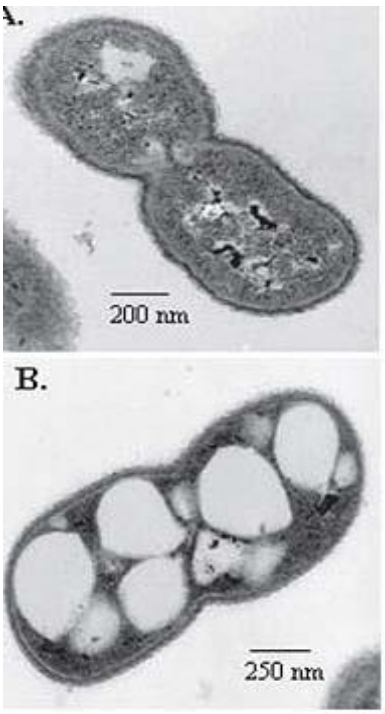
تنتمي عضويات الـــACIN إلى عائلة النيسيريات Nisseriacea التي تضم أيضا" kingella–Nisseria –Moraxella.

كانت عضويات الـــACIN سابقاً تضم نوعاً واحداً فقط هو A. Calcoaceticus ،الذي يضم تحت نوعين هما Lwoffii وAnitratus .

يتم التفريق بينهما بأن Anitratus ينتج الحمض من عملية أكسدة الغلوكوز بينما Lwoffii لا تنتج الحمض، على اية حال في عام 1986 تم تغيير تصنيف الـــACIN بشكل واسع بالاعتماد على دراسات تهجين الـــDNA hybridization (DNA)، وحتى تاريخ كتابة هذه السطور هناك ثمانيةٌ وثلاثين نوعاً تم التعرف عليها ، منها 27 نوعاً أعطيت أسماء و11 منها عرفت بشكلها الجينومي ،وأشهرها هي الأنواع التالية :

- A.baumannii
- A.calcoaceticus
- A.haemolytcus
- A.johnsonii
- A.junii
- A.lwoffii

وتعد A.baumannii النوع المعزول الأكثر شيوعاً وهي مسؤولة عن إنتانات شعب العناية المشددة للأطفال وحديثي الولادة، وخاصة ذات الرئة المتأخرة المرافقة للتهوية الآلية، كما تم نشر تقارير عديدة حول دورها في الإنتانات التي أصابت جروح الجنود الأمريكيين العاملين في العراق وأفغانستان(8،10).



شكل (2) صورة مكبرة للـــACIN بالمجهر الألكتروني

الـــACIN جراثيم سلبية الغرام، تظهر بشكل نموذجي على شكل عصيات بقطر (0.9– 1.6) ميكرومتر، وطول(1.5– 2) ميكرومتر و يمكن أن تصبح ذات شكل كروي في الطور الساكن من الإنقسام، تتواجد غالباً على شكل سلاسل قصيرة، وإن العديد من السلالات غير ممحفظة، قد تأخذ شكل عصورات(عصيات مكورة) (غالبا عصورات مزدوجة)، كما أنها تشبه الـــNeisseria (شكل حبة البن) على اللطاخة.

تملك استقلابا" تنفسيا" هوائيا" إجباريا"، ولا تنمو في الأوساط اللاهوائية، ولا تشكل أبواغا"، ولا تظهر قدرة على الحركة، ولكن هذه الجراثيم تتحرك حركة انزلاقية عند تماسها مع السطوح الصلبة.

صفاتها الكيماوية الحيوية :

- سلبية الأوكسيداز : يميزها عن النيسيريات.
- إيجابية الكاتالاز.
- سلبية الأندول.
- 50% من الذراري تنتج اليورياز (تفكك اليوريا).

- لا ترجع النترات .
- مقاومة للبنزيل بنسيلين .
- (10–20%) من الذراري تحل الدم.
- (10–20%) من الذراري تميع الهلام.

تنمو الـــACIN على جميع أوساط الزرع المركبة الشائعة، ولا تحتاج إلى أية عوامل نمو خاصة، تنمو بشكل جيد بين درجة حرارة 20– 30 مئوية مع نمو أفضلي بين درجة حرارة 33– 35 مئوية، تبدو المستعمرات النموذجية بشكل مقبب بلون أبيض أو كريمي أو مائل للرمادي ناعمة دائرية بقطر (1– 2.5 ملم)، قد تظهر المستعمرات بشكل مخاطي mucoid إذا كانت السلالة غير ممحفظة. تكون المستعمرة أحيانا" مرتفعة وشفافة ويمكن أن تظهر إنتشارا" سطحيا" .

تميع بعض الذراري الجيلاتين ببطء ويبدي بعضها الآخر إنحلالا" على آغار الدم، لا تصطنع ذيفانا".

تلتبس الـــACIN المعزولة من مرضى التهاب السحايا مع النيسيريات السحائية، وبشكل مشابه تلتبس تلك المعزولة من الجهاز التناسلي الأنثوي مع النيسيريات البنية، وتفرق عن النيسيريات بعدم إنتاجها للأوكسيداز .

استخدمت أوساط مختارة تحتوي على آغار Macconkey مع الـــ cephaloridine لاختبار عينة من الجلد خلال تقصي التفشيات بسبب قدرتها(أي الأوساط) على تثبيط معظم الفلورا الجلدية ما عدا الـــACIN (8).

إن المعلومات حول إمراضيات إنتانات الـــACIN قليلة، هناك عوامل فوعة خاصة لم تحدد بعد، لكن حدد وجود عديد سكريد شحمي، ومكونات الغشاء الخارجي للجراثيم سلبية الغرام القادرة على إظهار استجابات الثوى الإمراضية المتعددة، ما عدا ذلك فإنه لم يتم تحديد أي منتجات سامة أخرى كما ذكرنا سابقاً.

قد تعزز الـــACIN فوعة الجراثيم الأخرى (في الانتانات المختلطة) بواسطة إنتاج مادة لزجة مثبطة للعدلات .

لقد ظهر بشكل متناقض أن قدرة نمو الـــACIN في pH حامضي ودرجات حرارة منخفضة قد تعزز قدرة الـــACIN على غزو النسج التالفة، كما يمكن للـــACIN أن تبقى على قيد الحياة في البيئة الجافة لأكثر من أسبوع وهناك تقارير على تواجدها على السطوح الصلبة لمدة عشرين يوماً(11) .

- **الوبائيات:**

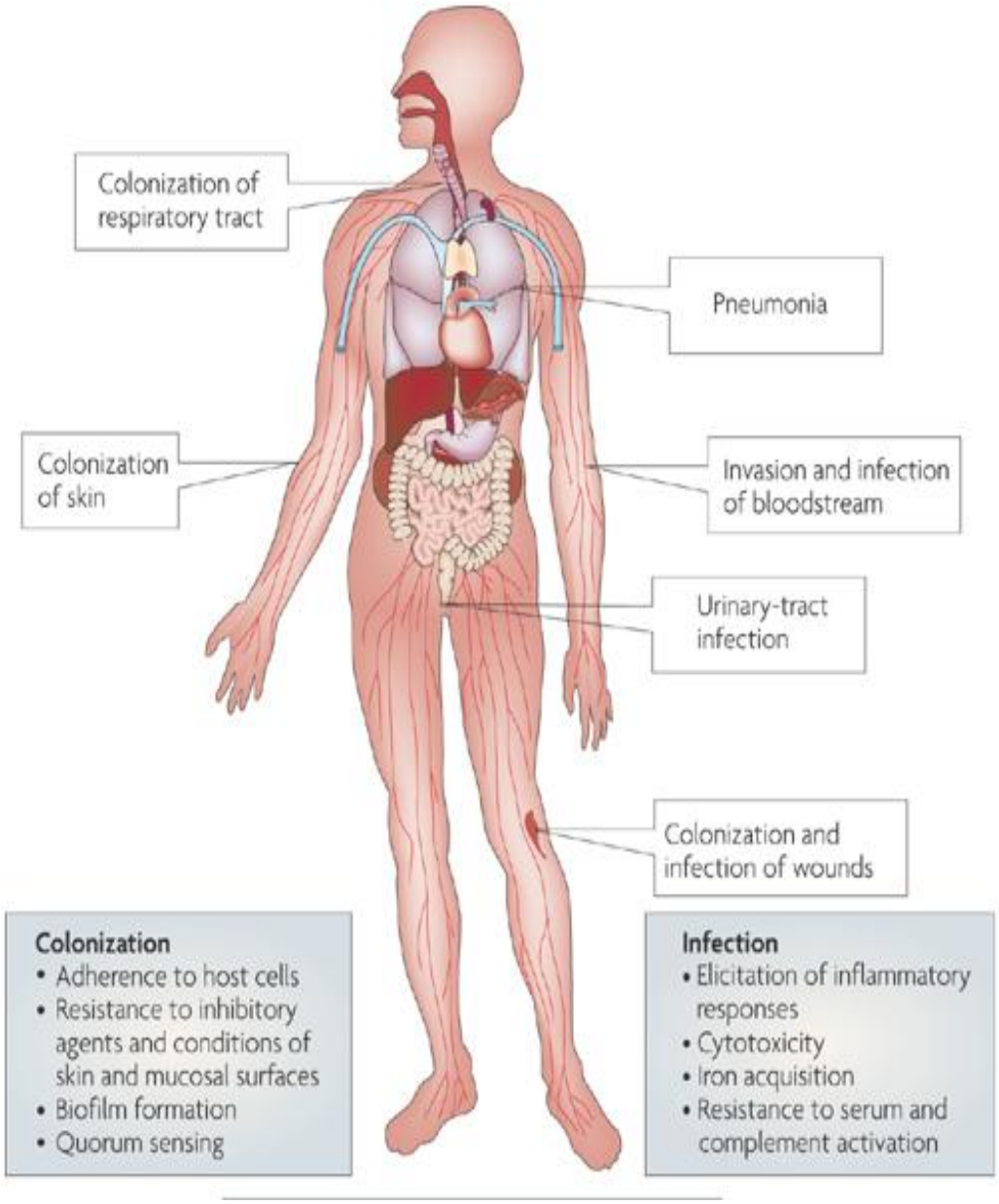
تنتشر سلالات الـــACIN بشكل واسع في الطبيعة، وتتواجد في التربة، الماء العذب، المياه الآسنة، وقد تعزل أيضا"من حيوانات عديدة (اللحم النيئ،الطيور الداجنة، الحليب الملوث والأطعمة المجمدة).

قد تكون الـــACIN جزءا" من الفلورا الجرثومية على الجلد في الأفراد الأصحاء حيث تصل نسبة وجودها الى 25%، وقد يصبح الجلد بشكل متكرر مستودعا" للـــACIN لدى مرضى المستشفيات وطاقم العمل الطبي، وتشكل كذلك في بعض الأحيان جزءا" من الفلورا الطبيعية في كل من تجويف الفم، السبيل التنفسي العلوي (يكون الإستعمار بالـــACIN بشكل خاص بين المرضى المجرى لهم خزع رغامى)، السبيل الهضمي السفلي (9) .

تتواجد الـــ ACIN في بيئة المستشفيات بشكل متكرر وبشكل خاص في الأوساط الرطبة مثل: المرطبات،أحواض الماء، أنابيب أجهزة التنفس الإصطناعي، القثاطر الوريدية، هي جراثيم مسببة لإنتانات المشافي غالباً والتفشيات المستشفوية مرتبطة بالأجهزة الطبية المستعمرة بالـــACIN (8) .

من المهم ملاحظة النماذج غير العادية الفصلية للإنتان مع حدوث أعظمي في أواخر الصيف وسبب هذه الزيادة غير معروف .

أظهر الولدان استعدادا" خاصاً للإنتانات المكتسبة بهذه العضويات ضمن المستشفيات حيث أن معظم التفشيات خلال الثلاثين سنة الأخيرة كانت ضمن أقسام العناية المشددة للولدان وكانت التظاهرتين المرضيتين الرئيسيتين هما تجرثم الدم والتهاب السحايا(12).



شكل (3) الأماكن الشائعة للعدوى والاستعمار في الجسم لجرثومة الـــACIN

تتضمن عوامل الخطورة لإكتساب إنتان الـــACIN:

- الإستشفاء طويل الأمد

- الدعم بالتهوية الميكانيكية
- الإقامة في وحدة العناية المشددة
- الأدوات الغازية : قثطرة وريدية، قثطرة بولية وخاصة بقاؤها فترة طويلة
- استعمال المضادات الحيوية بشكل عشوائي
- معالجة سابقة بالمضادات الحيوية لدى مرضى المستشفيات الذين يعانون من مرض خطير
- الحروق
- الأعواز المناعية
- الأعمار الصغيرة خاصة الولدان
- استعمال الأدوية المثبطة للمناعة، مضادات الإنقسام الخلوي، مضادات الالتهاب الستيروئيدية .
- العمل الجراحي وما ينتج عنه من ضعف في العضوية والأجهزة والأدوات الجراحية التي قد تكون ملوثة بهذه الجراثيم
- وجود حملة لهذه الجراثيم وبخاصة في السبل التنفسية، يطلقون الجرثوم عن طريق رذاذ الفم(13،14).

قد تسبب الـــACIN إنتانات مقيحة في أي عضوية، وتتشابه تظاهراتها السريرية بشكل نموذجي مع تلك المشاهدة في الإنتانات الجرثومية الأخرى، حيث لا توجد تظاهرات مميزة لإنتانات الـــACIN، وتعتمد تلك التظاهرات على الحالة المناعية الأساسية للمضيف، مع ضرورة الإشارة الى أن إنتانات الـــACIN نادرة في الأطفال الطبيعيين (أسوياء المناعة) (15).

آ – عداوى الجهاز العصبي المركزي:

معظم حالات التهاب السحايا بالـــACIN هي نتيجة للأذيات النافذة، أو تحدث بعد التداخلات الجراحية العصبية لكن سجلت حالات إفرادية من التهاب السحايا دون وجود هذه العوامل.

وقد سجلت 8 حالات لأطفال مصابين بابيضاض الدم تطور لديهم التهاب سحايا بعد الحقن داخل السيساء للـــmethotrexate، حيث تظاهر لديهم حمى، صداع، غثيان، إقياء، وقد أبدى البزل القطني كثرة كريات بيض pleocytosis في السائل الدماغي الشوكي، ويحوي الأدب الطبي الباكر عدة حالات مسجلة من التهاب السحايا بالـــACIN الحادث عند أطفال ذوي مناعة طبيعية، وكان حوالي 30 % من هؤلاء المرضى لديهم طفح نمشي حبري بالإضافة إلى وجود مكورات مزدوجة سلبية الغرام في لطاخة السائل الدماغي الشوكي مما أدى الى تشخيص التهاب سحايا بالسحائيات بشكل خاطئ في معظم هذه الحالات، مؤدياً إلى تأخر في وضع المعالجة المناسبة ومساهماً بشكل محتمل في رفع معدل الوفيات حتى 27%(16).

وجد SIEGMAN IGRA وزملاؤه لدى دراسة 25 حالة من التهاب السحايا بالـــACIN التالية لإجراءات غازية، أن السائل الدماغي الشوكي أظهر كثرة كريات بيض مع سيطرة لعديدات النوى ومستوى مرتفع من البروتين ومستوى منخفض من السكر، وكانت أغلب الإنتانات مترافقة مع تحويلة داخل البطينات أو مفاغرة داخل فراغ السائل الدماغي الشوكي، مما افترض بأن أعواز المناعة الموروثة أو المكتسبة قد تكون مترافقة مع التهاب السحايا بالـــACIN (17).

ب – تجرثم الدم :

قد يحدث تجرثم الدم بالـــACIN كظاهرة معزولة أو ثانوية لبؤرة خمجية بدئية في المجرى التنفسي أو الجهاز البولي أو الجروح.

يبدو أن تجرثم الدم البدئي بالـــACIN أكثر شيوعا" بين الولدان مثبطي المناعة، حيث تتنوع تظاهراته السريرية من غياب العلامات السريرية للإنتان إلى صدمة إنتانية صاعقة وتخثر منتشر داخل الأوعية، وقد سجل نقص الصفيحات كتظاهرة شائعة جداً بين هؤلاء الولدان، وكانت العوامل المؤهبة (نقص وزن الولادة، المعالجة السابقة بالمضادات الحيوية، وجود القثاطر وأجهزة التنفس الاصطناعي)(12).

وقد لوحظ حدوث تجرثم الدم بالـــACIN بشكل نادر عند الأطفال المصابين بالخباثات (18)، حيث سجل FUSHS وزملاؤه (29) حالة إنتان تعزى لهذه العضويات خلال فترة 12 سنة في مركز للأورام، كان هؤلاء الأطفال مريضين بشدة ويشكون من حمى في وقت التشخيص، ومن الغريب عدم ترافق هذه الحالات بنقص العدلات(19).

ج – إنتانات السبيل التنفسي :

يمكن للـــACIN أن تمثل إستعمارا"عابرا" في البلعوم عند 7% من الأطفال الأصحاء والبالغين وهذه النسبة تزداد بين مرضى المستشفيات، لذلك وبوجود العوامل الممرضة الأخرى المعزولة من القشع فإنه من الصعب إثبات أهمية الـــACIN كعامل ممرض(20) .

التهاب الرغامى والقصبات وذات الرئة التي تعزى إلى الـــACIN هي غالبا" إنتانات مكتسبة ضمن المستشفى، وهي مترافقة في أغلب الحالات بوجود أنبوب داخل الرغامى أو خزع رغامى .

تعد الـــACIN سبباً نادراً لذات الرئة المكتسبة في المستشفى (خارج وحدة العناية المشددة) ولكن يعزى إليها 5– 15 % من ذوات الرئة لدى المرضى المصابين بشدة وكذلك عند المرضى الموضوعين على تهوية ميكانيكية وتكون ذوات الرئة غالبا"متعددة الفصوص وفي بعض الأحيان قد تتشكل أجواف متخربة أو ذات جنب قيحية.

يحدث هذا عادة عند المرضى ذوي وسائل الدفاع الضعيفة (الكحولية، تدخين السجائر أو الذين يعانون من مرض رئوي مزمن وحينها تكون الاعراض والعلامات : بدء سريع للحمى، عسرة تنفسية، ألم صدري جنبي وقشع قيحي) (21).

د– متفرقات :

- تحدث إنتانات السبيل البولي بشكل محصور غالباً عند المرضى الحاملين لقثاطر بولية مثانية حيث تكون الإنتانات عادة محصورة في المثانة وذات طبيعة غير حادة .

- تستعمر الحروق والشقوق الجراحية والرضية بشكل متكرر بالـــACIN نتيجة لقدرتها على النمو بشكل ملحوظ في الأنسجة المرضوضة وبوجود الأجسام الأجنبية .
- تعتبر الـــACIN سبباً هاماً لإلتهاب البريتوان بين الأطفال المطبق لهم تحال بريتواني عندما يعزى سببه للجراثيم سلبية الغرام .
- ذُكرت إنتانات أخرى بالـــACIN ولكنها نادرة الحدوث (التهاب أذن وسطى قيحي، التهاب النسيج الخلوي المترافق غالبا" مع رض أوجسم أجنبي أو عضة حيوان، التهاب اللفافة المنخرية، التهاب الشغاف، التهاب مفاصل إنتاني، ذات عظم ونقي، خراجات الكبد وإنتانات عينية أيضاً) (22) .

التشخيص :

يعتمد تشخيص إنتان الـــACIN على زرع سوائل البدن المناسبة، أوعلى عينة نسيجية.

لا يوجد إختبارات متوفرة لكشف الأجسام الضدية أو البلاسمية .

استخدمت أوساط مختارة تحتوي على آغار Mac conkey مع الـــcephaloridene كما ذكر سابقاً.

كما استخدم:

– التنميط الحيوي :Biotypology (تمييز المجموعات الفرعية من الجراثيم عن طريق مواصفاتها الكيميائية الحيوية) (23،9) .

– تنميط العاتيات : phagotyping (تمييز المجموعات الفرعية من الجراثيم عن طريق نوع الفيروس الحّال للجراثيم المرتبط بكل تحت نوع) (9،23).

– التحليل المتعلق بالإستشراد electrophoretic analysis لنظائر الإنزيم وبروتينات الجدار الخلوي .

– تحليل البلازميد plasmid analysis

– تصنيف الـــ DNA المحصور داخل النواة (استخدم لتقصي التفشيات داخل المستشفوية)

– اعتبر تنميط المضادات الحيوية Antibiogramtyping مؤخراً كطريقة فعالة في تقصي وبائيات الـــACIN، بسبب أن نماذج الحساسية قد تتغير بسرعة ضمن التفشي نفسه.

تفحص العينات بعد التلوين بالغرام، حيث يتم التوجه الى وجود هذه الجراثيم لدى رؤية عصيات مزدوجة سلبية الغرام أو أشكال متعددة للجرثوم (وبخاصة وجود الأشكال المكورة)

تفرق مستعمرات الـــACIN عن مستعمرات جنس النيسيرية وجنس المواركسيلة بتفاعل الأوكسيداز، حيث يكون سلبيا" بمستعمرات الـــACIN، وتفرق عن الأمعائيات بأن الـــACIN هوائية مجبرة (24) .

المعالجة :

أصبحت معالجة إنتانات الـــACIN وخاصة نوع الـــ A.baumannii، كما هو الحال في العديد من العضويات سلبية الغرام الإنتهازية الأخرى، أكثر تعقيدا" بسبب الزيادة السريعة في المقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة بشكل شائع في المستشفيات.

يعتمد إختيار نوع المضاد الحيوي على دراسة الحساسية تجاه المضادات الحيوية في الزجاج، وبشكل مثالي يجب أن يتضمن العلاج الـــβ-lactams و aminoglycoside معاً، والتي تتصف بفعالية تآزرية وتحمي من نشوء المقاومة.

أظهرت الـــACIN خلال السنوات الأخيرة نقصاً في الحساسية تجاه الـــampicillin، Penicillins، Cephalosporine، Aminoglycoside، وللـــQinulone .

لقد كان الـــ imipenem هو المضاد الحيوي الأكثر فعاليةً ضد الـــ A.baumannii، لكن بعض التقارير أظهرت أن حوالي 21% من هذه السلالات على الاقل قد أظهرت مقاومةً لهذا المضاد الحيوي، وقد سجلت تفشيات مسشفوية من إنتانات الـــACIN المقاومة على الـــimipenem (25) هذا ويجب أخذ الحذر عند استخدامimipenem بجرعات عالية عند الأطفال لمعالجة إلتهاب السحايا مثال (100ملغ/كغ/يوم) بسبب النسبة العالية عادةً للإختلاجات كتأثير جانبي (26).

اما الـــMeropenem(MER) وهو مضاد حيوي من مجموعة (Carbapanam) له فعالية جيدة في الزجاج ضد الـــACIN ويتميز بأمانه النسبي بالمقارنة مع الـــ imipenem ودوره في معالجة إنتانات الـــACIN هام جداً بالرغم من نسب المقاومة له الآخذة بالازدياد.

وقد استخدمت أحياناً المشاركة بين مضاد حيوي من مجموعة B-LACTAM مع مثبط لخميرة β- Lactamase مثل : ampicillin/sulbactam أو ticarcillin/cefotaxim أو polymixin في الإنتانات الناتجة عن السلالات المقاومة للـــ imipenem .

في الإنتانات الجهازية أو الخطيرة يجب إضافة الـــ AK أو غيره من مركبات الـــ aminoglycoside إلى الدواء الأولي المختار (27،28،29).

خلال السنوات الاخيرة ظهر دور الـــpolymyxins وهي من اوائل المضادات الحيوية التي دخلت حيز الاستخدام في المعالجة حيث اكتشفت عام 1947 وهي تنتج من الجراثيم Bacillus polymyxa و B circulans، وهناك عدة انواع منها A،B،C،D وتتصف هذا المضادات الحيوية بأنها سامة للأذن والكلية neurotoxic وnephrotoxic وهذا هو السبب الذي حدَ من استخدامها خلال العقود الأخيرة من القرن الماضي لتوفر بدائل آمنة كالسيفالوسبورينات بأنواعها، ليعود دورها في المعالجة للظهورمجدداً خلال العقد الأخير مع فعالية ملحوظة ونسب مقاومة جرثومية في الحدود الدنيا، وقد استخدمت بشكل خاص لعلاج الجراثيم السالبة الغرام والهوائية مثل

Pseudomonas و Serratia ويكون عملها من خلال ارتباطها بغشاء الخلية في موقع phosphotidylethanolamine وبذلك تحطّم وظيفة الغشاء والمتضمنة النقل الفعال والنفوذية و تعطّل أيونات الكالسيوم والمغنيزيوم .

يمتاز المضاد الحيوي colistin بقوة فاعليته ضد الجراثيم السالبة الغرام مثل ACIN و E.coli و K.pneumoniae و Enterobacter ويعد أقوى مضاد حيوي حالياً للـــ P.aeruginosa، وبشكل عام فانه ليس لفئة الـــ polymyxin أي تأثير ضد الجراثيم ايجابية الغرام او الفطريات، ويتم اللجوء اليها في عدة حالات معندة بناءاً على نتائج التحسس الجرثومي بالشكل الوريدي، اضافةً الى امكانية استخدامه ارذاذاً في الاصابات التنفسية لتأثيره المباشر على الجرثومة المسببة المتحسسة(30).

بالإضافة إلى المعالجة المضادة للجراثيم، فإن النزح العاجل للبؤر القيحية وإزالة القثاطر المخموجة هي تدابير أساسية، كما أن اللجوء الى المختصين بالأمراض الإنتانية في مواجهة الحالات الإنتانية المعقدة له دور أساسي في تحديد خطة العلاج واختيار الدواء التجريبي المناسب بأقل التكاليف وأقل الآثار الضارة التي يمكن أن تحدث عند المريض ريثما تظهر نتائج التحسس .

مقاومة الـــACIN على المضادات الحيوية :

لكل مادة طيف فعالية action spectrum، ويعني الأنواع الجرثومية التي تتحسس بهذا المضاد الحيوي فتَتَثبط، حينما يكون المضاد الحيوي بتركيز معين في الجسم .

إن آليات المقاومة الطبيعية عديدة منها: عدم دخول المضاد الحيوي إلى الجرثوم، وتعذر وجود هدف جزيئي molecular لفعل المضاد الحيوي، وإنتاج الجرثوم لأنزيمات تُبطل فعل المضاد الحيوي(31).

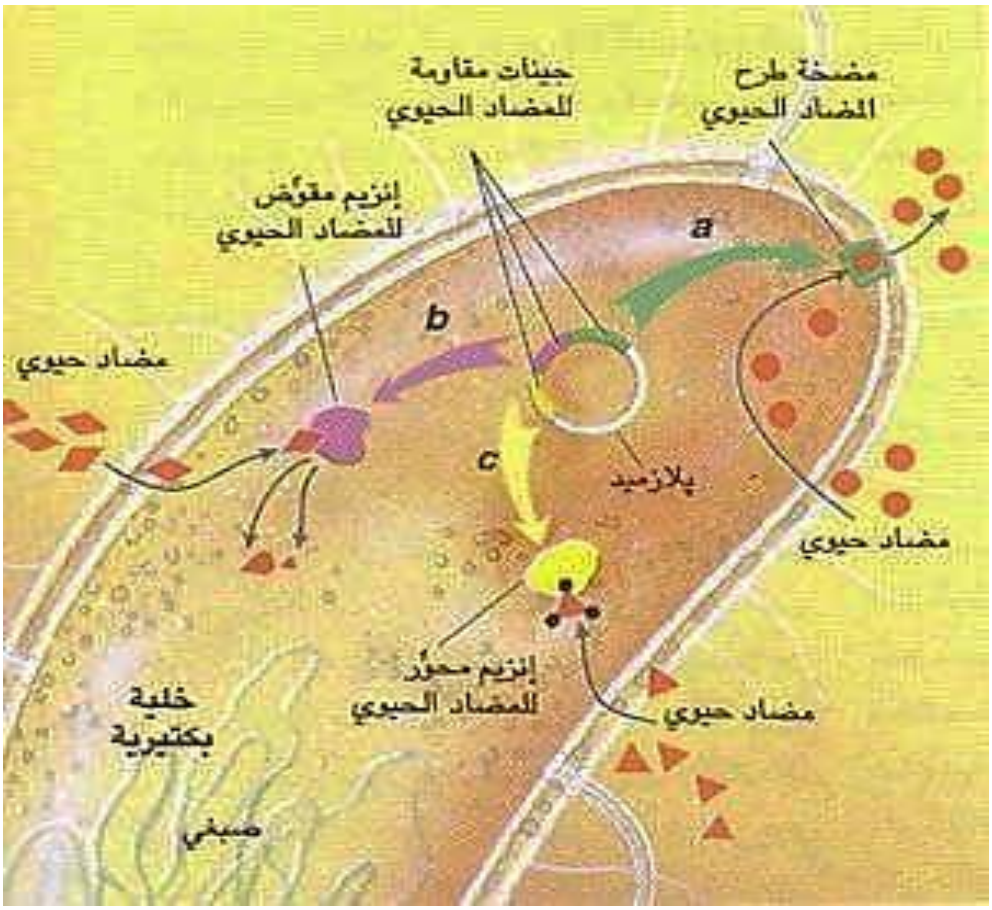
ولكن استعمال المضادات الحيوية قد أسهم في حدوث عملية اختيار لذرارٍ مقاومة تقع ضمن النوع الذي يتحسس بها عادة، وهذا نمط آخر من المقاومة، ويوصف بأنه مقاومة مكتسبة.

يمكننا تلخيص شروط فعالية مضاد حيوي ما باختصار على النحو التالي : دخوله الى الجرثومة، وإيجاد الجزيء الهدف لفعله، ووصوله بشكله الفاعل إليه، وبقاؤه على تماس مع هذا الهدف وبتركيزٍ كافٍ (30) .

قد تعود آليات المقاومة المكتسبة إلى مخالفة أي شرط من الشروط السالفة الذكر، كعدم دخول المضاد الحيوي بسبب نقصان(أو انعدام) نفوذية جدار الجرثوم، أو نقصان نفوذية أغشيته، أو تخرب الجزيء الهدف بتغير جهة التثبيت، أو بحدوث تدرك degradationأنزيمي في الهدف، ووجود كمية كبيرة من الجراثيم، مما ينتج عنه تركيز غير كاف للمضاد الحيوي فلا يؤثر في منطقة الهدف. وقد يُدمّر المضاد الحيوي بالحلمهة hydrolysis كما يفعل إنزيم الـــPenicillinase والـــcephalosporinase مع الـــ β-Lactaminase، أو تتغير بُناها الكيمياوية، وهذه الإنزيمات التي تُعطل فعل المضادات الحيوية عديدةٌ جداً .

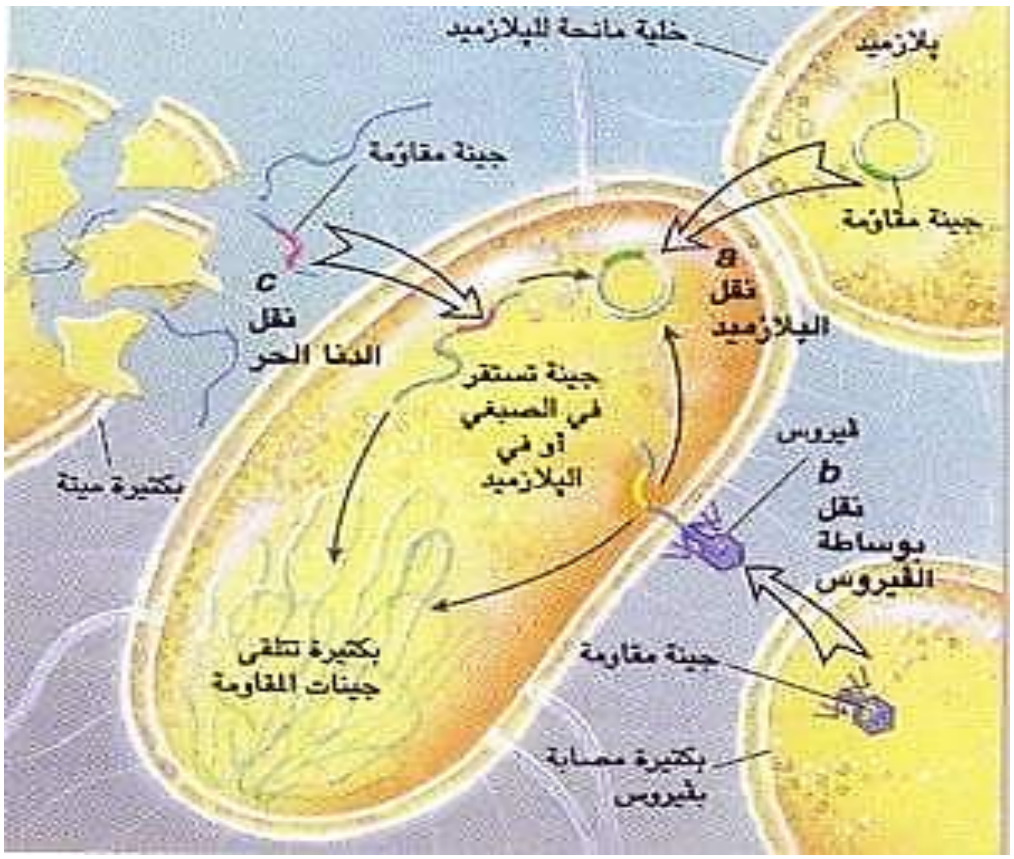
إن الدنا DNA هو الحامل الوراثي للمقاومة، ويشاهد في بنيات عديدة في الجراثيم: في الصبغيchromosome، والبلسميد plasmid (قطعة دنا تقع خارج الصبغي، وغالباً ما توجد في هيولى الجرثومة وهي تحمل الصفات الوراثية التي يحملها الصبغي ويمكن أن تنتقل لجرثوم آخر).

يمكن أن تُكتسب المقاومة بظهور طفرة صبغية، أو بإكتساب معلومات تأمر بمقاومة المضاد الحيوي عن طريق انتقال بلسميد من جرثومة مقاومة إلى جرثومة حساسة، ويمكن للطفرة أن تصيب الجين gene الذي يراقب دخول المضاد الحيوي، أو بنية الهدف الذي يرمي إليه المضاد الحيوي. ولا تصيب الطفرة إلا صفة واحدة، ولكن إذا تعلق الهدف بعدة مضادات حيوية من فصيلة واحدة، حينئذٍ تشمل المقاومة مختلف مركبات هذه الفصيلة .



الشكل (4) آليات المقاومة الجرثومية

بروتينات الضخ الخارجي التي تقذف المضادات الحيوية من داخل الخلية إلى خارجها(a) ، إنزيمات تقوّض المضاد الحيوي (b) أو تغير الدواء كيميائياً وتعطله (c) (33).



الشكل (5) طرق التقاط الجراثيم لجينات المقاومة من جراثيم أخرى

حيث يتم ذلك بطرائق ثلاث: فغالبا ما تتلقى بلازميدات كاملة تحمل جينة مقاومة واحدة أو أكثر من خلية جرثومية مانحة .(a) ويحدث أحيانا أن يلتقط فيروس جينةً مقاومةً من جرثومةٍ ما ويحقنه في جرثومةٍ مختلفةٍ .(b) ويمكن للجراثيم أحياناً أن تلتهم قطعاً من الدنا DNA تحمل هذه الجينات، من جراثيم ميتة توجد في الجوار .(c) وتستمر الجينات التي تم الحصول عليها من الفيروسات أو من الجرثومة الميتة في موطنها الجديد فقط عندما تنجبل نهائياً في صبغي الجرثومة المتلقية أو في بلازميد (33).

تقسم مقاومة الـــACIN على المضادات الحيوية إلى :

- المقاومة الطبيعية .

- المقاومة المكتسبة .

المقاومة الطبيعية natural resistance :

تنتج الـــ ACIN خميرة β-lactamase الصبغية (المرمزة على الصبغي)، معظمها بشكل محتمل من الصنف c التي لا تتثبط بواسطة الـــclavulanate، كما أنها بشكل تفضيلي تقوم بعملية حلمهة (hydrolyzation)الجيل الأول من الـــCephalosporins، ولكن لا تملك فعالية على الـــpenicillin والـــpiperacillin.

المقاومة المكتسبة Acquired resistance :

إن المقاومة على المضادات الحيوية من فئة الـــ β-lactam لدى الـــACIN معقدة وغالباً ما ينتج عنها مشاكل خطرة بسبب قدرتها على إنتاج مجموعة مختلفة من الإنزيمات .

إن مقاومة A.baumannii على مجموعة كبيرة من المضادات الحيوية من فئة الـــ β-lactams قد ذكرت، حيث أنها أنتجت 3 أنواع مختلفة من إنزيمات β-lactamase:

1. cephalosporinase مرمز على الصبغي
2. Tem -1- β - lactamase
3. إنزيم من نوع oxa يسمى oxa- 21 الذي يحمل بواسطة integron

يمكن لمقاومة الـــACIN على الـــ imipenem أن تكون غير إنزيمية، فقد تنتج من تعديل في البروتينات الرابطة للبنسللين Pbps و الذي يتدخل في إنقاص إلفتها للـــ imipenem وحديثاً تبين أن إنزيمات β-lactamase من النوع oxa قد وصفت في بعض أصناف الـــACIN وهي A.baumannii المقاومة للـــimipenem ومنتجة لإنزيمين :

Cephalosporinase مرمزة على الصبغي وأنزيم آخر يقوم بعملية حلمهة الـــ isoxazolylpenicillines .

وحول مقاومة الـــACIN على المضادات الحيوية ذكر Armando أن مقاومة الـــACIN على مجموعة الـــCephalosporinas واسعة الطيف قد تكون ناتجة عن وجود إنزيم cephalosporinase وإنزيم β-lactamase واسعة الطيف broad- spectrum-B- lactamase، أو ناتجة عن التغيرات في بورينات الغشاء الخارجي والبروتينات الرابطة للـــPencillin (32).

تعزى المقاومة على الـــAminoglycoside إلى الأنزيمات المعدلة (المحورة) للـــAminoglycoside، وقد سجلت تفشيات مستشفوية من إنتانات الـــACIN المقاومة على الـــimipenem، وبعض التقارير أظهرت كما ذُكر سابقاً نسبة مقاومة 21% على الـــimipenem على الأقل (26) .

إن نسبة الوفيات المسجلة بين مجموعة من المرضى الأطفال الذين لديهم إنتان بالـــACIN تراوحت بين (12.5– 52%)(34).

تتجاوز نسبة الوفيات الناجمة عن ذات الرئة بالـــACIN 50%(21).

ترافقت المقاومة لعدة مضادات حيوية في المستشفى في إنتانات A.baumannii مع نسب وفيات عالية وإستشفاء مديد بين المرضى البالغين في وحدة العناية المشددة مقارنة مع نتائج سريرية أفضل والتي تشاهد عادة مع الأنماط الأخرى للـــACIN (14).

لقد ذُكر عالمياً انتشار جرثومة الـــACIN متعددة المقاومة للمضادات الحيوية بنسبة تصل الى 72% (35).

يمكن الوقاية من إنتانات الـــACIN المكتسبة داخل المستشفى عند المرضى مثبطي المناعة عالـــــيـــي الخطورة بواسطة التأكيد على الإجراءات الروتينية للسيطرة على الإنتانات المكتسبة ضمن المستشفيات وهي :

- غسل الأيدي الجيد لمجموع العاملين في المستشفى
- تحديد تكرار ومدة استخدام أجهزة التنفس الاصطناعي والقثاطر الوريدية المركزية والمحيطية والبولية
- عزل تام للمرضى المخموجين والمستعمرين
- تطبيق تقنيات صارمة للإجراءات الغازية
- استخدام مدروس للمضادات الحيوية والاستعانة دوماً بإختصاصيي الأمراض الانتانية قبل صرف أو استخدام أي مضاد حيوي نوعي في الحالات الإنتانية المعقدة.

تلعب لجنة مراقبة العدوى في المستشفياتInfection control committee دوراً هاماً في تخفيض معدل الانتانات المكتسبة في المستشفى Nosocomial Infection Rate حيث تراقب بصورة يومية هذه الانتانات بالتعاون مع المختبر الجرثومي وتعمل على عزل المرضى المصابين بإنتان ذي خطورة عالية وخاصة المخموجين بجرثومة متعددة المقاومة. ان لفعالية لجنة عدوى المستشفيات والاختصاصين الدور الأكبر من خلال المشاورة مع الطبيب المعالج في ترصّد وجعل معدلات الجراثيم متعددة المقاومة المعزولة تحت السيطرة وفي المجال المسموح به (36) .

بعض الدراسات الهامة على مقاومة الـــACIN منذ عام 2000 :

أولاً : محلياً في مستشفى الأطفال الجامعي – جامعة دمشق :

- **دراسة تمت حول الـــ ACIN وانتاناتها ومقاومتها للمضادات الحيوية خلال عامي 2000 و2001** : أجريت الدراسة على 364 عينة وكانت النسبة الأكبر للمرضى الذين لديهم انتان بالـــ ACIN تعود الى شعبة الخديج والوليد بنسبة 37.6% من زروعات الـــACIN وكان الـــ imipenem هو المضاد الحيوي الأكثر فعالية على الـــACIN بنسبة حساسية 85.3% ثم زمرة الـــ quinolone ممثلةً بالـــCIP حيث كانت نسبة الحساسية 70% ثم الـــAK بالمرتبة الثالثة بنسبة حساسية 58.6% وكان الانتان بالـــ ACIN هو سبب الوفاة بنسبة 44.4 % (37).

- **دراسة المعزولات الجرثومية في مستشفى الأطفال عام 2009**:حيث بلغت نسبة انتشار الـــACIN بين الزروعات الايجابية نسبة 13.7% وذلك في المرتبة الرابعة ببن سلبيات الغرام بعد E.coli التي كانت في المرتبة الأولى بنسبة 27% ثم الـــKlebsiella بنسبة 21.7% يليها الـــPseudomonas بنسبة 19.25% والـــ ACIN كما ذكرنا فيما سبق بنسبة 13.7% وكان المضاد الحيوي الأكثر فعالية هو الـــ colisten بنسبة حساسية 100% يليه الـــimipenem بنسبة 84% ثم الـــMER بنسبة حساسية 44% فقط بينما كان الـــAK بنسبة حساسية 14% والـــCIP بنسبة تحسس 4 % فقط لا غير مع مقاومة كاملة 100% للـــ CAZ (38).

- **دراسة حول تحسس الجراثيم سلبية الغرام (ومن ضمنها الـــACIN) على الكينولونات (الـــCIP) في الإنتانات المشخصة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق** حيث تمت الدراسة على الأطفال المرضى في مختلف أقسام و شعب مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الذين تبين أن لديهم وجود إنتان

بجراثيم سلبية الغرام مُثبتْ بالزرع الجرثومي و امتدت مدة الدراسة لعام كامل في الفترة الواقعة بين 1\10\2008 و حتى 1\10\2009 و اشتملت على 536 عينة لجراثيم سلبية الغرام تم عزلها من 487 مريضاً في شعب المستشفى المختلفة حيث كانت نسبة انتشار الـــACIN بين سلبيات الغرام 14.5% وذلك بالمرتبة الرابعة في الانتشار بعد كل من الـــ Klebsiella بنسبة 28% والـــ E.coli بنسبة 22.4% والـــ Serratia بنسبة 15.6% وكانت نسبة تحسس الـــ ACIN على الـــ CIP اجمالاً 15.3% (39).

ثانياً : دراسات أخرى عالمية:

- دراسة في اليونان على مقاومة الـــ ACIN نشرت عام 2003 على 121 عينة معزولة من مصادر متعددة (دم, قشع, بول,....) من الـــACIN (BAUMANNII) من أقسام العناية المشددة من تسعة مستشفيات خلال فترة اربعة اشهر وكانت نسب المقاومة كما يلي :

اسم المضاد الحيوي	نسبة المقاومة
Imipenem	%0
AK	%29.8
Nitilimicin	%56.2
ampicillin/sulbactam	%58.7
Tobramycin	%72.7
Gentamicin	%87.6
CIP	%92.6

Aztreonam	%93.4
CAZ	%95.9
Piperacillin	%97.5

الجدول (1) دراسة في اليونان حول نسب المقاومة لـ 121 عينة من الـ(BAUMANNII) ACIN

حيث حسب الدراسة فإن 74 عينة كانت من المفرزات القصبية (61.2%) وكانت جميع العينات الـ121 متحسسة للـImipenem بينما كان الـAK والـnetilmicin هما الأكثر فعاليةً من باقي المضادات الحيوية بنسب مقاومة 29.8% و56.2% على الترتيب وباقي النسب كما هو موضح في الجدول السابق (40).

- دراسة في ايران لمدة ست سنوات على 145 عينة من مصادر زرع مختلفة من مرضى أطفال من كافة الشرائح العمرية خلال الفترة (2002-2007) بحيث كانت مصادر العينات وفق التالي (مفرزات قصبية :32.4%، سوائل من الجسم وقثاطر متنوعة : 25%، سائل دماغي شوكي : 19.3%، دم : 16.5% ، مسحات جروح : 6.8%) ، وكانت الأقسام الرئيسية التي تم جمع العينات منها هي (العناية المشددة:51.1% ، شعبة الامراض الانتانية : 17.2%, الحواضن : 10.3%) أما نسب المقاومة الجرثومية فكانت وفق الجدول التالي :

اسم المضاد الحيوي	نسب المقاومة
Imipenem	%50
MER	%53.2
AK	%58.5
CAZ	%68.8

Cotrimoxazole	%76.6
CIP	%79.9
Cefixime	%82
chloramphenicole	%83.1
Cefteriaxon	%83.8

الجدول (2) نسب المقاومة الجرثومية في دراسة ايران

مع ملاحظة أن نسب المقاومة للـــ(imipenem,meropenem) كانت فقط خلال عام 2007 وعلى 32 عينة من أصل الـــ 145 عينة طوال فترة الدراسة

والتي امتدت لست سنوات والتي أظهرت نسب مرتفعة جداً من المقاومة على كافة المضادات الحيوية المدروسة (41).

- عدة دراسات في كوريا الجنوبية على مقاومة الـــ ACIN بما فيها الدراسة الأخيرة عام 2009 حيث كانت هذه الدراسة على 1085 عينة من الـــACIN حيث كانت النتائج التالية بالمقارنة مع نسب المقاومة المنشورة في كوريا والولايات المتحدة الامريكية وذلك من عام 2003 وحتى نهاية 2009:

المضادات الحيوية	مصدر المعزولات	النسبة المئوية من المعزولات المقاومة من الـــACIN			
		2003	2005	2007	2009/2008*
FLUROQUINOLONE	كوريا	58	51	45	67
	الولايات المتحدة	60	64	69	72
AMIKACIN	كوريا	55	43	37	48
	الولايات المتحدة	55	59	56	59
CEFTAZIDIME	كوريا	54	56	50	66
	الولايات المتحدة	64	67	73	75
IMIPENEM	كوريا	13	16	22	51
	الولايات المتحدة	21	34	43	52
*2008 في الولايات المتحدة /2009 في كوريا					

الجدول (3) نسب المقاومة الجرثومية في كل من كوريا والولايات المتحدة

- نلاحظ من الجدول السابق زيادة واضحة في نسب المقاومة ولكافة المضادات الحيوية المدروسة عدا الـــAK حيث انخفضت في دراسات كوريا نسب المقاومة بشكل طفيف من 55% الى 48% بينما ازدادت في دراسات الولايات المتحدة من 55% الى 59% ، وكانت أكبر زيادة في نسبة المقاومة على الـــimipenem حيث ارتفعت لحدود الـــ50 % في كلٍ من كوريا والولايات المتحدة الأمريكية (42) .
- دراسة تمت خلال عامي 2008 و2009 في مستشفى مختص بمعالجة الحروق في طرابلس (ليبيا)(43)، حيث كان عدد العينات المعزولة للـــ ACIN (BAUMANNII) 167 عينة من أصل 4286 من مصادر مختلفة (مسحات الجروح والخراجات : 71.2 % ، المفرزات القصبية: 9.6%، الدم: 7.2%، البول: 6%) و كانت نسبة انتشار الـــACIN (BAUMANNII) 3.5% و4.2% خلال عامي 2008 و2009 على الترتيب وقد جاء انتشارها بالمرتبة الخامسة بعد كلٍ من Staphylococci ، Pseudomonas، Klebsiella، و الـــ Candida

أما نسب المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية المدروسة فكانت كالتالي :

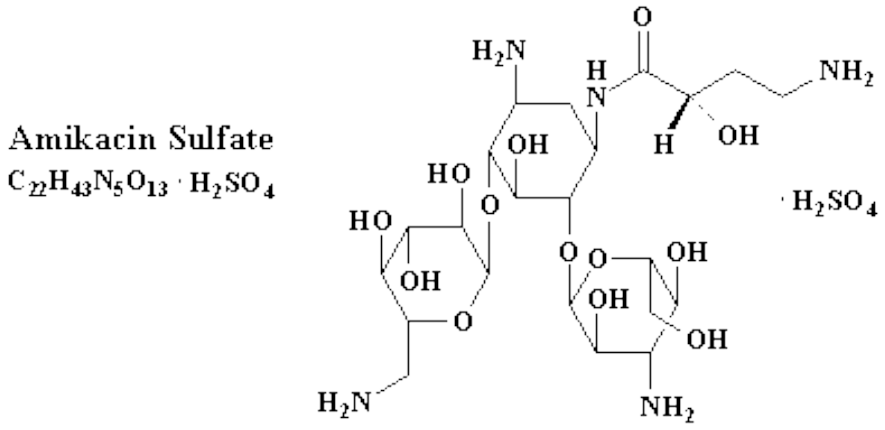
اسم المضاد الحيوي	نسبة المقاومة
Amoxicillin/clavulanic acid	%98.8
Cefotaxime	%98.8
CAZ	%98.2
Ceftriaxone	%98.8
Cefepime	%92.2
Imipenem	%62.3
MER	%64.1

%93.4	AK
%95.8	Gentamicin
%89.2	CIP
%95.8	Trimethoprim
%98.2	Fusidic acid

الجدول (4) نسب المقاومة الجرثومية لـــ167 عينة من الـــACIN(BUMANII) (دراسة طرابلس- ليبيا)

الـ AMIKACIN (AK)

ينتمي الـ AK إلى مجموعة المضادات الحيوية الـ AMIMOGLYCOSIDES ، التي تضم أيضاً الـ(gentamicin، tobramycin ، streptomycin ، kanamycin، neomycin ، netilmicin، paromomycin ، spectinomycin).



الشكل (6) البنية الكيميائية للـAK

الـ AK هو aminoglycoside نصف صنعي طُوّر عام 1972م يُشتق من الـ kanamycin A وهو أقل سُمية من المركب الأصل، يملك فعالية واسعة الطيف مضادة للجراثيم بين مجموعة الـAminoglycoside، فهو يقاوم الكثير من الإنزيمات المعطلة، لذلك فهو يلعب دوراً خاصاً في معالجة إنتانات المستشفيات، حيث تنتشر المقاومة الجرثومية للـgentamicin والـtobramycin(44).

يُثبط الـ AK اصطناع البروتينات في الجراثيم الحساسة بالارتباط بما تحت الوحدات الريبوزومية 30S فيسبب خطأً في ترجمة الـ mRNA أثناء عملية ترتيب الحموض الأمينية في السلسلة الببتيدية فتصبح الجراثيم غير قادرة على تصنيع البروتينات الضرورية لنموها.

إن امتصاص الـ AKالهضمي ضئيل جداً كبقية أفراد الـAminoglycosides، فأقل من 1% من الجرعة يمتص بعد إعطائها الفموي وهي لا تتعطل في الأمعاء وتُطرح بشكل كمي في البراز.

يُمتص الـ AK بسرعة بعد الحقن العضلي وهو جيد التحمل موضعياً بعد الحقن العضلي المتكرر، فبعد إعطائه بالجرعات القصوى الموصى بها لم تُذكر السمية الكلوية وليس هناك دليل على تراكم الدواء بالجرعات المتكررة لمدة 10 أيام، وقد يتأخر الامتصاص من مكان الحقن العضلي عند المريض الطريح الفراش وفي حالة الصدمة بسبب قلة التروية ، ويصل التركيز البلاسمي بعد الحقن العضلي الى مداه الأعظمي بعد 30 إلى 90 دقيقة .

يتوزع الـ AK كبقية الـAminoglycosides بشكل أساسي في السائل خارج الخلوي، وارتباط الـAminoglycosides بالبروتينات البلاسمية مهمل من 0 –11% ، وتركيزها في المفرزات والنسج منخفضة وقد وجدت تراكيز عالية في القشر الكلوي واللمف الداخلي واللمف المحيطي للأذن الداخلية وهذا ما يفسر حدوث السمية الكلوية والسمعية(45).

إن التراكيز في السائل الدماغي الشوكي(CSF) هي دون المقدار العلاجي وتصل في حال غياب الالتهاب إلى 10– 20% من التراكيز البلاسمية، بينما تصل إلى25% في التهاب السحايا.

إن نفوذ الـ AK إلى سوائل العين ضعيف، تتراكم هذه الأدوية في المشيمة والسائل السلوي.

يُطرح الـــ AK بشكل بدئي وكامل عن طريق الرشح الكبي والقسم الأكبر مـــن الجرعة المعطاة يُطرح بشكل غير متبدل خلال الـــ 24 ساعة الأولى (معظمها يُطـــرح في الـــ 12 ساعة الأولى).

يعتمد نصف عمره الإطراحي على الوظيفة الكلوية والعمر:

الولدان	**7 – 12 ساعة**
الأطفال الدارجين	**1 ،6– 2.5 ساعة**
البالغين ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية	**1.4 – 2.3 ساعة**
انقطاع البول (الرزام) أوالمرحلة الأخيرة من المرض الكلوي	**28 –86 ساعة**

الجدول (5) نصف العمر الاطراحي للـــAK حسب الوظيفة الكلوية والعمر

يُطرح الـــ AK ببطء عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي أو بنقص ضغط الرشح الكبي ، لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بعناية والجرعة يجب أن تُضبط وفقاً لذلك.

يُستعمل الـــ AK في المعالجات قصيرة الأمد للإنتانات الخطيرة الناتجـــة عـــن الذراري الحساسة والمقاومة للـــ gentamicin والـــ tobramycin من الجـــراثيم سـلبية الغـــرام (Pseudomonas ، E.coli، Proteus، Klebsiella ، Enterobacter ،الـــ ACIN وبعض المتفطرات الحساسة)

أظهرت الدراسات السريرية أن حقن الـــ AK يكون فعالاً في:

- إنتان الدم الجرثومي
- الإنتانات الخطيرة في السبيل التنفسي
- إنتانات العظام والمفاصل
- إنتانات الجلد والنسج الرخوة

- الإنتانات داخل البطن(التهاب الصفاق)
- الحروق والإنتانات بعدالعمل الجراحي(الوعائي).

أظهرت الدراسات السريرية أيضاً فعاليته في إنتانات السبيل البولي المتكررة والإختلاطات الخطيرة الناتجة عن الجراثيم الحية السابقة.

إن الـ AK غير مستطب في الحوادث البدئية غير المختلطة من إنتانات السبيل البولي إذا كانت الجراثيم المسببة حساسة للمضادات الحيوية التي لديها أقل سمية محتملة.

يجب إجراء دراسات جرثومية لتمييز الجراثيم المسببة وحساسيتها للـ AK، ويمكن اعتباره كمعالجة أولية في الإنتانات سلبية الغرام المشتبه بها.

يمكن مشاركة الـ AK مع الـ β-lactams في معالجة الإنتانات الشديدة كإنتانات الوليد (قد تكون الإنتانات عند الوليد ناجمة عن جراثيم سلبية أو إيجابية الغرام مثل المكورات العنقودية أو المكورات الرئوية وذلك ريثما تظهر نتائج الزرع والتحسس)

يُمنع استعمال الـAK لدى وجود قصة فرط تحسس له أو لأي مكون من مكوناته أو لأي aminoglycoside آخر(التصالب)، كما يُمنع استعماله عند الحامل والمرضع(46،47).

يُحدث الـ AK بعد الاستعمال المطول التأثيرات الضارة الآتية:

- التسمم السمعي (القوقعي والدهليزي).
- التسمم الكلوي.
- الحصار العصبي العضلي.

يكون تواتر التأثيرات السابقة كبيراً عند المرضى الذين يشكون من قصور كلوي حديث أو سابق، أو بعد المشاركة مع أدوية أخرى ذات سمية كلوية أو سمعية، أو لدى المرضى المعالجين لفترات طويلة و/أو بجرعات أعلى من الموصى بها أو عند المسنين.

ينتج التسمم السمعي عن التخريب المترقي للخلايا الحسية في القوقعة والدهليز، ويؤثر الـ AK بشكل أساسي على الوظيفة السمعية ، والعرض الأول للأذية القوقعية هو **الطنين عالي اللحن** الذي يستمر لعدة أيام أوأسابيع بعد وقف المعالجة، وإذا لم يتم وقف الدواء يحدث نقص السمع الذي يترقى إلى فقد السمع النهائي (يحدث بنسبة 3-14%)، وبالرغم من أن معظم حالات فقد السمع ظهرت بعد مدة معالجة وسطية قدرها 9 أيام فإنه ينصح بتحري الوظيفة السمعية في حال استمرار المعالجة لأكثر من **ثلاثة أيام**، أما الأذية الدهليزية فتتظاهر بصداع متوسط الشدة وغثيان وإقياء ويكون **الدوار** هو العرض المسيطر للأذية الدهليزية والذي يتفاقم في الظلام وتزول الأعراض الدهليزية بعد وقف المعالجة مع نسبة (4-6%) من حالات الأذية الدهليزية غير قابلة للعكس (48).

ينتج التسمم الكلوي عن تراكم الـ AK في خلايا الأنبوب القريب ويتظاهر التسمم بشكل بدئي بإطراح الإنزيمات من الحافة الهدبية يتلوه بيلة بروتينية واسطوانات ثم ينقص معدل الرشح الكبي مترافقاً بارتفاع هام في كرياتينين البلاسما وانخفاض الـ+K و+Ca2 و+Na والسمية الكلوية عادةً عكوسة بعد وقف الدواء .

وجد أن الـ+Ca2 يثبط التقاط وارتباط الـAminoglycosides إلى الحافة الهدبية الكلوية في الزجاج، وبالتالي فإن إضافة حمية غنية بالكالسيوم يمكن أن تخفف من السمية الكلوية.

يحدث الحصار العصبي العضلي بهذه الأدوية نتيجة تثبيط التحرر قبل المشبك للأستيل كولين أو نتيجة إنقاص حساسية ما بعد المشبك لهذا الناقل العصبي، والذي يتظاهر بشلل عضلي وانقطاع النفس وهذه جميعها تحدث متزامنة مع التخدير. يحدث الحصار العصبي العضلي بشكل عام بعد حقن الـAminoglycosides داخل الصفاق أو داخل الجنب بجرعات كبيرة، وقد يحدث أيضاً تالياً للحقن العضلي أو الوريدي.

بالإضافة للتأثيرات الموصوفة أعلاه، فهناك تأثيرات غير مرغوبة أخرى ذكرت في حالات نادرة (الطفح الجلدي، حمى الدواء، الصداع، المذل، الرعاش، الغثيان، الإقياء، كثرة الحمضات، الألم المفصلي، فقر الدم، هبوط الضغط)

يُستعمل الـAK بحذر عند مشاركته مع الأدوية ذات السمية الكلوية والعصبية و السمعية (furosemide،amphotericinB، indomethacin ، acyclovir،methoxyflurane،enflurane ،vancomycin،mannitol ، polymyxin B،cisplatin،bacitracin)، ولا يزال هناك جدل كبير حول مشاركة الـAK مع الـCephalosporines، فقد تسبب وخاصة (الـ Cephaloridine،الـ Cephalothin) سمية كلوية إضافية عند مشاركتها مع الـAminoglycoside.

يزداد تأثير العوامل الحاصرة العصبية العضلية والمخدرات العامة والمضادات الحيوية عديدة الببتيد والمرخيات العضلية بإعطاء الـAminoglycosides(46،47).

يعبر الـ AK المشيمة مؤدياً إلى مستويات مصلية غير قابلة للكشف عند الجنين ويتركز خاصةً في كليتي الجنين، وهناك تقارير عديدة على حدوث صمم خلقي

ثنائي الجانب غير عكوس عند الأطفال الصغار الذين تلقت أمهاتهم الـــ streptomycin أثناء الحمل ولهذا فإن الـــ AK يصنف كعامل خطر على الحمل.

بالإضافة لما سبق فقد تؤدي السلفات في الـــ AK المحتوي على الصوديوم ميتا بيسولفات إلى تفاعلات أرجية متضمنة (صدمة تأقية وتهديداً للحياة وحدوث ربو شديد عند الناس المهيئين للتحسس) (49).

يُطرح الـــ AK في الحليب عند المرضع بكميات زهيدة، ومع ذلك فهو لا يمتص إذا أُخذ فموياً، وهذا ما يقلل الخطر عند الرضيع.

يجب أن يعطى الـــAK بحذر عند الخدج وحديثي الولادة بسبب عدم نضج الكليتين (تطاول نصف العمر الحيوي البلاسمي لهذه الأدوية)ويجب عدم تجاوز فترة اجمالية للعلاج تقدر بـــ 10أيام (50).

يحضر الـــ AK Sulfate بشكل محلول يجهز للحقن العضلي والحقن الوريدي يحوي 100 ملغ/2 مل و 500 ملغ/2 مل .

يمكن إعطاء الـــ AK مرة واحدة في اليوم وهو المفضل لأنه مضاد حيوي مبيد معتمد على التركيز أو يُعطى مرتين في اليوم بالطريق العضلي أو الطريق الوريدي.

يمكن حقن الدواء في العضلات الكبيرة (الإليوية أو الفخذية) أو إضافته إلى السوائل الوريدية التي يجب أن تحقن أو تسرب خلال مدة لا تقل عن 30 دقيقة (49).

تختلف جرعة الـــ AK الموصى بها حسب العمر وشدة الإنتان، فعند البـــالغين والأطفال بوظيفة كلوية طبيعية 15 ملغ/كغ/اليوم كجرعة واحدة يومياً أو مقســمة إلـــى 2- 3 جرعات، بينما يُعطى عند حديثي الولادة بجرعات تعتمد على العمـــر الحملـــي

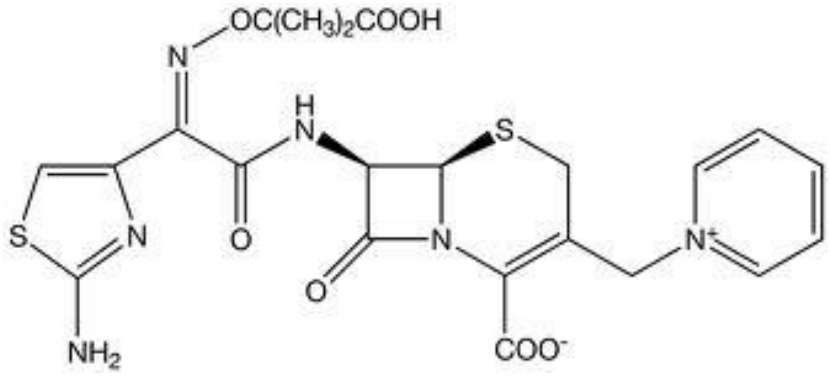
والزمني والوزن، أما الجرعة في إنتانات السبيل البولي غير المختلطة فهي 250 ملغ مرتين يومياً .

بشكل عام يجب أن لا يتجاوز مجموع الجرعات اليومية بكل طرق الإعطاء 15 ملغ/ كغ/اليوم، هذا ويجب تقدير حالة الوظيفة الكلوية قبل وأثناء المعالجة و بشكل دوري قبل إعطاء الـ AK.

تكون فترة المعالجة المفيدة بالـ AK هي 7- 10أيام ويجب إعادة تقييم استخدامها إذا تعدت فترة المعالجة 10 أيام، أما إذا استمرت المعالجة لفترة طويلة فيجب مراقبة تراكيزه البلاسمية ان أمكن و مراقبة الوظائف الكلوية والسمعية ويجب أن تكون الاستجابة أثناء معالجة الإنتانات غير المختلطة بالكائنات الحية الحساسة للـ AK ووفقاً للجرعة الموصى بها خلال فترة 24- 48 ساعة، وفي حال عدم حدوث الاستجابة السريرية خلال 3 – 5 أيام، يجب وقف المعالجة وإجراء اختبار التحسس الجرثومي، أما في حال قصور الوظيفة الكلوية، فيجب مراقبة تراكيزالـ AK البلاسمية وضبط جرعتها بإعطاء الجرعات الموصى بها ولكن بفترات أطول أو بإعطاء جرعات أقل وضمن الفترات نفسها(51،47).

الـــCeftazidime (CAZ)

مضـــاد حيـــوي نصـــف صـــنعي مـــن أفـــراد الجيـــل الثالـــث مـــن الـــCephalosporins طُوّر عام 1979م، والذي يتبع مجموعة الـــ β-lactams وهو مضاد حيوي مبيد للجراثيم معتمد على الزمن.



الشكل(7) البنية الكيميائية للـــ CAZ

إن آلية تأثيرالـــ CAZ مشابهة لبقية أفـــراد الـــــCephalosporins، فهـــو يُثـــبط اصطناع جدار الخلية الجرثومية بالارتباط على واحد أو أكثر من البروتينات الرابطـــة للـــ penicillin(PBPs)، الذي بدوره يثبط مرحلة نقل الببتيد النهائية فـــي اصـــطناع الببتيدوغليكان في جدار الخلية الجرثومية وبالتالي تثبيط الاصـــطناع الحيـــوي لجـــدار الخلية الجرثومية.

ينتج عنه حلّ للخلية الجرثومية، إما من خلال الضـــغط التناضـــحي، أو مـــن تفعيـــل الانحلال الذاتي فيؤدي لموت الخلية.

تُبيد الـــCephalosporins الخلايا الجرثومية فقط وهي في حال النمو والتكاثر.

إن امتصاص الـــCAZ ضئيل من السبيل المعدي المعوي، لذلك يجب أن يُعطى بالطرق الخلالية.

تتوزع الجرعات الاعتيادية من الـــCAZ التالية للحقن العضلي أو الوريدي بشكل واسع في أنسجة الجسم وسوائله (الخلط المائي والإفرازات القصبية والقشع وسوائل الأذن الوسطى والصفراء والحبن والجنب و البروستات ووجدت بتراكيز عالية في السوائل الزليلية والتامورية)

يتوزع الـــ CAZ في السائل الدماغي الشوكي(CSF) بعد الإعطاء الخلالي مع تحقيق تراكيز أعلى عند المرضى المصابين بالتهاب سحايا .

يعبر الـــCAZ المشيمة بسرعة وذُكر أن الفعالية الميكروبيولوجية في السائل السلوي التالية لجرعات متعددة تكون ≤ من الفعالية الميكروبيولوجية في بلاسما الأم ولكن ليس له أي تأثير ماسخ للجنين، كما انه ينتشر إلى الحليب بشكل ضئيل لذلك لا مانع من اعطائه عند المرضع.

يُطرح الـــCAZ بشكل أساسي في البول عن طريق الإفراز الأنبوبي، فعند البالغين بوظيفة كلوية طبيعية فإن ما يقارب 40-60% من مقدار وحيد وريدي أو عضلي من الـــCAZ يُطرح في البول بشكل غير متبدل حيث يطرح القسم الأكبر خلال الساعتين الأوليتين ، يبطئ الـــProbenecid الفموي المعطى بشكل بطيء قبل أو مرافقاً للـــCAZ عادةً من إطراح الدواء ومستقلبه مؤدياً إلى زيادة تراكيزهما البلاسمية (32، 49).

يتشابه طيف تأثير الـــCAZ مع بقية أفراد الجيل الثالث من الـــCephalosporins حيث يشمل الجراثيم سلبية الغرام، بينما يتضاءل تجاه الجراثيم إيجابية الغرام، لذلك يجب عدم استخدامه في معالجة الإنتانات المسببة بالجراثيم إيجابية الغرام في حال إمكانية استخدام الـــ penicillins أو الجيل الأول من الـــCephalosporins.

وفيما يلي جدول بأنواع الجراثيم سلبية وإيجابية الغـرام الهوائيـة والمختلطـة (هوائية ــ لاهوائية) المتحسسة للـ CAZ:

الجراثيم الهوائية و غير الهوائية	ايجابيات الغرام الهوائية	سلبية الغرام الهوائية
Bacterioide fragilis Clostridium Fusobacterium Peptococcus Peptostreptococcus	Streptococcus pneumoniae S. pyogenes Staphylococcus aureus S. epidermidis	Escherichia Coli Klebsiella Haemophilus influenzae H.parainfluenzae Proteus mirabilis Serratia marcescens Enterobacter Citrobacter Providencia stuartii Pseudomonas Morganella morganii Neisseria gonorrhoeae

الجدول (6) أنواع الجراثيم المتحسسة للـ CAZ

يمكن أن يكون الـ CAZ الدواء المختار لمعالجة الإنتانات المسببة الـEnterobacter ، كما يمكن مشاركة (AK وgentamicin و tobramycin) مع الـ CAZ في معالجة الإنتانات الشديدة(52).

يُستخدم الـ CAZ في معالجة الإنتانات الآتية:

- إنتانات المفاصل والعظام الخطيرة
- الإنتانات البطنية

- الإنتانات النسائية الخطيرة(التهاب الصفاق ،التهاب بطانة الرحم ،الداء الالتهابي الحوضي ،التهاب النسيج الضام الحوضي)
- إنتانات الطرق التنفسية السفلية(ذات الرئة)
- تجرثم أو إنتان الدم
- إنتانات الجلد والنسج الرخوة الخطيرة
- إنتانات السبيل البولي الخطيرة المسببة بالجراثيم الحساسة

يمكن أن يؤدي استعمال الـCAZ إلى حدوث التأثيرات غير المرغوبة الآتية:

- الارتكاسات التحسسية والجلدية، تحدث تقريباً عند 2% من المرضى و تشمل (الطفح الذي يكون بقعياً أو حطاطياً أو حمامياً، الحكة، الحمى، كثرة الحمضات، الشري ، التآق ، الحمامي عديدة الأشكال، متلازمة Stevens-Johnson ونادراً انحلال الجلد السمي) وتتصالب هذه الارتكاسات الناجمة عن الـ CAZ مع الـ Penicillins بسبب (البنية المشابهة).
- التأثيرات الموضعية، هي الأكثر تواتراً بعد استعمال الـ CAZ في مكان الحقن وتحدث تقريباًعند 4% من المرضى. ويمكن للحقن الوريدي أن يحدث (التهاباً في الوريد أو التهاب وريد خثاري) أما الحقن العضلي فيحدث ألماً في مكان الحقن، وقد يؤدي تسريب الـ CAZ المفرط خارج الوعاء إلى أذية نسيجية قد تتطلب التداخل الجراحي ولكنها في معظم الحالات تستجيب لتغيير مكان التسريب.
- التأثيرات الهضمية ونسبتها حوالي 2% و تشمل (القهم، الإسهال، الغثيان، الإقياء، الألم البطني والتهاب القولون، التهاب القولون الغشائي الكاذب مختلف الشدة)، وقد تستجيب الحالات الخفيفة من التهاب القولون الغشائي الكاذب لوقف الـCAZ، أما الحالات المتوسطة والشديدة فتحتاج للعلاج بالـ vancomycin أوالـmetronidazole بالأشكال الفموية .

- التأثيرات الدموية، تشمل (قلة العدلات العابر، قلة المحببات، ابيضاض الدم، كثرة الحمضات أو قلة الصفيحات) وذُكر أن ندرة المحببات قد تحدث أثناء المعالجة بالـ CAZ وخاصةً أثناء المعالجة الطويلة الأمد، لذلك يجب إجراء تعداد خلايا الدم عند المرضى الذين يتلقون شوطاً علاجياً يستمر أكثر من 10 أيام، كما ذُكر أيضاً حدوث فقر دم انحلالي وتطاول في زمن البروثرومبين وبحالات نادرة نقص بروثروميين الدم.
- التأثيرات الكلوية، تُشير عدد من الدراسات بأن الـCAZ لا يحدث تأثيراً ساماً في الكلية لكن يمكن حدوث زيادة عابرة في Blood urea nitrogen (BUN) و/ أو في تراكيز كرياتينين المصل وحدوث التهاب كلية خلالي بشكل نادر عند بعض المرضى.
- التأثيرات غير المرغوبة الأخرى، إن الزيادة العابرة في التراكيز البلاسمية للـ (AST، ALT، LDH، البيليروبين والفوسفاتاز القلوية) وأيضاً (الصداع، الهياج، التخليط، التعب والتعرق الليلي) ذُكرت في اقل من 1% من المرضى الذين أخذوا الـ CAZ، وذُكرت أيضاً اللانظميات المهددة للحياة عند عدد من المرضى الذين تلقوا الـCAZ اثر الحقن السريع (أقل من دقيقة) خلال قثطرة وريدية مركزية.
- الـCAZ جيد التحمل عند الأطفال والتأثيرات غير المرغوبة هي نفسها المذكورة عند البالغين وقد أشارت الدراسات الاسترجاعية عند الأطفال(3 أشهر– 18 سنة) الذين تلقوا الـCAZ حدوث التأثيرات غير المرغوبة عند 2.5% فقط من هؤلاء الأطفال وشملت إرتكاسات موضعية، طفح واضطرابات هضمية .

يمنع استعمال الـCAZ عند المرضى ذوي السوابق التحسسية للدواء أو للـCephalosporins الأخرى ويجب استخدامه بحذر عند المرضى ذوي التحسس للـPencillins(الحساسية المتصالبة المحتملة عند5–10% من الحالات) (49،32) .

أشارت الدراسات في الزجاج أن الفعالية المضادة للجراثيم للـــCAZ و الـــAminoglycosides قد تضاف أو تتآزر ضد بعض الجراثيم متضمنة بعض الذراري من الـــ Pseudomonas والـــ Serratia لكن الاستخدام المترافق لبعض الـــCephalosporines و الـــAminoglycoside قد يزيد من خطورة السمية الكلوية(53).

يُستخدم الـــCAZ أثناء الحمل فقط عندما يكون الاستطباب واضحاً ووفقاً للـــ FDA يُعتبر من الفئة B (وهي الأدوية التي أثبتت أمانها على حيوانات التجارب ولكن لا يمكن التأكد من سلامتها على الإنسان لعدم توفر دراسات سريرية كافية، أو أن الدراسات على الحيوانات أظهرت ضرراً معيناً لم يتم توثيقه بدراسة على البشر)(54).

أظهرت الدراسات السريرية على الـــCAZ أنه ليس هناك من اختلافات في الأمان والكفاءة بين الكهل والمسن بعمر $\geq$ 65 والبالغين الأصغر.

يُعطى الـــCAZ عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي العميق ويفضل إعطاؤه وريدياً بدلاً من إعطائه عضلياً عند مرضى (إنتان الدم ، التهاب الصفاق، التهاب السحايا أوالإنتانات الشديدة والمهددة للحياة) وكذلك عند المرضى ضعيفي المناعة (سوء التغذية ، الرض، الجراحة ، السكري، قصور القلب، الخباثة) وخاصةً عند وجود صدمة.

تختلف الجرعةالموصى بها من الـــ CAZعادةً حسب العمر و شدة الإنتان:

الجرعة الموصى بهاعند البالغين في الإنتانات غير المختلطة هي 1غ حقناً عضلياً أو وريدياً كل 12 ساعة، بينما تستجيب الإنتانات المتوسطة والشديدة لـــ1-2 غ عضلياً أو وريدياً كل 8 ساعات، و في إنتان الدم 2غ وريدياً كل 6-8 ساعات وقد

تتطلب الإنتانات الشديدة أو المهددة للحياة 2غ وريدياً كل 4 ساعات، يجب أن لا تتجاوز الجرعة القصوى يومياً عند البالغين الـ6 غ.

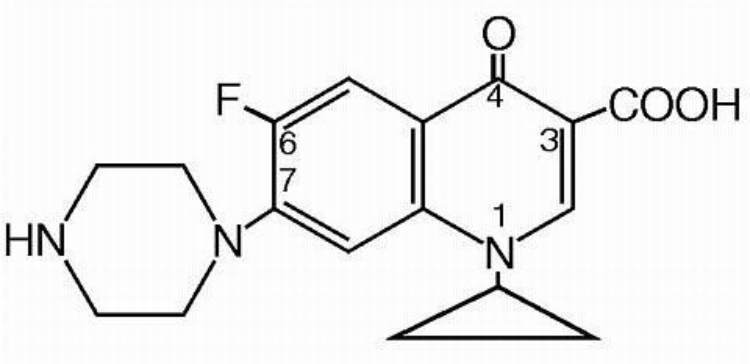
أما عند الولدان تامّي العمر الحملي فالجرعة الموصى بها (بعمر أقل من أسبوع) هي 30 ملغ/كغ كل12 ساعة، وتكون عند الولدان (بعمر1– 4 أسابيع) 30 ملغ/كغ كل 8 ساعات ويمكن أن تزداد في الاعمار الأكبر لتصل إلى 100–150 ملغ/كغ يومياً في الإنتانات الشديدة (بشرط عدم تجاوز جرعة اجمالية يومية مقدارها 6 غرام) .

تعتمد مدة المعالجة بالـCAZ على نوع وشدة الإنتان ويجب أن تستمر على الأقل 48–72 ساعة بعد أن تختفي الحرارة وعلامات البؤرة الإنتانية، أما معالجة إنتانات السبيل البولي المزمنة فقد تتطلب عدة أسابيع ويجب إجراء تقييم سريري وجرثومي بشكل متواتر أثناء المعالجة ولعدة أشهر بعد إيقافها.

إن تعديل جرعة الـCAZ غير ضرورية عند المرضى ذوي تصفية الكرياتينين 50 مل/ د أو اكثر، بينما يجب تعديلها عند المرضى ذوي تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/ د ويمكن إعطاء مرضى القصور الكلوي نصف الجرعة المعتادة خلال الفترات نفسها ، أما ضبط الجرعة عند المرضى المصابين بقصور في وظائف الكبد ليس ضرورياً إذا لم تكن مترافقة بقصور في وظائف الكلية (55) .

الـــ Ciprofloxacin(CIP)

يعتبر الـــCIP مضاد جرثومي صنعي واسع الطيف ينتمي إلى فئة الـــ Floroqinolone من الجيل الثاني وهو قاتل للجراثيم عن طريق تثبيط اصطناع DNA الجرثومي.



الشكل (8) البنية الكيميائية للـــCIP

تم تصنيع هذا المضاد الحيوي عام 1983م من قبل شركة Bayer وتم الترخيص باستخدامه سنة 1987 وأُنتج الشكل الوريدي منه من ذات الشركة عام 1991 .

أضافت هيئة الغذاء والدواء الاميركية (FDA) في عام 2011 تحذيراً يتضمن امكانية حدوث تمزق وتر عفوي في كافة الأعمار وخاصةً لدى المرضى كبار السن أو الذين يتناولون الستيروئيدات أو لدى مرضى زراعة الأعضاء اضافةً الى حدوث تفاقم في اعراض مرضى الوهن العضلي الوبيل من آلام عضلية وحتى صعوبات تنفسية والتي قد تؤدي الى احتياج المريض الى جهاز تنفس اصطناعي (56) .

يمتاز الـــCIP بطيف واسع يطال الجراثيم السالبة الغرام و الموجبة الغرام (Staphylococcus ،Neisseria ، Klebsiella، Enterobacter)

يوجد ثلاث آليات معروفة لمقاومة الجراثيم للـــCIP:

- بعض أنماط المضخات النابذة تعمل على إنقاص تركيز الـــCIP داخل الخلوي.

- في الجراثيم سلبية الغرام الجينات المسؤولة عن المقاومة المعتمدة على البلاسميد تنتج بروتينات ترتبط إلى الـــ DNA gyrase وبالتالي تحمي الجرثوم من تأثير الـــCIP.

- وأخيراً فإن الطفرات التي تحدث في المواقع المفتاحية مثل DNA gyrase أو topoisomerase IV يمكن أن تُنقص من ألفة ارتباط هذه المواقع إلى الـــCIP ، وبالتالي تُنقص من تأثير الدواء عليها.

حسب الـــ FDA فان الـــ CIP بشكليه الفموي والوريدي غير مرخص للاستخدام عند الاطفال دون 18 عاماً بسبب خطر الاعتلال المفصلي الذي تصل نسبته الى 10% وقد صُرّحَ باستخدامه عند الاطفال في استثنائين فقط (الأول :انتانات الطرق البولية المختلطة بما فيها التهاب الحويضة والكلية، الثاني : لدى الاصابة بالـــ Bacillus anthracis)، وفي بريطانيا تم ترخيص استخدام الـــ Fluoroquinolone عند الأطفال المصابين بالتليف الكيسي في معالجة انتانات الطرق التنفسية السفلية .

وحسب التوصيات الأخيرة للأكاديمية الامريكية لطب الاطفال المنشورة عام 2006 فإن استخدام الـــCIP جهازياً يجب ان يكون محصوراً اثر الاصابة بجراثيم ممرضة معندة، تكون متحسسة مخبرياً على الـــCIP دون وجود خيار بديل آمن وفعال ومتحسس والاستخدام المناسب يجب أن يكون في الحالات التالية:

1- استنشاق عصيات Bacillus anthracis.

2- إنتانات المجاري البولية بالـ Pseudomonas، أو أياً من الجراثيم سلبية الغرام المعندة على العديد من المضادات الحيوية، أو التهاب الحويضة والكلية الشديد بالـ E.Coli.

3-التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن بالـPseudomonas .

4- ذات العظم والنقي الحادة أو المزمنة، أو ذات العظم والغضروف المسببة بالـ Pseudomonas.

5- سورات المرض الرئوي لدى مرضى الداء الليفي الكيسي المتسبب بالـ Pseudomonas ، والذين يحتاجون لعلاج في ظروف إسعافية.

6- الإنتانات بالـmycobacterium الحساسة للـFluoroquinolone .

7-الإنتانات بالجراثيم السلبية الغرام لدى المرضى المضعفين مناعياً في حال التعنيد على باقي المضادات الحيوية (ومنها الـACIN موضوع بحثنا)، أو في حال كان العلاج الفموي مفضلاً على العلاج الوريدي.

8-إنتانات السبيل المعدي المعوي بجراثيم معندة على المضادات الحيوية مثل Salmonella, shigella, vibrio cholerae, C.jejuni.

9- إنتان دم أو التهاب سحايا جرثومي مثبت بجراثيم مقاومة للمضادات الحيوية أثناء إجراء التحسس في الزجاج.

10- إنتانات خطيرة بعوامل ممرضة حساسة للـFluoroquinolone عند الأطفال، مع قصة تأق مهدد للحياة لدى استخدام مضادات حيوية أخرى.

مع العلم ان هناك عدة تجارب سريرية تم فيها استخدام الـCIP في وحدات العناية المشددة للولدان بجرعات حتى 20 ملغ في اليوم على جرعتين وريديتين بفاصل 12 ساعة ولمدة 14 يوم لمعالجة انتان الدم المعند على المضادات الحيوية التقليدية مع متابعة الآثار الضارة قصيرة وطويلة الامد فكانت تلك الآثار محدودة وعكوسة (59،58،57) .

يتوفر الـــCIP بعدة اشكال صيدلانية (مضغوطات، محلول وريدي، قطرات عينية واذنية)

يتم إمتصاص الشكل الفموي للـــCIP بسرعة من القناة الهضمية. ويؤخر الطعام من سرعة امتصاصه دون أن يؤثر بالكمية الممتصة. يصل إلى تركيزه الأعلى في البلاسما خلال 1- 2 ساعة بعد تناوله عن طريق الفم، و يرتبط ببروتينات البلاسما بنسب تتراوح بين 20- 40%.

ينتشر الـــCIP بشكل واسع في الجسم، وتكون تراكيزه في الأنسجة أكبر منها في البلاسما وخاصة في الانسجة التناسلية، المثانة، الكلية، الكبد، الرئتين وينفذ الى السائل الدماغي الشوكي بنسبة لا تتجاوز 10% من تركيزه الأعظمي في الدم بينما نجد ان تركيزه في الصفراء يفوق تركيزه البلاسمي .

يجتاز الـــCIP المشيمة ويظهر في حليب المرضع.

يتراوح نصف عمره الإطراحي بين 3 و5 ساعات، يطرح بشكل اساسي ودون تغيير في البول بنسبة 30- 50 % والبراز بنسبة 20- 40%، بينما يطرح حوالي 15% من الجرعة الفموية على شكل مستقلبات.

أما بالنسبة للشكل الصيدلاني الوريدي فان جرعة 400 ملغ تعطى وريدياً خلال ساعة وذلك كل 12 ساعة وهي تكافئ جرعة 500 ملغ فموياً كل 12 ساعة من حيث أن التركيز البلاسمي والمساحة تحت المنحنى (المتعلقة بالزمن والتركيز) تكاد تكون متشابهة .

يمنع استخدام الـــ CIP:

- التحسس للـــCIP أو أحد مشتقات الـــFluoroquinolone
- الحوامل و المرضعات
- الأطفال وكبار السن

- الاستخدام المتزامن مع الـ tizanidine (مرخي عضلي يؤثر مركزياً عن طريق معاكسة مستقبلات الفا 2 الادرينرجية) .
- قصة تحسس سابق على الـCIP او أي مركب من فئة الـ Fluoroquinolone .
- الاستخدام عند الاطفال في طور النمو وقد تم ذكر الاستثناءات سابقاً .
- عند الحامل حيث ذكرت حالات من حدوث الاسقاطات وبعض التشوهات الولادية عند استخدام الـCIP .
- يجب إطالة فترة الحقن الوريدي (حتى 30 دقيقة) حين حدوث تحسس موضعي على الحقن الوريدي .

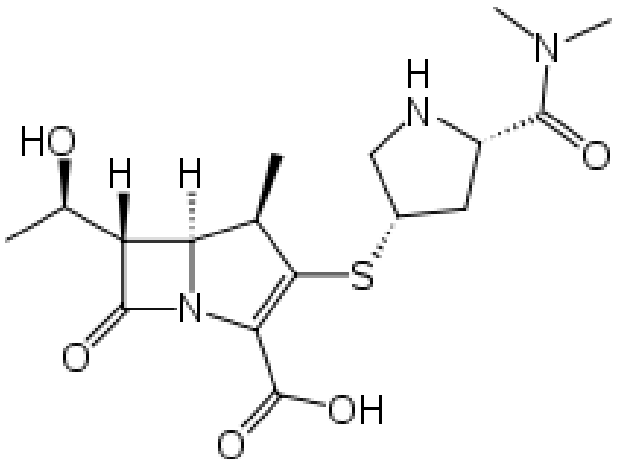
إن الـCIP عادةً جيد التحمل و لكن قد يحدث أحياناً (غثيان5% وهوالعرض الأكثر شيوعاً ، ارتفاع إنزيمات الكبد2% ، إقياء 2%، آلام بطنية 2%، صداع 1%، دوار<1%، أحلام مزعجة<1%، مشاكل جلدية<1%، حكة <1%، نقص الكريات البيض<1%)

ينتبه أثناء مشاركة الـCIP مع :

- مضادات الحموضة (انقاص امتصاص الـ CIP الهضمي)
- الـTheophelline (زيادة تراكيز الـ Theopheline)
- الـ Warfarin (زيادة تأثير الـ Warfarin) (32،49،55)

الـ Meropenem (MER)

الـ**MER** مضاد حيوي صنعي واسع الطيف من فئة الـ Carbapenem وقد تم اعتماده من قبل الـ FDA عام 1996 وهو مشابه بنيوياً ودوائياً للـ imipenem ولكنه لا يحتاج لاعطاء متزامن مع الـcilastatin المثبط لـ dehydropeptidase-1 (إنزيم موجود في الانابيب الكلوية يقوم بتفكيك الـ imipenem)



الشكل (9) البنية الكيميائية للـMER

يعمل الـ MER عن طريق تثبط اصطناع جدار الخلية الجرثومية مثل مضادات الـ β-lactams الأخرى مع ثباتية ملحوظة تجاه الحلمهة بأنزيمات الـ β-lactamase وطيف واسع تجاه سلبيات وايجابيات الغرام مع ميل نحو تغطية السلبيات بالمقارنة مع الـimipenem .

يستخدم الــMER لعلاج الانتانات داخل البطن (التهاب الزائدة الدودية المضاعف ،التهاب البريتوان بالــEnterococcus faecalis ، E.Coli، Klebsiella ، Pseudomonas,.....)

أشارت الجمعية الأمريكية للأمراض الانتانية بإمكانية استخدام الــ MER لدى االمرضى ناقصي المناعة أوالمرضى ذوي الانتانات الشديدة داخل البطن كخيار وحيد أو استخدام imipenem بالمشاركة مع cilastatin أو إحدى مركبات الجيل الثالث او الرابع من الــCephalosporins مع metronidazole أو مشاركة الــ pipracilin مع tazobactam أو CIP مع الــmetronidazole .

في التجارب السريرية عند المرضى المصابين بإنتانات داخل البطن كان العلاج بالــ MER كعلاج وحيد مشابه في الفعالية لمشاركة كل من الــ
tobramycin و الــclindamycin أو العلاج المفرد بالــ imipenem and cilastatin sodium

حيث كانت نسبة الشفاء بعد اسبوع هي 65،76،69% على الترتيب (60)

في دراسة أخرى كان العلاج المفرد بالــMER أقلَ فعاليةً من العلاج بكل من الــ cefotaxime وmetronidazole في الإنتانات المختلطة داخل البطن (61).

يستخدم الــMER في علاج التهاب السحايا الجرثومي المسبب بـــ(group B streptococci، Haemophilus influenzae بما فيها المنتجة لخمائر الــ β-lactamase أو Neisseria meningitidis عند الأطفال من عمر ثلاثة أشهر فما فوق) كعلاج أحادي .

أشارت الجمعية الأمريكية لعلاج الانتانات بأن الاستعمال المفرد للــMER هو احدى البدائل المحتملة التي يمكن استخدامها كعلاج تجريبي في التهاب السحايا عند البالغين

عندما يتم تحديد العامل الممرض في السائل الدماغي الشوكي بصبغة غرام (E.coli، Listeria،Haemophilus influenzae،streptococci) وذلك كبديل عن (pencilline، ampicillin، الجيل الثالث من الـــ Cephalosporine كالـــcefotaxim والـــceftriaxone) (55)

يمكن أن يحدث الـــMER الآثار غير المرغوبة الآتية :

اسهال 4.8% ، غثيان واقياء 3.6% ، التهاب موضع الحقن 2.4% ، صداع 2.3% ، طفح 1.9% ، التهاب وريد خثري 0.9% ، حالات نادرة من نقص بوتاسيوم الدم (49،32) .

القسم العملي

القسم العملي

- الهدف من الدراسة
- مكان الدراسة وعدد العينات
- الأدوات والمواد المستخدمة
- طريقة العمل
- النتائج
- مناقشة النتائج
- **التوصيات**

الهدف من البحث:

- نظراً لأهمية جرثومة الـ ACIN و تواردها المتكرر في العينات المعزولة من مصادر مختلفة في مختبر مسشفى الأطفال الجامعي بدمشق اضافةً الى زيادة نسبة مقاومتها عالمياً كما ورد سابقاً في القسم النظري لذا كانت الدراسة الحالية حول نسبة مقاومة الـ ACIN للمضادات الحيوية من أربع زمر دوائية رئيسية هي (AK – CAZ – MER– CIP) في الزروعات المختلفة و مقارنتها مع دراسات أخرى محلية وعالمية.

مكان إجراء البحث:

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق

تاريخ إجراء البحث:

عام واحد 2011

عينات البحث:

- جميع عينات الـ ACIN المعزولة من مصادر مختلفة (دم، CSF، قشع، قيح، بول، .....الخ) وعددها 186 عينة من المرضى الأطفال المقبولين في الشعب المختلفة وبأعمار من يوم واحد وحتى

13 سنة خلال سنة كاملة, وبغض النظر عن تحت النوع سواء كانت (baumannii أو calcoaceticus أو lwoffii)، أو زمن اكتساب الانتان أوتوقيت أخذ الزروعات (انتان موجود عند القبول أو بعد 48- 72 ساعة منه) .

الأدوات والمواد المستخدمة:

- زروعات الـــ ACIN المعزولة من قبل مختبر مستشفى الأطفال.
- نتائج جهاز التحسس الآلي BD Phoenix^{TM} $_{100}$ المتوفر في مختبر مستشفى الأطفال وتفريغها ضمن جداول خاصة.



الشكل (10) جهاز التحسس الآلي BD Phoenix^{TM} $_{100}$ المعتمد في مستشفى الأطفال

- الـــ **BD Phoenix $_{100}$**

سوف نتحدث باختصار عن هذا النموذج الموجود فـــي مخبـــر مستشـــفى الأطفال والمصنع في الولايات المتحدة الامريكية.

الـــ BD phoenix^{TM} (النظام الميكروبيولوجي الآلي) ، يقصد به تحديد الهويـــة (ID) واختبار تحسس المضاد الحيوي الجرثومي (AST) للجراثيم الهامة سريرياً ، حيث يزود هذا النظام نتائج سريعة لمعظم الزروعات الناتجة عن الجراثيم إيجابيـــة وســـلبية الغرام الهوائية واللاهوائية.

إن أنظمة الـــphoenix ID هي تعـــديلات للطـــرق الكلاســـيكية التـــي تشـــمل اختبارات كيميائية حيوية (تخمر ، أكسدة ، تدرك و حلمهة) للركائز المختلفة، تســـتخدم هذه الأنظمة أيضاً ركائز مولدة للون ومولدة للفلورة في تمييز الكائنـــات الحيـــة، أمـــا الـــPhoenix AST فهو نسخة مصغرة ومعدلة من تقنية تمديد المرق المضاعف الدقيق ، ويجرى اختبار التحسس من خلال تمييز النمو الجرثومي في وجود تراكيز مختلفة من العامل المضاد للجراثيم، ويقاس التحسس بطريقتي العكر والأكسدة والإرجاع.

بالإضافة لما سبق يمكن استخدام أنظمة الـــ phoenix في الكشف عن آليـــات المقاومة الجرثومية في الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام تجاه المضادات الحيوية (62)

نورد فيما يلي جدولاً يوضح القيم المعيارية التي اعتمد عليها في تحديد درجة المقاومة الجرثومية للـــ ACIN تجاه المضادات الحيوية المدروسة وفق جهاز لـــ BD Phoenix $_{100}$:

(MIC) Interpretive Standards(ug/ml)			Antimicrobial Agent
R	I	S	
≥ 32	32 – 2	≤ 2	Amikacin
≥ 16	16 – 1	≤ 1	Ceftazidem
≥ 2	2 – 0.25	≤ 0.25	Ciprofloxacin
≥8	8 – 1	≤ 1	Meropenem

الجدول (7) القيم المعيارية (قيم الـــMIC) المعتمدة في جهاز BD Phoenix $_{100}$ للمضادات الحيوية المدروسة

MIC:	Minimal Inhibitory Concentration:	التركيز المثبّط الأصغري
S:	Sensitive:	حسّاس
I:	Intermediate:	متوسط الحساسية
R:	Resistant:	مقاوم

:

خطة العمل :

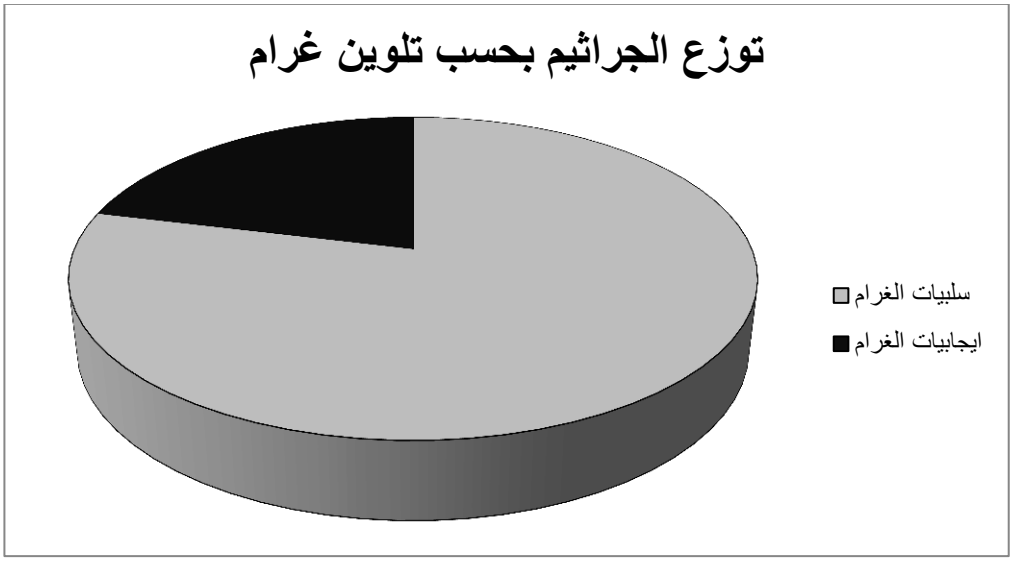
- دراسة انتشار الـــ ACIN في المستشفى اجمالاً
- ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها
- دراسة توزع الـــ ACIN وفق مصدر كل عينة
- توزع عينات الـــ ACIN حسب جنس المريض
- التوزع حسب شعب المستشفى
- التوزع حسب الشرائح العمرية
- دراسة مقاومة الـــACIN للـــAK
- دراسة مقاومة الـــACIN للـــCAZ
- دراسة مقاومة الـــACIN للـــCIP
- دراسة مقاومة الـــACIN للـــMER

النتائج

1–دراسة توزع الجراثيم المعزولة بحسب تلوين غرام في مستشفى الأطفال خلال عام 2011:

	العدد الكلي (802)	النسبة المئوية
سلبيات الغرام	**632**	**78.8%**
ايجابيات الغرام	170	21.19%

الجدول (8) توزع الجراثيم المعزولة حسب تلوين غرام

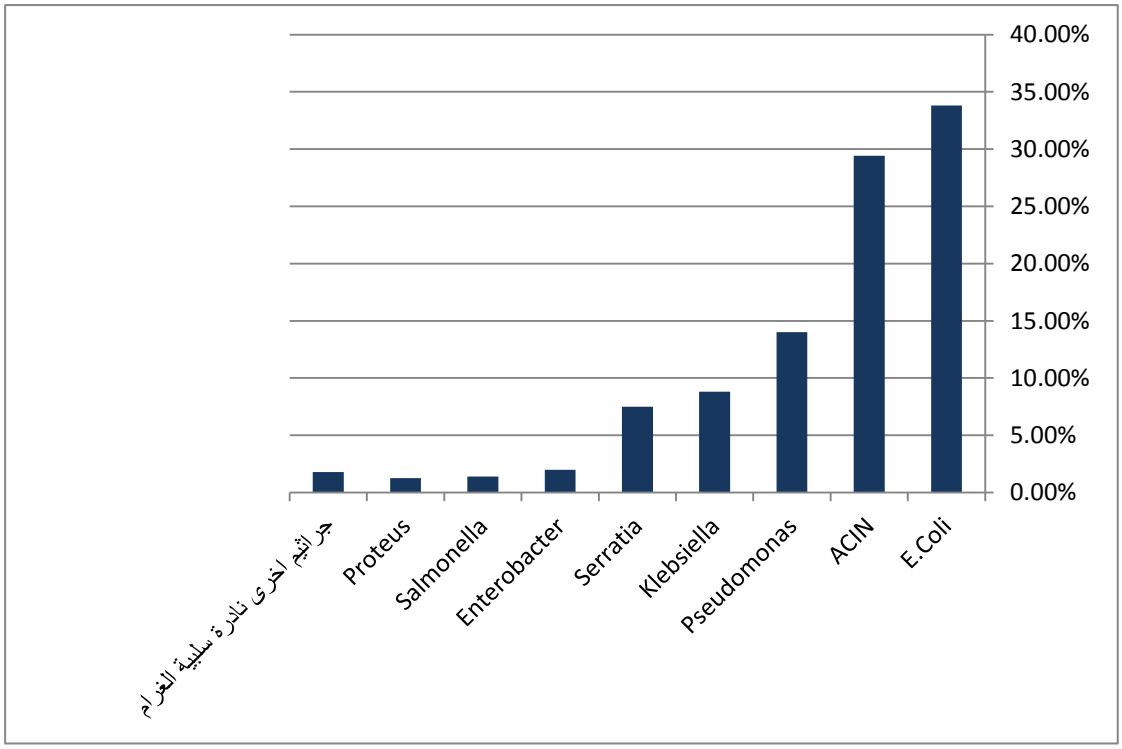


الشكل (11) رسم بياني يوضح توزع الجراثيم المعزولة حسب تلوين غرام

2- ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها (العدد الكلي 632):

نوع الجرثوم	العدد	النسبة المئوية بين الجراثيم سلبية الغرام
E.Coli	214	%33.8
ACIN	**186**	**%29.43**
Pseudomonas	89	%14
Klebsiella	56	%8.8
Serratia	48	%7.5
Enterobacter	13	%2
Salmonella	9	%1.4
Proteus	8	%1.26
جراثيم اخرى نادرة سلبية الغرام قد عزلت	9	%1.8

الجدول (9) ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها

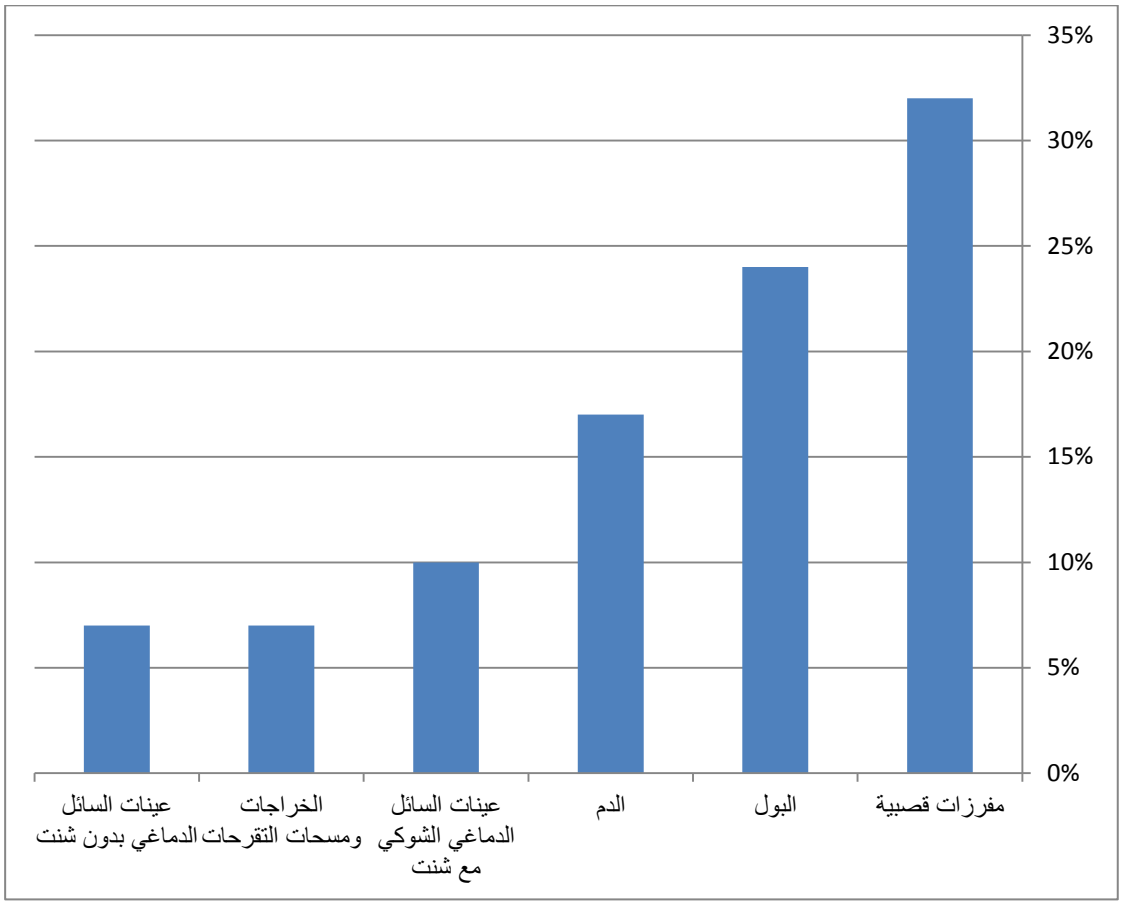


الشكل (12) رسم بياني يوضح ترتيب الجراثيم المعزولة سلبية الغرام حسب شيوعها

3- توزع وجود الـــACIN حسب نوع العينة (العدد الكلي : 186)

مصدر العينة	عدد العينات	النسبة المئوية
مفرزات قصبية	61	%32
البول	45	%24
الدم	32	%17
عينات السائل الدماغي الشوكي مع شنت	20	%10
الخراجات ومسحات التقرحات	14	%7
عينات السائل الدماغي بدون شنت	14	%7

الجدول (10) توزع وجود الـــACIN حسب نوع العينة

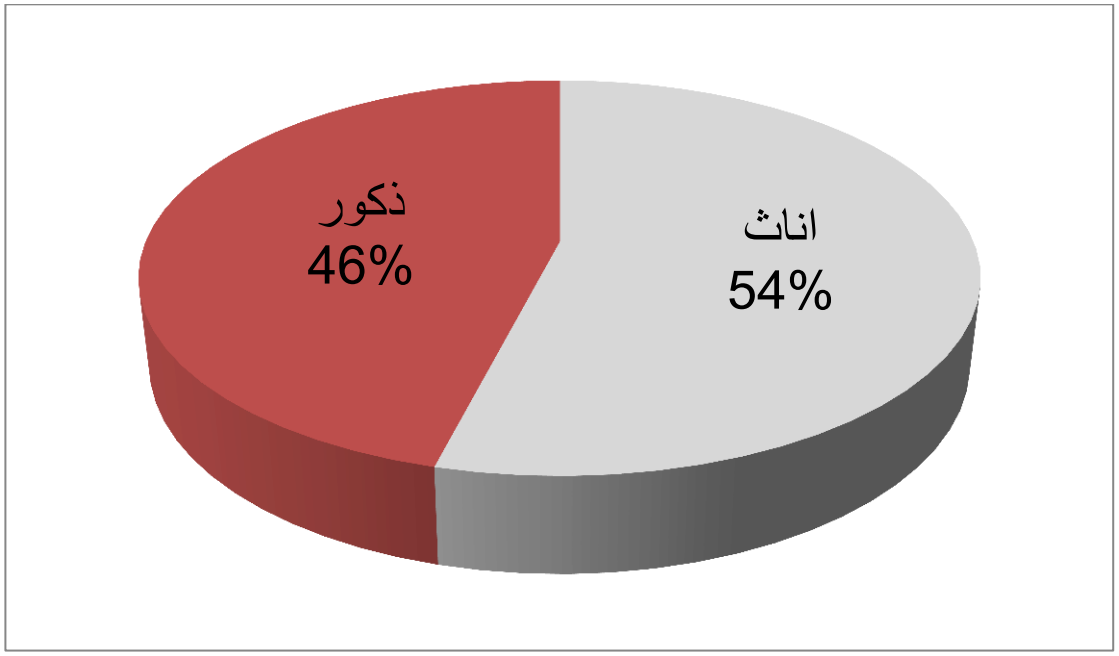


الشكل (13) رسم بياني يوضح توزع وجود الـــACIN حسب نوع العينة

4-توزع عينات الـــ ACIN حسب جنس المريض :

الجنس	العدد الكلي (186)	%100
اناث	101	%54
ذكور	85	%46

الجدول (11) توزع العينات حسب جنس المريض

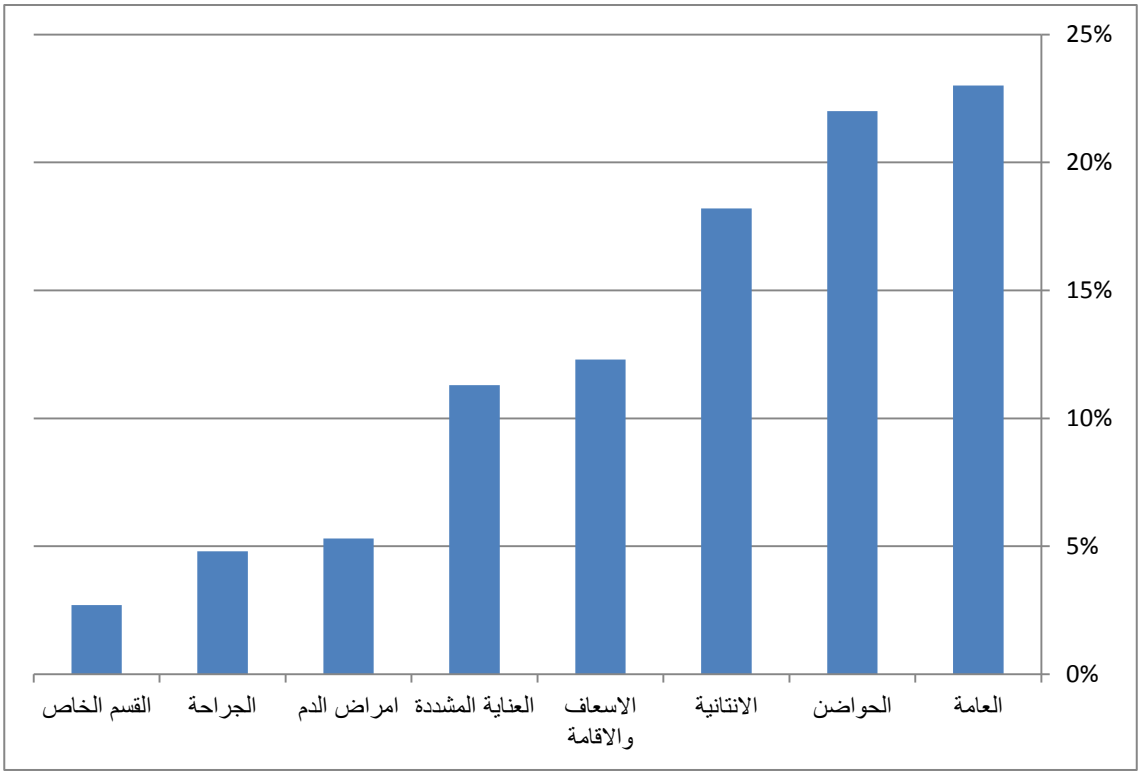


الشكل (14) رسم بياني يوضح توزع العينات حسب جنس المريض

5-التوزع حسب شعب المستشفى :

الشعبة	كامل المستشفى	العامة (4b+3b)	الحواضن	الانتانية	الاسعاف والاقامة	العناية المشددة	امراض الدم	الجراحة	القسم الخاص
عدد عينات الـACIN	186	43	41	34	23	21	10	9	5
النسبة المئوية من كلي العينات	%100	%23	%22	%18.2	%12.3	%11.3	%5.3	%4.8	%2.7

الجدول (12) توزع العينات حسب شعب المستشفى

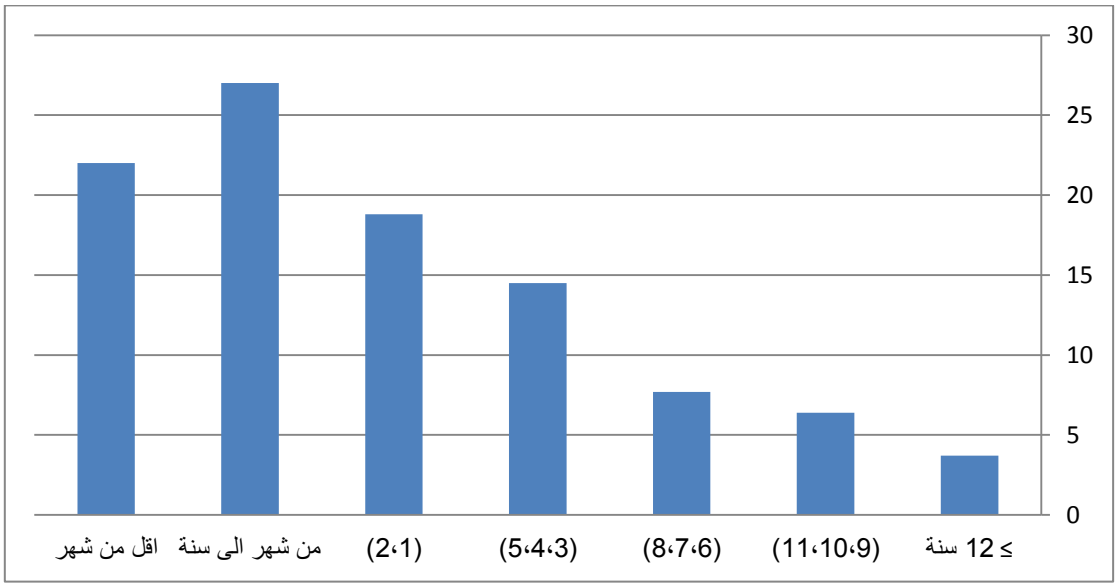


الشكل (15) رسم بياني يوضح توزع العينات حسب شعب المستشفى

6- توزع عينات الـــ ACIN حسب الشرائح العمرية :

الفئة العمرية	اقل من شهر	1 شهر الى سنة	2-1 سنة	5-4-3	8-7-6	11-10-9	≤ 12 سنة
العدد	41	51	35	27	13	12	7
النسبة	%22	%27	%18.8	%14.5	%7	%6.4	%3.7

الجدول (13) توزع عينات الـــ ACIN حسب الشرائح العمرية

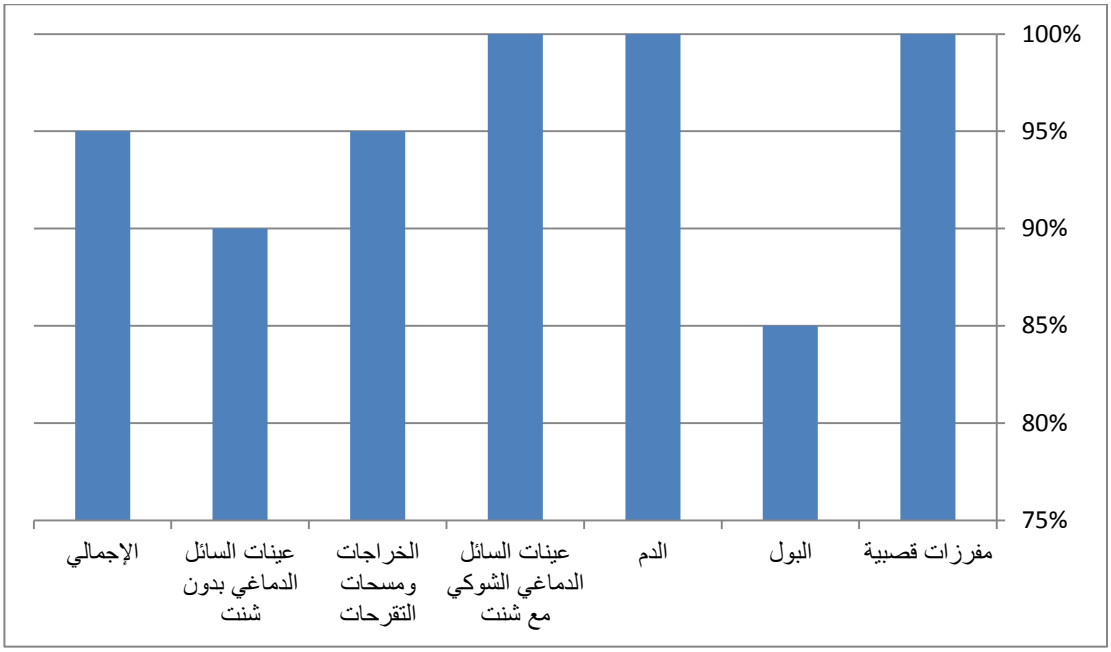


الشكل (16) رسم بياني يوضح توزع عينات الـــ ACIN حسب الشرائح العمرية

7-المقاومة تجاه الـــAK حسب مصدر كل عينة :

المصدر/ العدد الاجمالي	المقاومة
مفرزات قصبية	%100
البول	%85
الدم	%100
عينات السائل الدماغي الشوكي مع شنت	%100
الخراجات ومسحات التقرحات	%95
عينات السائل الدماغي بدون شنت	%90
الإجمالي	**%95**

الجدول (14) مقاومة الـــ ACIN تجاه الـــAK حسب مصدر كل عينة

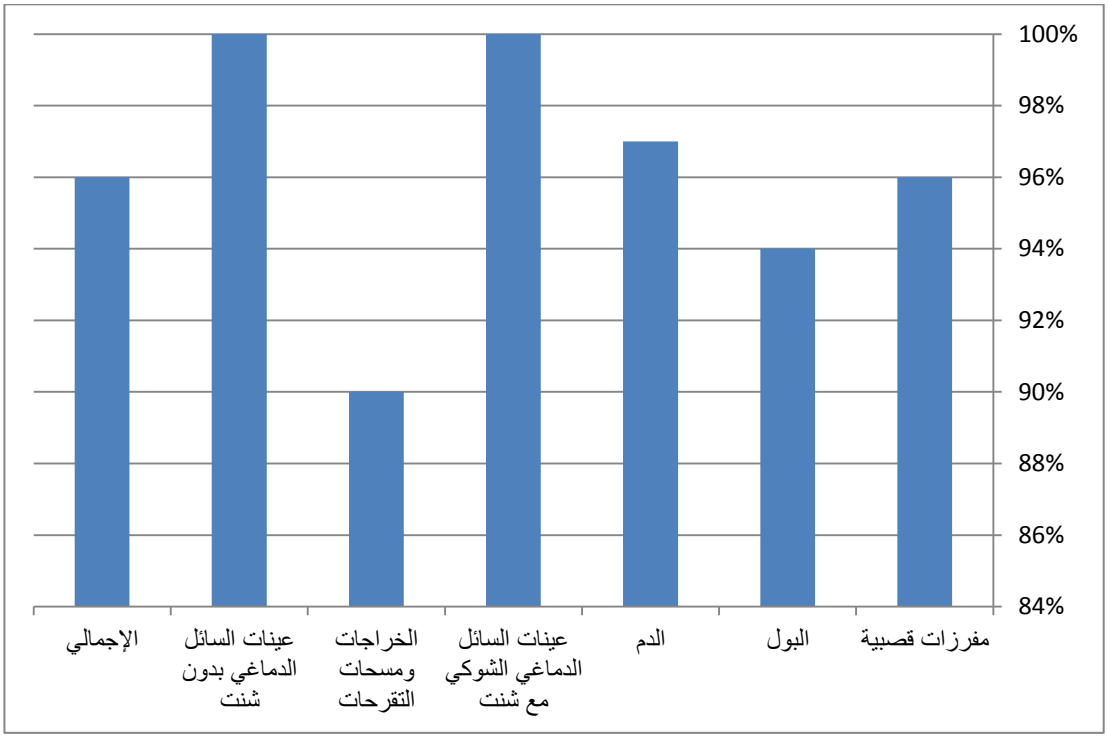


الشكل (17) رسم بياني يوضح مقاومة الـــ ACIN تجاه الـــAK حسب مصدر كل عينة

8-المقاومة تجاه الـــCAZ حسب مصدر كل عينة :

المصدر/ العدد الاجمالي	المقاومة
مفرزات قصبية	% 96
البول	%94
الدم	%97
عينات السائل الدماغي الشوكي مع شنت	%100
الخراجات ومسحات التقرحات	%90
عينات السائل الدماغي بدون شنت	%100
الإجمالي	**%96**

الجدول (15) المقاومة تجاه الـــCAZ حسب مصدر كل عينة

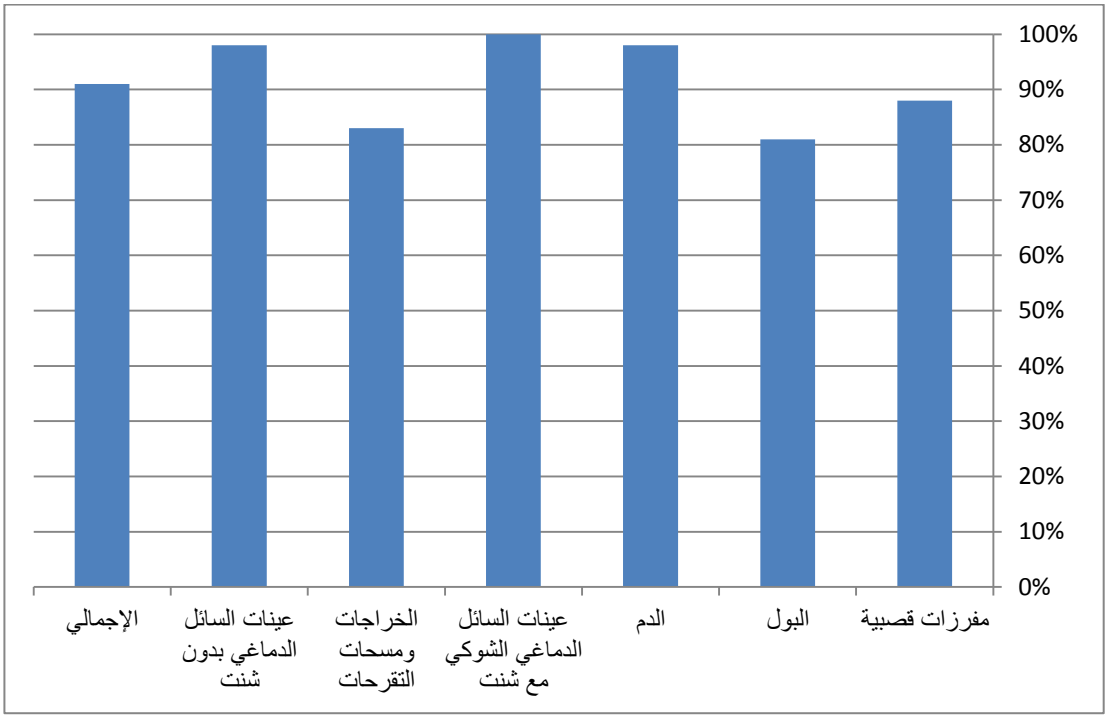


الشكل (18) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــCAZ حسب مصدر كل عينة

9-المقاومة تجاه الـــCIP حسب مصدر كل عينة :

المصدر/ العدد الاجمالي	المقاومة
مفرزات قصبية	%88
البول	%81
الدم	%98
عينات السائل الدماغي الشوكي مع شنت	%100
الخراجات ومسحات التقرحات	%83
عينات السائل الدماغي بدون شنت	%98
الإجمالي	**%91**

الجدول (16) المقاومة تجاه الـــCIP حسب مصدر كل عينة

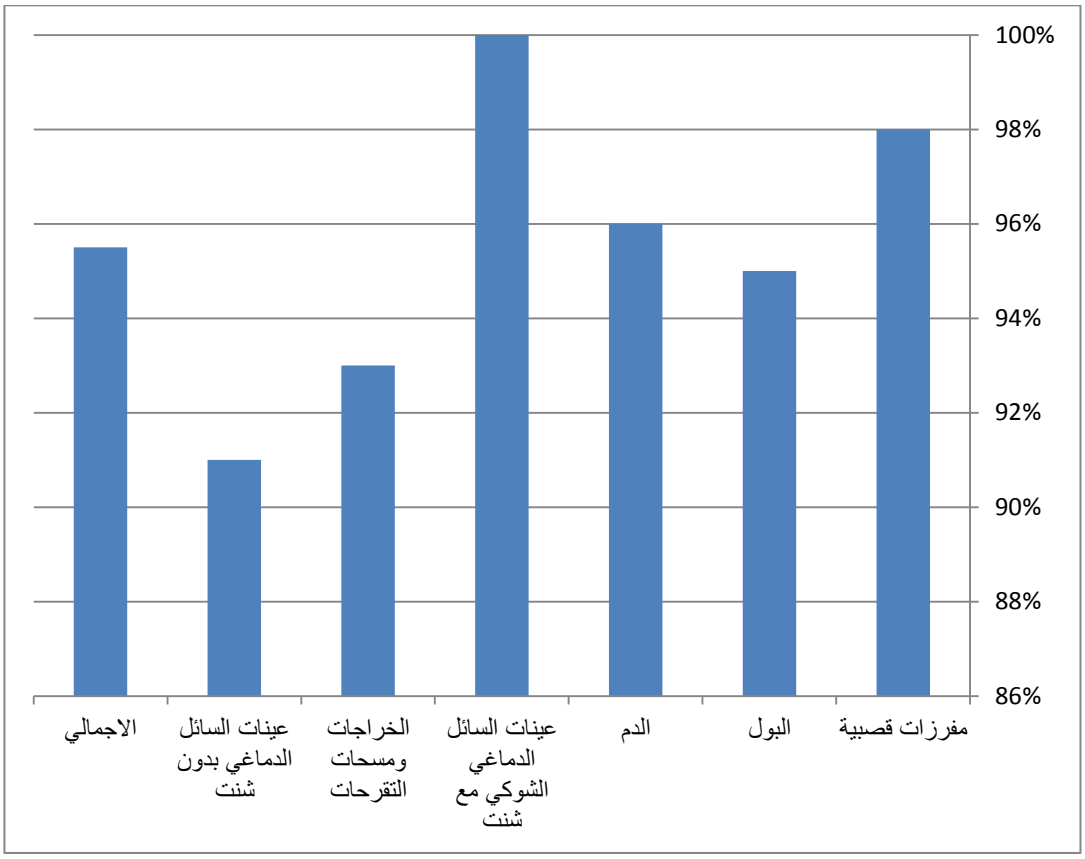


الشكل (19) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــCIP حسب مصدر كل عينة

10- المقاومة تجاه الـــ MER حسب مصدر كل عينة :

المصدر/ العدد الاجمالي	المقاومة
مفرزات قصبية	%98
البول	%95
الدم	%96
عينات السائل الدماغي الشوكي مع شنت	%100
الخراجات ومسحات التقرحات	%93
عينات السائل الدماغي بدون شنت	%91
الاجمالي	%95.5

الجدول (17) المقاومة تجاه الـــ MER حسب مصدر كل عينة

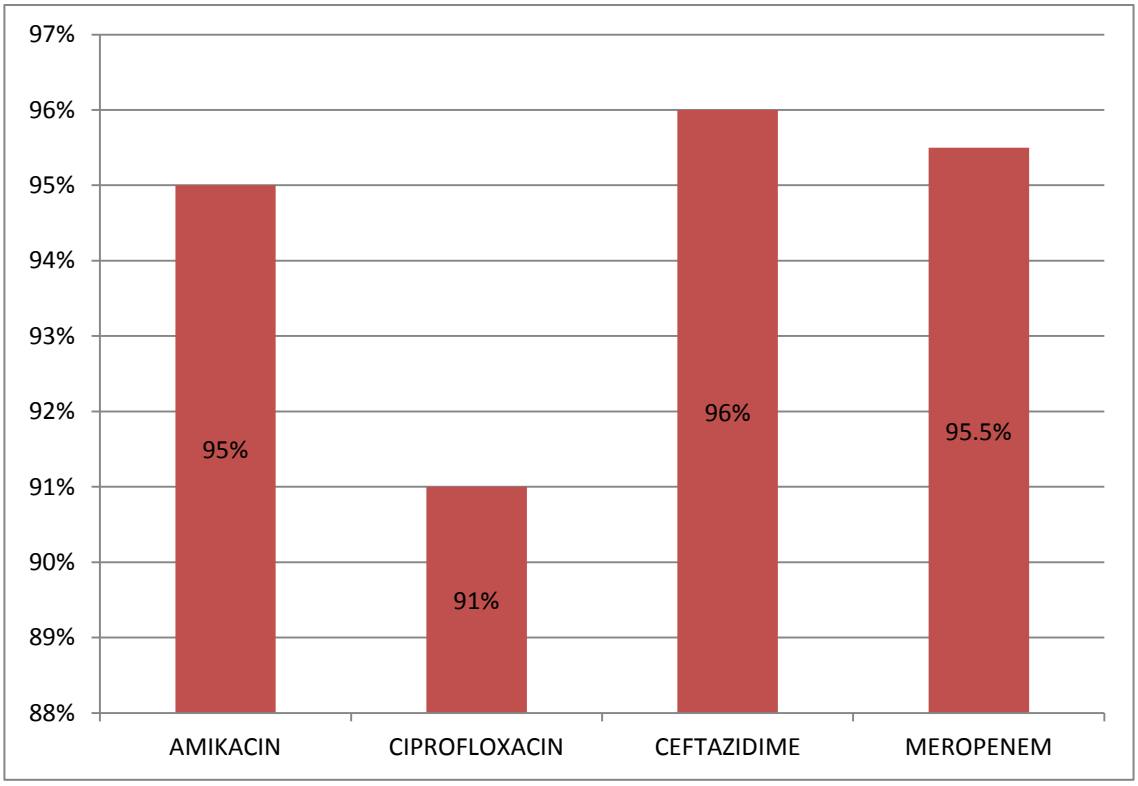


الشكل (20) رسم بياني يوضح المقاومة تجاه الـــ MER حسب مصدر كل عينة

10- مقاومة الـــACIN المعزولة من مجمل مصادر العينات على المضادات الحيوية المدروسة :

المضاد الحيوي	نسبة المقاومة
AK	95%
CIP	91%
CAZ	96%
MER	95.5%

الجدول (18) مقاومة الـــACIN المعزولة من مجمل مصادر العينات على المضادات الحيوية المدروسة



الشكل (21) رسم بياني يوضح مقاومة الـــACIN المعزولة من مجمل مصادر العينات على المضادات الحيوية المدروسة

مناقشة النتائج

- تمت الدراسة على العينات المعزولة في مخبر مستشفى الاطفال الجامعي خلال عام واحد 2011
- بلغ العدد الكلي للمعزولات الجرثومية 802 وتوزعت الى معزولات سلبية الغرام 632 بنسبة مئوية 78.8%، ومعزولات ايجابية الغرام 170 وبنسبة مئوية 21.19%.
- اشيع المعزولات سلبية الغرام كانت ال E.coli (33.8%) ومن ثم الـ ACIN(29.3%) ومن ثم الـ Pseudomonas (14%) ثم الـ Klebsiela(8.8%) ثم الـSerratia(7.5%) ثم الـ Enterobacter(2%) ثم الـSALMONELLA(1.4%) ثم الـ Proteus(1.5%) حيث احتلت الـ ACIN المرتبة الثانية .
- عدد الزروعات ايجابية الـACIN في عام واحد كان 186 عينة مقارنة بدراسة محلية تمت في مستشفى الأطفال ورد ذكرها سابقاً خلال عامي 2000-2001 حيث كانت 364 زرعاً خلال عامين، وبنسب مقاومة كانت أقل بشكل واضح حسب الجدول اللاحق (37).
- يمكننا اعتبار الـACIN من أخطر الجراثيم المقاومة في مستشفى الأطفال حيث أظهرت الـACIN مقاومة عالية على المضادات الحيوية المدروسة وصلت الى(96 % بالنسبة للـCAZ ،95.5% بالنسبة للـMER ،91% بالنسبة للـCIP،95% بالنسبة للـAK)
- قد أظهرت دراستنا أن نسبة توزع انتانات الـACIN في الشعبة العامة كان الأعلى بنسبة 23% من مجموع العينات (وهذا ما قد يشير الى كون الاصابة بالـ ACIN هي انتهازية كعدوى مستشفى أكثر منها كسبب للقبول

، كما أنّ عدد الأسرّة في الشعبة العامة يساوي تقريباً ضعفي عدد الأسرّة في الشعبة الانتانية و عادةً ما يتم نقل الأطفال المرضى الى الشعبة العامة في حال التحسن من الأقسام الأخرى) بينما احتل قسم الحواضن والوليد (الولدان والخدج) المرتبة الثانية في الانتشار حيث كانت النسبة 22 % وهي نسبة هامة ومتوقعة على اعتبار أن المرضى في هذه الشعب هم أكثر عرضةً للإجراءات الغازية مثل (تبديل الدم، قثاطر وريدية أو مركزية أو بولية ،البزول المتعددة)اضافةً الى وجود استعداد خاص لدى الولدان والخدج للأصابة بالانتانات بسبب العوز المناعي الفيزيولوجي عندهم وهذا مطابق للدراسات العالمية التي وجدت أن معظم التفشيات تبدأ في وحدات العناية المشددة للولدان(63) .

- بدراسة توزع الانتان حسب مصدر الزرع فقد كانت المفرزات القصبية هي مصدر الزرع الأكثر شيوعاً بنسبة 32% وبالمرتبة الثانية يأتي البول بنسبة 24 % ثم الدم بنسبة 17% حيث احتلت المفرزات القصبية والبول كمصدر للعينات في أكثر من 50% من مجمل العينات بينما الدم 17% وهذه ما قد يشير أيضاً الى التلوث الخارجي والعدوى الانتهازية كسبب للإنتان .
- من خلال دراستنا لتوزع انتانات الـــACIN حسب الجنس لاحظنا أن النسبة كانت 46% عند الذكور و 54% عند الاناث دون أن نجد في أي مرجع أو في البحث عبر المواقع المتخصصة في الشبكة العنكبوتية ما يشير الى أن الانتان الـــACIN هو أشيع عند جنس معين .
- بدراسة التوزع حسب الشرائح العمرية نجد أن حوالي نصف حالات الدراسة (49%) هي تحت عمر السنة وهذا مفسر بأن معظم حالات

الإستشفاء عالمياً عند الأطفال تكون خلال السنة الأولى من الحياة وخاصةً خلال الشهر الأول حيث شكلت نسبة العينات من قسم الحواضن (خديج ووليد) ما نسبته 22% من مجموع العينات .

- كان هناك نسب متفاوتة في المقاومة لكلٍ من المضادات الحيوية المدروسة حسب مصدر كل عينة وهذا ما قد يفسر بدرجة الفوعة المتعلقة بالـــ ACIN حسب كل عينة وفعالية المضادات الحيوية in vitro أو وجود ذراري فرعية من الـــ ACIN مختلفة المقاومة ومتفاوتة الإنتشار ولا يمكن أن نغفل أن الـــACIN هي إحدى الزمر الجرثومية الطبيعية التي يمكن أن تتواجد على الجلد و في الفم والطرق التنفسية العليا، كل ما سبق يتطلب تحاليل وامكانيات مخبرية عالية المستوى لتحري النمط الجيني وآليات المقاومة الجرثومية خاصةً أنه سبق أن تمت الاشارة في القسم النظري الى وجود ثمانيةٍ وثلاثين نوعاً معروفاً من الأنماط الجينية للـــACIN .
- بمقارنة نسب المقاومة في دراستنا مع دراسات أخرى مشابهة كان قد تم التطرق اليها في القسم النظري نجد:

- بالمقارنة مع دراسة محلية في مستشفى الاطفال الجامعي عام 2000-2001 (37).

المضاد الحيوي	دراسة 2000-2001	دراستنا
AK	% 41.4	%95
CAZ	%33	%91
CIP	%30	%96
Imepenem	% 14.7	-

MER	–	%95.5

الجدول(19) مقارنة بين نتائج دراسة مستشفى الأطفال الجامعي عام 2000 و2001 وبين نتائج الدراسة موضوع البحث

حيث نلاحظ زيادة واضحة في نسب المقاومة على المضادات الحيوية (AK,CAZ,CIP) أما مركب الـــMER فلم يكن ضمن المضادات الحيوية المعتمدة بعد في التحسس الجرثومي .

- **دراسة المعزولات الجرثومية في مستشفى الأطفال عام 2009:** (38) حيث بلغت نسبة انتشار الـــACIN بين الزروعات الايجابية نسبة 13.7% وذلك في المرتبة الرابعة ببن سلبيات الغرام بعد E.coli التي كانت في المرتبة الأولى بنسبة 27% ثم الـــKlebsiella بنسبة 21.7% يليها الـــPseudomonas بنسبة 19.25% والـــ ACIN كما ذكرنا فيما سبق بنسبة 13.7% بينما احتلت الـــACIN في دراستنا المرتبة الثانية وبنسبة انتشار 29.43% وكانت نسب المقاومة مقارنةً بدراستنا حسب الجدول التالي:

المضاد الحيوي	دراسة 2009	دراستنا
AK	% 86	%95
CAZ	%100	%91
CIP	% 96	%96
MER	% 56	%95.5

الجدول (20) مقارنة بين نسب المقاومة الجرثومية عام 2009 في مستشفى الأطفال الجامعي ودراستنا

- **الدراسة التي أجريت حول تحسس الجراثيم سلبية الغرام (ومن ضمنها الـــACIN) على الكينولونات (الـــCIP) في الإنتانات المشخصة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق** حيث كانت نسبة انتشار الـــACIN بين سلبيات الغرام 14.5% وذلك بالمرتبة الرابعة في الانتشار بعد كل من الـــ Klebsiella بنسبة 28% والـــ E.coli بنسبة 22.4% والـــ Serratia بنسبة 15.6% بينما احتلت الـــACIN في دراستنا المرتبة الثانية وبنسبة انتشار 29.43% وكانت نسبة مقاومة الـــ ACIN على الـــ CIP اجمالاً 84.7 % مقارنةً ب 96% حسب دراستنا (39).
- دراسة في اليونان نشرت عام 2003 على 121 عينة معزولة من الـــ ACIN وكانت نسب المقاومة كما يلي (40):

المضاد الحيوي	دراسة اليونان	دراستنا
AK	% 29.8	%95
CAZ	% 95.9	%91
CIP	% 92.6	%96
Imipenem	%0	-
MER	–	%95.5

الجدول (21) مقارنة بين نتائج دراسة اليونان 2003 ونتائج الدراسة موضوع البحث

نلاحظ من الجدول السابق أن نسب المقاومة الجرثومية في دراسة اليونان هي أقل من دراستنا ولكنها نسب مرتفعة أيضاً قياساً الى مستوى الوعي الصحي و سياسات مكافحة العدوى وصرف الدواء المطبقة في اليونان،مما يؤكد أن مشكلة مقاومة الـــACIN هي مشكلة عالمية وبحاجة لتضافر الجهود لإيجاد الحلول المناسبة.

– دراسة في ايران لمدة ست سنوات على 145عينة خلال الفترة (2002–2007)

المضاد الحيوي	دراسة ايران	دراستنا
AK	%58.5	%95
CAZ	%68.8	%91
CIP	%79.9	%96
MER	%53.2	%95.5

الجدول(22) مقارنة بين نتائج دراسة ايران (2002–2007) ونتائج دراستنا

مع العلم أن المقاومة على الـــMER هي خلال عام 2007 وعلى 32 عينة من أصل 145 عينة (41).

– مقارنة مع عدة دراسات في كوريا على مقاومة الـــ ACIN حيث كانت الدراسة الأخيرة عام 2009 حيث تمت هذه الدراسة على 1085 عينة من الـــACIN فكانت النتائج التالية بالمقارنة مع نسب المقاومة المنشورة في الولايات المتحدة الامريكية من عام 2003 وحتى نهاية عام 2008 :

المضادات الحيوية	البلدمصدر المعزولات	النسبة المئوية من المعزولات المقاومة من الـــACIN				دراستنا
		2003	2005	2007	2009/2008	
FLUROQUINOLONE	كوريا	58	51	45	67	%96
	الولايات المتحدة	60	64	69	72	
AMIKACIN	كوريا	55	43	37	48	%95
	الولايات المتحدة	55	59	56	59	
CEFTAZIDIME	كوريا	54	56	50	66	%91
	الولايات المتحدة	64	67	73	75	
IMIPENEM	كوريا	13	16	22	51	–
	الولايات المتحدة	21	34	43	52	

الجدول (23) مقارنة نسب المقاومة الجرثومية المنشورة في كلٍ من كوريا والولايات المتحدة الأمريكية مع نتائج الدراسة موضوع البحث

- نلاحظ من الجدول أن نسب المقاومة في دراستنا هي الأعلى كما أن أكبر زيادة ملحوظة في نسبة المقاومة في كلٍ من كوريا والولايات المتحدة الأمريكية كانت على الـــimipenem حيث ارتفعت لحدود الـــ50 % (42) .
- الدراسة التي تمت خلال عامي 2008 و2009 في ليبيا (43)، على167 عينة للـــ ACIN وكانت نسب المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية المدروسة بالمقارنة مع دراستنا كالتالي:

المضاد الحيوي	دراسة ليبيا	دراستنا
CAZ	%98.2	%91
MER	%64.1	%95.5
AK	%93.4	%95
CIP	%89.2	%96

الجدول (24) مقارنة بين نسب المقاومة الجرثومية لـــ167 عينة من الـــACIN (دراسة طرابلس– ليبيا) والدراسة موضوع البحث

- تبين من خلال ملاحظة تقارير المقاومة الجرثومية المشمولة في الدراسة أن المضاد الحيوي الـــcolistin من فئة الـــ polymyxin كان المركب المتحسس في كافة حالات الاصابة بالـــACIN (MIC > 4) بالرغم مما يحيط بهذا المركب من مخاوف للإستخدام عند الاطفال حول سميته الكلوية والعصبية حيث كان قد تم استخدامه في العالم في الخمسينيات والستينيات ، ليتم بعد ذلك الاستعاضة عنه بمضادات حيوية أكثر أمناً وسلامة ً، ثم عاد استخدامه مجدداً في أواخر القرن الماضي وخلال العقد الحالي بسبب فعاليته العالية وندرة مقاومته على الجراثيم سلبية الغرام (ليس له فعالية على ايجابيات الغرام) حيث اقتصرت معظم الدراسات عند الاطفال على

المرضى المصابين بالداء الليفي الكيسي حيث يعطى بطريق الانشاق ارذاذاً وفي بعض الحالات المعندة.

- وفي مراجعة منهجية للأدب الطبي تم نشرها في احدى الدوريات عام 2009 حول استخدام الـــcolistin في الأطفال (غير المصابين بالداء الليفي الكيسي) تمت مراجعة 271 حالة أعطي فيها الأطفال الـــcolistin بهدف العلاج من انتانات معندة ولـــ44 حالة أعطي فيها المركب المذكور بهدف الوقاية من الانتان في حالات ما بعد العمل الجراحي والتعرض للحروق، حيث تمت متابعة النتائج بالنسبة للـــ271 حالة التي أعطي فيها الـــcolistin بهدف العلاج حيث حدث الشفاء في 86.7% من الحالات وحدث تحسن محدود في 3.7% بينما ساءت حالة المرضى في 2.2% بينما حدثت الوفاة في 1.4% من الحالات (عشرين حالة) وكان سبب الوفاة في معظمها هو الانتان أما المرضى الذين أعطوا الـــcolistin بهدف الوقاية فلم يذكر حدوث انتان لديهم أما السمية الكلوية فقد حدثت بنسبة 2.8 % فقط من مجمل المرضى وقد عادت وظائف الكلية للقيم الطبيعية بعد ايقاف الدواء(64) .
- في دراسة تمت في اليونان لمدة سنتين ونشرت عام 2010 اُستخدم فيها الـــcolistin لـــ 13 طفلاً تراوحت أعمارهم بين(22 يوم وحتى خمس سنوات) مصابين بانتانات معندة بجراثيم سلبية الغرام ومنها الـــACIN حيث أعطي لهم الـــcolistin بجرعات تتراوح بين 40 الف الى 225 الف وحدة دولية للكغ وريدياً يومياً مقسمة على عدة جرعات حيث لم تحدث السمية الكلوية المتمثلة بارتفاع قيم الكرياتنين الا في حالة واحدة فقط وكان فيها اعطاء الـــ colistin متزامناً مع اعطاء الـــ gentamycin (62) .

- في عام 2009 أشارت هيئة الغذاء والدواء الأمريكية الى امكانية استخدام الـــ colistin عند الأطفال بما فيهم الولدان (تحت عمر الشهر) مع ضرورة المراقبة السريرية والمخبرية اللصيقة خاصةً عند المشاركة مع أدوية أخرى معروفة بسميتها الكلوية (66).

التوصيات

1- اجراء دراسات وأبحاث اضافية لتحري النسب الدقيقة للأخماج الانتهازية في المستشفيات وتأثيراتها على معدل ومدة الاستشفاء و الامراضية ونسب الوفيات .

2- استخدام المضادات الحيوية بالاعتماد على اختبارات الحساسية الدوائية .

3- السيطرة على مصادر الانتان في المستشفيات، وخاصة في وحدات العناية المشددة وشعبة الخديج والوليد لكثرة الإجراءات الغازية ضمنها.

4- تفعيل دور لجان مكافحة العدوى والتدقيق على التعقيم الجيد وغسيل الايدي و توزيع مستوزعات (dispensers) المواد المعقمة للأيدي في الممرات والزوايا وفي مدخل كل غرفة بحيث يتحول تعقيم الأيدي الى عادة يومية لدى الفريق الطبي .

5- الإقلال قدر الامكان من الاجراءات الغازية ضمن المستشفى، مع عزل تام للمرضى المخموجين بشدة، مع ضرورة ايقاف القبولات الجديدة ريثما تصبح التفشيات تحت السيطرة .

6- الفهم الجيد للآليات الاساسية للمقاومة الجرثومية، لإكتشاف كيفية انتشارها وامكانية الوقاية منها والتغلب عليها بتقنيات وأدوية جديدة.

7- إيجاد سياسات صحية عامة. ومنهجية وتقديم خدمات شاملة ومناسبة لكافة فئات المجتمع حيث يعتبر الفقر عاملاً مهماً في تطور المقاومة

الجرثومية مع سهولة الحصول على أي مضاد حيوي بدون وصفة طبية و بدون استطباب صريح اضافةً الى تباين كفاءة وفعالية المضادات الحيوية حتى ضمن نفس الفئة وعدم استكمال الأشواط العلاجية المناسبة لكل مرض، كل ما سبق يؤدي لزيادة نسب المقاومة الجرثومية .

8- ايقاف استخدام المضادات الحيوية التي تظهر عليها مقاومة شديدة وذلك لفترة زمنية محددة ريثما تعود حساسية الجراثيم عليها.

9- حصر استخدام المضادات الحيوية النوعية بالحالات الحادة المهددة للحياة والمعندة على المضادات الحيوية التقليدية وتحت إشراف إختصاصيي الأمراض الإنتانية والتعاون المستمر بين المخبر و أقسام المستشفى المختلفة .

10- تفعيل دور الهندسة الطبية في تصميم وتوزيع الأقسام المختلفة و استخدام المرشّحات (Filters) الحيوية في أجهزة التكييف المركزية مع تبديلها بشكل دوري نظراً لدور الهواء في الانتقال بالرذاذ أو القطيرات بين المرضى وأفراد الطاقم الطبي .

References

1- "Robert Koch - Biography". Nobelprize.org. 22 Oct 2012 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/koch-bio.html
2- "Sir Alexander Fleming - Biography". Nobelprize.org. 22 Oct 2012 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html
3- "Ernst B. Chain - Biography". Nobelprize.org. 22 Oct 2012 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/chain-bio.html
4- McGrew, Roderick E. (1985), Encyclopedia of Medical History. New York: McGraw-Hill Book Company. P 249-250
5- Nicole Kresge, Robert D. Simoni, and Robert L. Hill ,Selman Waksman: the Father of Antibiotics. J. Biol. Chem. 2004 279: e7
6- European Centre For Disease Prevention And Control, Antimicrobial Resistance Surveillance In Europe 2010. annual report of the european antimicrobial resistance surveillance network (ears-net).: ecdc; 2011. available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1111_sur_amr_data.pdf
7- Henriksen SD. Moraxella, Acinetobacter and the Mimae. Bacteriol Rev. 1973; 37:522.
8- Visca P, Seifert H, Towner KJ. ,Acinetobacter infection--an emerging threat to human health. IUBMB Life 63 (12): 1048–54, December 2011
9- World Health Organization., Unified Medical Dictionary, electronic version ,2005
10- Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H., An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii Nature Reviews Microbiology. 5 (12), 939-951,2007
11- Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S.,The ecology, biology and pathogenesis of Acinetobacter spp.: an overview. Microbes Environ. 2011;26(2):101-12.
12- Vishal B Shete, Dnyaneshwari P Ghadage, Vrishali A Muley, and Arvind V Bhore , Acinetobacter (Septicemia in Neonates Admitted to Intensive Care Units). J Lab Physicians. 2009 Jul-Dec; 1(2): 73–76.
13- Segal SC, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS., Epidemiology of and risk factors for Acinetobacter species bloodstream infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2007 Oct;26(10):920-6.
14- Ye J-J, Huang C-T, Shie S-S, Huang P-Y, Su L-H, et al., Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii: Risk Factors for Appearance of

Imipenem Resistant Strains on Patients Formerly with Susceptible Strains. PLoS ONE 5(4): e9947,2010
15- Cisneros JM, Rodriguez-Baño J.,Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect. Nov 2002;8(11):687-93.
16- Kelkar R, Gordon SM, Giri N, Rao K, Ramakrishnan G, Saikia T, Nair CN, Kurkure PA, Pai SK, Jarvis WR ,Epidemic iatrogenic Acinetobacter spp. meningitis following administration of intrathecal methotrexate. J Hosp Infect. 1989 Oct;14(3):233-43.
17- Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J., Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. Clin Infect Dis. 1993 Nov;17(5):843-9.
18- Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan OG, Erdem GU, Dizbay M, Yağcı M, Aygencel G, Türköz Sucak G., Acinetobacter baumannii infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit: risk factors and impact on mortality. J Crit Care. 2011 Oct;26(5):460-7
19- Fuchs GJ, Jaffe N, Pickering LK., Acinetobacter calcoaceticus sepsis in children with malignancies. J Pediatr Infect Dis. 1986;5:545–9
20- Nerad JL, Black S., Miscellaneous Gram-Negative Bacilli:Acinetobacter, Cardiobacterium, Acinobacillis,Chromobacterium, Capnocytophaga and Others : Infectious Diseases, Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 1757-8.
21- Joshua D. Hartzell ., Acinetobacter Pneumonia: A Review.MedGenMed. 2007; 9(3): 4. Published online 2007 July 5.
22- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R., Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and management . Curr Opin Infect Dis. Aug 2010;23(4):332-9
23- Donald Venes, Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, 21/e.2009, F.A. Davis Company,e-version
24- Sofia Constantiniu, Angela Romaniuc, Cultural And Biochemical Characteristics Of Acinetobacter Spp. Strains Isolated From Hospital Unitsthe. Journal Of Preventive Medicine 2004; 12 (3-4): 35-42
25- Lautenbach E, Synnestvedt M ., Epidemiology And Impact Of imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Dec;30(12):1186-92.
26- Ayalew, K., et al., Carbapenems in pediatrics. Ther Drug Monit, 2003. 25(5):p. 593-9.
27- Joel Fishbain and Anton Y. Peleg., Treatment of Acinetobacter Infections. Clin Infect Dis. (2010) 51(1): 79-84
28- Esterly JS et al., Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of Acinetobacter baumannii bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 55:4844, 2011

29- Aspasia Katragkou and Emmanuel Roilides., Successful Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Central Nervous System Infections with Colistin. J. Clin. Microbiol. September 2005 43:9 4916-4917
30- Andrea L. H. Kwa, ChinSiew Loh, Jenny G. H. Low, Asok Kurup, and Vincent H. Tam .,Nebulized Colistin in the Treatment of Pneumonia Due to Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa .Clin Infect Dis. (2005) 41(5): 754-757 doi:10.1086/432583
31- Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP., Multidrug resistant Acinetobacter. J Global Infect Dis [serial online] 2010;2:291-304.
32- Goodman & Gilman's (2006).: the pharmacological basis of therapeutics. Copyright by the McGraw-Hill Companies, Inc.
33- Stuart B. Levy.; The Challenge of Antibiotic Resistance. Scientific American March 1998
34- Leepethacharat K, Oberdorfer P., Acinetobacter baumannii infection and colonization among Pediatric Patients at Chiang Mai. University hospital. J Infect Dis Antimicrob Agents 2007;24:63-73.
35- Lemuel L Dent, Dana R Marshall, Siddharth Pratap, Robert B Hulette. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: a descriptive study in a city hospital . BMC Infect Dis. 2010; 10: 196.
36- Emily R. M. Sydnor and Trish M. Perl .,Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. Clin Microbiol Rev. 2011 January; 24(1): 141–173
37- Wannous Hala .,Acinetobacter infections and antibiotics resistance. A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of pediatrics. Damascus university .2003
38- Shuker Waseem ., Bacteriological profile and resistant pattern of clinical isolates from Damascus University Children's Hospital, A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of pediatrics. Damascus University, 2009
39- Kinjo Muhammad.; Gram negative bacilli susceptibility to quinolones (ciprofloxacin) in diagnosed infections; Damascus University Children's Hospital, A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of pediatrics. Damascus University, 2010
40- Maniatis AN, Pournaras S, Orkopoulou S, Tassios PT, Legakis NJ; Bacterial Resistance Study Group. Multiresistant Acinetobacter baumannii isolates in intensive care units in Greece. Clin Microbiol Infect. 2003 Jun;9(6):547-53.
41- Soroush S, Haghi-Ashtiani MT, Taheri-Kalani M, Emaneini M, Aligholi M, Sadeghifard N, Pakzad I, Abedini M, Yasemi M, Paiman H., Antimicrobial resistance of nosocomial strain of Acinetobacter baumannii in Children's Medical Center of Tehran: a 6-year prospective study. Acta Med Iran. 2010 May-Jun;48(3):178-84.

42- Kyungwon Lee, Dongeun Yong, Seok Hoon Jeong, Yunsop Chong., Multidrug-Resistant Acinetobacter spp.: Increasingly Problematic Nosocomial Pathogens . Yonsei Med J. 2011 November 1; 52(6): 879–891.
43- Hisham Ziglam, Omar Elahmer, Samira Amri, Fatima Shareef, Ali Grera, Mohamed Labeeb, Abdulaziz Zorgani., Antimicrobial resistance patterns among Acinetobacter baumannii isolated from burn intensive care unit in Tripoli, Libya. The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents. 2012: Vol 2, No 3
44- Gilbert D. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's :Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:307-336
45- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, and Tulkens PM., Aminoglycosides: Activity and Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999;43:727-37
46- Drug information provided by Lexi- Comp. Amikacin. Lexi-Comp. com. (2012).
47- Drugs. Com .Amikacin sulfate. Copyright (2000- 2012).
48- John G. Bartlett, The ABX Guide Diagnosis & Treatment of Infectious Diseases Publisher : Johns Hopkins POC-IT Center 2009
49- Bertram G. Katzung (2007). Basic & Clinical Pharmacology .Copyright by the McGraw-Hill Companies, Inc.
50- Sherwin CM, Svahn S, Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jul;65(7):705-13
51- Bacopoulou ET AL (2003) .A study of Once-Daily Amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients Pharmacokinetics and associated outcomes. Journal of critical care, Vol.18, No.2.P.107-113.
52- Bret L, Di Martino P. Effect of ceftazidime, amikacin and ciprofloxacin on biofilm formation by some enterobacterial clinical isolates. Chemotherapy. 2004 Nov;50(5):255-9
53- Moody JA, Fasching CE, Peterson LR,. Ceftazidime and amikacin alone and in combination against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae. Diagn Microbiol Infect Dis. 1987 Jan;6(1):59-67.
54- Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, et al. (February 1996). "Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers". Drug Saf 14 (2): 69–77
55- Gerald K. McEvoy, Pharm.D AHFS Drug Information (AHFS) Content copyright © 2010 by American Society of Health-System Pharmacists, Inc.

56- Mederic M. Hall, MD, Jonathan T. Finnoff, DO, .Musculoskeletal Complications of Fluoroquinolones: Guidelines and Precautions for Usage in the Athletic Population. 2011 by the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation Vol. 3, 132-142, February 2011
57- Committee on Infectious Diseases (The Use of Systemic Fluoroquinolones) Pediatrics September 2006; 118:3 1287-1292
58- Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2)
59- Abiodun Adefurin, Helen Sammons, Evelyne Jacqz-Aigrain . Ciprofl oxacin safety in paediatrics: a systematic review .Arch Dis Child published online July 23, 2011
60- Samuel E. Wilson Results of a Randomized, Multicenter Trial of Meropenem Versu Clindamycin/Tobramycin for the Treatment of Intra-Abdominal Infections .Clinical Infectious Diseases 1997; 24(Suppl 2):S197-206
61- Mehtar S, Dewar EP, Leaper DJ, Taylor EW. A multi-center study to compare meropenem and cefotaxime and metronidazole in the treatment of hospitalized patients with serious infections. J Antimicrob Chemother. 1997 May;39(5):631-8
62- BD (Becton, Dickinson and Company) - Diagnostic Systems: Phoenix 100 Instrument (Retrieval date 24 JANUARY 2012) http://www.bd.com
63- Jia Hu, BA and Joan L Robinson, MD ., Systematic review of invasive Acinetobacter infections in children. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010 Summer; 21(2): 83–88.
64- Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. Int J Antimicrob Agents. 2009 Jun;33(6)
65- Iosifidis E, Antachopoulos C . Colistin administration to pediatric and neonatal patients. Eur J Pediatr. 2010 Jul;169(7):867-74.
66- Paddock Laboratories, Inc. PACKAGE INSERT. COLISTIMETHATE (colistimethate sodium) injection, powder, lyophilized, for solution. Revised: 05/2009. Accessed: July 2012.
67- Shuker Waseem ., Bacteriological profile and resistant pattern of clinical isolates from Damascus University Children's Hospital, A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of pediatrics. Damascus University, 2009
68- Kinjo Muhammad.; Gram negative bacilli susceptibility to quinolones (ciprofloxacin) in diagnosed infections; Damascus University Children's Hospital, A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of pediatrics. Damascus University, 2010