

العنوان:	المقاومة على الأمينوغليكوزيدات
المؤلف الرئيسي:	أبازيد، نزار
مؤلفين آخرين:	خازم، برنار، أنجق، عصام(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2001
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 71
رقم MD:	575295
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الادوية، المختبرات ، امراض الاطفال، علاج الاطفال
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/575295">http://search.mandumah.com/Record/575295</a>

الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي  
جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

## المقاومة على الأمينوغليكوزيدات Resistance to Aminoglycosides

بحث علمي أعدّ في قسم الأمراض الإنتانية بمشفى الأطفال  
لنيل شهادة الدراسات العليا ( الماجستير ) بطب الأطفال

إعداد  
د. نزار أبا زيد

رئاسة  
أ.د برنار خازم

إشراف  
أ.د عصام أنجق

مكتبة الجامعة الأردنية  
٢٠٠٢ ١١ ١١  
رقم التسلسل ٥٤٩٧٣٥  
رقم التصنيف

ايداع من جامعة دمشق



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال تعالى:

وَقُلْ أَعْمَلُوا بِمَا أُنذِرُكُمْ فَتُخْلَقُوا أَلَمْ يَكُنْ لِلرَّحْمَنِ عِلْمٌ بَلَدُكُمْ  
وَقُلْ أَعْمَلُوا بِمَا أُنذِرُكُمْ فَتُخْلَقُوا أَلَمْ يَكُنْ لِلرَّحْمَنِ عِلْمٌ بَلَدُكُمْ

بسم الله  
الرحمن الرحيم

## كلمة شكر

يشرفني وأنا على عتبة نيل شهادة الماجستير أن أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور عصام أجق لتفضله بالإشراف على هذا البحث. كما أتوجه بالشكر إلى كل من الأستاذ الدكتور مجيب ملحم والأستاذ الدكتور جهاد قزح لتفضلهما بالإشراف على مناقشة هذا البحث. وللجميع كل الحب والاحترام

# مخطط البحث

## الدراسة النظرية:

أولاً: لمحة عن الأمينو غليكوزيدات :

- تعريف بالأمينو غليكوزيدات
- الخواص الكيماوية والفيزيائية
- آلية التأثير
- الحرائك الدوائية
- الطيف المضاد للجراثيم
- الاستخدامات السريرية
- المقاومة
- لمحة تاريخية
- الجرعات
- السمية

ثانياً: لمحة عن أهم الجراثيم سلبية الغرام المدروسة

- الكليبسيلا: الوصف ، الامراضية ، الحساسية للصادات ، العلاج .
- الانتيروباكترا: الوصف ، الامراضية ، الحساسية للصادات ، العلاج .
- الزوائف الزنجارية : الوصف ، الامراضية ، الوبائيات ، العلاج .
- الاشريشيا الكولونية : الوصف ، الامراضية ، الوبائيات ، العلاج .
- الأسينيتوباكترا .

ثالثاً: التشخيص المخبري للأخماج الجرثومية : زرع الدم ، اختبار التحسس للصادات .

## الدراسة العملية :

- هدف الدراسة .
- طريقة أخذ العينة واجراء الزرع واختبار التحسس للصادات وأسلوب الدراسة .
- العينة المختارة وزمان ومكان الدراسة .
- النتائج :
- توزع الزروع في شعب المشفى .
- توزع الزروع حسب الجنس .
- البؤر المرافقة .
- مقاومة الكليبسيلا للأمينو غليكوزيدات .
- مقاومة الأنتيروباكترا للأمينو غليكوزيدات .
- مقاومة الاشريشيا الكولونية للأمينو غليكوزيدات .
- مقاومة الزوائف الزنجارية للأمينو غليكوزيدات .
- مقاومة الأسينيتوباكترا للأمينو غليكوزيدات .
- خلاصة الدراسة العملية .
- التوصيات .

# المقاومة على الأمينوغليكوزيدات

## الدراسة النظرية

### ١- تعريف بالأمينوغليكوزيدات:

تشكل الأمينوغليكوزيدات مجموعة دوائية تتشارك مع بعضها بعضاً بمجموعة من الخواص الكيماوية و الدوائية و السمية و هي الدعامة الحالية لمعالجة الأخماج الخطيرة بالعصيات سلبية الغرام لكن يحد من استعمالها لحدوث انسمامات خطيرة.

تضم هذه المجموعة تسعة صادات : \* (7)

(جنتاميسين ، أميكاسين ، توبراميسين ، ستربتومايسين ، نيوميسين ، كاناميسين ، بارومايسين ، نيتيلميسين ، سبكيثومايسين).

مصادق عليها من قبل FDA (وكالة الدواء و الغذاء) للاستخدام السريري في USA و من بينها الجنتاميسين، الأميكاسين التوبراميسين، هي الأكثر استخداما رغم أن النيتيلميسين تمتلك تأثيراً مماثلاً في استجابات خاصة .

إن التطبيق السريري الأشيع (لوحدها أو مشاركة مع غيرها) لهذه الأمينوغليكوزيدات هو في معالجة الأخماج الجدية المتسببة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية. إضافة لذلك أظهرت بعض الأمينوغليكوزيدات تأثيراً ضد الأوالي Protozoa (مثل البارومايسين) . و ضد الناييسريات البنية (السبكيثومايسين) و أخماج المنقطرات Mycoplasma ( الأميكاسين ).

و بشكل عام أظهرت الأمينوغليكوزيدات ثباتاً واضحاً ضد حدوث المقاومة و إن تطور المقاومة خلال المعالجة و خاصة عندما تستعمل مع غيرها هو أمر نادر.

## ٢- الخواص الكيماوية و الفيزيائية : \* (33)

الأمينوغليكوزيدات ذوابة في الماء ، ثابتة في المحاليل فعالة بشكل جيد في الأوساط القلوية أكثر منها في الأوساط الحامضة . بشكل هذه المجموعة مع الصادات الحاوية على زمرة البيتا لاكتام معقدات تفقدها بعضاً من فعاليتها و ذلك عندما تمزج مع بعضها بعضاً بالمحاليل .

## ٣- آلية التأثير : \* (2-8-9-10-33)

تعتبر الأمينوغليكوزيدات عموماً صادات قاتلة للجراثيم ، تملك العضويات المتحسسة مجموعة معتمدة على الأوكسجين تنقل الصادات عبر غشاء الخلية و هذه المرحلة قد تثبط في الزجاج *Invitro* بالهوابط ثنائية القدرة *Divalat* أو بتزايد الطولية أو بالوسط الحامضي أو الوسط اللاهوائي.

و عندما ينفذ الصاد إلى العضوية فإنه يرتبط بتحت الوحدة الريبوزومية 30S المنفصلة معارضا تجميع الجهاز الريبوزومي الوظيفي أو سبباً القراءة الخاطئة للشيفرة الوراثية من قبل تحت الوحدة 30S للجسم الريبي الكامل .

و مثلما ذكرنا فالفعالية الحيوية للأمينوغليكوزيدات تتعلق بـ PH و نتيجة لذلك يكون فعلها أصغرياً في المفززات الرئوية القصبية حيث يكون PH منخفضاً ( يزداد Mic التركيز المثبط الأصغري ٥ أمثال في  $PH > 6.5$  invitro )

هناك خاصتان فارماكولوجيتان هامتان للأمينوغليكوزيدات :  
الفعل التالي للصاد PAE ، و القتل المتعلق بالتركيز .

## I- الفعل التالي للصاد PAE - Postantibiotic effect :- (12-11)\*

يعزى إلى التثبيط المستمر للنمو الجرثومي الذي يحدث بعد أن يزال الدواء في الزجاج أو يصفى في الجسم الحي عن طريق الإستقلاب الدوائي أو الإطراح.  
و هذا الفعل موصوف أولاً ضد العصيات سلبية الغرام . و لكن أيضاً ضد العنقوديات الذهبية. مدة PAE و هي حوالي ٣ ساعات (بمعدل ٧,٥-١ ساعة) يتعلق بالعضوية المدروسة و هي تتناقص عموماً في غياب الكريات البيض كثيرات النوى.

## II-القتل المتعلق بالتركيز : \* (13)

يعني قدرة التراكيز العليا للأمينوغليكوزيدات ( و هي متعلقة ب Mic العضوية ) على إحداث قتل أسرع للعضوية الممرضة .  
إن إنجاز التراكيز الذرية العليا للأمينوغليكوزيدات في نظام العلاج التقليدي (عدة جرعات يومية ) هو أمر صعب ، و الجرعة الدوائية الوحيدة يومية هي الأكثر فعالية في إنجاز هذه التراكيز التي تسبب القتل المتعلق بالتركيز\* (14).

## ٤- الحرائك الدوائية :

### ٤- أ الإمتصاص : \* (33)

تعتبر الأمينوغليكوزيدات جيدة الإمتصاص بعد الحقن العضلي أو الوريدي بينما لا تمتص من الأمعاء بعد تناول الفموي .

### ٤- ب الإنتشار : \* (7)

تنتشر مركبات الأمينوغليكوزيدات بشكل واسع في النسج و سوائل الحين و الجنب و المفاصل الزليلة و ذلك في حال وجود التهاب فيها و لكن تنتشر بشكل ضعيف إلى البروستات و العين و الصفراء .

و عندما يؤخذ الدواء بطريق الحقن فإنه يصل إلى الجهاز العصبي المركزي و السائل الدماغي الشوكي بتركيز أصغري. يمكن إدخال جميع الأمينوغليكوزيدات داخل القراب Intrathecally عدا النيومايسين.

تتراكم التراكيز العليا في قشر الكلية و في اللمف الباطن و اللمف الظاهر في الأذن الداخلية و هو ما يؤخذ بعين الاعتبار من أجل فعاليتها السامة للكلية و السامة للأذن و تعبر جميعها الحاجز المشيمي و يمكن أن تتراكم في المصورة الجنينية و السائل الأمينوسي.

التراكيز العليا الذروية للأمينوغليكوزيدات تقاس تقريبا بعد ٣٠-٦٠ دقيقة من نهاية التسريب الوريدي أو بعد ٣٠-٩٠ دقيقة من الحقن العضلي وإن التقطير instillation داخل جوف الجنب أو جوف البريتوان قد ينتج عنه تراكيز مصلية معتبرة .

لا يتجاوز ارتباط الأمينوغليكوزيدات مع البروتين نسبة ١٠% باستثناء الستربتومايسين الذي يصل إلى ٣٥% . وإن الارتباط الضعيف بالبروتين و الذوبان في الماء ينتج عنه هذا الإنتشار الواسع للأمينوغليكوزيدات في سوائل الجسم ويزايد هذا التوزع في مرضى الحبن ، الحروق ، الحمل ، وفي ظروف أخرى مثل الداء الليفي الكيسي .

#### ٤-ج الإطراح : \* (2)

لا يحدث استقلاب الأمينوغليكوزيدات في المضيف وحوالي ٩٩% من الجرعة المطبقة تطرح دون تغيير عن طريق الكليتين و عن طريق الرشح الكبيبي بشكل رئيسي وينخفض هذا الإطراح بشكل كبير في حال تأذي الوظيفة الكلوية.

يتراوح نصف عمر هذه المركبات بين ١,٥ - ٣,٥ ساعة عند الكهول مع وظيفة كلوية سليمة وبتناول نصف العمر عند حديثي الولادة والرضع و قصور الوظيفة الكلوية .

تزال الأمينوغليكوزيدات بفعالية بالتحال الدموي و البريتواني ولذلك فإن اعطاء جرعات إضافية بعد التحال الدموي هو أمر مطلوب بشكل عام .

## ٥- الطيف المضاد للجراثيم :

للأمينوغليكوزيدات فعالية مضادة\* (2) و قاتلة للجراثيم ولطيف واسع من العضويات سلبية الغرام الهوائية ، في حين تكون فعاليتها المضادة لللاهوائيات ضعيفة أو غائبة بسبب غياب الجملة الناقلة المعتمدة على الأكسجين .

و للأمينوغليكوزيدات أيضاً\* (7-16) فعالية مضادة للعضويات ايجابية الغرام مثل العنقوديات الذهبية المتحسسة للميتسيلين (MSSA) وعلى أية حال فإن معظم الدراسات تعتقد بأن هذه الأدوية ليست معالجة مناسبة للأخماج المسببة بالعنقوديات الذهبية المقاومة للميتسيلين (MRSA) والعقديات الرئوية .

## ٦- الإستخدامات السريرية : \* (14-15)

الاستخدام السريري الأشيع للأمينوغليكوزيدات ( غالباً مع غيره من العوامل المضادة للجراثيم ) هو العلاج التجري لأخماج جدية مثل انتان الدم ، أخماج الطريق التنفسي ، أخماج الطرق البولية المختلطة أخماج داخل البطن و ذات العظم النقي المسببة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية ، و عندما تعزل عضوية معينة و يعرف التحسس الدوائي لها فغالباً ما توقف الأمينوغليكوزيدات لصالح الصادات الأخرى الأقل سمية لإكمال الشوط العلاجي.

و الفعالية التأزرية للصادات تحدث عندما تستخدم الأمينوغليكوزيدات بالمشاركة مع صادات  $\beta$  لاكتام ( مثلاً علاج أخماج الزوائف والمكورات المعوية ).

و هناك استخدامات أخرى للأمينوغليكوزيدات: \* (6)

- الستربتومايسين :

يستخدم بشكل شائع لمعالجة التدرن و الطاعون و التولاريميا و الإشتراك مع البنسلين لمعالجة التهاب الشغاف المسبب بالمكورات العقدية المخضرة .

- النيومايسين :

بسبب سميته الشديدة فإنه يستخدم موضعياً للإنتانات الجلدية أو الأنفية أو للحقن داخل المفاصل أو يستخدم فموياً لتعقيم الأمعاء من الفلورا المعوية أثناء التحضير للعمليات الجراحية أو في حالات السبات الكبدى أو الإنتان المعوي الناجم عن E.coli .

- السبيكتينوفايسين :

يستخدم لعلاج السيلان البنى في المرضى الذين يتحسسون من البنسلين أو في حال المقاومة من قبل المكورات البنية على البنسلين.

- نيتيلمايسين Netilmycin :

يحفظ به عادة لعلاج الأخماج الجدية المسببة من عضويات مقاومة لبقية صادات الأمينوغليكوزيدات .  
وتستخدم الأمينوغليكوزيدات\*(18) وقائياً بالمشاركة مع الأَميسيلين في الإجراءات التي تشمل السبيل الهضمي ، السبيل البولي التناسلي.

٧-المقاومة: \* (2-8-19-13-23)

بخلاف بعض أصناف الصادات الأخرى مثل السيفالوسبورينات و الفلوروكينون فإن للأمينوغليكوزيدات ثبات نسبي ضد تطور المقاومة رغم سنوات الإستعمال ، و أكثر ما تصادف المقاومة أثناء علاج أخماج سلبيات الغرام .

و يمكن أن تحدث المقاومة تجاه هذه الأدوية بإحدى الآليات التالية:

١- آلية تبديل نفوذية السطح الخلوي الجرثومي بحيث يصبح غير نفوذ للأمينوغليكوزيدات و ذلك إما عن طريق الكروموزومات ( خلقية ) أو البلاسميدات ( مكتسبة) و تبدو هذه الظاهرة عند المكورات المعوية و الزوائف .

٢- تغير في المستقبل على تحت الوحدة 30S نتيجة طفرة صبغية بحيث يبدي إنجذاب أضعف للأمينوغليكوزيدات .

٣- قدرة الجراثيم على إنتاج أنزيمات مزيلة لفعالية الأمينوغليكوزيدات عن طريق إضافة جذر الأدينيل أو الأستيل Adenylation-Acetylation أو الفوسفور و هذه الأنزيمات

قد ترمز بفعل البلاسميد و هذه الآلية هي شكل بارز للمقاومة الجرثومية عند الجراثيم المعوية سلبية الغرام.  
٤- نقص إلتقاط الدواء : من قبل الجراثيم اللاهوائية حيث تكون جملة النقل المعتمدة على الأكسجين غائبة .

إن معظم المكورات المعوية مقاومة للجنتاميسين و لكن يمكن أن نتغلب عليها بمزيج من دواء مثبط للجدار الخلوي كالبنسلين مع الجنتاميسين ، و تعزى هذه المقاومة إلى نقص نقل الجنتاميسين إلى داخل الخلية .  
الجراثيم المقاومة للجنتاميسين تقاوم غالباً الكاناميسين و أحياناً التوبراميسين و لكنها غير شائعة على الإطلاق بالنسبة للأميكاسين ، إذ أن الأميكاسين هو مقاوم نسبياً للعديد من الأنزيمات التي تثبط فعل الجنتاميسين و التوبراميسين و لذلك يمكن أن يستخدم ضد بعض العضويات الدقيقة المقاومة للأدوية السابقة .

## ١- الجرعات : \* (6-7)

هناك مبادئ عامة تحكم تطبيق الأمينوغليكوزيدات :

- جرعة الأمينوغليكوزيدات ترتبط بالاستطباب ، الوزن الوظيفة الكلوية .
- تواتر التطبيق الخلالي يعتمد على تقدير طرح الدواء المرتبط بالوظيفة الكلوية .
- تنظيم الجرعات يعتمد على نتائج التراكيز المصلية للدواء .
- المستويات الذروية ترتبط مباشرة بالفعالية و يجب مراقبة التراكيز لتجنب السمية المتعلقة بالتركيز .
- يجب أن يتم التطبيق الوريدي للأمينوغليكوزيدات خلال ٣٠-٦٠ دقيقة ( أو أطول في حال الجرعة الوحيدة يومياً ) و لأن الأمينوغليكوزيدات تزيل فعالية صادات  $\beta$  لاكتام في الزجاج فإنها يجب ألا تمزج معاً في نفس المحلول .

\* الجرعات في مجموعات خاصة :

أ-الولدان و الأطفال تعتمد الجرعة المبدئية على العمر :  
الولدان ٠-٧ أيام يتلقون ٤-٥ ملغ/كغ/يوم الجنتاميسين أو النوراميسين .

بينما الأطفال ٧,٥-٥ ملغ /كغ/يوم.

ب- التحال الدموي : بشكل عام تعطى جرعات إضافية من الجنتاميسين و التوبراميسين ١-٢ ملغ/ل بعد كل رض.

ج- التحال البريتواني الجوال المستمر CAPD :  
في التهاب البريتوان يستخدم بشكل شائع الجنتاميسين أو التوبراميسين في العلاج التخيري. أما المرضى مع خمج جهازى فيمكن أن يعطوا جرعة تحميل وريدية .  
التطبيق داخل البريتوان للأمينوغليكوزيدات بجرعات عالية لعلاج المرضى مذكور لكن لا يوصى بها روتينياً.

د- Hemofiltration المستمر الشرياني الوريدي :  
العلاج البدني التخيري هو الجنتاميسين أ التوبراميسين ٢,٥ ملغ /كغ يومياً جرعة واحدة. ٥٤٩٧٣٥

هـ-الداء الليفي الكيسي : الجرعة من الجنتاميسين أو التوبراميسين ٣ ملغ/كغ/٨ساعات و تستخدم المعالجة الإذائية بالتوبراميسين للمعالجة المثبطة المزمنة \*(8-2).

و- مرضى الحروق : يظهرون توزعاً أكبر من الطبيعي و لذلك فإن جرعات صيانة للجنتاميسين أو التوبراميسين حتى ٧-٨ ملغ/كغ/يوم في جرع مقسمة قد تحدث تراكيز مصلية علاجية.

ز- مرضى الكحول : تعتمد الجرعة على الوظيفة الكلوية .

## ٩- السمية : \*(6-2)

إنه لمن الضروري مراقبة المستويات المصورية العليا والدنيا للجنتاميسين ، التوبراميسين ، النتيلاميسين و الأميكاسين لتجنب التراكيز التي تسبب انسمامات مرتبطة باجرعة .

و السمية الأساسية هي سمية كلوية ، أذنية و بشكل نادر حصار عصيبي عضلي.

#### ٩-أ السمية الكلوية :

لأن خلايا الأنبوب القريب تحتفظ بالأمينوغليكوزيدات فإن الأذنية الكلوية تمتد من الأذى الكلوي المعتدل حتى النخر الأنبوبي الحاد الشديد الذي قد يحصل و لكن غالباً ما تكون سمية الأمينوغليكوزيدات عكوسة .

تختلف نسبة حدوث السمية الكلوية في الدراسات المختلفة (٠ - ٥٠ %) و هذا يعود لاختلاف طرق الدراسة اختلاف تعريف السمية ، اختيار مجموعات المرضى ، مشاركة عوامل خطورة أخرى.

و رغم ذلك فإن التقدير المعقول للسمية بحوالي ١٠% حتى عندما نتوخى الحذر في اختيار المرضى المعالجين و تجرى المراقبة المحكمة لمستويات الأمينوغليكوزيدات.

تتضمن عوامل خطورة سمية الأمينوغليكوزيدات : \* (29)

- ١- كبر العمر.
- ٢- مرض كلوي موجود سابقاً.
- ٣- سوء و وظيفة كبدية .
- ٤- طول فترة العلاج بالأمينوغليكوزيدات .
- ٥- تطبيق عامل سام للكلية بشكل مرافق .
- ٦- هبوط الضغط .
- ٧- تراكيز مصلية Trough (ترفة) مرتفعة.

يكون للجنتاميسين ، التوبراميسين\* (25)، الأميكاسين النيتيلميسين سمية كلوية متعادلة و طالما أن ارتفاع تراكيز Trough (ترفة) الأمينوغليكوزيدات هي عامل خطورة في حدوث السمية فإن بعض السلطات تتجنب استخدام الأمينوغليكوزيد عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية الشديد ، و على أي حال فإن أخصائيي الكلية يعالجون مرضى القصور الكلوي في مراحل الأخريرة بالأمينوغليكوزيدات في حال الأحمال الجدية .

## ٩- ب السمية الأذنية : \* (30-31):

يتعلق الإتهام الأذني بشكل مباشر بالمستويات المصورية العالية ومدة المعالجة ، وتنتج هذه السمية عن أذية دهليزية أو حلزونية.

مظاهر السمية الدهليزية:

دوار ، اختلال توازن ، إقياء ، رنج .

في حين أن:

مظاهر السمية الحلزونية : طنين ، نقص سمع.

وقد يكون السم غير قابل للتراجع خاصة إذا كان المريض يتناول في الوقت نفسه دواء آخر سام للأذن مثل الفورسميد أو حمض الميتاكرينيك .

وطالما أن غالبية المرضى الذين كشفت لديهم سمية أذنية بالإختبار هم لا عرضيون سريريا فإن نسبة حدوث السمية الأذنية غير معروف.

وإن العوامل المسؤولة عن السمية الأذنية غير مفهومة جيدا وهناك إختلاف في حدوث السمية الأذنية المحدثة بالأمينوغليكوزيدات حسب المدروج التالي:

جنتاميسين < التوبراميسين < الأميكاسين < النيوميسين .

## ٩- ج الحصار العصبي العضلي :

آلية حدوثه: هي نقص تحرر الأسيتيل كولين في النهايات العصبية قبل الوصل من جهة و نقص الحساسية في الموضع بعد المشبك ( مشابه لفعل الكورار ) و هذا التأثير نادر و لكنه خطير و لذلك فإن الوهن العضلي الوخيم هو مضاد إستقلاب مطلق لإستخدام الأمينوغليكوزيدات .

## ٩- د التظاهرات الأوجية :

التهاب الجلد التماسي هو التظاهرة الشائعة للنيوميسين المطبق موضعياً .

## لمحة تاريخية :

لوحظ أن هناك تغيراً في نسب المقاومة وآلياتها المختلفة مع مرور الزمن وبإختلاف المناطق الجغرافية .

ففي دراسة أجريت في مركز طبي في مينيسوتا نشرت في  
Antimicro Agents Chemother 1991-july;35

ترافق استخدام الأميكاسين بمعدل عال مع تناقص واضح في  
المقاومة تجاه الجنتاميسين والتوبراميسين بالنسبة للعصيات  
سلبية الغرام .

وفي عام ١٩٨٢ أعيد ادخال الجنتاميسين فترافق ذلك مع ازدياد  
واضح وسريع للمقاومة تجاه الجنتاميسين والتوبراميسين .  
وعلى أية حال أعيد ادخال الجنتاميسين مرة أخرى في عام  
١٩٨٦ ولكن بمعدل منخفض في البداية ثم تمت زيادة استخدامه  
تدريجياً في غضون ١٥ شهر ولم تحدث أية زيادة معتبرة في  
المقاومة تجاهه وتجاه التوبراميسين أو الأميكاسين على الرغم  
من المحافظة على استخدام الجنتاميسين بنسبة ٦٨ % و  
الأميكاسين بنسبة ٣٠ % .

وفي دراسة نشرت في Clin Infect Dis 1997 Jan;24  
قورنت أليات المقاومة للأمينوغليكوزيدات في أوروبا وبلاد  
أخرى مع تلك الموصوفة في دراسات سابقة . ولوحظ عموماً أن  
أليات المقاومة أصبحت أكثر تعقيداً في كل المجموعات  
الجرثومية .

بالنسبة للسرياشيا - الزوائف - الأسينيتوباكترا كانت المقاومة  
شائعة جداً ولم تظهر تغيرات في المناطق الجغرافية المختلفة .  
وبالنسبة للعصيات المعوية الأخرى هناك تزايد في تعقيد أليات  
المقاومة وهي غالباً ناجمة عن الأنزيمات المعدلة للصادات التي  
تؤسئل الأميكاسين خاصة . وحدثت هذه الظاهرة يختلف بين  
المناطق الجغرافية المختلفة ويتعلق شيوعها باستخدام  
الأمينوغليكوزيدات في هذه المناطق . وتحدث غالباً في سلاسل  
السيتروباكترا ، الأنثيروباكترا ، الكليسيلا ، الإشريشيا ، البرتيوس .

وفي دراسة أكثر تحديداً نشرت في Antimicrob Agents  
Chemotherapy 1985 Aug;28 قورنت مقاومة سلاسل  
سلبيات الغرام الهوائية المعزولة في مشافي اليابان وكوريا  
(الشرق الأقصى ) مع تلك المعزولة في تشيلي والولايات  
المتحدة .

في ٩٠ % من السلاسل المقاومة في تشيلي يلاحظ وجود الأنزيم  
المعدل 3N-Acetyltransferase بينما ٧٨ % من  
السلاسل المقاومة في الشرق الأقصى تظهر الانزيم AAC-6

بالمقابل هناك اختلاف واضح في آليات المقاومة بالنسبة  
للسلاسل المعزولة في الولايات المتحدة حيث تلاحظ الأنزيمات  
التالية :

2-Adenylytidytransferase, ANT-2, AAC-6, AAC-2, AAC-3

# لمحة عن أهم الجراثيم سلبية الغرام المدروسة

## أولاً: الكلبسيلا *Klebsella* (1)\*

### ١- الوصف :

تميل أفراد عائلة الكلبسيلا لأن تكون أقصر و أنخن من باقي الجراثيم المعوية و هي عصيات مستقيمة بطول يقارب ١ إلى ٢ ميكرومتر وعرض من ٠,٨-٠,٥ ميكرومتر. تمتلك هذه العصيات محفظة مكونة من عديدات سكرية حامضية معقدة تحتوي عادة على حمض الغلوكورونيك و حمض البيروفيك. يتم إنتاج المحفظة بكميات كبيرة في الأوساط الغنية بالكربوهيدرات وفي هذه الشروط يكون النمو على الأغار بشكل مزلق و بلون أبيض رمادي و مخاطي بشدة. إن جراثيم الكلبسيلا غير متحركة و تنمو بدرجة حرارة ١٢-٤٣ مئوية (وسطياً ٣٧ مئوية) و تنقل بالتسخين الرطب في درجة حرارة ٥٥ مئوية خلال ٣٠ دقيقة، ويمكن أن تعيش في الجفاف لعدة أشهر و قد تبقى فيه لعدة أسابيع في درجة حرارة الغرفة. هي لا هوائية بشكل اختياري و لكن نموها في ظروف لا هوائية صارمة ضعيف.

إن النوع الأكثر شيوعاً هو:

*Aerogenes Klebsella Pneumonia.*

و هناك أنواع أخرى لا نموذجية أقل شيوعاً مثل:

*Oxytoca Rhinoscleroma Ozaenae*

تختلف عن بعضها البعض ببعض التفاعلات الحيوية الكيماوية.

## ٢ - الإمبراضيات:

إن الكليسيلا سبب غير شائع لأخماج الجهاز البولي ، و يمكن أن تظهر في ذات القصبات و الرئة الشديدة و أحيانا في الآفات الرئوية المزمنة المخربة و قد تشكل خراجات متعددة في الرئة .  
الحالات إفرادية عادة و يمكن أن تحدث في أفراد من عموم الشعب عدا عن مرضى المشافي و في كثير من الحالات قد يحدث انتان دم و التهاب سحايا و تكون نسبة الوفاة عندها عالية .  
تأتي الأهمية السريرية للكليسيلا من كونها عامل ممرض هام للإنسان في المشافي .

## ٣ - الحساسية للصادات:

إن مستعمرات الكليسيلا مقاومة بشكل عام لطيف واسع من الصادات بالمقارنة مع أغلب E.Coli فهي مقاومة للأمبيسلين و الأموكسيسلين و لكن حساسة للسيفالوسبورينات خاصة المشتقات الجديدة مثل Cefotaxime-Cefuroxime .  
أما المقاومة على الكلورامفينيكول و التتراسكلين فهي تتبدل من ذرية إلى أخرى . و هي حساسة غالبا للجنتاميسين . إلا أن المقاومة المتوسطة بالأنزيم ضد الجنتاميسين و عدد من السيفالوسبورينات أصبحت شائعة في عدة زراري في المشافي .

## ٤ - العلاج:

بسبب كون المقاومة مختلفة بشكل كبير . فإن اختيار الدواء يتعلق بنتائج التحسس .  
الجراثيم المعزولة من أخماج المشافي تكون مقاومة عادة للعديد من الأدوية و لكن الأمينوغليكوزيدات و السيفالوسبورينات تستخدم تخبريا ريثما تصدر نتائج الزرع و التحسس .

## ثانيا

### الأنتروباكتر Enterobacter\* (1-4)

#### ١- الوصف :

إن أنواع Enterobacter لها صفات عديدة مشتركة مع الكليسيلا لكن تختلف عنها بحرکتها و قد تم تحديد أنواع عديدة حالياً و تعتبر Ent.cloacae –Ent.aerogenes هما الأكثر أهمية سريرياً . و على الرغم أن الصفة المميزة الرئيسية التي تميز الأنتروباكتر من الكليسيلا هي الحركة فإن ذراري قليلة قد تكون غير متحركة .

#### ٢ - الأمراض :

إن المكان الطبيعي للأنتروباكتر هو الماء و التربة و لكن يمكن أن تتواجد في براز الإنسان و جهازه التنفسي . يمكن للأنتروباكتر أن تسبب انتانات مختلفة مثل بقية العصيات سلبية الغرام الهوائية .

#### ٣ - الحساسية للصادات :

إن ذراري الأنتروباكتر مقاومة بشكل كبير على البنسيلينات و السيفالوسبورينات الأوائل و ذلك لأنها تنتج (  $\beta$  لاكتاماز ) مرتبط بالصبغيات . مع فعالية أنزيمية ضد السيفالوسبورين ، و الكثير منها مقاوم أيضاً على التتراسكلين و الكلورامفينيكول . و الستربتومايسين على الرغم من أن معظمها يتحسس على بقية الأمينوغليكوزيدات و منها الجنتاميسين .

#### ٤ - العلاج :

السيفالوسبورينات الأوائل مضاد استطباب بسبب امكانية فشلها بافراز  $\beta$  لاكتاماز أما الأمينوغليكوزيدات فعالة غالباً .

### ٣- الوبائيات:

تدخل الزوائف بشكل شائع إلى المشافي محمولة على الملابس الجلد، الأحذية ، النباتات و الخضار و كذلك فهي موجودة في السبيل المعدي المعوي للمرضى .  
قد يحدث استعمار لأي مادة رطبة أو سائلة ، وقد نجدها متكاثرة في الماء المقطر، المطابخ ، المشافي، المغاسل و في بعض المحاليل المطهرة و في الأجهزة المستخدمة للمعالجة التنفسية .  
إن استعمار الزوائف لجلد المريض أو بلعومه أو برازه أو المخاطية الأنفية يكون منخفضاً عند القبول في المشفى لكنه يزداد ليصل حتى نسبة ٧٠-٥٠% مع الاستشفاء المديد و مع استخدام الصادات واسعة الطيف و المعالجة الكيماوية و التهوية الاصطناعية و القناطر البولية .

### ٤- العلاج:

يجب معالجة الأخماج الجهازية بالزوائف بشكل فوري باستخدام الصادات التي يتحسس لها الجرثوم في الزجاج .  
يعالج انتان الدم بالبنسلينات المضادة للزوائف مثل التيتراسكلين و الازلوسيللين و البيراسيللين و الكاربينسلين .  
و يستخدم أحد الأمينوغليكوزيدات مع أحد البنسلينات بنفس الوقت لإحداث تأثير تآزري، يعتبر السيفتازديم الأكثر فعالية ضد الزوائف الزنجارية و خاصة في المرضى المصابين بالداء الليفي الكيسي .

تضم الصادات الفعالة الأخرى : الأيمينيم ، أزا تريوتام ، سبيروفلو كساسين .

# رابعاً الإشريشيا الكولونية Escherichia.Coli

## ١- الوصف: \* (1-4)

E.Coli عبارة عن جراثيم متحركة بعضها تنتج محفظة عديدة السكريد خاصة في الأخماج خارج الأمعاء . تنمو على مدى واسع من درجات الحرارة (١٥- ١٤) بعضها أكثر مقاومة للحرارة من بقية الجراثيم المعوية وتعيش في درجة حرارة ٦٠ لمدة ١٠ دقائق أو في ٥٥ درجة مئوية لمدة ٦٠ دقيقة .  
قام التتميط المصلي التشخيصي على أساس مستضدات O الجسمي ، H الهديبي ، K السطحي أو المحفظي و هو المترافق مع الغزو و الفوعة .

## ٢- الأمراضيات :

هناك عدة ذراري ممرضة للإنسان و الحيوان و تؤدي لإسهال و أخماج متنوعة و تشيع E.Coli في أخماج السبيل البولي ، و هو السبب الأكثر شيوعاً لأخماج الجهاز البولي الحادة خارج المشافي .  
كما تسبب التهاب السحايا لدى الوليد و انتان الدم و انتان جروح العمليات و خراجات في أعضاء مختلفة ، ذات الرئة ، التهاب مفصل ، التهاب نقي العظم ...  
إن عامل الفوعة الرئيسي هو عديد السكريد المحفظي ذو المستضد K\* (3) الذي يقاوم البلع و الطهي و حوالي ٨٨ % من ذراري E.Coli التي تسبب التهاب سحايا عند الوليد و ٣٣ % من تلك العزولة من انتان الدم دون التهاب السحايا تملك المستضد KI .

و يمكن لـ E.Coli أن تسبب التهاب أمعاء حاد عند الأطفال \* (3-4) و تقسم ذراري E.Coli التي تسبب إسهال إلى خمس مجموعات بأليات إمراضية مختلفة:

المولدة للذيفان المعوي	ETEC
المغازية للأمعاء	EIEC
الممرضة للأمعاء	EPEC
المنزفة للأمعاء	EHEC
الممرضة أو الملتصقة بالأمعاء	EaggEC

### ٣-البوابيات :

إن الكولونيات تعيش بشكل شائع في النبيت المعوي و المهبطي \* (3) و قد تم عزل سلالات الكولونيات E.Coli في ٢٠-٤٠ % من المسحات عند أشخاص بمختلف الأعمار.

إن أخماج الجهاز البولي أكثر شيوعاً عند الإناث منها في الذكور بسبب الإحليل القصير و الواسع الأقل فعالية في الوقاية من دخول الجراثيم إلى المثانة. يزداد حدوث الإلتان البولي عند الحوامل بسبب التبدلات الهرمونية و الضغط على الجهاز البولي ، كما أن أسباب الركودة البولية المختلفة ( حصيات ، تشوهات خلقية، اضطرابات عصبية ) في كلا الجنسين هي عوامل مؤهبة للإلتان البولي. أما في انتانات الوليد E.Coli هناك عوامل خطيرة عند الأم أو الطفل :

انتان السبيل البولي خلال الشهر الأخير من الحمل ، الحمى أثناء الولادة تمزق الأغشية المديد، الخداج ، التشوهات الخلقية ، العيوب الخلقية ، الغالاكتوريميا، تناذر داون.

### ٤-العلاج: \* (4)

تتحسس الـ E.Coli للكثير من الصادات على الرغم من أنها مقاومة بشكل معتدل لـ Benzyl . Penicilin فإنها حساسة على الأمبيسلين و السيفالوسبورينات و كذلك على التتراسكلين، ستربتومايسين الكلورامفينيكول ، كنامايسين، جنتامايسين ، سلفات ،بولي ميكسين. و مع ذلك فإن العديد من الذراري قد تكتسب بلاسميدات تؤدي إلى مقاومة على واحد أو أكثر في هذه الأنوية الذراري المقاومة على الأمبسلين ، الستربتومايسين سلفوناميد و التتراسكلين شائعة و الذراري المقاومة على الكلورامفينيكول ، ترتميتوبريم سفالكسين لم تعد نادرة . بالنسبة لأخماج E.Coli خارج الأمعاء تعالج بصادات معينة و يفضل أن يكون ذلك حسب النتائج المخبرية للتحسس.