الملخص العربي

• المقدمة و الهدف من البحث:-

إن عدوى المستشفيات التى تنجم من العصيات سالبة الجرام المتعددة المقاومة للمضادات الحيوية زادت بصورة منذرة بالخطر و بخاصة في لدى مرضى العناية المركزة، و لقد جذبت فصائل الإيشرشيا القولونية و الكلبسيلات الحاملة لبلازميد البيتا لاكتاميز المتعدد المقاومة (ESBL) انتباه العديد من العلماء، و كثير من المتخصصين في علوم الأمراض المعدية. و لكن في المقابل فإن البكتيريا المقاومة بالبيتالاكتاميز من النوع المسْتَحث الكروموسومي (AmpC) – و التي قد تشكل عائقا كبيرا في نجاح العلاج بالمضادات الحيوية من الجيل الثالث الكيفالوسبورينات –لم تصنف حتى وقت قريب كواحدة من المشاكل المهمة بقدر مقارب للعدوى بإنزيم (ESBL).

و كانت التطبيقات الإكلينيكية معبرة تماما عن هذا الوضع، إذ ركزت معظم التوصيات العلمية و بخاصة الصادرة عن معهد المعايير المعملية و الإكلينيكية الأمريكي (CLSI) على اكتشاف أنماط (ESBL) أثناء عمل المزارع و الحساسية للعدوى الناتجة من العصيات سلبية الجرام، و ربما كانت هناك توصيات إضافية فيما يخص اكتشاف إنزيمات البيتا لاكتاميز المعدني (MBL) و التي أُستحدث لاكتشافها طرق تشخيصية بسيطة و ملائمة، و لكن كل هذا لم يضمن الفعالية الكاملة للاختبارات الروتينية لكي تشخص أنماطا كامنة لا تظهر إلا بعد استثارة جيناتها لدى البكتيريا، و قد لا تعطي مقاومة أثناء الاختبار المعملي، و لكن مع العلاج بالمضادات الحيوية تنشط الجينات الكاملة تحت تأثير العامل المستَحِث (inducer) و هو غالبا أحد

المضادات الحيوية، مما قد يؤدي عمليا إلى فشل العلاج، و إطالة إقامة المريض، و مضاعفات إكلينيكية كثيرة. و قد وُثقت العديد من النتائج التي تؤشر إلى حدوث فشل و مناعة ثانوية للمضادات الحيوية من الجيل الثالث من الكيفالسبورينات في العديد من المؤسسات العلاجية؛ بالرغم من ثبوت عدم مقاومة الميكروبات لهذه المضادات باختبارات الحساسية التقليدية مثل انتشار القرص (disk diffusion) و التركيز المثبط الأقل (MIC).

و قد انتبه العديد من الباحثين في مجال اختبارات انتشار القرص بأن وضعية الأقراص، إذا ما تجاور قرصان (أحدهما من النوع المستحِث مثل السيفوكسيتين و الآخر يمثل الهدف الإنزيمي (substrate) مثل السيفوتاكسيم أو السيفتازيديم) فإن التغير المورفولوجي في نطاق حساسية المضاد الحيوي الممثل للهدف الإنزيمي يمكن أن يطرح تنبؤاً عالي الدلالة إحصائيا بوجود أنماط خفية من المقاومة كتلك الحادثة عن وجود إنزيمات البيتالاكتاميز المستحث (Inducible β-lactamase) و المصاحبة للأنماط الجينية (Ampc).

- **طرق البحث:-**

و لقد شمل البحث المقدم عينات إكلينيكية مختلفة ممثلة لعدوى المستشفيات: من التهابات الجهاز التنفسي السفلي، و عدوى المسالك البولية، و التهابات الجروح، و الدم، و الالتهاب السحائي، و قد استوفت هذه العينات شروط الاختيار و هي أن يكون سبب الالتهاب هي واحدة من العصيات سلبية الجرام و أن تكون غير مقاومة للمضادات الحيوية من الجيل الثالث من الكيفالسبورينات بالطرق التشخيصية الروتينية كانتشار القرص و التركيز المثبط الأقل، و بحسب الافتراض المسبق بأن الطرق التقليدية السابق ذكرها ليست كافية لتشخيص المقاومة الناتجة عن وجود إنزيمات البيتالاكتاميز

المستحث (Inducible β-lactamase) و المصاحبة للأنماط الجينية (Ampc) فقد كانت الخطوة التالية هي عمل اختبار تجاور الأقراص و تسجيل التأثير المورفولوجي على أقراص السيفوتاكسيم و السيفتازيديم بتأثير اقراص العامل المستحث و هو السيفوكسيتيم.

- **نتيجة البحث:-**

و قد أسفرت النتائج عن وجود صفة البيتالاكتاميز المستحَث (Inducible β-lactamase) في ٣٥ حالة من ٥٠ حالة شملها البحث، و قد كانت هذه النتائج متوافقة مع العديد من الباحثين الآخرين، حيث أنه في عام ١٩٨٧ وجد ساندرز و رفاقه أن مشكلة مقاومة العلاج بواسطة البيتالاكتاميز المستَحَث (Inducible β-lactamase) قد بدأت تتشكل و تحدث بعض المشاكل العلاجية لدى مرضى العناية المركزة، و قد تواترت الدراسات في العِقد الأخير من القرن العشرين و أوائل القرن الواحد و العشرين، و من أمثلتها ما وجده هوبر و توماس (٢٠٠٤) حيث وجدا أن صفة البيتالاكتاميز المستحث شائعةً للغاية في ميكروبات الإنتيروباكتر إيروجينز و الإنتيروباكتر كلوكي، و أن هذه الصفة من الممكن التعرف عليها بمصداقية عالية عن طريق وجود العامل المستحث (سيفوكسيتين).

و قد اكتشف باجاتيني و رفاقه (٢٠٠٤) شيوعا للعدوى بإحدى مستشفيات نابولي ببكتريا سيراشيا *Serratia marcescens*، و وجدوا أن جميع سلالات هذه البكتيريا جميعا تحمل الأنماط الجينية (Ampc) المسئولة عن انتاج إنزيمات البيتالاكتاميز المستحث (Inducible β-lactamase). و في دراسة أخرى لجانشير و رفاقه (٢٠٠٤) وجد تفشٍّ آخر لعدوى المستشفيات بتركيا نتيجة وجود سلالة من ميكروب الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas*

aeruginosa) و وجدت صفة البيتا لاكتاميز المستحث في ٥٣% من البكتريا المعزولة، و ذلك بالرغم من عدم اكتشاف أي مقاومة للمضادات من الجيل الثالث من الكيفالوسبورينات عند عمل اختبار انتشار القرص بالطرق التقليدية.

و من واقع دراستنا هذه وُجد أن أكثر أنواع البكتيريا انتاجا لصفة البيتا لاكتاميز المستَحَث هي بكتريا مورجانلا (١٠٠%)، بروفيدنشيا (١٠٠%)، سيراشيا (١٠٠%)، إنتروباكتر (77%)، سيتروباكتر (75%)، الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa*) (75%)، و كانت الأنواع الأقل إنتاجا هذه الصفة نوعي الإيشرشيا القولونية (*E. coli*)، و الكليبسيلات (*Klebsiella sp.*) (٢٠% فقط في كل منهما).

و قد فسر العلماء شيوع هذه الصفة في العصيات سلبية الجرام الانتهازية تحديدا، و في بيئة المستشفيات بصفة خاصة كأثر لاحق للضغط الانتقائي الذي يولده شيوع استعمال المضادات الحيوية من طائفة الكيفالوسبورينات من الجيل الثالث بصفة روتينية، مما يؤدي إلى الإبقاء على السلالات التي تستطيع أن تقاوم المضادات الحيوية، و لكن هناك مشكلة إضافية في التصدي لهذه البكتريا و بخاصة فيما يخص مكافحة العدوى في المستشفيات، و ذلك لاستحالة تشخيص هذه الصفة معمليا بواسطة الطرق التقليدية للحساسية و ذلك لكمون هذه الصفة، مما يؤدي إلى حساسية كاذبة و اتخاذ قرارات علاجية من شأنها أن تؤدي إلي استحثاث ظهور هذه الصفة و فشل العلاج.

- **الخلاصة:-**

و يخلص هذا البحث إلى نتيجة مفادها أنه من المهم إضافة تعديلات تقارب الأقراص إلى طريقة عمل الحساسية بانتشار القرص، و ذلك لاكتشاف نمط البكتيريا المقاومة بالبيتالاكتاميز من النوع المسْتَحث الكروموسومي (AmpC)، و أن يُعتمد التغير المورفولوجي كوسيلة معيارية و مهمة للتعرف على هذا النمط. و أن تضاف هذه الطرق إلى أدلة المعامل العملية لتوحيد طرق التشخيص، و أن توضع تعليقات توضيحية موحدة و متعارف عليها بين اختصاصيي المعمل و الأطباء المعالجين لإرساء استراتيجية تشخيصية و علاجية كافية للتعامل مع هذه الظاهرة.

و يُوصى كذلك بمزيد من الدراسات الخاصة بالمعرفة الجينية و الجزيئية للبيتالاكتاميز من النوع المسْتَحث الكروموسومي (AmpC).