

## تجري جزيئي عن الإمعائيات المقاومة للميروبيينيم والإيمبيينيم عند المرضى.

\*هيا سمعان \*\* أ.د. بسام كسيبي \*\*\* أ.م. د ندى محفوظ

### الملخص:

شملت هذه الدراسة (800) عينة من عزولات الإمعائيات (482) عزلة من الإيشريكية الكولونية *Escherichia coli* -166 عزلة من الإمعائية *Enterobacter* -84 عزلة كليسيلا رئوية *Klebsiella pneumoniae* -58 عزلة منقلبة *Proteus* -10 عزلات سالمونيلا (*Salmonella*) والتي أجري لها اختبار الحساسية للصادات بطريقة الانتشار القرصي مع استخدام اثنين من عائلة الكاربينيمات (ميروبيينيم وإيمبيينيم) وعن طريق جهاز DL-96. من بين (800) عزلة جرثومية كان هناك (78) عزلة جرثومية مقاومة للإيمبيينيم و(87) عزلة جرثومية مقاومة للميروبيينيم و(35) عزلة مقاومة للميروبيينيم والإيمبيينيم معاً. تم تحديد هوية الجراثيم بالاعتماد على الصفات الزرعية المجهرية والاختبارات البيوكيميائية ونظام SPSS (Analytical Profile Index). بيّنت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS وجود فرق إحصائي هام بين نوع العينة وأجناس الإمعائيات المقاومة للكاربينيمات. كما تم إجراء في هيئة الطاقة الذرية في دمشق استحصال بلاسميدات لخمسة عينات عينة من كل نوع من أنواع الإمعائيات وإجراء تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ومن ثم قراءة النتائج بعد إجراء رحلان كهربائي للعينات فاتضح وجود عدد من الجينات المقاومة لكل عينة جرثومية وهذا ما أكدته نتائج تحسس أقراص الصادات للميروبيينيم والإيمبيينيم.

الكلمات المفتاحية: جراثيم، الإمعائيات، مقاومة، ميروبيينيم، إيمبيينيم.

\*طالبة ماجستير في قسم علم الحياة-كلية العلوم-جامعة حمص-سورية.

\*\*أستاذ دكتور في قسم علم الحياة-كلية العلوم- جامعة حمص- سورية.

\*\*أستاذ مساعد في قسم علم الحياة-كلية العلوم- جامعة حمص- سورية.

## **Molecular detection of meropenem and imipenem-resistant Enterobacteriaceae in patients.**

\*Haya Semaan \*\*Bassam Kseibi \*\*\*Nada Mahfoud

### **Abstract:**

This study(800) included of a sample of Enterobacteriaceae isolates (482 *Escherichia coli* isolates - 166 *Enterobacter* isolates - 84 *Klebsiella pneumoniae* isolates - 58 *Proteus* isolates - 10 *Salmonella* isolates) which were tested for antibiotic susceptibility by the disc diffusion method using two antibiotics including two members of the carbapenem family meropenem and imipenem using a DL-96 device. Among (800) bacterial isolates, there were (78) bacterial isolates resistant to imipenem, (87) bacterial isolates resistant to meropenem, and (35) isolates resistant to both meropenem and imipenem. The identification was based on cultural and microscopic characteristics, biochemical tests, and the Analytical Profile Index (API) system. The statistical study using the SPSS program showed that there was a significant statistical difference between the type of sample and the carbapenem-resistant Enterobacteriaceae species. Then, in Atomic Energy Commission in Damascus a plasmid extraction was done for five samples from each type of Enterobacteriaceae, a polymerase chain reaction was performed, and then the results were read after performing electrophoresis of the samples. It became clear that there were a number of resistance genes for each bacterial sample, and this was confirmed by the results of the disc diffusion method to meropenem and imipenem.

Keywords: Germs, Enterobacteriaceae, resistant, meropenem, imipenem.

\*Student of Master Degree in Department of Biology- Faculty of Science- Homs University- Syria.

\*\*Professor at Degree in Department of Biology- Faculty of Sciences- Homs University- Syria.

\*\*\*Associate Professor- at Degree in Department of Biology- Faculty of Sciences- Homs University- Syria.

#### المقدمة والدراسات المرجعية:

ازداد انتشار الإمعائيات المقاومة للكارباينيمات بشكل كبير في السنوات الأخيرة وأصبحت مشكلة صحية عامة عالمية نظراً لأنّ الكارباينيمات تعتبر آخر الأدوية المفضلة للعلاج عند الإصابة بالالتهابات الجرثومية (1). يعود الدور المهم للكارباينيمات إلى أنها من مجموعة بيتالاکتام التي تمتلك نطاق واسع وفعالية عالية ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام ونتيجة لذلك تستخدم كعوامل الخط الأخير وتسمى بالملاذ الأخير للمضادات الحيوية. ظهرت في السنوات الأخيرة مسببات الأمراض المقاومة للأدوية المتعددة MDR التي أدت إلى البدء بمقاومة الكارباينيم التي بدأت تزداد مقاومتها يوماً بعد يوم في جميع أنحاء العالم (2).

الأمعائيات أو الجراثيم الأمعائية (الاسم العلمي *Enterobacteriaceae*) هي فصيلة من الجراثيم تتبع رتبة الأمعائيات من طائفة المتقلبات غاما. وهي عائلة كبيرة من العصيات سلبية الغرام تتضمن الكثير من الجراثيم

غير المؤذية والمتعايشة، وتتضمن الكثير من مسببات الأمراض مثل السلمونيلا واليرسينية والإشريكية الكولونية والشيغلا. تشمل هذه العائلة مسببات أخرى للأمراض مثل المتقلبة والأمعائية والسرانية. (3)

يسبب قسم من جراثيم الإمعائيات أمراض معدية عند البشر حيث تسبب الأمعائية (*Enterobacter*) والبروتيس (*Proteus*) والكليسيلا (*Klebsiella pneumoniae*) والإشريكية الكولونية (*Escherichia coli*) عدوى المسالك البولية (UTI). تتواجد الأمعائيات في أحيان نادرة في أماكن أخرى في الجسم وتسبب عدوى خطيرة مثل الالتهاب الرئوي والخراج والتهاب السحايا والإنتان. قد تلوث الأجهزة الطبية في المستشفيات وتؤدي إلى إصابة المرضى بالإنذانات المكتسبة بالمشافي . (4)

إنّ الكارباينيمات من مثبطات تصنيع الجدار الخلوي، فهي تمنع عملية تصنيع البيبتيدوغليكان التي تعد جزءاً مهماً من هيكلية جدار الخلية الجرثومية ويؤدي تثبيط البيبتيدوغليكان إلى تحلل وموت الخلايا (5) كما تصنف الكارباينيمات أنها من بين المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم وتعد الكارباينيمات نفوذة بشكل محدود للغشاء الخارجي للجراثيم سلبية الغرام لذلك تعتمد على وجود بورتينات بروتين الغشاء الخارجي (OMP) لتسهيل دخولها إلى الجراثيم. (6)

تتم آلية مقاومة الكارباينيمات للجراثيم سلبية الغرام من خلال ثلاث آليات رئيسية :

1- إنتاج أنزيمات بيتالكتاماز (كارباينيماز) التي تعمل على تعطيل المضاد الحيوي قبل أن يبدأ تأثيره العلاجي .

2- تغيير في مضخات التدفق التي تزيل المضاد الحيوي بشكل فعال .

3- تغيير في التعبير عن طريق مضخة البورين مما يؤدي إلى انخفاض دخول الكارباينيم إلى البلازما بسبب الطفرات في البروتينات التنظيمية النسخية. (7)

في دراسة أجراها مولتو وزملاؤه في شمال إفريقيا تضمنت 196 مريض ركزت على العدوى بالإمعاثيات المقاومة للكاربابينيمات، التي تتم العدوى بها عن طريق المشافي فكانت نسبة الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* المقاومة للكاربابينيمات 72.2% والإشريكية الكولونية *Escherichia coli* المقاومة للكاربابينيمات 13.5% أما الإمعاثية *Enterobacter* المقاومة للكاربابينيمات فكانت 8.3%. كان الكاربيميناز الأكثر انتشاراً NDM 1 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1) بنسبة 43.1% و OXA-48 و 42.9% مع سلالة ST101 و ST147 في الكليسيلا الرئوية وسلالات ST410 و ST167 و ST38 في الإشريكية الكولونية. كما بلغت نسبة الوفيات المرتبطة بالعدوى 37%. (8) كان الاستخدام السابق للمضادات الحيوية والاستشفاء السابق من عدوى سابقة والعمليات الجراحية والقبول بوحدة العناية المركزة والإقامة الطويلة في المستشفى من أكثر العوامل المرتبطة بعدوى استعمار الإمعاثيات المقاومة للكاربابينيم. كما كانت عدوى الإمعاثيات المقاومة للكاربابينيم مرتبطة بشكل كبير بالوفاة. (9)

في دراسة أجراها ناسيري وزملاؤه في إيران حول انتشار الإمعاثيات المقاومة للكاربابينيم وهذا يؤدي إلى أهمية تدابير الوقاية والسيطرة على العدوى لمعرفة تواتر الكليسيلا الرئوية والإشريكية الكولونية. كان معدل انتشار الكليسيلا الرئوية المقاومة للكاربابينيم 36% والإشريكية الكولونية 24% وكان جين bla OXA-48 هو السبب الأكثر شيوعاً لمقاومة الكاربابينيم. (10)

وفي دراسة أجراها مالكوين وزملاؤه في دول جنوب شرق آسيا لمعرفة مقاومة الكاربابينيم لجراثيم الإشريكية الكولونية *Escherichia coli*. كانت الدول اندونيسيا-الفلبين-تايوان-فيتنام-ماليزيا-سنغافورة-كمبوديا وبروناي. كان العدد الإجمالي للمرضى 526 مريض وكانت نسبة مقاومة الإشريكية الكولونية أقل من الكليسيلا الرئوية. وكانت مقاومة البوليمكسين أعلى من مقاومة الكاربابينيم. كان أكثر أنواع الكاربابينيمز شيوعاً هو NDM metallo-β-lactamases and OXA β-lactamases. (11)

وفي دراسة أجراها هونغ ذو وزملاؤه لثمانية عشر عاملاً من عوامل الخطر لعدوى الكليبيسيلا الرئوية بشكل عام والكليسيلا الرئوية المقاومة للكاربابينيم بشكل خاص (CRKP) Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumonia فكانت عوامل الخطر: الدخول إلى وحدة العناية المركزة-استخدام القثطرة الوريدية المركزية-التهوية الميكانيكية-استخدام القثطرة البولية-الاستخدام السابق للمضادات الحيوية-التعرض للكاربابينيمات-التعرض للأمينوغلوكونات-مدة أطول من الإقامة في المشفى-الاستشفاء السابق خلال الست شهور السابقة(12)-ال فشل الكلوي-الاضطرابات العصبية-استخدام الأنبوب الأنفي المعدي-غسيل الكلية-التعرض للكينولون و الفلوروكينولونات و الفانكوميسين.(13)

#### أهمية البحث :

عدوى الجراثيم المقاومة للكاربابينيمات مصدر قلق للأطباء بسبب للانتشار الإقليمي السريع والخيارات العلاجية المحدودة والنتائج الضارة للمرضى من حيث ارتفاع نسب الوفيات وهي ليست فقط مشكلة الشخص المصاب إنما تؤثر بمدى فعالية العلاج للمرضى الآخرين في المستقبل فهي مشكلة يصعب علاجها حيث تكون الجراثيم المقاومة للكاربابينيمات مقاومة لجميع المضادات الحيوية المتاحة و من هنا أتت الأهمية كونها تهدد الصحة العامة وإن معرفة نسب انتشار الإمعانيات المقاومة للكاربابينيمات تساعد في محاولة الحد من انتشارها و لاسيما في المشافي.

#### أهداف البحث :

-دراسة معدل انتشار ذراري الإمعانيات المقاومة للعلاج بالكاربابينيمات.

-تحديد نوع الجرثوم الأكثر انتشاراً من بين عائلة الإمعانيات.

-تحديد اعتبارات علاج المريض المصاب بالعدوى المقاومة للكاربابينيم ونتائج العلاج.

## المواد وطريقة البحث:

جمعت (800) عينة جرثومية لمرضى مراجعين لمخابر الزرع الجرثومي في المشافي العامة والخاصة ومخابر التحليلات المرضية في مدينة حمص خلال الفترة الممتدة منذ بداية الشهر الأول عام 2022 إلى الشهر السادس من عام 2024.

زرع العينات: زرعت العينات مباشرة بعد نقلها للمخبر على أوساط: الأغار المغذي والأغار الدموي *Blood agar* ووسط ماكونكي *MacConkey* و الإيوسين الميتيلن الأزرق (EMB) ووسط SS Agar ووسط مولر هنتون حضنت هوائياً بدرجة 37 لمدة 24 ساعة.

تحديد هوية الجراثيم المعزولة: شخّصت الجراثيم اعتماداً على الصفات المظهرية والاختبارات الكيميائية الحيوية (14): صبغة غرام، اختبار الاوكسيداز، اختبار الكاتلاز، اختبار الإندول واختبار أحمر الميثيل واختبار فوكس بروسكاور كما تمت الاستعانة بنظام *Analytical profile index API* (15) لتأكيد تشخيص الجراثيم المدروسة إذ تم اعتماد التعليمات المرفقة بعنيدة التشخيص وعند اختبار حساسية الجراثيم للمضادات الحيوية، تم اتباع طريقة الانتشار بالأغار باستخدام أقراص مشبعة بالمضادات الحيوية (16). كما تم استخدام جهاز التتميط الجرثومي والتحسس باستخدام جهاز DL-96II (MICROBIAL IDENTIFICATION AND AST SYSTEM) لتتميط وتحسس الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام والفطور.

## النتائج والمناقشة :

تم استعمال اثنين من أفراد عائلة الكارباينيمات المتوفرة حالياً في سوريا وهي الميروبينيم والإيميبينيم في اختبار الحساسية والعزلات التي كانت مقاومة للكاربينيمات تم تسجيل مقاومتها للصادات الأخرى لمعرفة فيما إذا كان هناك مقاومة مع باقي الزمر الدوائية المستعملة.

تمت دراسة راجعة مدتها سنتين بين عامي (2022-2024) على 800 عينة من عزلات الإمعانيات في مشافي حمص مع 518 عينة من مرضى مقيمين داخل المشافي بنسبة 65% و 282 عينة بنسبة 35% من خارج المشفى. جميع العينات خضعت لاختبار الحساسية بطريقة الانتشار القرصي الذي استعمل فيه الميروبيينيم والإيمبيينيم من عائلة الكاربابينيمات. شكلت عينات البول النسبة الأكبر من عينات الدراسة بنسبة 47% بينما كانت عينات الحرق والبراز بنسبة قليلة 1% لكل منهما، أما عينات القشع فكانت 23% وكانت عينات القيح بنسبة 17% وعينات المفرزات بنسبة 11%. توزعت عينات القيح والقشع بنسب متساوية بين داخل المشفى وخارج المشفى. وكانت عينات البول والحرق والبراز والمفرزات أعلى بين مرضى مقيمين داخل المشفى. تضمن البحث خمس أجناس من عائلة الإمعانيات (الإيشريكية الكولونية، الكليسيلا الرئوية، المتقلبة، الإمعانية، السالمونيلا) كانت الإيشريكية الكولونية هي الأكثر شيوعاً بين هذه الأجناس. شملت الدراسة 482 عينة من الإيشريكية الكولونية بنسبة 60% من مجمل العينات تلتها الإمعانية 166 عينة بنسبة 21% ثم الكليسيلا الرئوية 84 عينة بنسبة 10% ثم المتقلبة 58 عينة بنسبة 8% ثم كانت السالمونيلا 10 عينات بنسبة 1%.

كان عدد العينات المقاومة للكاربابينيمات (ميروبيينيم-إيمبيينيم) 130 عينة من مجمل عينات الدراسة. كانت 105 عزلات مقاومة للكاربابينيم من مرضى داخل المشفى بنسبة 81% و 15 عزلة من مرضى خارج المشفى بنسبة 19%. توزعت العينات المقاومة للكاربابينيمات بين أجناس الإمعانيات حيث كانت 67 عينة مقاومة بنسبة 52% وبينما كانت الكليسيلا الرئوية 34 عزلة مقاومة بنسبة 26% أما الإمعانية كانت 22 عينة بنسبة 17% والمتقلبة كانت 3 عينات بنسبة 2% وسالمونيلا 4 عينات بنسبة 3%. كان عدد عزلات الإيشريكية الكولونية 482 عينة منها 67 عزلة مقاومة للكاربابينيمات بنسبة 14% بينما شكلت الكليسيلا الرئوية 84 عينة منها 34 عزلة مقاومة للكاربابينيمات بنسبة 4%، كان عدد عزلات الإمعانية 166 عزلة وجد منها 22 عزلة مقاومة للكاربابينيم بنسبة 13% بينما كانت عدد

عزلات المتقلبة 58 عزلة منها 3 عينات مقاومة للكاربابينيم بنسبة 5% وكانت عدد عينات سالمونيلا 10 عينات وجد منها 4 عينات مقاومة للكاربابينيم بنسبة 40%. شكلت الإمعائيات المقاومة للميروبيينيم 78 عزلة بنسبة 44% بينما شكلت الإمعائيات المقاومة للإيمبيينيم 85 عزلة بنسبة بنسبة بنسبة 39% بينما عزلات الميروبيينيم الإيمبيينيم المقاومة معاً كانت 35 عزلة بنسبة 19% أي هناك مقاومة متصالبة بين الميروبيينيم والإيمبيينيم.

أبدت عينات الإمعائيات المقاومة للكاربابينيمات نسب مقاومة عالية للصادات الأخرى المستعملة (سيفوتاكسيم، سفثيرياكسون، ليفوفلوكساسين، أموكسيسيلين مع كلافونيك أسيد) بينما أبدت حساسية منخفضة للأميكاسين.

نتائج التركيز المثبط الأدنى MIC و التركيز المبيد الأدنى MBC بالنسبة للصاد الحيوي الميروبيينيم:

نوع الجرثومة	التركيز المثبط الأدنى (MIC) ميكروغرام/ملتر	التركيز المثبط الأدنى (MBC) ميكروغرام/ملتر
سالمونيلا	256	512
الايشريكية الكولونية	128	256
الايشريكية الكولونية	256	512
الايشريكية الكولونية	128	256
الكليبيسيلا	512	1024
الإمعائية	512	1024
المتقلبة	256	512

**العلاقة بين التركيز المثبط الأدنى والتركيز المبيد الأدنى:**

بعد حساب نسبة التركيز المبيد الأدنى /التركيز المثبط الأدنى في جميع السلالات الجرثومية و مقارنة القيم نستنتج أن الميروبيينم له تأثير مبيد للجراثيم.

**نتائج التركيز المثبط الأدنى MIC و التركيز المبيد الأدنى بالنسبة للصاد الحيوي الإيمبيينم:**

نوع الجرثومة	التركيز المثبط الأدنى (MIC) ميكروغرام/ملتر	التركيز المثبط الأدنى (MBC) ميكروغرام/ملتر
سالمونيلا	128	256
الايشريكية الكولونية	64	128
الايشريكية الكولونية	128	256
الايشريكية الكولونية	128	256
الكليبيسيلا	512	1024
الإمعانية	256	512
المتقلبة	128	256

**العلاقة بين التركيز المثبط الأدنى والتركيز المبيد الأدنى:**

بعد حساب نسبة التركيز المبيد الأدنى /التركيز المثبط الأدنى في جميع السلالات الجرثومية و مقارنة القيم نستنتج أن الإيمبيينم له تأثير مبيد للجراثيم.

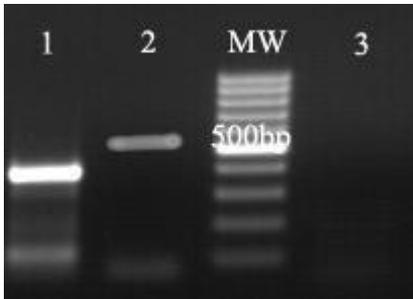
تم استحصال البلاسميدات في مخابر هيئة الطاقة الذرية في دمشق باستخدام كيت GF- plasmid DNA extraction 1 من شركة vivantis حسب التعليمات الواردة في الكتيب المرفق و من ثم إجراء تفاعل PCR باستخدام 50 نانوغرام من البلاسميدات المستحصلة سابقاً بوجود مرئسات لمورثات محافظة لمقاومة الكاربابينيمات لدى الجراثيم التي تم التحقق من مقاومتها لهذه المجموعة من الصادات الحيوية سابقاً.

جدول بالمرئسات المستخدمة في تفاعل التضخيم المتسلسل:

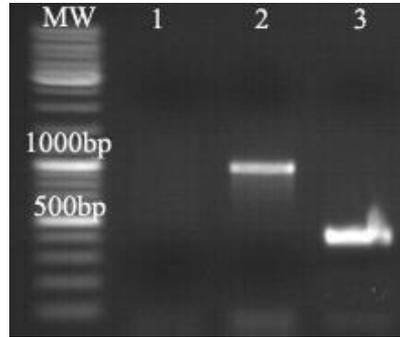
Bacteria	Sequence 5'-3'	Gene	Tm° C	Size bp
<i>E. coli</i>	GGTTTGGCGATCTGGTTTT C	<i>NDM-9</i>	5	620
	CGGAATGGCTCATCACGAT C		6	
	CGTCTAGTTCTGCTGTCTT G	<i>KPC-2</i>	5	798
	CTTGTCATCCTTGTTAGGC G		5	
	TGCTGTGAATCCTGCACCAGT TT	<i>OXA-1</i>	5	384
	TGGGATAAAACCCCAAAGGAA TGGA		3	
<i>K. pneumoniae</i>	CGTCTAGTTCTGCTGTCTT G	<i>KPC-33</i>	5	798
	CTTGTCATCCTTGTTAGGC G		5	
	ATGTGCAGCACCAGTAAAGTGA TGGC	<i>CTX-M-3</i>	6	593
	TGGGTGAAGTGACCAGAATCAG CGG		5	
<i>S. typhimurium</i>	TGAGCAAGTTATCTGTATTC	<i>I</i>	5	740
	TTAGTTGCTTAGTTTTGATG		<i>M</i>	
		<i>P</i>		

تحري جزيئي عن الإمكانيات المقاومة للميروبينيم والإيميبينيم عند المرضى

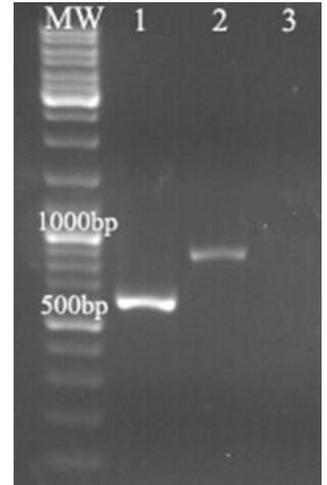
	GGTTTGGCGATCTGGTTTT C	<i>NDM-5</i>	5	621
	CGGAATGGCTCATCACGAT C		6	
<i>P. mirabilis</i>	ATGTGCAGCACCAGTAAAGTGA TGGC	<i>CTX-M-212</i>	6	593
	TGGGTGAAGTGACCAGAATCAG CGG		5	
	TGCTGTGAATCCTGCACCAGT TT	<i>OXA-1</i>	5	384
	TGGGATAAAACCCCAAAGGAA TGGA		3	
<i>E. cloacae</i>	GGTTTGGCGATCTGGTTTT C	<i>NDM-1</i>	5	621
	CGGAATGGCTCATCACGAT C		6	



الشكل رقم (3)



الشكل رقم (2)

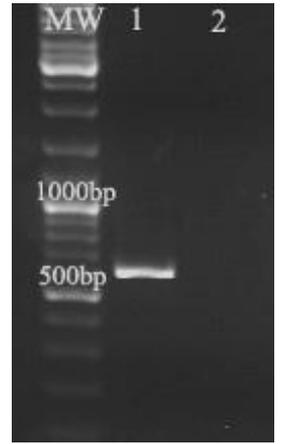
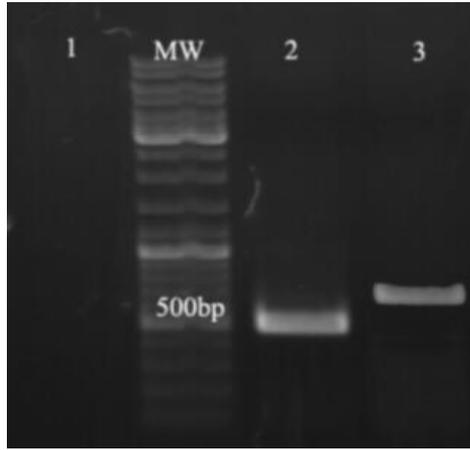
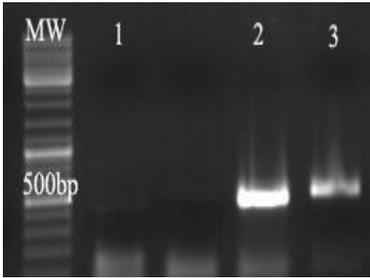


الشكل رقم (1)

بيّن الشكل 1: ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW واسم جزيئي معياري، المسار 1: مورثة 9 NDM لدى جراثيم E.COLI، المسار 2: مورثة KPC 2 لدى جراثيم E.COLI، المسار 3: شاهد سلبي بدون DNA

بيّن الشكل 2: ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW واسم جزيئي معياري، المسار 1: شاهد سلبي بدون DNA، المسار 2: مورثة KPC 2 لدى جراثيم E.COLI، المسار 3: مورثة OXA1 لدى جراثيم E.COLI.

بيّن الشكل 3: ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW واسم جزيئي معياري، المسار 1: مورثة OXA1 لدى جراثيم E.COLI، المسار 2: مورثة CTX-M لدى جراثيم P.Mirabilis، المسار 3: شاهد سلبي بدون DNA.



بيّن الشكل 4: ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW واسم جزيئي معياري، المسار 1: مورثة NDM1 لدى جراثيم Enterobacter sp.، المسار 2: شاهد سلبي بدون DNA.

بيّن الشكل 5: ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW واسم جزيئي معياري، المسار 1: شاهد سلبي بدون DNA، المسار 2: مورثة CTX-M3 لدى جراثيم K.pneumoniae، المسار 3: مورثة KPC33 لدى جراثيم K.pneumoniae.

بيّن الشكل 6 : ناتج ترحيل تفاعل PCR على هلامة الأغاروز: 1% المسار MW: واسم جزئي معياري، المسار 1: شاهد سلبي بدون DNA، المسار 2: مورثة NDM5 لدى جراثيم S.typhimurium، المسار 3: مورثة IMP لدى جراثيم S.typhimurium.

#### المناقشة :

أدى انتشار جراثيم الإمعائيات المقاومة للأدوية المتعددة إلى مشكلة هامة في علاج إنتانات خطيرة ومهددة للحياة تسببها هذه الجراثيم وحيث تعتبر الكاربابينيمات من الأدوية الهامة سريرياً في علاج إنتانات الإمعائيات. ركزنا في هذا البحث على دراسة نسب انتشار مقاومة الإمعائيات ومقارنتها بين المرضى المقيمين داخل المشفى والمرضى المقيمين خارج المشفى. تفسر المقاومة الدوائية المتعددة عند الإمعائيات بسبب إنتاجها للبيتا لاكتاماز (17) وهذه البيتا لاكتاماز تحلمه السيفالوسبورينات ذات الطيف الواسع والمونوباكتامات والبنسيلينات. توجد الجينات التي تشفر ESBLs على نفس البلازميدات كجينات تشفر المقاومة للأمينوغليكوزيدات والسلفوناميدات أيضاً.

إنّ تسجيل المقاومة للسيفالوسبورينات والكاربابينيمات ستؤدي إلى صعوبات كبيرة في المعالجة كونها تمثل الأجيال الأحدث من الصادات ذات الطيف الواسع المستعملة في علاج الجراثيم المقاومة للأدوية.

كان الكاربيميناز الأكثر انتشاراً (NDM New Delhi metallo-beta-lactamase) (1) وهذا ما يوافق دراسة مولتو وزملاؤه في إفريقيا (8) وأيضاً يتوافق مع دراسة مالكوين وزملاؤه في شرق آسيا (11). وهذا ما يخالف ما جاء في دراسة ناسيري وزملاؤه (10) بأنّ جين bla-Oxa-48 هو الجين الأكثر شيوعاً لمقاومة الكاربابينيم.

بحسب المشافي في مدينة حمص فإنّ زيادة خطر العدوى بمقاومة الكاربابينيم كان يزداد بالدخول إلى وحدة العناية المركزة واستخدام قنطرة وريدية مركزية ومدة أطول من الإقامة في المستشفى والاستخدام السابق للمضادات الحيوية وهذا ما يتوافق مع دراسة مولتو وزملاؤه (8) وهونغ نو وزملاؤه (22).

### الاستنتاجات:

- 1- انتشار الإمعائيات المقاومة للكاربابينيمات عند مرضى المقيمين داخل المشافي بنسبة أعلى من انتشارها عند مرضى خارج المشفى.
- 2- شكّلت الإشريكية الكولونية النسبة الأكثر انتشاراً بين عائلة الإمعائيات.
- 3- بعد إجراء استحصال بلازميدات وإجراء تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) للعينات الجرثومية المقاومة للميروبيينيم والإيميبيينيم كانت العينات المقاومة تحوي جين مقاوم ضمن بلاسميداتنا.

### التوصيات:

- 1- الحد من الاستعمال العشوائي والمفرط للمضادات الحيوية العامل الأهم بين الأسباب الرئيسية في نشوء المقاومة وعدم استعمالها كإجراء وقائي وعدم صرفها إلا بموجب وصفة طبية والتحدث إلى المرضى عن كيفية تناول المضادات الحيوية بشكل صحيح وعن مقاومة المضادات ومخاطر إساءة الاستعمال.
- 2- إجراء بحوث ودراسات بشكل دائم عن تطورات مقاومة المضادات الحيوية لمراقبة مدى انتشار الجراثيم والمضادات الحيوية المؤثرة فيها وخاصة أنّ مقاومة المضادات الحيوية تؤدي إلى تمديد فترة الركود في المستشفى وارتفاع التكاليف الطبية وزيادة معدل الوفيات.

### المراجع:

- 1-Macareño-Castro, J., Solano-Salazar, A., Mohiuddin, M., & Espinoza, J. L. (2022). Fecal microbiota transplantation for

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Journal of Infection*, 84(6), 749-759.

2- Kahan, J. S., Kahan, F. M., Goegelman, R., Currie, S. A., Jackson, M., Stapley, E. O., ... & Birnbaum, J. (1979). Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *The Journal of antibiotics*, 32(1), 1-12.

3- عبيد-ميخائيل، علم الجراثيم(الجزء النظري)، منشورات جامعة دمشق، كلية الصيدلة. 2000.

4- الدبش، محمد خليل، إباد عمر. بسائط في الجراثيميات الطبية. جامعة دمشق. 2001.

5- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943-4960.

6- Meletis, G. (2016). Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic advances in infectious disease*, 3(1), 15-21.

7- Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., ... & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421.

8- Kedišaletše, M., Phumuzile, D., Angela, D., Andrew, W., & Mae, N. F. (2023). Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of

carbapenem resistant Enterobacterales in Africa: A systematic review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.

9- Soontaros, S., & Leelakanok, N. (2019). Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis. *American journal of infection control*, 47(10), 1200-1212.

10- Nasiri, M. J., Mirsaiedi, M., Mousavi, S. M. J., Arshadi, M., Fardsanei, F., Deihim, B., ... & Tabarsi, P. (2020). Prevalence and mechanisms of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies from Iran. *Microbial Drug Resistance*, 26(12), 1491-1502.

11- Malchione, M. D., Torres, L. M., Hartley, D. M., Koch, M., & Goodman, J. L. (2019). Carbapenem and colistin resistance in Enterobacteriaceae in Southeast Asia: review and mapping of emerging and overlapping challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 54(4), 381-399.

12- Zhu, W. M., Yuan, Z., & Zhou, H. Y. (2020). Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-13.

13- Qian, Y., Bi, Y., Liu, S., Li, X., Dong, S., & Ju, M. (2021). Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review. *Annals of Palliative Medicine*, 10(7), 7340350-7347350.

14- Quinn PJ, Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR. *Clinical Veterinary Microbiology*. Wolfe; 1994. 648 p.

15- Edinger, R. C., Migneault, P. C., & Nolte, F. S. (1985). Supplementary rapid biochemical test panel for the API 20E bacterial identification system. *Journal of clinical microbiology*, 22(6), 1063-1065.

16- ASM.org [Internet]. [cited 2024 Sep 18]. Kirby-Bauer Disk Diffusion

Susceptibility Test Protocol. Available from:  
<https://asm.org:443/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-DiffusionSusceptibility-Test-Pro>.

17- **Denton, Miles**. Enterobacteriaceae. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007.