

تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربابينيم على المضادات الحيوية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

راما محمد جديد *

عصام أنجق **

الملخص

خلفية البحث وهدفه: مايزال انتشار المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية يشكل تحدياً علاجياً، إذ تطور هذه الجراثيم أساليب متعددة للمقاومة على المضادات الحيوية الحديثة، وهنا في دراستنا نركز على تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربابينيم، إذ أنّ الدراسات المجراة عليها قليلة عند الأطفال وذلك لتحديد الخيارات العلاجية الأفضل لدينا

مواد البحث وطرائقه: أجريت دراسة حشدية مستقبلية تحليلية وحيدة المركز للأطفال المصابين بإنتانات الإمعائيات في الفترة بين 2019|6|1 - 2020|6|1 في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق .

النتائج : شملت عينة البحث 277 عينة كان منها 125 عينة مقاومة على مركبات الكاربابينيم وكانت الكليسيلا أكثر الأنواع انتشاراً تليها الإشريكية الكولونية، وقد أظهرت هذه الجراثيم مستويات مرتفعة من المقاومة على معظم مجموعات المضادات الحيوية وبدا هذا الأمر واضحاً في مجموعة الإشريكية الكولونية، إذ كانت الإشريكية الكولونية المقاومة على الكاربابينيم مقاومة بنسبة (100%) على جميع السيفالوسبورينات والبنسلينات، والأمينوغلوكوزيدات بنسبة بين (72%-87%) وعلى الكينولونات بنسبة بين (94%-100%) وعلى الكولستين بنسبة (46%).

الاستنتاج : تُعدّ الخيارات العلاجية لدينا محدودة ويعدّ الكولستين الخيارَ العلاجيَ التخييري، ولهذا لا بد من إدخال المضادات الحيوية الأحدث في خطط المعالجة لدينا.

كلمات مفتاحية : الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربابينيم، الكليسيلا، الإشريكية الكولونية، الأطفال.

* طالبة دكتوراه - قسم الأمراض الإنتانية عند الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق .
** أستاذ - قسم الأمراض الإنتانية عند الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق .

Antibiotics sensitivity of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae species at University Children's Hospital in Damascus

Rama Mohammad Jadeed*

Isam

Anjak**

Abstract

Background: The spread of antibiotics bacterial resistance is still a therapeutic challenge, as these bacteria develop multiple mechanisms of resistance to current antibiotics, in this study, we focus on Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae species, as there are few studies conducted on these bacteria in children, in order to determine our best treatment options.

Methods and Materials: A prospective, single-center analytical cohort study of children with infections with Enterobacteriaceae was conducted between 1 | 6 | 2019-1 | 6 | 2020 at the University Children's Hospital in Damascus.

Results: The research sample included 277 of which 125 samples were resistant to carbapenem, the most common specie was klebsiella then E.coli, these bacteria demonstrated high resistance rates to almost all antibiotics, and this was clear with E.coli group; the carbapenem resistant E.coli was resistant to all Cephalosporins and Penicillins by (100%), to Aminoglycosides by (72%-87%), to Quinolones by (94%-100%), and to colistin by (46%).

Conclusion: our treatment options are very limited and colistin is the empirical antibiotic, that is why it is necessary to include the newer antibiotics in treatment plans.

Key words: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Klebsiella, E.coli, children.

* Student in pediatric Infectious disease, Faculty of medicine, Damascus university.

** Proffesor of pediatric Infectious disease, Faculty of medicine, Damascus university

المقدمة:

كانت بسبب الإمعائيات (Hidron et al.,

2008).

عُرِّفَت الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربابينيم من قبل مراكز التحكم والوقاية من الأمراض (Centers for Disease Control and Prevention) CDC: عام 2015 (for Disease Control and Prevention) أنها إما أن تكون مقاومة على واحدٍ على الأقلٍ من مركبات الكاربابينيم وهي (الإيميبينيم، الميريوبينيم، الدوريبينيم، والإيرتابينيم) اعتماداً على اختبارات التحسس دون الإشارة إلى مقاومتها على السيفالوسبورينات أو أن يُنَمَّ إثباتُ إنتاجها لأحدِ أنزيمات الكاربابينيم (Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2015).

يُعدُّ تصنيف (أمبلر) التصنيف الأكثر استعمالاً لأنزيمات البيبتاكتاماز إذ يُقسَّمُها إلى أربعة أصناف (A,B,C,D) وذلك استناداً إلى تسلسل الحموض الأمينية، وكان التصنيف في البداية يشمل صنفين: الصنف A حيث الموقع الفعّال هو السيرين، والصنف B وهو الميتالوبيبتاكتاماز إذ يطلب التفعيل وجود أيون معدني ثنائي التكافؤ وهو غالباً Zn^{+2} ، لاحقاً عُنِّرَ على صنف جديد من السيرين بيتاكتاماز الذي يحمل تشابهاً طفيفاً في التسلسل مع الصنف A المعروف آنذاك. سُمي هذا الصنف تحديداً بالصنف C، وعناصره التي تُسمى AmpC بيتاكتاماز، ويوجد أيضاً صنف آخر من سيرين البيبتاكتاماز يُعرف معرفةً شائعةً بـ OXA، وهو يحمل تشابهاً بسيطاً مع الصنف A والصنف C وسُمي تحديداً بالصنف D، إنَّ الأصناف الثلاثة من أنزيمات سيرين البيبتاكتاماز مختلفة اختلافاً كافياً لجعل برامج الارتصاف مثل BLAST غير قادرة على كشف أي تسلسلات متشابهة فيما بينها، حالياً يوجد تشابهات بنوية كافية بين هذه الأصناف الثلاثة تثبت أنها تتحد من سلف مشترك،

تُعدُّ الإنتانات الناجمة عن عائلة الإمعائيات متعددة المقاومة على المضادات الحيوية في حالة من الزيادة والانتشار في العالم، وبينما كانت تُعدُّ مركبات الكاربابينيم العلاج الفعال لمثل هذه الإنتانات فإن نشوء سلالات من هذه الجراثيم مقاومة على مركبات الكاربابينيم عُدَّ خطراً حقيقياً وتهديداً كبيراً في مجال تأمين الرعاية الصحية (Khyade et al., 2018)، لم يدرس انتشار هذه الإنتانات وعوامل الخطورة للإصابة بها بشكل واسع عند الأطفال مثل البالغين وإن الدراسات العالمية محدودة عند هذه الفئة العمرية (Logan, 2012).

تُعدُّ الإمعائيات عائلة من العصيات سلبية الغرام، وهي لاهوائية مخيرة تُخَمَّرُ طيفاً واسعاً من السكريات وتمتلك العديد من البنى المستضدية المعقدة، كما تُنتج ذيفانات متنوعة وغيرها من عوامل الفوعة. وتستوطن السبيل المعوي للإنسان والحيوانات بشكل طبيعي. تشمل عائلة الإمعائيات أكثر من 40 جنساً و150 نوعاً، والقليل فقط من الأجناس تُعدُّ عواملَ ممرضة حقيقية (الإشيريكية الكولونية، السالمونيلا، الشيغيلا، البرسينيا) والقليل منها أيضاً هي عوامل ممرضة انتهازية مثل (الكليسيلا، السيتروباكترا، الإنتيروباكترا، البروتيويس، البروفودينيك، المورغانيل، السيراتشيا، الإدورديسلا) (Koneman & Winn, 2006).

تعدُّ الإمعائيات عاملاً مسبباً هاماً للإنتانات المتعلقة بالرعاية الصحية، وتُشير التقارير الحديثة من شبكة سلامة الرعاية الصحية الوطنية في الولايات المتحدة التابعة لمراكز التحكم في الأمراض والوقاية منها (CDC) أن أكثر من 21.3 % من حالات الإنتانات المتعلقة بالأجهزة الطبية

الارتباط بالريبوزوم تحت الوحدة (S30)، أُجريت دراسة الحرائك والحركية الدوائية للتيسيكليين في إنتانات الجد المُختلطة وذات الرئة المكتسبة في المجتمع والإنتانات المُختلطة داخل البطن، ويمتلك التيسيكليين حجم انتشار كبيراً ونصف عمرِ اطراحٍ طويل يصل حتى 40 ساعة ومُعدل تصفيةٍ منخفضاً، ويُطرح إطراحاً أساسياً في البراز عبر الصفراء وكمية قليلة جداً تُطرح في البول، وتُشير بعض التقارير إلى أنّ استخدامَ التيسيكليين بصفته معالجةٍ وحيدة يتوافق مع خطورة أعلى للوفيات مقارنة مع غيره من المضادات الحيوية وخاصة في مرضى ذات الرئة المترافقة مع التهوية الآلية، وتغزو هيئة الغذاء والدواء هذا الخطر بسبب الطبيعة الموقفة للنمو الجرثومي لهذا المضاد الحيوي، إضافة إلى زيادة شدة المرض وعدم كفاية الجرعة العلاجية (Perez et al., 2016)، وفي مراجعة منهجية عن استخدام التيسيكليين عند الأطفال، إذ أُعطي التيسيكليين لـ (62) طفلاً مع إنتانات تشكل تحدياً علاجياً بجراثيم متعددة المقاومة على المضادات الحيوية؛ وكان معدل الاستجابة السريرية (74,2%)، وتوجد دراسات قليلة عن الحرائك والحركية الدوائية عند الأطفال فقد وجدنا دراسة وحيدة في المرحلة السريرية الثانية تقترح أن الجرعة العلاجية عند الأطفال بعمر أكبر من 8 سنوات (1,2 مغ / كغ / الجرعة) كل 12 ساعة (Vincenza Mastrolia et al., 2017)، يمكن أن يُستخدم في علاج الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربابينيم المُنتجة لأنزيم الميتالوبيبتالاكتاماز، وعندها يُستخدم بجرعة (2-3,2 مغ / كغ / الجرعة) كل 12 ساعة، ويُقترح وضع معالجة مشاركة في إنتانات مجرى الدم والطفل العليل بشدة ونكتفي بالمعالجة الوحيدة للإنتانات الخفيفة ولا يُنصح باستخدامه في إنتانات السبيل البولي في حال وجود صادات أخرى متحسسة (Chiotos et al., 2020).

وأيضاً بالنسبة إلى أنزيمات الميتالوبيبتالاكتاماز فهي ذات أصولٍ تطورية مستقلة عن سلف سيرين البيبتالاكتاماز، فهي تُحلّم حلقه البيبتالاكتام باختلاف كليّ عن أنزيمات سيرين البيبتالاكتاماز، كما أنها من الناحية البنوية غير مرتبطة بها مطلقاً (Hall & Barlow, 2005)

وهذه المقاومة المتعددة على المضادات الحيوية لدى عائلة الإمعائيات ليست ظاهرة جديدة إذ وصلت الزيادة في نسبة الإمعائيات المُنتجة للبيبتالاكتاماز واسعة الطيف (المقاومة على البنسلينات، السيفالوسبورينات، والمونوبكتام) لمستويات عالية، وتجاوز عدد متواليات البروتين المنتج للبيبتالاكتاماز واسعة الطيف الألف في عام 2011 (Logan, 2012).

عندما كُشف عن وجود المقاومة على الكاربابينيم، عدّ ذلك واحداً من المشاكل الصحية الكبرى حول العالم التي تساهم في محدودية الخيارات العلاجية في المضادات الحيوية اللازمة لعلاج الإنتانات الجرثومية (Tzouveleki et al., 2012).

تهدف دراستنا هذه إلى تحديد الإمعائيات نمط تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على الكاربابينيم، وذلك بسبب ملاحظتنا للحاجة للعديد من المضادات الحيوية للتغلب على هذه الإنتانات، وما ينجم عن ذلك من زيادة في المراضة والوفيات، وذلك لتحديد الخيارات العلاجية الأفضل في مثل هذه الحالات، وبسبب عدم إجراء دراسة سابقة لهذا النوع من الجراثيم المقاومة كان لا بد من إجراء دراسة مستقبلية تحدد نسبة الانتشار وتحديد المضادات الحيوية المناسبة للعلاج .

ومن المضادات الحيوية الحديثة المستخدمة:

التيسيكليين (Tigecycline):

وهو مضاد جرثومي مُنشط للنمو الجرثومي يتعلق بالتتراسيكليين، إذ يتدخل في اصطناع البروتينات عن طريق

التي اعتمدت البلازومايسين إلى أن نسبة الوفيات كانت أكبر في الخطط المعتمدة على الكولستين منها في تلك المعتمدة على البلازومايسين، وكانت التأثيرات الجانبية أيضاً أقل في الخطط المعتمدة على البلازومايسين (McKinnell et al., 2019)، أما عند الأطفال فإن استخدام البلازومايسين محدود بسبب نقص المعلومات حول الجرعة المناسبة عند الأطفال (Chiotos et al., 2020). سفتازيديم-أفياكتام (Ceftazidime-Avibactam): صُوِّقَ على استخدامه عند البالغين من قبل هيئة الغذاء والدواء في أواخر عام 2014 وذلك لمعالجة الإنتانات البولية المُختلطة والإنتانات داخل البطن بالمشاركة مع الميترونيدازول (Humphries et al., 2015)، إنَّ السفتازيديم - أفياكتام هو مركب من البيتا لاكتام ومثبط البيتا لاكتاماز وقد حصلت الموافقة على استخدامه عند الأطفال الذين هم في عمر أكبر من ثلاثة أشهر من قبل هيئة الغذاء والدواء في عام 2019؛ وذلك لمعالجة الإنتانات المُختلطة داخل البطن بإشراكه مع مضاد حيوي فعال تجاه الجراثيم اللاهوائية وكذلك لمعالجة إنتانات السبيل البولي، إنَّ الأفياكتام هو مثبط للبيتا لاكتاماز يرتبط بشكل عكوس بموقع السيرين من حلقة البيتا لاكتاماز، لذلك فهو فعال تجاه السلالات المنتجة لأنزيم كارباينيماز الكليسيلا الرئوية والأوكساسيليناز المشابه لـ 48 وليس فعالاً تجاه الميتالوبيتا لاكتاماز (Aguilera-Alonso et al., 2020) (Chiotos et al., 2020)، إنَّ نسبة حساسية الكليسيلا الرئوية المقاومة على الكارباينيم تجاه السفتازيديم أفياكتام في الزواج هي (99%) (Chiotos et al., 2020)، أُجريت عدة دراسات لتقييم فعالية السفتازيديم-أفياكتام عند البالغين إضافة إلى دراسة سلسلة من الحالات عند الأطفال وأثبتت هذه الدراسات فعالية هذا المضاد الحيوي في معالجة الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكارباينيم (King et al., 2017) (Iosifidis et al., 2019).

إيرافاسيكلين (Eravacycline):

أجريت المصادقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء عام 2018 لمعالجة الإنتانات داخل البطن المُختلطة، ويُعدّ مركباً صناعياً من الفلوروسيكليين، وهو مضاد حيوي من زمرة التتراسيكلين، يمتلك طيفاً واسعاً تجاه الجراثيم سلبية الغرام وإيجابية الغرام واللاهوائيات ما عدا الزائفة الزنجارية، ولا يُستطب في إنتانات السبيل البولي المُختلطة إذ لم تُثبت الدراسات السريرية فعاليته، يمتلك الإيرافاسيكلين ضمن الزواج فعالية تجاه العضويات متعددة المقاومة على المضادات الحيوية إذ تفوق فعاليته فعالية التيغسيكلين بضعفين تجاه الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكارباينيم (Sheu et al., 2019)، يبدو أن للإيرافاسيكلين فعالية تجاه إنتانات الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكارباينيم ما عدا إنتانات السبيل البولي وتجرثم الدم عند البالغين، أما عند الأطفال فهناك دراسة قيد الإجراء تحت الرمز (Chiotos et al., 2020) (NCT03696550).

من الأمينوغليكوزيدات الحديثة البلازومايسين (Plazomicin): فقد صادقت على استخدامه هيئة الغذاء والدواء عام 2018 للاستخدام عند البالغين في معالجة إنتانات السبيل البولي المُختلطة، وهو أمينوغليكوزيد نصف صناعي مقاوم للتعديل من قبل معظم الأنزيمات المعدلة للأمينوغليكوزيد، وهذا ما ينتج عنه زيادة في الفعالية تجاه الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكارباينيم المُنتجة لأنزيم كارباينيماز الكليسيلا الرئوية وأنزيم الأوكساسيليناز المشابه (48) (Chiotos et al., 2020)، إنَّ الدراسات السريرية قليلة لتقييم فعالية البلازومايسين في معالجة إنتانات الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكارباينيم، ففي دراسة أحادية الطور عشوائية من المرحلة 3؛ أُنهيت بسبب قلة عدد المُدرجين في الدراسة، لكنها حُلِّصت بعد المقارنة بين الخطط العلاجية التي اعتمدت الكولستين والخطط العلاجية

المنتجة لأنزيم كاربابينيماز الكليسيلا الرئوية ولا يمتلك فعالية تجاه السلالات المنتجة لأنزيم الميتالوبيبتالاكتاماز، ويجب إجراء المزيد من الدراسات لتقييم الفعالية تجاه السلالات المنتجة لأنزيم الأوكساسيليناز المشابه 48، كما أنّ إضافة الريليباكتام أدت إلى إنقاص التركيز المثبط الأصغري بالنسبة للإيميبينيم في بعض السلالات المقاومة للكاربابينيم غير المنتجة للكاربابينيماز (Chiotos et al., 2020).

أظهرت المعلومات السريرية عن استخدام الإيميبينيم - ريليباكتام عند البالغين بالمقارنة مع الإيميبينيم بالمشاركة مع الكولستين زيادة في الاستجابة ونقصاً في التأثيرات الجانبية والسمية الكلوية، ممّا يجعل الإيميبينيم - ريليباكتام خياراً علاجياً فعالاً وجيد التحمل لمعالجة الإنتانات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم (Kaye (Motsch et al., 2020) et al., 2020).

في التجارب المخبرية عند الأطفال أظهرت جميع السلالات المنتجة لأنزيم كاربابينيماز الكليسيلا الرئوية حساسية على الإيميبينيم - ريليباكتام ممّا يجعله خياراً علاجياً جديداً عند الأطفال (Karlowsky et al., 2020). أما التجارب السريرية عند الأطفال فما زالت النتائج قيد النشر تحت دراسة بالرمز (NCT03969901) (Chiotos et al., 2020).

آليات المقاومة على الكاربابينيم:

تمتلك الإمعائيات ثلاث آليات تُصبح بواسطتها مقاومة على مُركّبات الكاربابينيم وهي:

✓ إنتاج الأنزيمات.

✓ الضخ للخارج.

✓ طفرات في أقتية البورين (Porin).

إذ إنّ إنتاج الأنزيمات يُعدّ الآلية الأساسية في المقاومة، وبالعوم تُصوّر هذه الجراثيم المقاومة عن طريق إنتاج

ميروبيينيم - فابورباكتام (Meropenem-Vaborbactam): صُودق على استخدامه عند البالغين من قبل هيئة الغذاء والدواء في شهر آب عام 2017 وذلك لمعالجة إنتانات السبيل البولي المُختلطة ومن ضمنها التهاب الحويضة والكلية (Cho et al., 2018) (Chiotos et al., 2020)، ففي دراسة من المرحلة الثالثة عشوائية محكمة للمقارنة بين الميروبيينيم مع فابورباكتام والمعالجات الأخرى المتاحة سواء كانت أحادية أو بالمشاركة مع بعضها في معالجة الإنتانات الغازية (تجرثم الدم، إنتانات السبيل البولي المُختلطة، ذات الرئة، إنتانات داخل البطن المُختلطة) المُسببة بالإمعائيات المقاومة على الكاربابينيم تبين أنّ المعالجة بالميريوبيينيم مع فابورباكتام تزيد من نسبة الشفاء وتقلل من الوفيات ومن السمية الكلوية (Wunderink et al., 2018)، أما عند الأطفال فما زال الدواء في المرحلة الأولى وتقتصر المعلومات على نشر بعض تقارير الحالات فيما يخص استخدام هذا المضاد الحيوي في معالجة الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم (Hanretty et al., 2018)، والفابورباكتام عبارة عن مثبط للبيتالاكتاماز من حمض البورونيك الحلقي، وليس له تأثير قاتل للجراثيم ضمن الزجاج، تكون آلية عمله بوساطة ارتباط تكافؤي لجزيئة البورين مع السلسلة الجانبية للسيرين من البيبتالاكتاماز بألفة عالية ويكون هذا الارتباط عكوساً بصورة بطيئة مع سكون لأنزيم لأكثر من (16) ساعة، ويُظهر فعالية تجاه الصنف (A و C) من تصنيف أمبلر، ولا يُظهر فعالية تجاه الصنف (D) (الأوكساسيليناز المشابه 48 أو الميتالوبيبتالاكتاماز) (Cho et al., 2018).

إيميبينيم - ريليباكتام (imipenem-relebactam):

صُودق على استخدامه من قبل هيئة الغذاء والدواء في تموز عام 2019، ومثله مثل الأفيباكتام فإن الريليباكتام مثبط لأنزيم البيبتالاكتاماز، وهو فعال تجاه السلالات

المرضى المُدرجين في الدراسة بين عمر 1 يوم حتى 13 سنة، وجمعت البيانات بعد أخذ موافقة مستنيرة من أهل الطفل، واعتمدنا التعريف الخاص بمراكز التحكم والوقاية من الأمراض (Center for Disease Control and CDC Prevention (CDC), 2015) لتحديد فيما إذا كانت الإمعائيات مقاومة أو غير مقاومة على مركبات الكاربابنيم. وقمنا باستخدام الأوساط التالية (آغار الدم، الآغار الشوكولاتي، آغار زرقة الميتلين والإيوزين، التيوغليكولات، زجاجات BD BACTE) لتحديد نوع الجرثوم الذي بُني على الخصائص الشكلية للمستعمرة الجرثومية، واستخدمت طريقة انتشار القرص لتحديد التحسس الجرثومي إذ حددت نتائج التحسس حسب نشرة BD المعتمدة على الدليل الإرشادي لمعهد المعايير السريرية والمخبرية Clinical and Laboratory Standards Institute (BD BBL Sensi-Disc). (CLSI) Standards Institute, Antimicrobial Susceptibility Test Discs, n.d.) اختبر التحسس لبعض العينات على جهاز BD Phoenix system.

التحليل الإحصائي : قُدِّر حجم العينة التي حصلنا عليها، وهي 277 حسب معادلة Steven Sampson، وجمعت البيانات باستخدام برنامج EXCEL 2010، واستخدم البرنامج الإحصائي SPSS نسخة رقم 26 (SPSS Inc.,) (Chicago, Ill., USA) لمعالجة البيانات والتحليل الإحصائي.

الأنزيمات المُحلِّمة للبيتا لاكتام، ففي البداية كانت هذه الأنزيمات تُعطل من فعالية البنسلين ومع تطوُّر مضادات حيوية أخرى اتسع طيف هذه الأنزيمات ليشمل: السيفالوسبوريناز، البيتا لاكتاماز واسعة الطيف (ESBLs)، الميتالو بيتا لاكتاماز (MBLS)، كما ظهرت العديد من أنزيمات الكاربابنيماز. وبعمامة تنقسم الإمعائيات المقاومة على مُركِّبات الكاربابنيم CRE إلى تحت مجموعتين رئيسيتين هما:

- ✓ الإمعائيات المُنتجة للكاربابنيماز CP- CRE
- ✓ الإمعائيات غير المُنتجة للكاربابنيماز non CP- CRE (Suay & Perez, 2019).

مواد البحث وطرقه:

أجريت هذه الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق، وهي من نمط الدراسة الحشدية المستقبلية التحليلية، فقد جمعت العينات الخاصة بالدراسة بين تاريخي (2019/6/1 و 2020/6/1)، شملت هذه العينات الزروع الإيجابية لأحد أعضاء عائلة الإمعائيات سواء كانت زرع دم أو بول أو زرع سائل دماغي شوكي أو مسحة من القيح أو زرعاً للغسالة القصبية أو زرعاً لسائل البريتوان أو زرعاً للقطاير أو الشنت الدماغي، استثنى من الزروع زروع البول التي يكون عدد المستعمرات فيها أقل من (10^5 CFU/ml) على اعتبار أن زرع عينات البول في مشفانا يُؤخذ عن طريق كيس البول في معظم الحالات، أخذت العينات من كل شُعب المشفى التي شملت (شعبة العناية المشددة عند الوليد [الحواضن]، الشعبة العامة التي تُقبل فيها الأمراض العصبية والهضمية والقلبية والغدية والإستقلابية والكلى والصدرية وأمراض المفاصل [الجهاز الحركي]، الشعبة الإنتانية، شعبة الوليد، العناية المشددة بعد عمر الوليد، شعبة الجراحة)، استثنيت الزروع التي تؤخذ من قسم الإسعاف دون إجراء قبول للمريض، وكانت أعمار

النتائج:

وينسبة (2.4%)، أما العينات غير المقاومة على مركبات الكاربابينيم فكانت الإشيريكية الكولونية بعدد 74 وينسبة (48,7%) تليها الكليسيلا بعدد 60 وينسبة (39,5%)، ثم المتقلبة بعدد 10 وينسبة (6.6%) والإمعائية بعدد 5 وينسبة (3.3%) والسيراتشيا بعدد 3 وينسبة (2%).

تضمنت عينة الدراسة 277 عينة، كان منها 125 عينة مقاومة على مركبات الكاربابينيم، وكانت الكليسيلا الأكثر انتشاراً بعدد 64 ونسبة (51.2%)، ثم الإشيريكية الكولونية بعدد 54 و بنسبة (43.2%)، وبقية العينات كانت من السيراتشيا بعدد 4 و بنسبة (3.2%)، والإمعائية بعدد 3

مجموعة (CRE) Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : الإشيريكية الكولونية (E.Coli):

الجدول(1): تحسس الإشيريكية الكولونية على المضادات الحيوية في مجموعة CRE

E.Coli							
S		R		I			
%28	15	%72	39	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%13	7	%87	47	%0	0	Gentamicin	
%0	0	%100	54	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%0	0	%100	54	%0	0	Ceftriaxone	
%0	0	%100	54	%0	0	Ceftazidime	
%0	0	%96	52	%4	2	Cefepime	
%0	0	%100	54	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%0	0	%100	54	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%4	2	%94	51	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%4	2	%96	52	%0	0	Ciprofloxacin	
%0	0	%100	16	%0	0	Norfloxacin	
%65	35	%35	19	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%61	33	%37	20	%2	1	Meropenem	
%2	1	%94	51	%4	2	Ertapenem	
%2	1	%98	53	%0	0	Doripenem	
%6	3	%94	51	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%57.9	11	%26.3	5	%5.2	1	Nitrofurantoin	
%54	29	%46	25	%0	0	Colistin	Polymyxins
%68.4	13	%31.6	6	%0	0	Fosfomycin	
%100	3	%0	0	%0	0	Tigecycline	

الكليبيسيلا (Klebsiella):

ويوضح الجدول (2) تحسس الكليبيسيلا المقاومة على مُرَكَّبَات الكاربابينيم على المضادات الحيوية، إن المضادات الحيوية الأكثر حساسية هي الكولستين بنسبة (85,9%)، ثم الإيميبينيم (45,3%)، ثم الأميكاسين بنسبة (31,3%)، ثم الفوسفومايسين بنسبة (26,5%).

الجدول(2): تحسس الكليبيسيلا على المضادات الحيوية في مجموعة CRE

Klebsiella							
S		R		I			
%31.3	20	%67.2	43	%1.6	1	Amikacin	Aminoglycosides
%6.3	4	%93.8	60	%0.0	0	Gentamicin	
%0.0	0	%98.4	63	%1.6	1	Cefotaxime	Cephalosporins
%0.0	0	%98.4	63	%1.6	1	Ceftriaxone	
%3.1	2	%96.9	62	%0.0	0	Ceftazidime	
%4.7	3	%93.8	60	%1.6	1	Cefepime	
%0.0	0	%100.0	64	%0.0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%3.1	2	%96.9	62	%0.0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%23.4	15	%75.0	48	%1.6	1	Levofloxacin	Quinolones
%9.4	6	%89.1	57	%1.6	1	Ciprofloxacin	
%4.1	1	%95.9	23	%0	0	Norfloxacin	
%45.3	29	%54.7	35	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%29.7	19	%68.8	44	%1.6	1	Meropenem	
%1.6	1	%92.2	59	%6.3	4	Ertapenem	
%4.7	3	%95.3	61	%0	0	Doripenem	
%6.3	4	%93.8	60	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%12.5	8	%28.1	18	%1.6	1	Nitrofurantoin	
%85.9	55	%10.9	7	%3.1	2	Colistin	Polymyxins
%26.5	9	%73.5	25	%0	0	Fosfomycin	
%27.3	3	%18.2	2	%54.5	6	Tigecycline	

السيراتشيا (Serratia):

وفي الجدول (3) يظهر تحسس السيراتشيا المقاومة على مُرَكَّبَات الكاربابينيم على المضادات الحيوية، ويوضح الجدول أن أكثر المضادات الحيوية حساسية هو النورفلوكساسين بنسبة (100%)، التيغسيكلين - أجري التحسس على عينة واحدة

تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم على المضادات الحيوية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

وكانت متحسسة، ثم الليفوفلوكساسين بنسبة (75%)، ثم الكولستين بنسبة (66,7%)، ثم السيبروفلوكساسين والإيميبينيم والميروبيينيم والنتروفورنتوتئين والسولفاميتوكسازول - تريمتوبريم بنسبة (50%) لكل منهم.

الجدول(3): تحسس السيراتشيا على المضادات الحيوية في مجموعة CRE

Serratia							
S		R		I			
%0	0	%100	4	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%0	0	%100	4	%0	0	Gentamicin	
%25	1	%75	3	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%25	1	%75	3	%0	0	Ceftriaxone	
%25	1	%75	3	%0	0	Ceftazidime	
%25	1	%75	3	%0	0	Cefepime	
%0	0	%100	4	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%25	1	%75	3	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%75	3	%0	0	%25	1	Levofloxacin	Quinolones
%50	2	%50	2	%0	0	Ciprofloxacin	
%100	1	%0	0	%0	0	Norfloxacin	
%50	2	%50	2	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%50	2	%50	2	%0	0	Meropenem	
%0	0	%100	4	%0	0	Ertapenem	
%0	0	%100	4	%0	0	Doripenem	
%50	2	%50	2	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%50	1	%50	1	%0	0	Nitrofurantoin	
%66.7	2	%33.3	1	%0	0	Colistin	Polymyxins
%0	0	%100	1	%0	0	Fosfomycin	
%100	1	%0	0	%0	0	Tigecycline	

الإمعائية (Enterobacter):

ويظهر الجدول (4) تحسس الإمعائية (Enterobacter) المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم على المضادات الحيوية وفيه نجد أن أكثر المضادات الحيوية تحسناً هو الأميكاسين والليفوفلوكساسين والميروبيينيم والكوليستين بنسبة (100%)، ثم السيفيبيم والسيبروفلوكساسين بنسبة (66,7%).

الجدول (4): تحسس الإمعانيّة على المضادات الحيوية في مجموعة CRE

Enterobacter							
S		R		I			
%100	3	%0	0	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Gentamicin	
%0	0	%100	3	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%0	0	%100	3	%0	0	Ceftriaxone	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Ceftazidime	
%66.7	2	%33.3	1	%0	0	Cefepime	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%100	3	%0	0	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%66.7	2	%0	0	%33.3	1	Ciprofloxacin	
-	-	-	-	-	-	Norfloxacin	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%100	3	%0	0	%0	0	Meropenem	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Ertapenem	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Doripenem	
%33.3	1	%66.7	2	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
-	-	-	-	-	-	Nitrofurantoin	
%100	3	%0	0	%0	0	Colistin	Polymyxins
-	-	-	-	-	-	Fosfomycin	
-	-	-	-	-	-	Tigecycline	

التركيز المثبط الأصغري:

يوضح الجدول (5) قيمة التركيز المثبط الأصغري الخاص بكل مضاد حيوي، وحسب نوع الجرثوم للعينات التي أجريت على جهاز BD Phoenix ، وفيه نلاحظ أن التركيز المثبط الأصغري حسب (CLSI) عند وجود مقاومة على مُركّبات الكاربابينيم كان أكبر من 8 مكغ/مل لكل من الإيميبينيم والميروبينيم وأكبر من 4 مكغ/مل للإيرتابينيم.

تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مركبات الكاربامبينيم على المضادات الحيوية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

الجدول(5): التركيز المثبط الأصغري في مجموعة CRE

نوع الجرثوم								MIC	
Enterobacter		Klebsiella		Serratia		E.Coli			
%0	0	%9.1	1	%0	0	%100	3	<=8S	Amikacin
%0	0	%9.1	1	%0	0	%0	0	>16R	
%0	0	%81.8	9	%100	1	%0	0	>32 R	
%0	0	%0	0	%0	0	%66.7	2	<=2 S	Gentamicin
%0	0	%100	11	%100	1	%33.3	1	>8 R	
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>4 R	Ertapenem
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>8 R	Imipenem
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>8 R	Meropenem
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Cephalothin
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Cefuroxime
%0	0	%9.1	1	%0	0	%0	0	18 R	Cefoxitin
%0	0	%90.9	10	%100	1	%100	3	>16 R	
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Ceftazidime
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>32 R	Ceftriaxone
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Cefepime
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Aztreonam
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16 R	Ampicillin
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>16/8 R	Amoxicillin-Clavulanate
%0	0	%100	11	%100	1	%100	3	>64/4 R	Piperacillin-Tazobactam
%0	0	%90.9	10	%100	1	%100	3	<=1 S	Colistin
%0	0	%9.1	1	%0	0	%0	0	>4 R	
%0	0	%9.1	1	%0	0	%66.7	2	<=1/19 S	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
%0	0	%90.9	10	%100	1	%33.3	1	>4/76 R	
%0	0	%0	0	%0	0	%33.3	1	<=16 R	Nitrofurantoin
%0	0	%18.2	2	%0	0	%66.7	2	32 R	
%0	0	%81.8	9	%100	1	%0	0	>64 R	
%0	0	%9.1	1	%100	1	%0	0	<=0.5 S	Ciprofloxacin
%0	0	%90.9	10	%0	0	%100	3	>2 R	
%0	0	%27.3	3	%100	1	%0	0	<=1 S	Levofloxacin
%0	0	%18.2	2	%0	0	%0	0	2 S	
%0	0	%54.5	6	%0	0	%100	3	>4 R	
%0	0	%27.3	3	%100	1	%100	3	2 S	Tigecycline
%0	0	%54.5	6	%0	0	%0	0	4 I	
%0	0	%18.2	2	%0	0	%0	0	>4 R	

مجموعة (non-CRE) non-Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae**الإشريكية الكولونية (E.Coli):**

وبالنسبة للإشريكية الكولونية كانت متحسسة بنسبة (100%) على مركبات الكاربابينيم ماعدا الدوريبينيم بنسبة (98,6%)، وكذلك الكوليسستن بنسبة (98,6%) والأميكاسين بنسبة (90,5%)، كما هو واضح في الجدول (6).

الجدول(6): تحسس الإشريكية الكولونية على المضادات الحيوية في مجموعة non-CRE

E.Coli							
S	R	I					
%90.5	67	%8.1	6	%1.4	1	Amikacin	Aminoglycosides
%64.9	48	%35.1	26	%0.0	0	Gentamicin	
%16.2	12	%79.7	59	%4.1	3	Cefotaxime	Cephalosporins
%16.2	12	%79.7	59	%4.1	3	Ceftriaxone	
%37.8	28	%50.0	37	%12.2	9	Ceftazidime	
%37.8	28	%50.0	37	%12.2	9	Cefepime	
%25.7	19	%66.2	49	%8.1	6	Amoxicillin-Clavulanate	
%71.6	53	%17.6	13	%10.8	8	Piperacillin-Tazobactam	
%52.7	39	%47.3	35	%0.0	0	Levofloxacin	Quinolones
%51.4	38	%47.3	35	%1.4	1	Ciprofloxacin	
%53.9	21	%46.1	18	%0.0	0	Norfloxacin	
%100.0	74	%0.0	0	%0.0	0	Imipenem	Carbapenems
%100.0	74	%0.0	0	%0.0	0	Meropenem	
%100.0	74	%0.0	0	%0.0	0	Ertapenem	
%98.6	73	%0.0	0	%1.4	1	Doripenem	
%33.8	25	%60.8	45	%5.4	4	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%87.2	34	%5.1	2	%7.7	3	Nitrofurantoin	
%98.6	73	%1.4	1	%0.0	0	Colistin	Polymyxins
%0.0	0	%0.0	0	%0.0	0	Fosfomycin	

الكليسيلا (Klebsiella):

وبالنسبة إلى الكليسيلا فكانت متحسسة على الإيميبينيم والميروبيينيم والإيرتابينيم والدوريبينيم بنسبة (100%)، (98,3%)، (88,3%)، (91,7%)، على التوالي وعلى الكولستين بنسبة (96,7%) والأميكاسين بنسبة (90%) كما هو موضح في الجدول (7)

تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم على المضادات الحيوية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

الجدول (7): تحسس الكليبيسيلا على المضادات الحيوية في مجموعة non-CRE

Klebsiella							
S		R		I			
%90.0	54	%6.7	4	%3.3	2	Amikacin	Aminoglycosides
%38.3	23	%61.7	37	%0	0	Gentamicin	
%8.3	5	%88.3	53	%3.3	2	Cefotaxime	Cephalosporins
%8.3	5	%86.7	52	%5.0	3	Ceftriaxone	
%15.0	9	%75.0	45	%10.0	6	Ceftazidime	
%26.7	16	%55.0	33	%18.3	11	Cefepime	
%11.7	7	%70.0	42	%18.3	11	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%50.0	30	%35.0	21	%15.0	9	Piperacillin-Tazobactam	
%80.0	48	%20.0	12	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%31.7	19	%38.3	23	%30.0	18	Ciprofloxacin	
%15.5	7	%4.4	2	%80	36	Norfloxacin	
%100.0	60	%0	0	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%98.3	59	%0	0	%1.7	1	Meropenem	
%88.3	53	%0	0	%11.7	7	Ertapenem	
%91.7	55	%0	0	%8.3	5	Doripenem	
%84.9	45	%11.3	6	%3.7	2	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%4.5	2	%13.6	6	%81.8	36	Nitrofurantoin	
%96.7	58	%0.0	0	%3.3	2	Colistin	Polymyxins
%0	0	%0	0	%0	0	Fosfomycin	

السيراتشيا (Serratia):

- أما السيراتشيا فكانت متحسسة على مُركّبات الكاربابينيم والأمينوغلوكوزيدات والكينولونات والكولستين والديراسيلين - تازوباكتام والتريميتوبريم - سولفاميتوكسازول بنسبة (100%) كما يظهر في الجدول (8)

الجدول (8): تحسس السيراتشيا على المضادات الحيوية في مجموعة non-CRE

Serratia							
S		R		I			
%100	3	%0	0	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%100	3	%0	0	%0	0	Gentamicin	
%0	0	%100	3	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%0	0	%100	3	%0	0	Ceftriaxone	
%33.3	1	%33.3	1	%33.3	1	Ceftazidime	
%33.3	1	%0	0	%66.7	2	Cefepime	
%0	0	%100	3	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%100	3	%0	0	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%100	3	%0	0	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%100	3	%0	0	%0	0	Ciprofloxacin	
%100	3	%0	0	%0	0	Norfloxacin	
%100	3	%0	0	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%100	3	%0	0	%0	0	Meropenem	
%100	3	%0	0	%0	0	Ertapenem	
%100	3	%0	0	%0	0	Doripenem	
%100	3	%0	0	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%0	0	%0	0	%0	0	Nitrofurantoin	
%100	3	%0	0	%0	0	Colistin	Polymyxins
%0	0	%0	0	%0	0	Fosfomycin	

الإمعائية (Enterobacter):

كانت الإمعائية في هذه المجموعة منحسنة بنسبة (100%) على مركبات الكاربابينيم والأميكاسين والكولستين، ثم البيراسيلين - تازوباكتام والليفوفلوكساسين بنسبة (80%) لكل منهما كما هو موضح في الجدول (9)

تحسس أنواع الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم على المضادات الحيوية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

الجدول (9): تحسس الإمعائية على المضادات الحيوية في مجموعة non-CRE

Enterobacter							
S	R		I				
%100	5	%0	0	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%40	2	%60	3	%0	0	Gentamicin	
%40	2	%60	3	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%40	2	%60	3	%0	0	Ceftriaxone	
%60	3	%40	2	%0	0	Ceftazidime	
%60	3	%20	1	%20	1	Cefepime	
%0	0	%100	5	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	Penicillins
%80	4	%20	1	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%80	4	%20	1	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%60	3	%20	1	%20	1	Ciprofloxacin	
%0	0	%0	0	%0	0	Norfloxacin	
%100	5	%0	0	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%100	5	%0	0	%0	0	Meropenem	
%100	5	%0	0	%0	0	Ertapenem	
%100	5	%0	0	%0	0	Doripenem	
%40	2	%60	3	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%0	0	%0	0	%0	0	Nitrofurantoin	
%100	5	%0	0	%0	0	Colistin	Polymyxins
%0	0	%0	0	%0	0	Fosfomycin	

المتقلبة (Proteus):

بالنسبة للمتقلبة فكانت متحسسة بنسبة (100%) على مُركّبات الكاربابينيم والبيراسيلين - تازوباكتام، وبنسبة (90%) على الأميكاسين والسيفيبيم بنسبة (80%) كما هو موضح في الجدول (10)

الجدول (10): تحسس المتقلبة على المضادات الحيوية في مجموعة non-CRE

Proteus							
S	R		I				
%90	9	%10	1	%0	0	Amikacin	Aminoglycosides
%40	4	%60	6	%0	0	Gentamicin	
%20	2	%80	8	%0	0	Cefotaxime	Cephalosporins
%20	2	%80	8	%0	0	Ceftriaxone	
%70	7	%20	2	%10	1	Ceftazidime	
%80	8	%20	2	%0	0	Cefepime	Penicillins
%40	4	%60	6	%0	0	Amoxicillin-Clavulanate	
%100	10	%0	0	%0	0	Piperacillin-Tazobactam	
%70	7	%30	3	%0	0	Levofloxacin	Quinolones
%60	6	%30	3	%10	1	Ciprofloxacin	
%05	2	%50	2	%0	0	Norfloxacin	
%100	10	%0	0	%0	0	Imipenem	Carbapenems
%100	10	%0	0	%0	0	Meropenem	
%100	10	%0	0	%0	0	Ertapenem	
%100	10	%0	0	%0	0	Doripenem	
%04	2	%60	3	%0	0	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	
%30	3	%10	1	%60	6	Nitrofurantoin	
%0	0	%100	10	%0	0	Colistin	Polymyxins
%0	0	%0	0	%0	0	Fosfomycin	

المناقشة:

يتفق مع دراسة مونتاغاني Montagnani في إيطاليا (Montagnani et al., 2016) التي أجريت في تسعة مراكز بين عامي 2011 و2014، وأيضاً نسب مقاومة متقاربة بالنسبة للبنسلينات مع مضادات البيتا لاكتام، وهذا ما وجدناه في دراسة لوغان Logan et al., Logan (2015) التي أجريت على 9 مراكز في الولايات المتحدة الأمريكية بين عامي 1999-2012، بالنسبة للفلوروكينولونات لم تكن هنالك مقاومة على الليفوفلوكساسين في مجموعة السيراتشيا والإمعائية، كذلك لم تكن الإمعائية مقاومة على السيروفلوكساسين، وفيما يخص مركبات الكاربابينيم كانت الإشريكية الكولونية ذات نسب

عند مقارنة التحسس على المضادات الحيوية حسب نوع الجرثوم لحظنا نسب مقاومة متقاربة بالنسبة إلى الأمينوغليكوزيدات باستثناء عدم وجود مقاومة على الأميكاسين في عينات الإمعائية، وهي نسب متقاربة نوعاً ما مع دراسة لوغان Logan (2012) وهي مراجعة منهجية شملت الدراسات المجراة عند الأطفال من 1948 حتى 2012 وشملت ست دراسات إذ كانت نسبة المقاومة على الأمينوغليكوزيدات (66%) (Logan, 2012)، أيضاً بالنسبة للسيفالوسبورينات كانت نسب المقاومة متقاربة ماعدا نسبة مقاومة أقل للإمعائية على السيفيبيم (33.3%)، وهذا ما

مقاومة أقل على الإيميبينيم والميروبيبينيم (35%، 37%) على التوالي، بينما كانت نسب المقاومة متقاربة بالنسبة للإيرتابينيم والدوريبينيم وهي نسب مرتفعة وكذلك ذُكرت نسب مقاومة متقاربة في دراسة شيوتوس Chiotos (Chiotos et al., 2017) وهي دراسة أجريت في ثلاثة مراكز خلال 5 سنوات في الولايات المتحدة الأمريكية بين 2011-2015، وكذلك بالنسبة للنتروفورنتوثين والتريميوتيريم مع السولفاميتوكسازول كانت النسب متقاربة ما عدا نسبة مقاومة أقل للسيراتشيا على التريميتوبريم مع السولفاميتوكسازول (50%)، وأكثر على النتروفورنتوثين (50%)، إلا أن الحكم على النسب بالنسبة للسيراتشيا والإمعائية غير دقيق بسبب صغر حجم العينة لكل منهما، أما بالنسبة للكولستين فقد لاحظنا أن المقاومة عليه كانت على حساب الإشريكية الكولونية إذ كانت نسبة المقاومة (46%) مقابل مقاومة الكليبيسيلا بنسبة (10,9%) وهي أعلى من النسب في دراسة هان (4%)، ولم توجد مقاومة على الكولستين في دراسة دينغ Ding (Ding et al., 2019) التي أجريت في الصين عن إبتان الدم المُسبب ب CRE عند الولدان. ولم تكن الإمعائية مقاومة على الكولستين، أما بالنسبة للفوسفومايسين فقد كانت المقاومة عليه أكثر على حساب الكليبيسيلا بنسبة (73.55%)، مقابل مقاومة الإشريكية الكولونية بنسبة (31.6%)، وبالمقارنة مع دراسة دينغ Ding لم تكن هناك مقاومة على الفوسفومايسين، كانت قد أشارت دراسة شيوتوس 2016 (Chiotos et al., 2016) _ وهي مراجعة ومقارنة للدراسات المجراة عند الأطفال حتى عام 2015 _ إلى وجود فعالية للفوسفومايسين في معالجة الإمعائيات المقاومة على الكاربابينيم عند الأطفال، وبالنسبة للتيفسيكلين كانت العينات المقاومة ومتوسطة المقاومة عليه فقط في مجموعة الكليبيسيلا.

وعند مقارنة نسب المقاومة هذه مع أنواع الجراثيم في مجموعة non-CRE نلاحظ أن نسب المقاومة أقل تجاه معظم مجموعات المضادات الحيوية الأخرى، وكانت النسب متقاربة في المقاومة على الأميكاسين ما عدا السيراتشيا والإمعائية، إذ لم توجد عينات مقاومة أما المقاومة على الجنتاميسين فكانت أكثر في مجموعة الكليبيسيلا والإمعائية والمتقلبة تقريباً (60%)، بينما كانت المقاومة على السيفالوسبورينات مرتفعة وخاصة للسفترياكسون والسيفوتاكسيم، وأقل نوعاً ما تجاه السفزازيديم والسيفيبيم وكانت نسب المقاومة الأعلى في مجموعة الكليبيسيلا وفي السيراتشيا بالنسبة للسفترياكسون والسيفوتاكسيم، وكذلك مقاومة عالية تجاه الأموكسيسيلين مع الكلافولونات والنسبة الأعلى للمقاومة في السيراتشيا والإمعائية، ونسب مقاومة أقل تجاه البيراسيلين مع التازوسين مع أعلى نسبة للمقاومة في الكليبيسيلا، وبالنسبة للفلوروكينولونات كان للإشريكية الكولونية أعلى نسبة مقاومة من غيرها، وللتريميتوبريم مع السولفاميتوكسازول كانت أيضاً أقل مع أعلى نسب مقاومة في الإشريكية الكولونية والإمعائية والمتقلبة تقريباً (60%)، أما بالنسبة إلى النتروفورنتوثين فكانت نسبة عالية متوسطة المقاومة في مجموعة الكليبيسيلا، ونسبة مقاومة متقاربة بين أنواع الجراثيم في هذه المجموعة، وكانت المقاومة على الكولستين منخفضة مع ملاحظة أن العينات المقاومة كانت في مجموعة المتقلبة التي تُعدّ المقاومة فيها متأصلة على الكولستين (Aghapour et al., 2019).

ومما سبق نلاحظ أنّ الخيارات العلاجية لدينا محدودة للغاية وخاصة مع زيادة نسب المقاومة على الكولستين من قبل الإشريكية الكولونية المقاومة على الكاربابينيم إذ لا يتوفر لدينا مضاد حيوي مع نسبة حساسية عالية لعلاج هذا النوع من الجراثيم، أما فيما يخص الكليبيسيلا فمازال للكولستين

الخلاصة والتوصيات :

تميزت أنواع الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم لدينا بمقاومة عالية على معظم المضادات الحيوية المتوفرة لدينا، إذ لم تُظهر نتيجة التحسس سوى فعالية في الزجاج على الكوليسيتين بنسب حساسية عالية بالنسبة للكليسيلا، بينما بالنسبة للإشريكية الكولونية كانت نسب التحسس على الكولستين أقل بوضوح إذ لم توجد نسب تحسس عالية لأي نوع من المضادات الحيوية، ومما يزيد من أهمية هذا الأمر أن نسبة الإشريكية الكولونية من مجمل الإمعائيات المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم تعدّ نسبة عالية مما يزيد الأمر سوءاً فيما يخص التدبير العلاجي. وهنا نوصي بالعلاج البدئي بالكولستين وإمكانية إدخال المضادات الحيوية الحديثة في المعالجة مثل (سفتازيديم-أفياكتام ، ميروبيينيم - فابورباكتام ، إيميبيينيم-ريلياكتام) (Chiotos et al., 2020) واختبار فعاليتها لدينا.

نسبة حساسية عالية تمكننا من وضعه في المعالجة مع الأخذ بالحسبان التأثيرات السمية المرافقة له. ولم يكن لمُركّبات الكاربابينيم الحديثة (الإيرتابينيم والدوريبينيم) ، فعالية في الزجاج على هذه الجراثيم، وكذلك فإنّ قيم التركيز المثبط الأصغري العالية التي أظهرتها هذه الجراثيم تجاه هذه المُركّبات يجعلنا نتساءل فيما إذا كان لمشاركتها في خطط العلاج مع مضاد حيوي آخر مثل الكوليسيتين يسهم في تعزيز الفعالية، وفي ظل هذه المعطيات فإن العلاج التخبري لدينا يقتصر على الكولستين. أيضاً لحظنا من نمط تحسس الإمعائيات غير المقاومة على مُركّبات الكاربابينيم مقاومتها على معظم زُمر المضادات الحيوية الأخرى ما يجعل مُركّبات الكاربابينيم أو الكوليسيتين هي الخيار الأول في المعالجة، وهذا ما يؤهب لإمكانية زيادة السلالات المقاومة على الكاربابينيم فقد لحظنا أنّ التعرض السابق لهذه المُركّبات يشكل عامل خطورة لتطور المقاومة عليها

(Li et al., 2020)(Alzomor et al., 2019) .

References

1. Aghapour, Z., Gholizadeh, P., Ganbarov, K., Bialvaei, A. Z., Mahmood, S. S., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., Yousefi, B., & Kafil, H. S. (2019). Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*, 12, 965–975. <https://doi.org/10.2147/IDR.S199844>
2. Aguilera-Alonso, D., Escosa-García, L., Saavedra-Lozano, J., Cercenado, E., & Baquero-Artigao, F. (2020). Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e02183-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02183-19>.
3. Alzomor, O. A., Alfawaz, T. S., Abu-Shaheen, A., Alshehri, M. A., & Al Shahrani, D. (2019). A matched case-control study to assess the carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections among hospitalized children at King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 40(11), 179–184. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.11.24586>
4. BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Discs, 8840621.
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). *FAQs about choosing and implementing a CRE definition*. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>
6. Chiotos, K., Han, J. H., & Tamma, P. D. (2016). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *18(1)*. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0510-9>.
7. Chiotos, K., Hayes, M., Gerber, J. S., & Tamma, P. D. (2020). Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(1), 56–66. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz085>
8. Chiotos, K., Tamma, P. D., Flett, K. B., Naumann, M., Karandikar, M. V., Bilker, W. B., Zaoutis, T., & Han, J. H. (2017). Multicenter Study of the Risk Factors for Colonization or Infection with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(12), e01440-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01440-17>.
9. Cho, J. C., Zmarlicka, M. T., Shaeer, K. M., & Pardo, J. (2018). Meropenem/Vaborbactam, the First Carbapenem/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Annals of Pharmacotherapy*, 52(8), 769–779. <https://doi.org/10.1177/10600280187632>
10. Ding, Y., Wang, Y., Hsia, Y., Sharland, M., & Heath, P. T. (2019). Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0334-9>
11. Hall, B. G., & Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 1050–1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
12. Hanretty, A. M., Kaur, I., Evangelista, A. T., Moore, W. S., Enache, A., Chopra, A., & Cies, J. J. (2018). Pharmacokinetics of the Meropenem Component of Meropenem-Vaborbactam in the Treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection in a Pediatric Patient. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(12), e87-91. <https://doi.org/10.1002/phar.2187>
13. Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A., Fridkin, S. K., & Facilities, N. H. S. N. T. and P. N. H. S. N. (2008). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 29(11), 996–1011. <https://doi.org/10.1086/591861>
14. Humphries, R. M., Yang, S., & Hemarajata, P. (2015). First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6605–6607. <https://doi.org/10.1128/AAC.01165-15>
15. Iosifidis, E., Chorafa, E., Agakidou, E., Kontou, A., Violaki, A., Volakli, E., Christou, E.-I., Zarras, C., Drossou-Agakidou, V., Sdougka, M., & Roilides, E. (2019). Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(3), 812–815. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002344>
16. Karlowsky, J. A., Lob, S. H., Young, K., Motyl, M. R., & Sahm, D. F. (2020). In Vitro Activity of Imipenem/Relebactam Against Gram-Negative Bacilli from Pediatric Patients—Study for Monitoring

- Antimicrobial Resistance Trends (SMART) global surveillance program 2015–2017. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa056>
17. Kaye, K. S., Boucher, H. W., Brown, M. L., Aggrey, A., Khan, I., Joeng, H.-K., Tipping, R. W., Du, J., Young, K., Butterson, J. R., & Paschke, A. (2020). Comparison of Treatment Outcomes between Analysis Populations in the RESTORE-IMI 1 Phase 3 Trial of Imipenem- Cilastatin-Relebactam versus Colistin plus Imipenem-Cilastatin in Patients with Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(5), e02203-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02203-19>.
 18. Khyade, B. V., Almagadam, B. S., Ali, N. O., Ahmed, A. B., & Ahmed, E. B. (2018). Prevalence and antibiotics susceptibility patterns of carbapenem resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Bacteriology & Mycology: Open Access, Volume 6*(Issue 3), 187–190. <https://doi.org/10.15406/jbmoa.2018.06.00201>
 19. King, M., Heil, E., Kuriakose, S., Bias, T., Huang, V., El-Beyrouy, C., McCoy, D., Richards, L., Gardner, J., & Harrington, N. (2017). Outcomes with ceftazidime/avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections: A multi-center study. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 61(7), e00449-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00449-17>
 20. Koneman, E. W., & Winn, W. C. (2006). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Enterobacteriaceae*. (6th ed.). Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
 21. Li, Z., Lin, X.-X., Liu, C.-X., Ye, W.-J., Liu, P.-N., Li, H.-Y., & Dong, L. (2020). Epidemiological characteristics and risk factors of nosocomial carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Chinese Medical Journal*, 133(22), 2756–2758. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001006>
 22. Logan, L. K. (2012). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 55(6), 852–859. <https://doi.org/10.1093/cid/cis543>
 23. Logan, L. K., Renschler, J. P., Gandra, S., Weinstein, R. A., & Laxminarayan, R. (2015). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999–2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(11), 2014–2021. <https://doi.org/10.3201/eid2111.150548>
 24. McKinnell, J. A., Adrian M. Jubb, Talbot, G. H., Connolly, L. E., Friedland, I., Smith, A., Jubb, A. M., SERIO, A. W., Krause, K. M., & Daikos, G. L. (2019). Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 791–793. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1807634>
 25. Montagnani, C., Prato, M., Scolfaro, C., Colombo, S., Esposito, S., Tagliabue, C., Vecchio, A. L., Bruzzese, E., Loy, A., Corsi, L., Vuerich, M., de Martino, M., & Galli, L. (2016). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children: An Italian Retrospective Multicenter Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(8), 862–868. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001188>
 26. Motsch, J., Murta De Oliveira, C., Stus, V., Köksal, I., Lyulko, O., W. Boucher, H., Kaye, K. S., Thomas M., F. J., L. Brown, M., Khan, I., Du, J., Joeng, H.-K., Tipping, R. W., Aggrey, A., Young, K., Kartsonis, N. A., Butterson, J. R., & Paschke, A. (2020). RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Doubleblind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/ Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 70(9), 1799–1808. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz530>
 27. Perez, F., El Chakhtoura, N. G., Papp-Wallace, K. M., Wilson, B. M., & Bonomo, R. A. (2016). Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Can we apply “precision medicine” to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(6), 761–781. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1145658>
 28. Sheu, C.-C., Chang, Y.-T., Lin, S.-Y., Chen, Y.-H., & Hsueh, P.-R. (2019). Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers in Microbiology*, 10(80). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
 29. Suay, B., & Perez, M. T. (2019). Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics*, 8(2), 122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
 30. Tzouveleki, L. S., Markogiannakis, A., Psychogiou, M., Tassios, P. T., & Daikos, G. L. (2012). Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 682–707. <https://doi.org/10.1128/CMR.05035-11>

31. Vincenza Mastrolia, M., Galli, L., De Martino, M., & Chiappini, E. (2017). Use of tigecycline in pediatric clinical practice. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 15(6), 605–612. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1318064>
32. Wunderink, R. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rahav, G., Mathers, A. J., Bassetti, M., Vazquez, J., Cornely, O. A., Solomkin, J., Bhowmick, T., Bishara, J., Daikos, G. L., Felton, T., Lopez Furst, M. J., Jeong Kwak, E., Menichetti, F., Oren, I., Alexander, E. L., Griffith, D., Lomovskaya, O., ... Kaye, K. S. (2018). Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases and Therapy*, 7(4), 439–455. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>