شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم باللّه العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

شبكة المعلومات الجامعية

بالرسالة صفحات
لم ترد بالأصل

جامعة دمشق ـ كلية الطب البشري
الدكتورة مي هيلانة

مقاومة الجراثيم للماكروليدات

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في علم الأدوية والمداواة

أعد في قسم الفيزيولوجيا ـ شعبة الأدوية

برئاسة

الأستاذ الدكتور صياح قطان

بإشراف

الأستاذة الدكتورة هند داود

ومشاركة

الأستاذ الدكتور مجيب ملحم

العام الدراسي
٢٠٠٥-٢٠٠٦

B
١١٦-٦

الإهداء

إلى الحصن المنيع الذي أحتمي به
إلى النبع الذي أرتوي منه حباً وحناناً

والديَّ الحبيبين

إلى الأجنحة التي علت بي في فضاء العزة والكرامة

صفاء ومنذر

إلى البراعم التي أتمنى لها أن تتفتح على مستقبل زاهر

نعمان، عطا الله، شاهين

ونجلاء

إلى كل من أُحب.. أهدي نتاجي هذا

مي

كلمة شكر

لا يسعني وأنا أودع مرحلة هامة من مراحل حياتي إلا أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان لكل من وقف بجانبي وساعدني في إنجاز هذا العمل وأخص بالذكر:

الأستاذة الدكتورة هند داود التي تفضلت بالإشراف على هذا البحث فكانت خير عون لي بما قدمته من دعم وتشجيع وتوجيهات بنّاءة

كما أتقدم بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور مجيب ملحم الذي تفضل بالمشاركة في الإشراف على هذا البحث فأغناه بإرشاداته.

والشكر...

كما أتوجه بجزيل الشكر والتقدير إلى الأستاذ الدكتور محمد طاهر اسماعيل والأستاذ الدكتور رامز رستم اللذين تفضلا بقبول تحكيم هذا البحث.

شكر خاص..

أتقدم بخالص المحبة والتقدير إلى جميع العاملين في مخبر الجراثيم في مشفى الأطفال و مخبر الأدوية في كلية الطب لما قدموه لي من دعم ومساعدة.

الفـهـرس

الدراسة النظرية: 3

- مقدمة عن الماكروليدات 4
- منشأ الماكروليدات 5
- تصنيف الماكروليدات 6
- البنية الجزيئية 7
- آلية التأثير 8
- الحرائك الفارماكولوجية 9
- طيف التأثير الجرثومي 13
- الاستعمالات السريرية 15
- مضادات الاستطباب 19
- التأثيرات غير المرغوبة 21
- التداخلات الدوائية 22
- الأشكال الصيدلانية والجرعات الموصى بها 24
- المقاومة الجرثومية تجاه الماكروليدات 26

الدراسة العملية: 36

- الهدف من الدراسة 37
- مكان الدراسة وعدد العينات 37
- الأدوات والمواد المستخدمة 39
- طريقة العمل 39

النتائج 42

- دراسة مقاومة عينات المكورات العقدية عموماً تجاه الماكروليدات الثلاثة 42
- دارسة مقاومة المكورات العقدية المعزولة من الدم 43
- دراسة مقاومة المكورات العقدية المعزولة من السائل الدماغي الشوكي 43
- دارسة مقاومة المكورات العقدية المعزولة من البول 43
- دراسة مقاومة المكورات العقدية المعزولة من القيح 44
- مقارنة بين مقاومة المكورات العقدية تجاه الماكروليدات الثلاثة موزعة حسب مصادر الزرع 44
- دراسة تأثير الاستشفاء على مقاومة المكورات العقدية تجاه الماكروليدات 45
- مقارنة بين مقاومة المكورات العقدية تجاه الماكروليدات الثلاثة موزعة حسب أشهر السنة 46
- دراسة مقاومة عينات المكورات الرئوية تجاه الماكروليدات الثلاثة 47
- دراسة مقاومة عينات العنقوديات المذهبة عموماً تجاه الماكروليدات الثلاثة 48
- دراسة مقاومة العنقوديات المذهبة المعزولة من الدم 49
- دراسة مقاومة العنقوديات المذهبة المعزولة من السائل الدماغي الشوكي 49
- دراسة مقاومة العنقوديات المذهبة من البول 49
- دراسة مقاومة العنقوديات المذهبة المعزولة من القيح 50
- مقارنة بين مقاومة العنقوديات المذهبة تجاه الماكروليدات الثلاثة موزعة حسب مصادر الزرع 50
- دراسة تأثير الاستشفاء على مقاومة العنقوديات المذهبة تجاه الماكروليدات 51
- مقارنة بين مقاومة العنقوديات المذهبة تجاه الماكروليدات الثلاثة موزعة حسب أشهر السنة 52
- دراسة مقاومة العنقوديات البيضاء تجاه الماكروليدات الثلاثة 53

مناقشة النتائج 54

التوصيات 60

المراجع 61

الدراسة النظرية

مقدمة

الماكروليدات هي زمرة من الصادات الحيوية استخدمت على مدى الأربعين سنة الماضية كبديل فعال عن البنسلين ومشتقاته في معالجة إنتانات الطرق التنفسية وذلك عند المرضى اللذين يبدون فرط حساسية تجاه مجموعة الـ β-Lactams[1-2-3]، أو نتيجة الإصابة بإنتانات ناجمة عن جراثيم مقاومة للبنسلينات، كما استخدمت في علاج بعض الأخماج الناتجة عن العوامل الممرضة داخل الخلوية أو اللانمطية مثل الـ Mycoplasma-spp والـ Legionella... إلخ.

بدأ استخدام الماكروليدات منذ الخمسينيات من القرن العشرين وكان الـ erythromycin المركب الأول من هذه المجموعة، استخدم لسنوات طويلة كخيار أول بديل عن البنسلين، وقد أدى استعماله الواسع إلى تطور مقاومة أبدتها العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً في الإنتانات التنفسية، فقد أصبحت معظم سلاسل العنقوديات المعزولة من المشافي مقاومة له، كذلك العديد من ذراري العقديات A[4].

كل هذا أدى إلى البحث عن أجيال جديدة لهذه المجموعة ذات فعالية أكبر وطيف تأثير اوسع، فكان الـ clarithromycin الذي بدأ استخدامه عام 1991، ثم جاء الـ azithromycin عام 1997[5] والذي يعد حالياً من الجيل الأحدث للماكروليدات المستخدمة سريرياً. لكن الاستخدام غير المضبوط وغير المناسب لهذه المستحضرات الجديدة أدى إلى ظهور سريع لسلالات جرثومية مقاومة لها.

الهدف من دراستنا هذه هو دراسة مقاومة الجراثيم إيجابية الغرام للماكروليدات الثلاثة الـ erythromycin ، الـ clarithromycin ،الـ azithromycin وإجراء مقارنة لتطور المقاومة المكتسبة للجراثيم إيجابية الغرام تجاه الأجيال الثلاثة من الماكروليدات.

فما هي الماكروليدات...؟ وما هي المقاومة المكتسبة حتى الآن تجاه هذه المجموعة...؟

الماكروليدات

اكتشف كل من Gronder و Chain في عام 1942 مادة ذات فعالية مضادة للجراثيم منتجة قبل سلالة من ال Proactinomyces أطلق عليها اسم Proactinomycin A، وفي عام 1950 قام Brokman و زملاؤه بعزل سلالة من ال Streptomyces felleus تنتج مادة مرة الطعم دعيت ال Pikromycin تتمتع بخصائص جزيئية شبيهة الى حد كبير بخصائص ال Proactinomycin A [6]، ومنذ ذلك الحين تم عزل أكثر من مئة جزيء من سلالات ال Streptomyces و ال Micromonospora منها ما يستخدم حتى الآن في المعالجة السريرية عند الانسان.

يعد الـ erythromycin من أقدم مركبات الماكروليدات، وقد تميز عن بقية أفراد جيله كال oliandomycin والـ spiramycin باحتفاظه بقيمته العلاجية خلال التسعينات من القرن الماضي حيث استخدم لسنوات طويلة كبديل أول عن البنسلينات والسيفالوسبورينات.

تقسم كلمة Macrolide إلى قسمين: Macro وتعني كبير، وOlide وتعني لاكتون، وتشترك الماكروليدات فيما بينها ببنية واحدة هي نواة لاكتونية حلقية كبيرة، حيث تتألف من حلقة لاكتون مركزية تحمل 12 إلى 17 ذرة، كما يمكن أن يرتبط بهذه الحلقة العديد من السكاكر الأمينية أو الحيادية[7] وتختلف تسمية حلقة اللاكتون تبعاً لنوع الماكروليد، فاسم حلقة الـ erythromycin مثلاً هو erythronoloide. أما الروابط الموجودة في هذه البنية فهي من نوع الـ α glycosidic في السكاكر الحيادية، والـ β glycosidic في السكاكر الأمينية. إن القدرة التثبيطية للماكروليد تعتمد على وجود نوع واحد على الأقل من السكرين أميني أو حيادي، والماكروليدات الأكثر فعالية هي التي تميل لأن تكون أسسة، أما القدرة التثبيطية القصوى فتتطلب وجود النوعين معاً.

منشأ الماكروليدات:

تنتج معظم الماكروليدات الطبيعية من تخمر سلالات ال Streptomyces فال erythromycin مثلاً ينتج من تخمر سلالة ال Streptomyces erthraus[8]، كما يستخلص العديد من الماكروليدات من تخمر سلالات ال Micromonospora مثل ال megalomycin و ال rosamycin و ال juvinimicin ، وهناك سلالات أخرى يمكن أن تنتج بعض الماكروليدات مثل ال Proactenomyces وال Arethrobacter-spp.

هذا ويمكن للماكروليد نفسه أن ينتج عن تخمر أكثر من سلالة جرثومية، فالـ erythromycin ينتج من سلالات الـ Arethrobacter بالإضافة إلى سلالة الـ Streptomyces erthraus.

تعزل الماكروليدات المستخدمة علاجياً من قبل السلاسل الجرثومية المبنية في الجدول الآتي:

Erythromycin A	Saccharopolyspora erthrea	1952	Mcguire et al
Oliandomycin	Streptomyces antibioticus	1954	Sobin et al
Spiramycin	Streptomyces ambofaciens	1954	Pinnert-Sindico et al
Josamycin	Streptomyces narbonensis Var. Josamyceticvs nova SP.	1967	Ovmora et al
Midecamycin	Streptomyces mycrofaciens	1971	Niida et al
Rosaramicin	Micromonospora rosaria	1972	Wagman et al
Leucomycin	Streptoreticillium Kitasatonesis	1953	Hata et al
Tylosin	Streptomyces fradiae	1961	Mc Guire et al

تصنيف الماكروليدات:

وضعت تصانيف كيميائية عديدة لمجموعة الماكروليدات، منها ما اعتمد على بنية النواة اللاكتونية والثمالات السكرية المرتبطة لها (Cerna et al 1971)، ومنها ما اعتمد على بنية نواة الـ Aglycon (omura وNakagawa عام 1981)، أو على حجم حلقة اللاكتون وأنماط السكاكر المرتبطة بها (Bryskier وChantot وGasc 1986)، وكان أبسط التصانيف التي وضعت للماكروليدات تصنيف Bryskier وزملائه عام 1987 – 1989 واعتمدوا فيه على حجم نواة الـ Aglycon، حيث قسمت الماكروليدات إلى 5 مجموعات membered-ring 17 - 16 - 15 - 14 -12، وكل مجموعة قسمت إلى قسمين حسب كونها طبيعية أو نصف صنعية[9] وفقاً للآتي: