سامية محمد مصطفى

شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

سامية محمد مصطفى

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

سامية محمد مصطفى

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله 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

سامية محمد مصطفى

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

سامية محمد مصطفى

شبكة المعلومات الجامعية

بالرسالة صفحات لم ترد بالأصل

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

٦١٦,٠٧٥

تحري أنماط الجراثيم المسببة لإنتان الدم في مشفى المواساة

Bacteria Isolated From Blood Culture In septicemia at Al-Mouassah Hospital

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية (الماجستير)
في الأحياء الدقيقة

إعداد الدكتور
رضى الحريري الشوالي

برئاسة الأستاذ الدكتور
عماد أبو عسلي

بإشراف الأستاذ الدكتور
تيسير البني

B
١٢٢٤٣

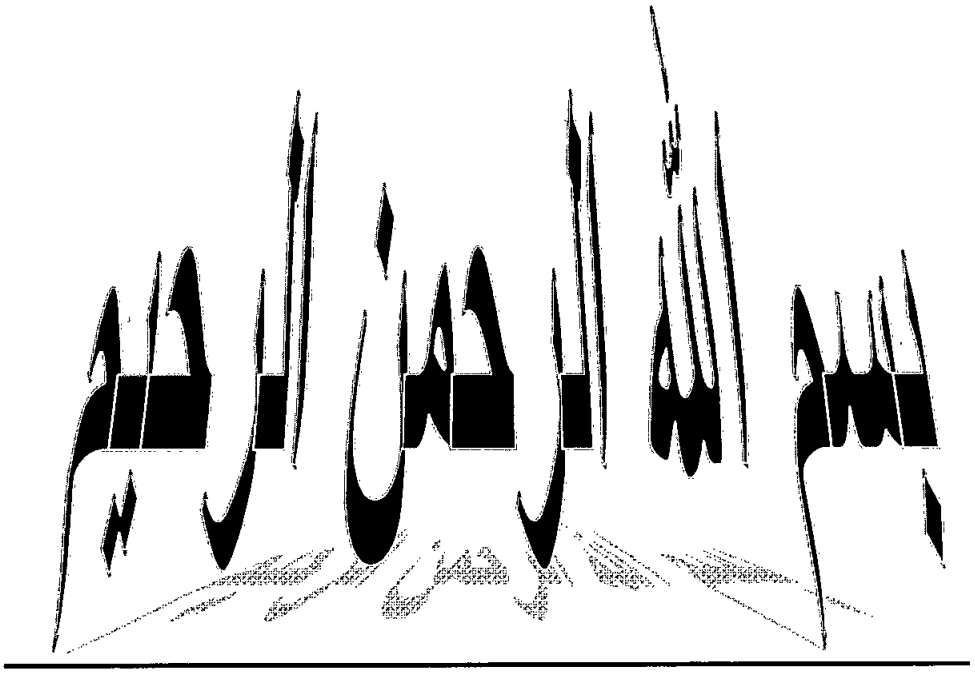
كلمة شكر

لا يسعنا ونحن نشرف على أعتاب مرحلة جديدة من حياتنا إلا أن نقف وقفة صادقة مع الذات فبعد مضي ثلاث سنوات قضيناها بجد وعمل لابد من من توجيه الشكر الخالص لأساتذتنا الكرام الذين وقفوا إلى جانبنا طيلة الفترة الماضية و لم يبخلوا ببذل أي جهد في سبيل رفع سويتنا العلمية فلهم منا كل الحب و التقدير و الاحترام .

وأخص بالشكر **الأستاذ الدكتور تيسير البني** الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة فكان الناصح و المرشد وخير معين لي في مسيرتي هذه.

كما أتقدم بالشكر الجزيل لكل من **الأستاذ الدكتور عدنان سومان والأستاذة الدكتورة عواطف عرفات** لتفضلهما بمناقشة الرسالة و لكل ما قدماه لي من تسهيلات في إنجاز البحث.

كما أشكر جميع العاملين في قسم الطب المخبري في مشفى المواساة من مشرفين و طلاب دراسات عليا و فنيين.


بسم الله الرحمن الرحيم

الدراسة النظرية

مخطط الدراسة النظرية

- مقدمة
- تعاريف
- أسباب المرض
- وبائيات المرض
- الآلية الامراضية
- المسير الطبيعي للعملية الانتانية
- أنماط تجرثم الدم
- آلية تنقية الدم من الجراثيم
- نماذج من تجرثم الدم
- التظاهرات السريرية
- مضاعفات المتلازمة الانتانية
- الموجودات المخبرية
- التشخيص
- المعالجة
- الإنذار
- استطبابات زرع الدم
- اعتبارات عامة في زرع الدم
- تقنية جمع العينات
- تقييم النتائج الإيجابية
- لمحة عامة عن أوساط الزرع
- الدراسة الشكلية للمستعمرات الجرثومية
- الاختبارات الخاصة لتأكيد التشخيص
- الجراثيم الأكثر عزلا في أمراض السبيل الدموي

الدراسة النظرية

مقدمة INTRODUCTION :

لقد حدث تطور كبير منذو عام ١٩٩٠ هو الإدراك المتنامي للفيزيولوجيا الإمراضية للإنتان، والمقاربات العلاجية الجديدة التي يتم تجربتها حاليا في متلازمة الإنتان ما هي إلا نتيجة لتوضيح الآليات الجزيئية للإنتان ، وبما أن المتلازمة الإنتانية والتي هي استجابة جهازية لعملية خمجية ، سببا رئيسيا للمراضة والوفاة عند مرضى المشافي ، فإن التشخيص الدقيق للعوامل المسببة للإنتان ذات أهمية بالغة ، ويتم من خلال زرع العينات المأخوذة من دم المرضى المصابين على أوساط خاصة ، لذا يعتبر زرع الدم الاختبار البيولوجي الأكثر أهمية بالنسبة للسريري ، لأنه يفيد في وضع خطة علاجية دقيقة تؤدي إلى إنقاذ حياة المريض . وبما أن إنتان الدم واحدا من الاضطرابات التي تحدث خلال سير العملية الإنتانية ولا يمكن في كثير من الأحيان تمييزه عن الاضطرابات الأخرى ، لذلك سنورد في هذا البحث التعاريف المتفق عليها والتي تميز إنتان الدم وتجرثم الدم عن غيرها من الاضطرابات الملاحظة في سياق الإنتان.

تعاريف DEFINITIONS :

بشكل عام يعرف الخمج بوجود العوامل الممرضة الحية الدقيقة في أمكنة عقيمة طبيعيا ويمكن أن يكون عرضي أو غير ظاهر، لكن يوجد استثناءات في هذا التعريف ، فعلى سبيل المثال يعتبر كل من الدم والبول في المثانة والسائل الدماغي الشوكي سوائل عقيمة ووجود الجراثيم فيها يعتبر دلالة على حدوث الخمج بالمقابل يعتبر الوسط داخل الأمعاء وسط غير عقيم فهو يحتوي على كم هائل من الجراثيم التي تشكل الفلورا المعوية، فالخمج المعوي هنا يحدث بتكاثر الجراثيم الممرضة ضمن ظروف مرضية خاصة. يقتضي تجرثم الدم وجود عابر للمتعضيات في مجرى السبيل الدموي والتي يمكن زرعها من الدم ، أما إنتان الدم فيقتضي وجود وتكاثر الجراثيم و/أو ذيفاناتها ضمن السبيل الدموي ، يعبر الإنتان عن الظروف السريرية التي يوجد فيها دليل على الخمج بالإضافة للاستجابة الجهازية للخمج علما أن هذه الاستجابة تستلزم وجود اثنين أو أكثر مما يلي : (حمى- انخفاض حرارة - تسرع قلب - تسرع تنفس - كثرة الكريات البيض - قلة الكريات البيض). تؤكد متلازمة الإنتان على ازدياد درجة الخطورة بوجود دليل على تغير تروية العضو بواحد مما يلي: (نقص أكسجة - قلة بول - تبدلات عقلية - ارتفاع مستوى اللاكتات المصلية) أما الإنتان الشديد فيتظاهر بدرجة أشد من الكبت العضوي . تعبر الصدمة الإنتانية عن الإنتان مع انخفاض الضغط على الرغم من الامتلاء الوريدي الكافي بالسوائل ، تعرف الصدمة الإنتانية المقاومة للعلاج بأنها صدمة امتدت لأكثر من ساعة واحدة ولا تستجيب للسوائل و/أو مقبضات الأوعية . يشمل مصطلح متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازيةSIRS.(Systemic Inflammatory Response Syndrome) كلا من الأسباب الخمجية واللاخمجية لاستجابة التهابية عميقة لدى المريض مع أعراض وعلامات جهازية ، وتعتبر المتلازمة الإنتانية السبب الغالب لمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية

أسباب المرض ETIOLOGY :

يحدث الإنتان الشديد استجابة لأي نوع من العضويات الدقيقة ، غير أن غزو العضويات لمجرى الدم لايعني بالضرورة تطور إنتان شديد ، لاسيما أن الالتهاب الموضع يمكن أن يسبب انخفاض ضغط وقصور وظيفي عضوي . في الواقع تبدي زروع الدم جراثيم أو فطور في ٢٠- ٤٠ % من حالات الإنتان الشديد و ٤٠-٧٠ % من حالات الصدمة الإنتانية ، (٧٠) % من العضويات

المعزولة بالزرع هي إما جراثيم سلبية الغرام أو إيجابية الغرام مفردة ، ٣٠ % من العضويات المعزولة هي إما فطور أو مزيج من العضويات الدقيقة . تظهر نتائج دراسة أجريت في الولايات المتحدة في مراكز طبية تعليمية النسبة المئوية لكل من الجراثيم سلبية الغرام والجراثيم إيجابية الغرام والفطور في حوادث الأخماج الشديدة سواء المترافقة أو غير المترافقة بأخماج السبيل الدموي والنتائج موضحة بالجدول رقم (٢) : [13]

العضويات الدقيقة	الأخماج الشديدة المترافقة مع خمج السبيل الدموي (العدد= ٤٣٦)	الأخماج الشديدة غير المترافقة مع خمج السبيل الدموي (العدد= ٤٣٠)	مجموع الأخماج (العدد=٨٦٦)
جراثيم سلبية الغرام	%٣٥	%٤٤	%٤٠
جراثيم إيجابية الغرام	%٤٠	%٢٤	%٣١
فطور	%٧	%٥	%٦
عضويات متعددة	%١١	%٢١	%١٦
عوامل ممرضة تقليدية@	%٥>	%٥>	%٥>

جدول رقم (٢)

وبائيات المرض Epidemiology:

ازداد حدوث الإنتان والصدمة الانتانية والوفيات الناتجة عنهما بشكل مثير في الولايات المتحدة خلال السنوات الخمس عشرة الأخيرة بين ١٥٠,٠٠٠ -٢٢٥,٠٠٠ حالة سنويا ، شكل رقم (١). علما أن ثلثي الحالات تحدث عند مرضى قبلوا في المشفى لأسباب مرضية أخرى وذلك حسب دراسة أمريكية[15].وتقترح الأدلة أن الإرتفاع سوف يزداد.دراسة أخرى أجريت في ألمانيا تشير إلى ازدياد حدوث أخماج السبيل الدموي من ٠,٠٠٠٣ عام ١٩٩٣ إلى ٠,٠٠١٥٨ عام ١٩٩٨ علما أن ٢٠,٩% من زروع الدم الإيجابية ناتجة عن تلوث ، و٤٢% من الزروع الإيجابية هي عبارة عن أخماج دم مشفوية[50]. تعتبر الصدمة الانتانية السبب الأكثر شيوعا للوفاة في وحدات العناية المشددة والسبب الثالث عشر من الأسباب الأكثر شيوعا للموت في الولايات المتحدة. تعتبر الاستجابة الانتانية عامل مساهم في أكثر من ١٠٠,٠٠٠ حالة وفاة سنويا في الولايات المتحدة ، ويشير الجهاز الوطني لمراقبة الأخماج المشفوية وجود زيادة ملحوظة في تكرار حدوث إنتان الدم (septicemia) الناتج عن الأخماج بإيجابيات الغرام منذو عام ١٩٨٥ [34]. تحدث أعلى معدلات لحدوث إنتانات الدم المكتسبة في المشفى عند مرضى السرطان والحروق والرضوض والرضع عالي الخطورة ، وتترافق أخماج الجريان الدموي المكتسبة مشفويا مع زيادة أيام الإقامة في المشفى حيث تبلغ ٤-٧ أيام ، وزيادة في فاتورة المشفى (حوالي ٤٠٠٠ دولار لكل حالة)[3]. تضم العوامل الممرضة الأكثر شيوعا في الجريان الدموي : العنقوديات ، العقديات ، الإيشيرشيا الكولونية وأنواع الجراثيم المعوية والزوائف الزنجارية . وتكون معزولات الفطور من الجريان الدموي أقل تواجدا .

العوامل الوبائية الهامة التي ساهمت في زيادة حدوث الإنتان[9]

١. ضعف المناعة الناتج عن المعالجات الكيماوية الأشد تركيزا.
٢. الفئة السكانية المعمرة.
٣. العمليات الجراحية المعقدة.
٤. الاستعمال الواسع للإجراءات الباضعة.كالقثاطر الوريدية والقثاطر البولية والأدوات والأجهزة المستخدمة في قسم الأمراض الصدرية والعناية المشددة مثل المنفسة الاصطناعية وأدوات التنظير.[56]

العوامل التي تؤثر سلبا على معدل الشفاء في حالات تجرثم الدم:

١. شدة المرض الباطن.
٢. البدء المتأخر للمعالجة الملائمة بالصادات.
٣. فوعة العامل الممرض (الزوائف الزنجارية).
٤. طرفي العمر.
٥. مكان الخمج (التنفسي أشيع من البطني والبطني أشيع من البولي).
٦. الاكتساب المشفوي.
٧. الخمج بجراثيم متعددة.
٨. تطور المضاعفات التي تشكل نهاية العضو(متلازمة الكرب التنفسي عند الكهول ARDS ، الزرام "انقطاع البول" ، التخثر المنتشر داخل الأوعية ، السبات).

يرتفع معدل الوفيات بارتفاع عدد الأجهزة العضوية المصابة ويصبح مقاربا ١٠٠ % عندما تكون أربعة أجهزة أو أكثر معطلة وظيفي.

الآلية الامراضية pathophysiology:

تبدأ الاستجابة الإنتانية غالبا بانتشار العضويات الدقيقة من السبيل الهضمي أو من الجلد إلى النسج المجاورة ، يمكن أن يؤدي الخمج الموضع إلى تجرثم دم ، ويمكن أن تعبر العضويات إلى السبيل الدموي مباشرة (على سبيل المثال : من خلال القثاطر الوريدية) ، بشكل عام : تحدث الاستجابة الإنتانية عندما تفشل وسائل الدفاع المناعية في احتواء العضويات الغازية علما أن معظم الحالات تحدث بجراثيم لا تسبب أمراض جهازية عند الأشخاص الطبيعيين . يمكن أن تحدث الاستجابة الإنتانية أيضا نتيجة الذيفانات التي تعمل كمستضد فائق (على سبيل المثال ذيفان متلازمة الصدمة السمي) . تمثل عديدات السكريد اللبيدية للجراثيم سلبية الغرام (LPS) أو الذيفان الداخلي الفئة الأكبر من المنتجات الجرثومية المرتبطة سببيا مع متلازمة الصدمة الإنتانية [2] ، في حين تحرض نواتج الجدار الجرثومي للجراثيم إيجابية الغرام مثل حمض التيكويك والببتيدوغليكان استجابة التهابية مشابهة. يمكن للمتلازمة الإنتانية أن تضاعف الأخماج الجرثومية والفطرية والفيروسية الطفيلية . تستلزم الآلية الإمراضية للصدمة حدوث سلسلة من الحوادث تبدأ بغزو الجراثيم أو منتجاتها وترتبط سببيا باستجابة الثوي فالذيفان الداخلي على سبيل المثال : يفعل سبل التخثر وحل الليفين والمتممة ، كما يحرض البالعات الكبيرة على إنتاج عدد من السيتوكينات الداعمة للالتهاب التي تقوم بتأثيرات متآزرة ومتضادة متنوعة على البطانة الوعائية والعضلات الملساء والصفيحات والكريات البيض ، وبذلك تساهم أو تعدل الحوادث الفيزيولوجية المرضية المترافقة مع الصدمة الإنتانية .

يتضـــمن الشـــكل رقم(٢) أهم التأثيرات البيولوجية للسيتوكينات الالتهابية مثل العامل المنخر للورم TNF والانترلوكين١ (IL1) :

Biologic Effects of Proinflammatory Cytokines Such as TNF and IL-1

Fever
Hypotension
Acute phase protein response
Induction of IL-6 and IL-8
Coagulation activation
Fibrinolytic activation
Leukocytosis
Neutrophil degranulation and augmented antigen expression (TNF)
Increased endothelial permeability (TNF)
Stress hormone response
Enhanced gluconeogenesis (TNF)
Enhanced lipolysis (TNF)

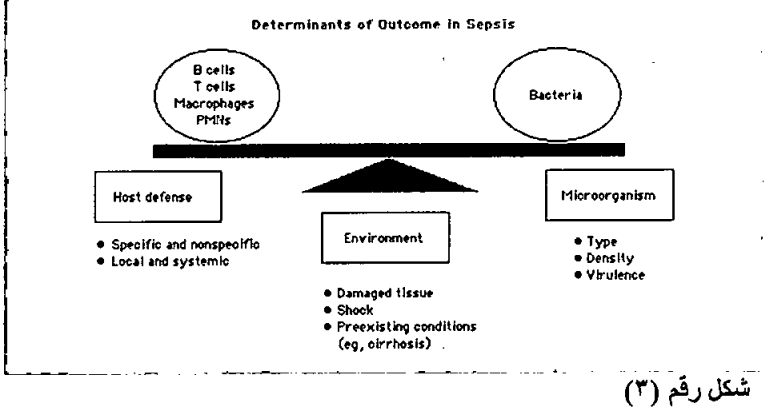
شكل رقم(٢)

المسير الطبيعي للعملية الانتانية :

تبدأ العملية الإنتانية بدخول العامل الممرض للعضوية مسببا خمج موضعي يترافق (باستجابة التهابية موضعة) ، يتطور إلى إنتان سريري يترافق (باستجابة التهابية جهازية) ، يليه مرحلة (المـــتلازمة الانتانـــية) التي يتزامن فيها ظهور الاستجابة الالتهابية الجهازية مع تروية غير ملائمـــة للأعضاء ، ثم يدخل المرض في مرحلة (الصدمة الانتانية) وما يرافقها من قصور قلب وقصور تنفسي ، تنتهي الحدثية الالتهابية (بفشل متعدد الأعضاء) يشمل : قصور كلوي ، قصور كبدي ، قصور استقلابي ، قصور هضمي ، قصور مناعي ، قصور عصبي مركزي ، قصور دموي وتنتهي المسالة بالموت.

أنماط تجرثم الدم :

يوجد طريقين أساسيين لتجرثم الدم إما بشكل غير مباشر عن طريق الجهاز اللمفاوي ويكون مصدر الإنتان هنا من العقد اللمفاوية (البروسيلا-السالمونيلا-اليرسينيا) ، أو بشكل مباشر من أخمـــاج داخل وعائية كما في حالة التهاب الوريد الخثري المقيح وهو أشيع الأسباب ، التهاب الشغاف التالي لإنتان سني ، القثاطر الشريانية والوريدية الملوثة.



شكل رقم (٣)

نماذج من تجرثم الدم: يوجد ثلاثة أنماط سريرية لتجرثم الدم :

١. تجـــرثم الدم العابر : حيث تتواجد الجراثيم من دقائق إلى ساعات ويحصل غالبا تبعا لإحدى الطرق التالية:
   a) بعد التعامل مع نسيج ملوث مثل الخراجات والدمامل .
   b) أثـــناء المداخـــلات الجراحية بعد الدخول إلى غشاء مخاطي ملوث كما في تنظير المثانة وتنظير السين والتداخلات السنية .
   c) عـــن طـــريق ذات الـــرئة الجرثومية والتهاب الشرايين وذات العظم والنقي والتهاب السحايا
٢. تجرثم الدم المتقطع : وهذا يحصل غالبا في حال وجود خراجات غير مفجرة أو ليس لها تصريف .
٣. تجرثم الدم المستمر : تتواجد الجراثيم في الدم بشكل مستمر نتيجة لإنتان داخل وعائي مـــثل التهاب الشغاف أو التهاب داخل الشريان أو التهاب الوريد الخثري المقيح أو أم دم ملتهبة .
٤.

التظاهرات السريرية CLINICAL MANIFESTATIONS:

تكـــون الـــتظاهرات السريرية للمتلازمة الإنتانية متعددة وغالبا لا تشير إلى السبب النوعي. الحمـــى والقشـــعريرة موجـــودة عـــادة إلا أن المسنين وحديثي الولادة والكحوليين ومرضى الإنســـمام اليوريميائي والمضعفين قد لا يصابون بحمى ، قد يحدث انخفاض حروري ويشير عـــادة إلى (سوء الإنذار) ، يعتبر فرط التهوية والقلاء التنفسي واحدا من الأدلة الباكرة على العملـــية الخمجـــية الجهازية ، عدم التوجه والتخليط الذهني وغيرها من تظاهرات الاعتلال الدماغـــي يمكن أن تتطور باكرا في الاستجابة الخمجية خصوصا عند المسنين أو الأشخاص الذيـــن لديهـــم أذية عصبية سابقة . انخفاض الضغط والتخثر المنتشر داخل الأوعية يزيد من حدوث زراق النهايات والنخرة الإقفارية للنسج المحيطية وخاصة الأصابع. صورة(١). يمكن أن تحـــدث تظاهـــرات جلدية وقد تكون العلامة الأولى للمتلازمة الانتانية مثل التهاب الهلل الخلـــوي أو أحمرية الجلد المنتشرة التي ترافق الإنتان بالعنقوديات والعقديات خاصة الذراري المنـــتجة للذيفـــان ، صورة(٥). يمكن أن يترافق خمج مجرى الدم بالجراثيم سلبية الغرام مع أفات جلدية تسمى الأكتيمة النخرية (آفات مدورة أو بيضوية تقيس ١-١٥ سم يحيط بها هالة حمامـــية وتكـــون المـــنطقة المركزية حويصلية أو متنخرة عادة)،صورة (٢). تكون الأكتيمة الـــنخرية أكثر ترافقا مع أخماج الزوائف الزنجارية وتشاهد خاصة عند المرضى الذين لديهم (قلـــة عـــدلات) لكنها تشاهد أيضا مع أخماج الايروموناس والكليبسيلا والإيشيرشيا الكولونية والســـيراتيا ، صـــورة (٣). يتمـــيز تجرثم الدم بالنيسيريا السحائية غالبا بآفات جلدية حبرية ونزفـــية يتـــبعها صدمة تتطور بسرعة ، صورة (٤). التظاهرات الهضمية كالغثيان والإقياء والإسهال والمغص تقترح التهاب معدي معوي حاد. اليرقان الانسدادي مع مستويات مرتفعة للبيلروبيـــن المصلي والفوسفاتاز القلوية يسبق علامات الخمج الأخرى. تأثر الوظيفة الكبدية يرافق معظم الحالات لكن نتائج الاختبارات تعود طبيعية بعد زوال الخمج ، انخفاض الضغط الشـــديد أو المســـتمر يمكن أن يسبب أذية كبدية حادة أو نخرة معوية. نسج عديدة غير قادرة علـــى الحصول على حاجتها من الأوكسجين على الرغم أن إشباع الأوكسجين الوريدي قرب الطبيعـــي ، لذلـــك يحدث استقلاب لا هوائي يرفع مستوى اللاكتات بالدم بشكل مبكر والتي بدورهـــا تقود لحدوث حماض استقلابي. تترافق المتلازمة الانتانية بشكل مميز مع انخفاض الضـــغط وقلـــة الـــبول ، ويستجيب انخفاض الضغط لدى العديد من المرضى بشكل مبدئي للســـوائل الوريديـــة ، بينما يتطور المرضى الآخرون من المرحلة الأولية لانخفاض الضغط