



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الجامعة التقنية الوسطى

المعهد التقني - الكوت

قسم صحة المجتمع

بكتريا الإشريكية القولونية E.coli

بحث مقدم إلى قسم صحة مجتمع /المعهد التقني الطبي الكوت /الجامعة
التقنية الوسطى كجزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم في صحة مجتمع

اعداد الطلبة

فاطمة ملوح خليف , فواطم شاكر زبيل

قاسم مهلي سنوح , فرحان حمود عمود

أشراف الست

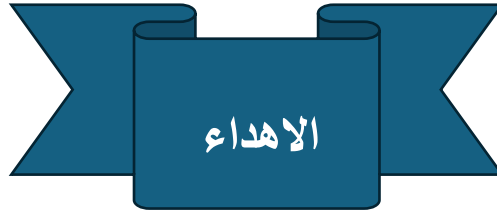
نور كامل حسين



﴿وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ﴾

صَدَقَ اللهُ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

سورة يوسف ، 75



الى رسول الانسانية وشفيع خلق الله يوم الحشر
محمد بن عبد الله صلى الله عليه وعلى اليه وسلم
من احس بأنفاسه.... همساته يده الرحيمة على جبيني.

تشد ازري ... تعضدني في كل المحن ...

والذي نبع الحنان والمحبة ... اطال الله في عمره

الشمعة التي لولاها لما امسكت أناملي قلما

الى من ملكت قلبي وكل مشاعري والدتي واخوتي حبا واعتزازاً

الباحثة

الشكر والتقدير

الحمد لله الذي جعل الحمد مفتاحاً لذكره وخلق الأشياء ناطقة بحمده وشكرة ، الذي قصرت الألسن عن بلوغ ثنائه كما يليق بجلاله ، وعجزت العقول عن ادراك كنه جماله وانحسرت الابصار دون النظر الى سبحات وجهه ، والصلاة والسلام على نبيه المشتق اسمة من اسم المحمود هادي الامة وملهمها وعلى امة الطاهرين وأصحابه الغر المنتجبين.

يطيب لي أن اختتم جهدي العلمي المتواضع هذا بأن اتقدم بوافر الشكر والتقدير والاعتراف بالعرفان الى الست نور كامل حسين لتفضلها بقبول الاشراف على هذا البحث، ولما بذلت من جهد صادق في الاشراف والتوجيه العلمي السديد ، ولما شملتني به من خلق كريم ودعم معنوي ، مما كان له الأثر الكبير في انجاز هذا البحث بالشكل الذي هو عليه ، داعياً لها من العلي القدير بالتوفيق .

ولا يفوتني واجب العرفان بالجميل أن أسجل عميق شكري ووافر احترامي وتقديري الى جميع اساتذتي الذين تحملوا على تدريسنا في المرحلة الدراسية كافة. كما اتقدم بالشكر الجزيل وعظيم الامتنان الى كل من ساهم وساعدني في انجاز هذا البحث

الباحث

المقدمة Introduction

بكتريا *Escherichia coli* هي احدى افراد العائلة المعوية Enterobacteriaceae السالبة لصبغة كرام، عصوية الشكل، متحركة أو غير متحركة هوائية أو لا هوائية اختيارية facultative anaerobic مخمرة لسكر اللاكتوز lactose واغلبها مخمرة لسكر الرامنوز ramenose وسكر السور بتول Sorbetole منتجة لإنزيم β -glucoronidase درجة الحرارة المثلى لنموها (36-37) درجة سيليزية (Wanger et al., 2017)

وسالبة لاختبار الأوكسديز oxidase موجبة لاختبار الكتاليز catalase منتجة للاندول indole وغير مستهلكة للسترات citrate موجبة لاختبار المثيل الأحمر methyl red وسالبة لاختبار الفوكس بروسكاور Vogase-Proskauer (Hemraj et al., 2013) تعيش بصورة طبيعية في امعاء الانسان والحيوان وهي في الوقت نفسه بكتريا انتهازية opportunistic pathogens مسببة للعديد من الأمراض مثل الاسهال diarrhea التهاب السحايا meningitis تسمم الدم sepsis، تجرثم الدم bacteremia وتعد من أكثر الأنواع البكتيرية المسببة للاصابات المسالك البولية urinary tract infections شيوعا اذ تسبب حوالي (90%) من اصابات المسالك البولية في العالم، وتكون أكثر شيوعا في مرحلة الطفولة. تعود امراضية هذه البكتريا الى امتلاكها العديد من عوامل الضراوة، ومن هذه العوامل هي امتلاكها colicin cytotoxic necrotizing factor عامل التنخر السمي siderophores لمخربات الحديد وامتلاكها للتراكيب السطحية مثل الاسواط flagella والمحفظة capsule والسكريات المتعددة الدهنية lipopolysaccharides (LPS) التي تمنح البكتريا صفات مستضدة وذلك بإنتاجها للمستضد والمستضد (somatic antigen O) والمستضد الجسمي (flagellar antigen H) السوطي المحفظي (capsular antigen K) ايضا تمتلك الاهداب (pilli أو fimbreae) التي تساعد على الالتصاق في انسجة المضيف فتمنحها القابلية على تكوين الغشاء الحيوي biofilm (Terlizz et al., 2017; Zowawi et al., 2015).

تتميز بكتريا *E. coli* بامتلاكها صفة المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية Multidrug اذ تمتاز بمقاومتها العالية للمضادات الحيوية نتيجة امتلاكها Resistance (MDR) (Laird, 2016) انزيمات المقاومة مثل انزيمات البييتالاكتاميز B-lactamases التي تمنح المقاومة المضادات البييتالاكتام B-lactams، والانزيمات التي تمنح المقاومة لمضادات الأمينوكلايكوسايد aminoglycosides والمضادات الكينولونات quinolones. كما تمتلك هذه البكتريا اليات اخرى تمنحها المقاومة للمضادات الحيوية مثل تغيير نفاذية الغشاء الخلوي تغيير في الموقع الهدف تثبيط تصنيع البروتينات وامتلاك البكتريا المضخات الدفع efflux pumps ان تمنح البكتريا المقاومة للمضادات الحيوية مثل مجاميع macrolides ومضادات rifamycin و novobiocin (Kapoor et al., 2017).

العائلة المعوية Enterobacteriaceae

تضم العائلة المعوية مجموعة كبيرة ومتباينة من الانواع البكتيرية التي تعيش في امعاء الانسان والحيوان بصورة طبيعية تكون أفرادها عصوية الشكل، سالبة أصبغة كرام هوائية أو لا هوائية اختيارية facultative anaerobic، يمكن لأفرادها ان تسبب العديد من الأمراض للإنسان والحيوان منها اصابات الجروح، الاصابات المكتسبة في المستشفيات nosocomial infections اصابات الجهاز التنفسي respiratory infections و اصابات الجهاز البولي urinary tract infections اصابات الجهاز التناسلي genital infections (Oliveira et al., 2017)

وتمتلك عوامل ضراوة مختلفة كالمسوم والانزيمات ايضا تخمر مجموعة واسعة من الكربوهيدرات ومعظم افرادها مخمرة لسكر اللاكتوز Lactose كما انها تكون سالبة لاختبار الاوكسيداز oxidase موجبة لاختبار الكتاليز catalase، لها القابلية على اختزال النترات nitrate الى النترت nitrite لغرض انتاج الطاقة، معظمها تتحرك بواسطة الاسواط flagela غير مكونة للأبواغ ودرجة الحرارة المثلى لنموها 37م (Jawetz et al., 2016).

بكتريا Escherichia coli

تعد من أهم افراد العائلة المعوية، وتنمو ككتيبات طبيعية normal flora في الجهاز الهضمي، كما انها تعد من البكتريا الانتهازية الممرضة opportunistic pathogen، اذ تسبب الاسهال diarrheal فضلا عن العديد من الأمراض خارج مواطنها فتسمى (Diarrheagenic E. diseases coli (DEC منها التهاب السحايا للأطفال حديثي الولادة neonatal meningitis، تسمم الدم sepsis، واصابات المسالك البولية urinary tract infection فتسمى بكتريا Uropathogenic E.coli (UPEC) فتسبب حوالي 90% من اصابات المسالك البولية، ويمكن أن تنتقل بسهولة من منطقة الشرج إلى المسالك البولية والمثانة التي تكون أكثر شيوعا في الاناث منها في الذكور بحوالي 14 مرة بسبب قصر الاحليل في الإناث (Levinson, 2016).

تصنيف بكتريا *E.coli* Classification

شخصت بكتريا *coli* لأول مرة من قبل العالم الالمانى Theodore Escherich في عام (1885) م خلال دراسته على البكتريا الطبيعية في الامعاء في براز الاطفال الرضع كبكتريا متعايشة تستوطن الامعاء مباشرة بعد الولادة. وفي عام (1945) م وجد العالم Bray ان سلالة من بكتريا *E.coli* كانت السبب الرئيس للإسهال الاطفال الرضع في انكلترا واطلق عليها (Bray, 1945) Enteropathogenic *E.coli* (EPEC)

يكون جنس *Escherichia* قريب الصلة من اجناس العائلة المعوية الأخرى لاسيما جنس *Shigella* ويضم هذا الجنس خمسة انواع :-

(*E.vulneris E. fergusonii E. hermannii E. blattae E. coli*) تختلف فيما بينها ببعض التفاعلات الكيميائية. وبعد النوع *E.coli* الاكثر اهمية وشيوعا في امراضية الانسان (Olowe et al., 2017). صنفت بكتريا *E. coli* في مصنف العالم برجي manual s'Bergey ضمن العائلة المعوية وكالاتي:

Kingdom: Bacteria

Phylum: Proteobacteria

.Class: Gammaproteobacteria

Order: Enterobacteriales

Family: Enterobacteriaceae

Genus: Escherichia

Species: *coli* (Garrity et al., 2005)

الصفات العامة لبكتريا *E.coli* Characterization of

هي عبارة عن عصيات مالية لصبغة كرام متحركة بواسطة الاسواط المحيطية peritrichous flagella التي تحيط بكامل الجسم وغير مكونة للأبواغ مستعمراتها ملساء ناعمة ومحدبة قليلا، رطبة، غير مخاطية او مخاطية عند امتلاكها لتركييب المحفظة capsule ذات حافة حادة كاملة، وردية لماعة على وسط اكار المكوني MacConkey agar ، خضراء معدنية لماعة green metallic sheen على وسط الايوسين مثيلين الازرق (EMB) Fosin Methylene Blue Cromagar، وايضا تكون مستعمرات وردية على وسط اكار الكروماجين اورينتيشن agar، Orientation غير مخمرة السكر السليلوبايوز cellulobios وأكثر من 80% منها مخمرة

السكر الرامنوز ramenose، وأكثر من 90% منها مخمرة لسكر السوربيتول sorbetole كما انها غير محللة للجيلاتين gelatin وغير منتجة لغاز كبريتيد الهيدروجين HS في وسط ثلاثي السكر والحديد (ISI) Triple Sugar iron agar، معظمها منتجة الأنزيم (glucoronidase) (GUD) ولا تنمو بوجود سيانيد البوتاسيوم (KCN)، وتنمو في أس هيدروجيني يتراوح بين (4.4 – 9)، ودرجة الحرارة المثلى لنموها (63 – 63) (Jawetz et al., 2016)

وسالبة لاختبار الاوكسديز oxidase كما أنها تكون موجبة لاختبار الكتاليز catalase (Wanger et al., 2017) واليوريز urease وموجبة لإختبار الاندول indole الذي يعد الاختبار الافضل الذي يميزها عن افراد العائلة المعوية الأخرى. فضلا عن أنها غير مستهلكة للسترات citrate كمصدر وحيد للكربون، كما انها موجبة لاختبار المثيل الاحمر methyl red وسالبة لاختبار الفوكس بروسكاور Vogase-Proskauer (Hemraj et al., 2013).



صورة (١) تصوير بياني لبكتيريا الإشريكية القولونية (Jawetz et al., 2016)

انواع بكتريا *E.coli*

تقسم بكتريا *Diarrheagenic E.coli* (DEC) المسببة للإسهال على ستة انواع بالاعتماد على صفاتها وعوامل ضراوة محددة والية عمل تلك العوامل :

- اشريشيا القولون النزفية للأمعاء أو المنتجة للسموم الشبيهة بسموم الشيكلا

Shiga-Toxin Producing *E. coli* (STEC) or Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)

- اشريشيا القولون الممرضة للأمعاء *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC)

- اشريشيا القولون السامة للأمعاء *Enteroinvasive E. coli* (EIEC)

- اشريشيا القولون الغازية للأمعاء اشريشيا القولون الأمعائية التكتلية

Enteraggative E.coli (EAEC)

- اشريشيا القولون المنتشرة بالالتصاق *Diffusely Adhering E. coli* (DAEC)

(Malema et al., 2018; Rivas et al., 2015).

وبائية بكتريا *E. coli* Epidemiology of

تمثل بكتريا *E.coli* الجزء الرئيس من بين أفراد العائلة المعوية التي تغزو الأمعاء بعد الولادة وتتعايش فيها بصورة طبيعية، في حين ان البعض سلالاتها القابلية الانتهازية الإصابة العائل بالأمراض بعد توافر الظروف المثلى لنمو الاصابة بإصابات المسالك البولية من الأمراض الأكثر شيوعا، كما أن هذه البكتريا تعد المسؤول الرئيس عن حوالي 90% من حالات اصابات المسالك البولية للفئات العمرية ما بين (30) – (39) سنة وما بين (60) – (69) سنة، فضلا عن أن نسبة الاصابة في الاناث أكبر منها في الذكور للفئات العمرية ما بين (10) – (19) سنة، كما أنها تعد من المشاكل الرئيسة في اصابات المستشفيات وذلك لتسببها بالعدوى الأشخاص في دور النقاها (Hadi et al., 2017).

تختلف نسبة الاصابة ببكتريا المسالك البولية (UPEC) بين شخص وآخر وتكون أكثر شيوعا في مرحلة الطفولة، كما تزداد نسبة الإصابة بها عند استعمال انابيب القسطرة البولية catheters التي تصل الى المثانة عبر الإحليل، اذ تساعد في ادخال البكتريا الى الاحليل، كما تختلف نسبة انتشار الإصابة باختلاف الظروف الجغرافية والصحية اذ تزداد نسبة الإصابة في الظروف الصحية الرديئة وسوء التغذية. أن الإصابة بإصابات المسالك البولية تحدث في حوالي نصف سكان العالم، ويأتي بالمرتبة الثانية بعد اصابات الجهاز التنفسي في المجتمعات الفقيرة، اذ تحدث حوالي 150 مليون اصابة في العالم في كل عام. وإن وجود ما لا يقل عن 10 خلية بكتيرية / مليلتر من البول دليل على حدوث الاصابة (Jawetz., 2016).

عوامل ضراوة بكتريا *E. Coli* Virulence factors

تمتلك بكتريا *E. coli* العديد من عوامل الضراوة التي تزيد من قابليتها على الإصابة بالأمراض أهمها اصابات المسالك البولية، ومن هذه العوامل هو القدرة على تحليل كريات الدم الحمر وذلك لامتلاكها الانزيم الحال للدم hemolysin الذي يكون على عدة انواع حسب شكل التحلل هي (الفا ، بينا كاما)، اذ ان النوع الأول الفاهيمولايسين *ahemolysin* يمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمراء للإنسان تطلا جزئيا، والنوع الثاني بيتا هيمولاسين *B-hemolysin* فيمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمراء تحللا كاملا، اما النوع الثالث وهو كاما هيمولاسين *hemolysin* فيمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمر للحيوانات الأخرى وليس الانسان وتمتلك البكتريا ايضا عامل التنخر السمي (*cytotoxic*) الذي يعمل على تحليل كريات الدم الحمراء *necrotizing factor* من عوامل الضراوة الأخرى هي امتلاك البكتريا للتراكيب السطحية مثل السموم الداخلية *endotoxins* التي تتكون من (*lipopolysaccharid*) الذي يحتوي على المستضد الجسمي 0 (*somatic antigen*)، فتمنح البكتريا القدرة على التوطن على خلايا المضيف بالأخص بطانة المثانة وتمكنها أيضا من التغلب على مناعة المضيف، ولبعضها القابلية على انتاج المحفظة *capsule* المتعددة السكريات التي تحتوي على المستضد المحفظي

(*capsular antigen K*)، وايضا تمتلك تراكيب سطحية اخرى هي الأسواط *flagella* التي تستعمل كوسائل للحركة في الانواع المتحركة وايضا تحتوي هذه التراكيب على المستضد السوطي (*flagellar antigen*)، اذ ان هذه المستضدات تمنح البكتريا القدرة على التغلب على الجهاز المناعي للمضيف. كما تمتلك أيضا الياف كورلي *curli fibers* التي تمتلك صفاة فيزيائية وكيميائية تسهل عملية انتاج الغشاء الحيوي *biofilm* بوساطة البكتريا تمتلك البكتريا ايضا الحويصلات الموجودة في الغشاء الخارجي *outer-membrane vesicles* التي ترتبط مع السموم البكتيرية، الانزيمات وعوامل الالتصاق، اذ تعمل بمثابة نظام تسهيل يسهل ارسالها إلى خلايا العائل، وهناك ايضا بروتينات الغشاء الخارجي (*outer membrane proteins*) (*OMPs*) السموم المفترزة *toxins* والافراز كلها تعمل على زيادة قدرة البكتريا على الإصابة (Terlizzi et al., 2017). وتعد الاهداب (*S-fimbrial P-fimbrial F-fimbrial*) بأنواعها الثلاث والنوع (*Type 1 Pilli*) *Fimbriae or Pilli* الذي يعد من أهم العوامل التي تساعد البكتريا على الالتصاق على انسجة العائل، مانحة اياها القدرة على تكوين الغشاء الحيوي ومن ثم زيادة قابليتها على اكتساب صفة المقاومة للمضادات الحيوية (*Spaulding et al.*, 2015; Neamati et al., 2017).

هذا فضلا عن امتلاكها البكتريوسين bacteriocin الذي يدعى colicin الذي يقتل الاجناس البكتيرية الأخرى وبالتالي يساهم في حماية البكتريا، وسموم cyclomodulins التي تعد من السموم المثبطة للحامض النووي الجينومي DNA في الخلايا التابعة للأجناس البكتيرية الأخرى، وتمتلك ايضا السموم الثابتة السموم، EAEC التي تفرزها بكتريا (بالحرارة ETEC والسموم المعوية المتكثلة بالحرارة ETEC heat-stable enterotoxin المعوية الثابتة بالحرارة Plasmid-encoded السموم المشفرة بالبلازميد، ETEC التي تفرزها بكتريا *heat-labile enterotoxin* (toxin) التي تكون سامة لكريات الدم الحمراء وللخلايا المعوية السموم الشبيهة بسموم vacuolating autotransporter والسموم الحوصلية *Shigella enterotoxin1* (ShETI) الشكيلا التي carbapenemase كذلك تمتلك انزيمات الكاربينيميز (Soltani et al., 2018)

تمنح البكتريا صفة المقاومة لمضادات الكاربينيم carbapenems و البيتا لاكتاميز Blactamases التي تشمل cephalosporines و penicillins التي تمنح البكتريا صفة المقاومة لمضادات البيتا الاكتام B- وانزيمات phosphotransferase و acetyltransferase و adenytransferase التي تمنح البكتريا المقاومة لمضادات aminoglycosides (Zowawi et al., 2015).

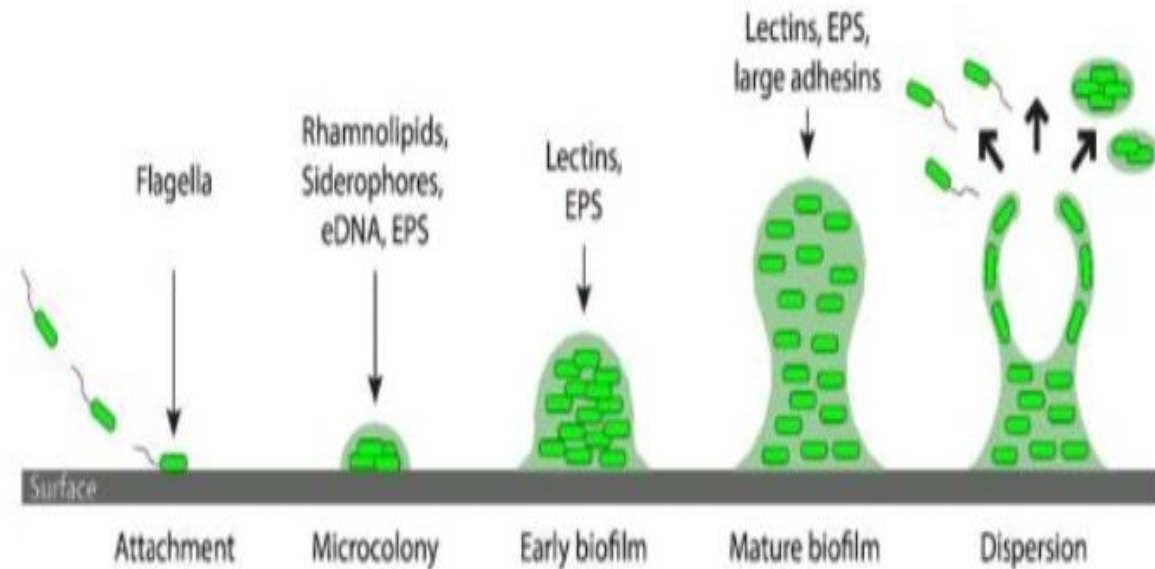
وتمتلك ايضا مخلبات الحديد siderophores التي تساعد البكتريا على النمو في بيئة قليلة الحديد (Terlizzi et al., 2017).

قابلية بكتريا *E.coli* على انتاج الغشاء الحيوي Biofilm production

الغشاء الحيوي عبارة عن تجمع الخلايا البكتيرية والتصاقها بالأسطح الصلبة، وتكون محاطة بمادة بينية خارج خلوية extracellular matrix التي تكون عبارة عن سكريات متعددة وبروتينات الدنا من الاحياء المجهرية، وتساعد هذه المادة الخارج خلوية في تثبيت الغشاء الحيوي، ويساهم هذا الغشاء في عمليات اصابة المضيف ويزيد من قابلية البكتريا على مقاومة المضادات الحيوية، كما يوفر الحماية للخلايا من الآليات الدفاعية للجسم منها خلايا البلعمة (Soto, 2013) (Macrophages). عملية تكوين الغشاء الحيوي تمر بعدة مراحل وكالاتي:

1- الالتصاق العكسي reversible attachment على الاسطح مرحلة وصول الخلايا والتصاقها بالأسطح، تتم هذه المرحلة بواسطة الاسواط flagella و عوامل الجذب الكيميائية chemotaxis للبكتريا.

- 2- الالتصاق غير العكسي irreversible attachment على الاسطح مرحلة ثبات الخلايا وقلة استطالتها، يتوسط هذه المرحلة النوع الأول من الاهداب typellipilli الياف كورلي curlifbres ونوع من المستضدات يدعى antigen 43
- 3- مرحلة تكوين المادة الخارج خلوية external matrix، اذ تنتج البكتريا السكريات المتعددة لتسهيل عملية تجمع والتصاق الخلايا على الاسطح، وتتكون هذه المادة من السليلوز cellulose، متعدد الكلوكوز الاميني polyglucosamine و حامض الكولونك colonic acid فضلا عن العديد من المواد كالأحماض النووية والبروتينات وغيرها.
- 4- مرحلة اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three-dimensional structure وهذه تشمل تكون مستعمرات بكتيرية مطمورة في العديد من المواد كالمغذيات والماء والنواتج الأيضية.
- 5- الانفصال deattachment: مرحلة نضح الغشاء الحيوي و انفصاله ليبدأ العملية من جديد على اسطح اخرى (Soto, 2014). كما في الشكل (1_1)



الشكل (1-1) مراحل تكوين الغشاء الحيوي في بكتريا *E.coli* الالتصاق attachment تكوين مستعمرات بكتيرية صغيرة، تكوين المادة الخارج خلوية external matrix وتكوين غشاء حيوي أولى اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three-dimensional structure وتكوين غشاء حيوي ناضج الانفصال (Silva et al., 2017).

اشارت الدراسات الى ان الغشاء الحيوي يكون مسؤولا عن 80% من الاصابات البكتيرية للمسالك البولية في الانسان، ويمكن تثبيط الغشاء الحيوي باستعمال مواد عديدة قد تكون

مستخلصات نباتية أو مواد كيميائية، اذ يظهر تأثيرها في نظام نقل الاشارات الكيميائية بين الخلايا البكتيرية والذي يدعى بنظام quorum sensing (QS) تزداد صفة المقاومة للمضادات الحيوية في البكتريا المنتجة للغشاء الحيوي نتيجة لعدم قدرة المضادات الحيوية على اختراق الغشاء الحيوي، تفعيل الجينات المشفرة عن نظام (QS) وتأثير مضخات الدفع efflux pumps المتعددة المقاومة للمضادات الحيوية (Tajbakhsh et al., 2018; Poursina et al., 2018).

امراضية بكتريا *E.coli*

لهذه البكتريا القدرة على احداث العديد من الامراض داخل الامعاء وخارجها ومن هذه الامراض :

1 - Enteric or diarrheal diseases – الامراض المعوية او الاسهال

في لحظة الالتصاق تنتج البكتريا السموم المعوية enterotoxins، ويوجد ثلاثة انواع من هذه السموم، اثنان منها تسبب الاسهال المائي watery diarrhea هما السموم المتكتلة بالحرارة والسموم الثابتة Vibrio cholerae الشبيهة بسموم بكتريا الكوليرا (LT) heat-labile toxin بالحرارة (ST) heat-stable toxin. اما السموم الشبيهة بسموم بكتريا Shigella التي تدعى shiga toxins فتسبب الاسهال الدموي bloody diarrhea ويمكن أن تسبب البكتريا نفسها وليس سمومها الإسهال الدموي وذلك بعد انغرازها في بطانة الامعاء مسببة مرض يدعى بالديزنتري (Levinson, 2016)

2 - التهاب السحايا تسمم الدم Meningitis\Septicemia

مرض التهاب السحايا عند الاطفال الرضع تسببه بكتريا *E.coli* التي تمتلك نوعا متخصصا من المستضدات المحفظية يدعى K1 اما تسمم الدم فتسببه بكتريا *E.coli* التي تمتلك السموم الداخلية endotoxin والتي تتكون من (LPS)، وتكون الاصابة أكثر شيوعا في الاطفال الرضع بسبب فقدانهم الجسم المضاد من نوع (IgM) Immunoglobulin M، وقد يحدث كإصابة ثانية نتيجة الاصابة باصابات المسالك البولية، (Soltani et al., 2018; Jaweetz et al., 2016)

3 - اصابات المسالك البولية Urinary tract infection

تعد من أهم وأكثر الأمراض شيوعا، اذ تحدث نتيجة الاصابة بالبكتريا و تكاثرها في الجهاز البولي، الذي يتكون من المسالك البولية السفلى (الاحليل والمثانة) والمسالك البولية العليا الحالبين والكليتين)، يبدأ الالتهاب عادة بالمسالك البولية السفلى فيسمى بالتهاب المثانة cystitis والتهاب الاحليل urethritis الذي يحدث بعد تجرثم البول بالبكتريا asymptomatic bacteriuria ويكون بدون اعراض والتهاب المسالك البولية المرتبط بالقسطرة – catheter associated urinary tract infection ويمكن ان يتطور الى المسالك البولية العليا مسببا التهاب الحالبين

واصابات الكلى وحويض الكلى *phylonephritis*، وتعد الإصابة ببكتريا *E.coli* المسببة لاصابات المسالك البولية المصدر الرئيس للإصابة بتجرثم الدم (*bacteremia* Forsyth et al., 2014 Foxman, 2018).

تعد بكتريا *E.coli* من أكثر افراد العائلة المعوية المسببة لاصابات المسالك البولية اذ تشكل حوالي 90% من اصابات المسالك البولية (Jawetz et al., 2016)، فضلا عن انواع اخرى من البكتريا التي تسبب اصابات المسالك البولية هي *Pseudomonas spp. Klebsiella pneumoniae Serratia spp. Enterobacter spp.* (*Streptococcus group B*) (Foxman, 2014; Mirzarazi, 2013).

مقاومة بكتريا *E.coli* للمضادات الحيوية

المضادات الحيوية عبارة عن نواتج أيضية ثانوية طبيعية أو مصنعة، تنتج من قبل الاحياء المجهرية في الطور الثابت ولها القدرة على تثبيط الاحياء المجهرية الأخرى دون التأثير في خلايا جسم المضيف يمتلك بعضها طيفا محدودا *narrow spectrum antibiotics* أي تكون محددة بنوع معين أو مجموعة محددة من الأحياء المجهرية، والبعض الآخر يمتلك طيفا واسعا *broad spectrum antibiotics* أي تعمل على مختلف مجاميع الاحياء المجهرية. البعض منها يكون ذا تأثير قاتل *bactericidal* والبعض الآخر يكون ذا تأثير مثبط *bacteriostatic* تم اكتشافها اولا من قبل العالم الكسندر Alexander Fleming في عام (1928) م بعد اكتشافه لعقار البنسلين *penicillin* بالصدفة، لكن هذا العقار بقي حتى قام العالمان Haward Flory و Ernst Chain باستخلاصه، وفي عام (1941) م انتشر بشكل واسع (المرجاني Ali et al., 2018; 2011).

تعد صفة المقاومة للمضادات الحيوية التي تمتلكها البكتريا احدى اهم المشاكل الصحية والاقتصادية في العالم، الأمر الذي دفع الباحثين الى التحري عن مضادات جديدة للتغلب على السلالات البكتيرية المقاومة. اذ تؤدي الإصابة بالبكتريا المقاومة الى طول مدة العلاج وزيادة خطورة الإصابة. وهناك عدة انماط *extensively-drug multi-drug resistant* (MDR) من المقاومة للمضادات الحيوية منها تعني أن البكتريا (MDR) المقاومة من نوع *Pan-Drug Resistant (PDR)* و *resistant (XDR)* تكون مقاومة على الأقل لواحد من بين ثلاث مضادات حيوية، والمقاومة من نوع (XDR) تعني أن البكتريا مقاومة الأثنين او كل المضادات الحيوية المأخوذة، اما المقاومة من نوع (PDR) فتعني أن البكتريا تكون مقاومة لجميع المضادات الحيوية (Basak et al., 2016).

صفة المقاومة هذه تكون اما فطرية innate او مكتسبة acquired تكتسبها اما عن طريق الطفرات في الجينات طفرات كروموسومية (chromosomal mutations)، أو تكتسبها عن طريق انتقال المادة الوراثية من بكتريا إلى أخرى بعدة طرائق، أما عن طريق الاقتران البكتيري conjugation ويتم فيها انتقال المادة الوراثية بين خلية واخرى مباشرة مثل البلازميدات plasmids و الجينات القاهرة transposons، او عن طريق التحول transformation ويتم فيها اخذ الجينوم البكتيري المتحرر من البكتريا الميتة، أو عن طريق الحث transduction ويتم فيها انتقال المعلومات الوراثية بين الخلايا البكتيرية بوساطة العاثيات (Laird, 2016 bacteriophages). وقد ادت الطفرات الى زيادة مقاومة البكتريا للمضادات الحيوية فكانت سابقا مقاومة لما يقارب ال 70% من التتراسايكلين tetracycline الستربتومايسين streptomycin، والسلفيزوكسازول sulfisoxazole، لكن بعد حصول الطفرات وانتقال بلازميدات المقاومة لها اصبحت مقاومة ايضا الى الامبسلين ampicillin الكتاميسين kanamycin و التيكارسيلين تظهر البكتريا عددا من اليات المقاومة Afzal, 2017:Shariff ticarcillin (et al., 2013).

للمضادات الحيوية بعد انتقال جينات المقاومة اليها وهي كالاتي:-

1 - تغيير في موقع الهدف Target modification

تؤثر هذه الآلية في بناء الاحماض النووية nucliec acids فتزيد من مقاومة البكتريا المضادات الفلوروكينولونات fluoroquinolones مثل السبروفلوكساسين ciprofloxacin والريفاميسين rifamycin، فضلا عن تأثيرها في الرايبوسومات ribosomes محدثة خلا في صنع البروتين مما يؤدي الى زيادة مقاومة البكتريا لمضادات الارثرومايسين erythromycin (Kotsyuba et al., 2014).

٢- تغيير في نفاذية الغشاء الخلوي Alteration of cell membrane permeability

نتيجة لتغير طبيعة البروتين في الغشاء الخلوي تتغير ثقب الغشاء الخلوي أو انظمة النقل فيه membrane transport system، مما يؤثر في عمل المضاد الحيوي ويجعل منه غير قادر على عبور انظمة النقل في الغشاء، ونتيجة لهذه التغيرات تمنح هذه الآلية مقاومة البكتريا المضادات التتراسايكلين tetracycline والكينولينات quinolones مثل السبروفلوكساسين ciprofloxacin وبعض انواع الامينو كلايكوسايد aminoglycoside مثل الجنتاميسين nitrofurantoin فضلا عن المضاد الحيوي gentamicin ومضادات السلفانمايد sulfonamides (Kapoor et al., 2017).

٣- انتاج الانزيمات Production of enzymes

تؤثر هذه الآلية في بناء الجدار الخلوي، اذ يتم تحطيم حلقة البيتا لاكتام Bactam ring الموجودة في مضادات البنسلين penicillins والسيفالوسبورينات cephalosporins بوساطة

انزيمات البيتا لاكتاميز Blactamases مؤديا الى اكتساب البكتريا المقاومة لهذه المضادات فضلا عن دور الانزيمات في تحطيم مضادات الأمينوكلايكوسايد aminoglycosides الكلورامفينيكول chloramphenicol الكلايكو بيتايد glycopeptide والكينولينات quinolones التي تنتج انزيمات topoisomerase المثبطة لتضاعف الدنا (Kotsyuba et al., 2014).

٤- تغيير المسالك الأيضية Alteration of metabolic pathways

تستعمل البكتريا حامض الفوليك folic acid الذي تحصل عليه من البيئة جاهزا، محدثة تغييرا في المسالك الأيضية لها، مما يتيح لها اكتساب المقاومة لمضادات التراميثوبريم trimethoprim ومضادات السلفا sulfonamides فضلا عن امتلاكها الى مضخات الدفع efflux pumps التي تضخ المواد الضارة خارج البكتريا وتسمح لها بالبقاء في بيئة غير ملائمة (Paltansing, ٢٠١٥).



- 1) _Abdelhamid, S. M. and Abozahra, R. R. (2017).
Expression of the Fluoroquinolones Efflux Pump Genes
Acra And Mdfa in Urinary Escherichia coli Isolates. PJM.
66(1):25-30.
- 2) _Abdu, A. Kachallah, M. and Yusuf Bolus, D. (2018).
Antibiotic Susceptibility Patterns of Uropathogenic
Escherichia coli Among Patients with Urinary Tract
Infections in a Tertiary Care Hospital In Maiduguri, North
Eastem, Nigeria. J.Biosci Biotechnol Discov. 3: 14-24
- 3) _Abujnah, A. A. Zorgani, A. Sabri, M. A. M. El-
Mohammady, H.; Khalek, R. A. and Ghenghesh, K. S.
(2015). Multidrug Resistance and Extended-Spectrum B-
Lactamases Genes Among Escherichia coli from Patients
with Urinary Tract Infections in Northwestern Libya. Libyan
J Med. 10(1): 26412-3402
- 4) _Afzal, A. M. S. (2017). Antibiotic Resistance Pattern of
Escherichia coli and Klebsiella Species in Pakistan: A Brief
Overview. J Microb. Biochem. Technol. 9(6): 277-279.
- 5) _Alav, I. Sutton, J. M. And Rahman. K. M. (2018). Role of
Bacterial Efflux Pumps in Biofilm Formation. J Antimicrob
Chemother. 1-18.
- 6) _Ali, I. Kumar, N. Ahmed, S. and Dasti, J. I. (2014).
Antibiotic Resistance in Uropathogenic E. coli Strains
Isolated from Non-Hospitalized Patients in Pakistan. J of
Clin and Dia Res. 8(9): 1-4.
- 7) _Ali, J; Rafq, Q. A. and Ratcliffe, E. (2018). Antimicrobial
Resistance Mechanisms and Potential Synthetic
Treatments. Future Sci. 4(4):1-6.

- 8) _Amaral, L.; Martins, A.; Spengler, G. and Molnar, J. (2014). Efflux Pumps of Gram-Negative Bacteria: What They Do. How They Do it, with What and How to Deal with Them. *Front Pharmacol.* 4(168):1-11.
- 9) _Anes, J.; Mccusker, M. P.; Fanning, S. And Martins, M. (2015), The Ins and Outs of RND Efflux Pumps in *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 6:1-14.
- 10) _Asadi, S.; Kargar, M.; Solhjo, K.; Najaf, N. and Ghorbani-Dalini, S. (2014). The Association of Virulence Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli* with Antibiotic Resistance. *Jundishapur J Microbiol.* 7(5): 1-5
- 11) _Avsar, C. and Berber, 1. (2014). Plasmid Profiling and Antibiotics Resisitance of *Escherichia coli* Strains Isolated from *Mytilus galloprovincialis* and Seawater. *J Coast Life Med.* 2(9): 689-693.
- 12) _Basak, S.; Singh. P. and Rajurkar, M. (2016). Multidrug Resistant and Extensively. Drug Resistant Bacteria: A Study. *Journal of Pathogens.* 1-5.
- 13) _Bhattacharyya, S.; Sarfraz, A.; Ansari, M. A. A. and Jaiswal, N. (2015). Characterization and antibiogram of Uropathogenic *Escherichia coli* from a tertiary care hospital in Eastern India. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 4(2): 701-705.
- 14) _Blair, J. M.; Richmon, G. E. and Piddock, L. J. (2014). Multidrug efflux pumps in Gram-Negative Bacteria and Their Role In Antibiotic Resistance. *Future Microbiol.* 9(10): 1165-1177.
- 15) Blanco, P.; Hernando-Amado, S.; Reales-Calderon, J. A.; Corona, F.; Lira, F.; Alcalde-Rico, M.; Bernardini, M.; Sanchez, M. B. and Martinez, J. L. (2016). Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More than Antibiotic Resistance Determinants. *Microorganisms.* 4(14):2-19.

- 16) _Bray, J. (1945). Isolation of antigenically homogeneous strains of Bacteria E. coli neop-olitanum from summer diarrhea of infants. J Pathol Bacteriol. 57:239-247.
- 17) _Brown, A. E. and Smith, H. R. (2017). Benson's Microbiological Applications. Laboratory Manual in General Microbiology. 14 ed. McGraw-Hill Higher Education. New York. 438pp.
- 18) _Christensen. G. D.; Simpson, W. A.; Younger, J. J.; Baddour, L. M.; Barrett, F. F.; Melton, D. M. and Beachey. E. H. (1985). Adherence of Coagulase-Negative
- 19) _CLSL. (2017). Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27hed. CSLI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.32-41.
- 20) _Delmar, J. A.; Su, C-C. and Yu, E. W. (2014). Bacterial Multidrug Efflux Transporters. Annu Rev Biophys. 43:93-117.
- 21) _Forbes, B. A.; Saham, D. F. and Weissfeld, A. S. (2007). Baily and Scott's Diagnostic Microbiology. 12 ed. Mosby, Inc., an anffilliate of Elsevier, inc. 1031 pp.
- 22) Forsyth, V. S. Armbruster, C. E.; Smith, S. N.; Pirani, A.; Springman, A.; Walters, M. S.; Nielubowicz, G. R.; Himpsl, S. D.; Snitkin, E. S.;