الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

دراسة التحسس للصادات عند العنقوديات الذهبية المعزولة من الحملة الأنفيين لدى طلاب الطب والتمريض في المرحلة السريرية وما قبل السريرية

Antimicrobial sensitivity of staphylococcus aureus isolated from nasal carriers among medicine and nursing students in clinical and pre-clinical stages

رسالة قدمت لجامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في (الطب المخبري)

إعداد: بتول احميد الخابوري

إشراف :أ.م. د. صلاح شحادة

التاريخ 1442 ه/ 2021م

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

دراسة التحسس للصادات عند العنقوديات الذهبية المعزولة من الحملة الأنفيين لدى طلاب الطب والتمريض في المرحلة السريرية وما قبل السريرية

Antimicrobial sensitivity of staphylococcus aureus isolated from nasal carriers among medicine and nursing students in clinical and pre-clinical stages

رسالة قدمت لجامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في (الطب المخبري)

إعداد: بتول احميد الخابوري

إشراف :أ.م. د. صلاح شحادة

التاريخ 1442 ه/ 2021م

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان(دراسة التحسس للصادات عند العنقوديات الذهبية المعزولة من الحملة الأنفيين لدى طلاب الطب والتمريض في المرحلة السريرية وما قبل السريرية) في جلسة علنية بتاريخ

وأجيزت من قبل لجنة التحكيم التالية أسماءهم

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان (دراسة التحسس للصادات عند العنقوديات الذهبية المعزولة من الحملة الأنفيين لدى طلاب الطب والتمريض في المرحلة السريرية وما قبل السريرية) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف والمشرف المشارك ,وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع

المرشح

شهادة المشرف والمشرف المشارك

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح

تحت إشراف الاستاذ الدكتور صلاح شحادة جامعة دمشق كلية الطب البشري قسم المخبر

والدكتور مشرفاً مشاركاً

شكر وإهداء

٨الطب هي تلك البقعة في الجنة التي لا ينالها إلا من حمل أمانة الإنسان في عنقه٨

في البداية الشكر والحمدلله ,جل في علاه ,فإليه ينسب الفضل كله في إكمال –والكمال يبقى لله وحده – هذا المشروع

وبعد الحمد لله إني اتوجه إلى استاذي الدكتور صلاح شحادة ,بالشكر والتقدير الذي لن تفيه أي كلمات حقه ,فلولا مثابرته ودعمه المستمر ما تم هذا العمل

وإلى جميع أساتذتنا الأفاضل في قسم الطب المخبري .

إلى من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب ....إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم, الى الذي لم أسر يوما في طريق إلا ورأيته سبقني يمهده لي .....

...أبي الغالي

إلى من أُفضِّلها على نفسي، ولِمَ لا؛ فلقد ضحَّت من أجلي ولم تتدخر جهداً ووقتاً في سبيل أسعادي على الدوام.....

أمي الغالية

إلى الحب الصادق الذي وجدته في عينيه ....وأعاد ترتيب الخريطة ، زهرة قلبي وروح حياتي رفيق الدرب وسندي.....

زوجي الغالي

إلى ملجأي الآمن ....من شجعني دوما في كل خطواتي سنة بسنة ويوما بيوم ويدا بيد

أخوتي الأعزاء

إلى من كن بمقاس قلبي وأحب الي من كل البقية .....

(يمامة ،يمنى)

ولأني مؤمنة ان مقياس الصداقات لايقاس بالأزمنة ولا السنين ... الى صاحبات المواقف الثابتة والدعم الدائم رفيقات الدرب.....

) سوزان -–أية- ميسم)

إلى من علمني حرفاً يوماً....إلى كل من كان له فضل في وصولي إلى هنا ....إلى كل من في القلب ولم تتسع لأسماءهم السطور ....

شكراً عائلتي ....شكراً أصدقائي

فهرس المحتويات :

مخطط الدراسة النظرية**(8)** :

- تعريف العنقوديات المذهبة (9)

الجدار الخلوي (10)

المحفظة (11)

البروتينات السطحية (12)

الذيفانات والأنزيمات خارج الخلوية (13)

- الاستعمار والخمج (14)
- الانتقال (15)
- إمراضية العنقوديات المذهبة (16)
- الأخماج المسببة بالعنقوديات المذهبة (19)
- استجابة الثوي للخمج (20)
- آلية المقاومة للصادات الحيوية (21)
- العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين **MRSA** (24)
- العنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسين **VRSA** (26)
- التشخيص المخبري (28)
- علاج أخماج العنقوديات المذهبة (29)
- الوقاية من أمراض العنقوديات المذهبة (30)

الدراسة العملية: **(38)**

مخطط الدراسة العملية : **()**

- المقدمة (38)
- أهداف الدراسة (39)
- الفصل الأول : العينات ()

مجموعة الدراسة (39)

استبيان المرضى (40)

- الفصل الثاني: المواد والطرائق المستخدمة (42)

الأدوات المستخدمة (43)

الأجهزة المستخدمة (44)

الأوساط الزرعية (44)

- الفصل الثالث: اجرءات العمل المستخدمة خلال البحث (45)

جمع العينات (46)

الزرع الجرثومي والحضن (47)

اختبار التحسس للصادات بطريقة الانتشار القرصي (50)

- الفصل الرابع : النتائج (102)

مناقشة النتائج (108)

مقاربة النتائج (109)

- الفصل الخامس : المقترحات والتوصيات (110)
- الفصل السادس : المراجع (111)

ملخص الموضوع

يعتبر حمل المكورات العنقودية المذهبة في الأنف عاملا رئيسياً لانتقالها خاصة من العاملين في مجال الرعاية الصحية من تمريض وطلاب طب إلى مرضاهم .وللتحقق مما إذا كان التعرض السريري يؤثر على نقل الأنف للمكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميثسيلين MRSA بين طلاب الطب والتمريض . يهدف البحث الى دراسة التحسس للصادات عند العنقوديات الذهبية لدى طلاب الطب والتمريض في المرحلتين السريرية وما قبل السريرية وذلك عبر دراسة مقطعية عرضية بعد استبعاد أي شخص مصاب بالتهاب أنف ويتناول الصادات

هناك العديد من البيانات المنشورة عن نسبة انتشار العنقوديات المذهبة ومدى حساسيتها للصادات لدى المرضى المشفووين أو مرضى العيادات ولكن البيانات حول استعمار الأنف لطلاب الطب بواسطةMRSA غير منتشرة في سوريا ، وتأتي أهمية هذا البحث من كونه لا يوجد دراسة في بلدنا تستقصي معدل الحساسية للصادات لدى الحملة الأنفيين للعنقوديات المذهبة وتعتبر دراستنا هي الأولى من نوعها وبالتالي قد تشكل عامل أساسي في السيطرة على الانتانات المسببة بالعنقوديات المذهبة تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بالنقل الأنفي والوقاية منها والتقليل من حدوث سلالات جديدة مقاومة للصادات .

العنقوديات المذهبة **Staphylococcus aureus** :

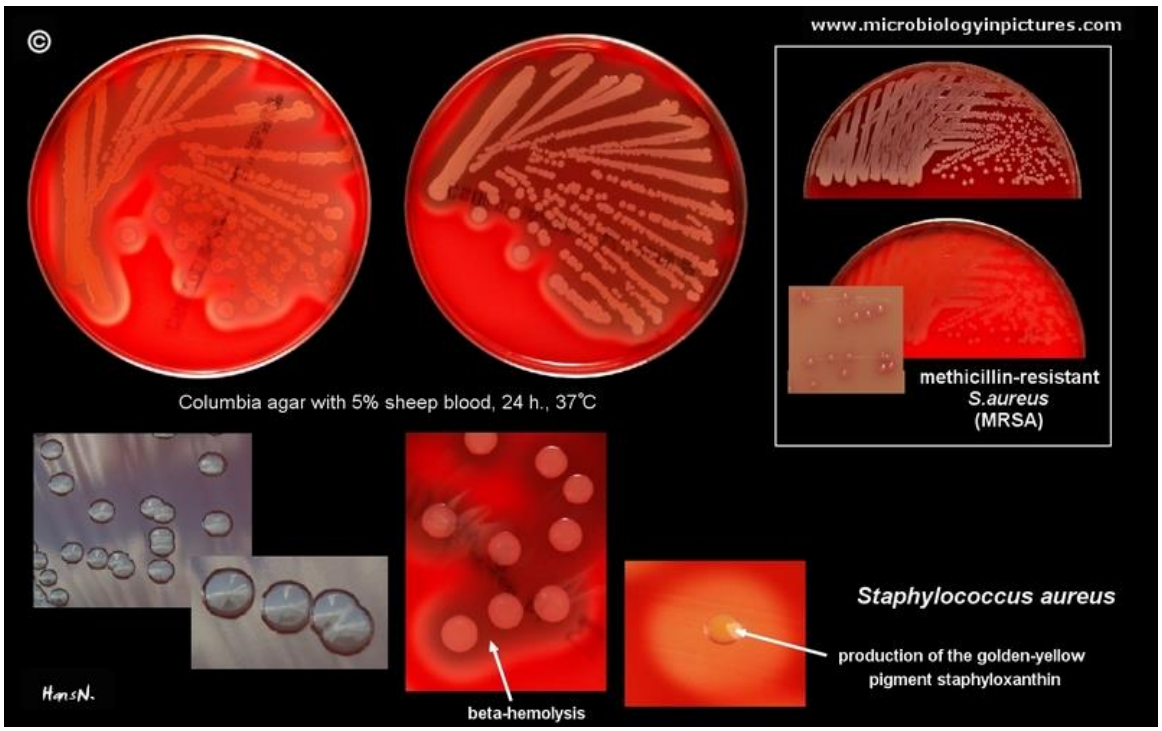
تعريف:

تبدو العنقوديات المذهبة بالفحص المجهري مكورات إيجابية الغرام تقيس حوالي 1 ميكرون تتجمع بشكل عناقيد ، غير متحركة غير مبذرة .(1)

إيجابية المخثراز، إيجابية الكاتالاز. (1)

تنمو بسرعة على الأوساط المغذية العادية بالدرجة 37 حيث تنمو المستعمرات بعد حضن 24 ساعة وتظهر المنطقة الحالة للدم غالباً حول المستعمرات.(1)

أما تسمية ذهبية فلأنها تظهر على شكل مستعمرات صفراء اللون عند زراعتها وسط آجار الدمBlood Agar))، وتستطيع تحليل خلايا الدم الحمراء بشكل تام، وهي لا هوائية اختيارية (تستطيع المعيشة في وجود أو في غياب الأكسجين).(1)



شكل يوضح مستعمرات المكورات العنقودية الذهبية محاطة بمنطقة خالية من اللون نتيجة تحلل الدم الكامل على blood agar

تعتبر العنقوديات المذهبة أهم أنواع المكورات العنقودية من وجهة النظر الطبية.حيث تفرز العديد من الذيفانات والأنزيمات خارج الخلوية المسؤولة عن الأعراض السريرية للخمج بهذا الجرثوم.(2)

أما المكورات العنقودية سلبية المخثراز فهي :

العنقوديات البشروية وهي عامل شائع في أخماج الأجسام الأجنبية نظرا لقدرتها على تشكيل أغشية خلوية على سطح الأجسام الخاملة

المكورات العنقودية الرمامة وهي مسؤولة عن حوالي 10-25% من اخماج السبيل البولي الحاد عند النساء الشابات .

- تتواجد *Staphylococcus aureus*بشكل مؤقت عادةً في أنوف 30% وعلى بشرة 20% من الأشخاص الأصحاء. يزداد احتمال وجود البكتيريا عند المرضى المنومين في المستشفيات أو موظفي الرعاية الصحية.(3)
- يتضمن التشخيص المخبري تحديد هوية الجرثوم بواسطة الفحص المجهري والزرع
- المادة الوراثية **Genome**:

تتألف المادة الوراثية للعننقوديات المذهبة من جينوم حلقي دائري وحيد (2.7-2.8 mbp)بالأضافة الى مجموعة متنوعة من العناصر الوراثية الإضافية :البلازميدات المقترنة وغير المقترنة ,والعناصر المتحركة (IS, Tn, Hi) والعناصر المتغيرة الأخرى .تصنف البلازميدات (1-60 kbp) الى 4صفوف و15 مجموعة عدم توافق معروفة .تظهر العناصر المتحركة للجينوم (0.8-18 kbp)في الصبغي أو في البلازميدات من الفئتين الثانية والثالثة .يتم دمجProphages (45-60 kbp) في الصبغي الجرثومي وهي تحفز بالأشعة فوق البنفسجية أو mitomycin.العاثيات المعتدلة من العنقوديات المذهبة هي أعضاء في Siphoviridae والمجموعات المصلية Aو BوF تحدث بشكل متكرر .(4)

تتوضع المورثات المتحكمة بالفوعة والمقاومة للصادات الحيوية على الصبغي أضافة للعناصر خارج الصبغية .وتنتقل هذه المورثات بين بين سلالات المكورات العنقودية وأنواعها وأنواع الجراثيم أيجابية الغرام الأخرى (4)

الجدار الخلوي:

يشكل الببتيدوغليكان 50% من الجدار الخلوي للمكورات العنقودية . ويتألف الببتيدوغليكان من تحت وحدات عديدة السكريد متعاقبة من N-أستيل غلوكوز أمين و N-أستيل موراميك أسيد.

ترتبط سلاسل الببتيدوغليكان بشكل متصالب بواسطة سلالسل رباعية الببتيد ترتبط الى N-أستيل موراميك أسيد بواسطة جسور خماسية الغليسين نوعية للعنقوديات المذهبة .(5)

قد يكون للبتيوغليكان فعالية مشابهة للذيفان الداخلي محرضة تحرر السايتوكينات من البالعات الكبيرة وتفعيل المتممة وتكدس الصفيحات .ان اختلافات بنية الببتيدوغليكان بين سلالات المكورات العنقودية قد تساهم في اختلاف قدرتها في التسبب بالتخثر المنتشر داخل الأوعية .

تعتبر حموض التيكويك المرتبطة تكافؤيا الى الببتيدوغليكان مكون أساسي للجدار الخلوي .أما حموض التيكويك الشحمية فهي بوليميرغلسرول مرتبط الى نهاية شحمية سكرية متوضعة في الغشاء السيتوبلاسمي .(5)

المحفظة:

معظم المكورات العنقودية تنتج محافظ عديدة السكريد. عُزِل 11 نمط من الأنماط المصلية عديدة السكريد المحفظية.

يسبب النمط 5 والنمط 8 (75%) من الأخماج عند الانسان .

إن معظم الـ MRSA(Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus) هي من النمط 5.(5)

البروتينات السطحية:

يوجد أكثر من 20 بروتين على سطح العنقوديات المذهبة مثبتة تساهميا في ببتيدوغليكان بفعل البروتين A.يمكن تصنيف بروتينات جدار الخلية الى عدة مجموعات هيكلية ووظيفية .الأكبر هو عائلة MSCRAMM التي تتميز نهايات مطوية متكرر تشبهIgG.معظم البروتينات السطحية لها بنية محددة في الغالب .هذه البنية تتضمن تتابع إشارات إفرازية في النهاية N وحموض أمينية مشحونة إيجابيا ممتدة الى داخل السيتوبلاسما وغشاء خلوي كاره للماء ومنطقو توضع جدار خلوي جميها في النهاية الكربوكسيلية

البروتين **A**

هو البروتين الأساسي في جدار الخلية وهو عامل فوعة هام وله خواص مضادة للبلعمة من خلال قدرته على الارتباط بالجزء Fc من الغلوبولينات المناعية IgG في موقع ارتباط المتممة مما يمنع تفعيلها وبالتالي عدم انتاج C3b وهذا الارتباط الخاطئ يمنع الارتباط الصحيح بالأضداد الطاهية مما يؤدي إلى تراجع عملية البلعمة إلى حد كبير.

يستعمل البروتين A في بعض الفحوص المخبرية في المخابر السريرية بسبب ارتباطه IgG ,وتشكيله لتراص مع المعقد الضدي المستضدي .

العنقوديات سلبية المخثراز لاتنتج البروتين A

تلعب البروتينات السطحية دورا في تعزيز الالتصاق بالخلايا والأنسجة المضيفة بما في ذلك مكونات المطرق خارج الخلوي وتساعد الجرثوم في التهرب من لاستجابة المناعية الداخلية للمضيف .(6)

الذيفانات **TOXINS** والإنزيمات خارج الخلوية

تنتج المكورات العنقودية عدد كبير من الأنزيمات والذيفانات وهي المسؤولة عن الأعراض السريرية لعداوى هذه الجراثيم .

إن الذيفانات والأنزيمات خارج الخلوية الأكثر أهمية :

مخثر البلاسما **plasma coagulase:**

تفرز العزلات السريرية للمكورات العنقودية الذهبية أنزيم مخثر البلاسما ، وهي عديد الببتيدات التي ترتبط بالبروثرومبين وتنشطها ، وبالتالي تحول الفيبرينوجين إلى الفيبرين وتعزز تخثر البلازما أو الدم.

إن ارتباط المكورات العنقودية بالفيبرينوجين أو الفبرين هو سمة مهمة من سمات التسبب في المرض ، مما يؤدي إلى تكوين الخراجات واستمرار البكتيريا في أنسجة العائل ، كما يمكّن العامل الممرض من التسبب في تعفن الدم القاتل وتصبح المستعمرات الجرثومية الدقيقة ضمن الأنسجة والمحاطة بجدار الفيبرين صعبة البلعمة.(1)

الذيفان ألفا :**a-toxin**

العامل الرئيسي السام للخلايا الذي طورته Staphylococcus aureus ، أول سم خارجي جرثومي يتم تحديده على أنه pore former. يُفرز البروتين كجزيء أحادي السلسلة قابل للذوبان في الماء يبلغ 33,000 Mr. يحدث تغيرات قبل التهابية في خلايا الثدييات.(7)

يسبب تأثيرات عصبية مركزية قاتلة ويخرب الأغشية مسبباً انحلالاً دموياً وهومسؤول عن شكل من أشكال تنخر الجلد.(2)

قاتل الكريات البيض : **Leukocidin**

يسبب تخريب البلاعم والعدلات عن طريق نزع الحبيبات منها degranulation

الذيفان المقشر : **exfoliatin**

يسبب انحلال البشرة epidermolysis إضافة إلى حمى وتقشر واسع وتشكل فقاعات كبيرة.

الذيفانات المعوية : **enterotoxins**

تتشكل مسبقاً في الطعام الملوث بالعنقوديات المذهبة ولها ثمانية أنماط مصلية (A-E،G،H،I)

عبارة عن مستضدات فائقة تحرض إطلاق كميات كبيرة من الإنترلوكين1 والإنترلوكين2 من البلاعم واللمفاويات التائية المساعدة على الترتيب.

هذه الذيفانات هي مقاومة للحراة ولا تتعطل بالتسخين الى درجة 100 لمدة 15-30 دقيقة .كما أنها مقاومة لحموضة المعدة والصائم وتسبب أعراض لانسمام الغذائي الذي يتميز بسيطرة الأقياء أكثر من الاسهال وبفترة حضانة قصيرة(1-8)ساعات.(2)

ذيفان متلازمة الصدمة السمية : **TSST-1**

تنتجه 1% من سلالات العنقوديات المذهبة وهوعبارة عن مستضد فائق

يسبب تكاثرنسيلي لبعض أنماط اللمفاويات التائية وفرط إنتاج السيتوكينات التي تسبب الاعراض السريرية للصدمة السمية بداية حادة للحرارة العالية وغثيان و أقياء واسهال مائي وتقشر جلد وهبوط ضغط وقصور وظيفة الكبد والكلية . (1)

البيتالاكتماز:

هو أنزيم يرمز له بلازميدات وهو يعطل البنسلينات والسيفالوسبورينات (صادات البيتالاكتام)

البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs عبارة عن مستقبلات في غشاء الخلية الجرثومية

وجدارها ,إن التغيرات في PBPs مسؤولة إالى حد ما عن مقاومة الجراثيم للبنسلينات والسيفالوسبورينات .بعض هذه البروتينات لا تعرف وظائفها اى الآن وبعضها الآخر هي ترانسبيبتداز.

الاستعمار والخمج :

الأنسان هو المستودع الطبيعي للعنقوديات المذهبة.

تعتبر المكورات العنقودية المذهبة من مسببات الأمراض المهمة من الناحية الوبائية .فهي تستعمر مخاطية الأنف في تقريبا 27% من الأشخاص الأصحاء .نسبة الMRSA في المستعمرات الأنفية ازدادات بين العاملين في مجال الرعاية الصحية في مشافي المملكة المتحدة خلال العقد الماضي .(9)

النسبة العالية للحملة تكون بين مرضى المشافي وعناصر الطاقم الطبي . يمكن لأي شخص أن يصاب بعدوى المكورات العنقودية ، على الرغم من أن مجموعات معينة من الأشخاص معرضون لخطر أكبر ، بما في ذلك الأشخاص الذين يعانون من أمراض مزمنة مثل مرض السكري والسرطان وأمراض الأوعية الدموية والأكزيما وأمراض الرئة والأشخاص الذين يحقنون المخدرات.(10) . في مرافق الرعاية الصحية ، يكون خطر الإصابة بعدوى العنقوديات الأكثر خطورة أعلى لأن العديد من

المرضى يعانون من ضعف في جهاز المناعة أو خضعوا لإجراءات. في الرعاية الصحية ، يكون خطر الإصابة بعدوى العنقوديات الأكثر خطورة أعلى بالنسبة للمرضى في وحدات العناية المركزة (ICUs) والمرضى الذين خضعوا لأنواع معينة من العمليات الجراحية والمرضى الذين تم إدخال أجهزة طبية في أجسامهم.(10)

الانتقال:

تنتقل العنقوديات المذهبة من مخاطية الأنف إلى اليدين أو بالغبار الى الهواء ومنه إلى الأشخاص المعرضين للأصابة .تحدث معظم حالات الأخماج المشفوية من خلال التعرض لأيدي الطاقم الطبي بعد كونهم قد استعمروا بشكل مؤقت بالعنقوديات من خلال اتصالهم مع المرضى المخموجين.(8)

تحدث تفشات المرض نتيجة التعرض للحملة بشكل طويل أو من مصادر بيئية .

عمال الرعاية الصحية المستعمرون هم الخزان الرئيسي لجرثومة MRSA وهم مسؤولون عن نقل هذا الكائن الحي إلى المرضى أو من مريض إلى آخر مما يؤدي إلى تفشي المرض. حاملو جرثومة MRSA هم أيضًا أكثر عرضة للإصابة بالعدوى الذاتية. علاوة على ذلك ، قد ينقل العاملون في مجال الرعاية الصحية (HCWs) الذين يصابون بجرثومة MRSA في المستشفيات ، الكائن الحي إلى أفراد أسرهم وينشرون هذه البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة في المجتمع مما يخلق مشكلة صحية عامة كبيرة.(8)

التطور الزمني لأمراض العنقوديات المذهبة :

إن عدد أخماج النقوديات المذهبة المشفوية والمكتسبة في المجتمع قد زادت في ال 20 سنة الأخيرة وهذا الاتجاه يوازي الاستخدام المتزايد للأدوية داخل الأوعية (9)

خلال الفترة من 1990-1996 كانت العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعالحالات ذات الرئة المشفوية وأخماج الجروح الجراحية والسبب الثاني الأكثر شيوعا|(بعد المكورات العنقودية سلبية المخثراز)لانتانات الدم المشفوية وذلك طبقا لمعلومات من البرنامج الوطني لترصد الأخماج المشفوية NNISS) National Nosocmital Infection surveillance System(11))

لوحظ أيضا ازدياد في نسبة الأخماج المسببة بالنعقوديات المذهبة المقاومة للميتسيلين MARSA في البدء لوحظت في ثلث الأخماج المشفوية ثم ظهرت بشكل متزايد في المجتمع , والمعلومات الواردة من NNISS في الفترة بين 1990-2000 اظهرت أيضا أن أخماج العنقوديات المقاومة للميتسيلين في وحدات العناية المركزة ICU استمرت بالزيادة والسلالات المقاومة للميتسلين أصبحت مقاومة لمضادات حيوية أخرى .خلال العشر سنوات ذاتها أظهر استطلاع لل CDC أن نسبة سلالات العنقوديات االمذهبة المقاومة للميتسيلين والحساسة فقط للفانكومايسين قد ازدادات من 22.8% إالى 56.5%(12)

تأتي البيانات الخاصة بحمل العنقودية الذهبية في المجتمع بشكل كبير من البلدان المتقدمة، والتقارير الواردة من الصين محدودة للغاية. كشفت الدراسات السابقة أن15.4- 23.1 من بكتيريا S. aureus الأنفي لدى طلاب الطب الصينيين من مناطق مختلفة ، منهم9.4 3.0-٪ كانوا من(14). MRSA

يعتبر الأنف مكانًا بيئيًا حيث يمكن أن تنتشر العنقوديات المذهبة إلى أجزاء أخرى من الجسم(14)

من المرجح أن يكون المسار الرئيسي لانتقال جراثيم العنقوديات المذهبة من مريض إلى آخر عبر أيدي ملوثة عابرة من قبل عاملي الرعاية الصحية الذين اكتسبوا الكائنات الحية الدقيقة عن طريق الاتصال المباشر بالمريض أو عن طريق التعامل مع المواد الملوثة.(13)

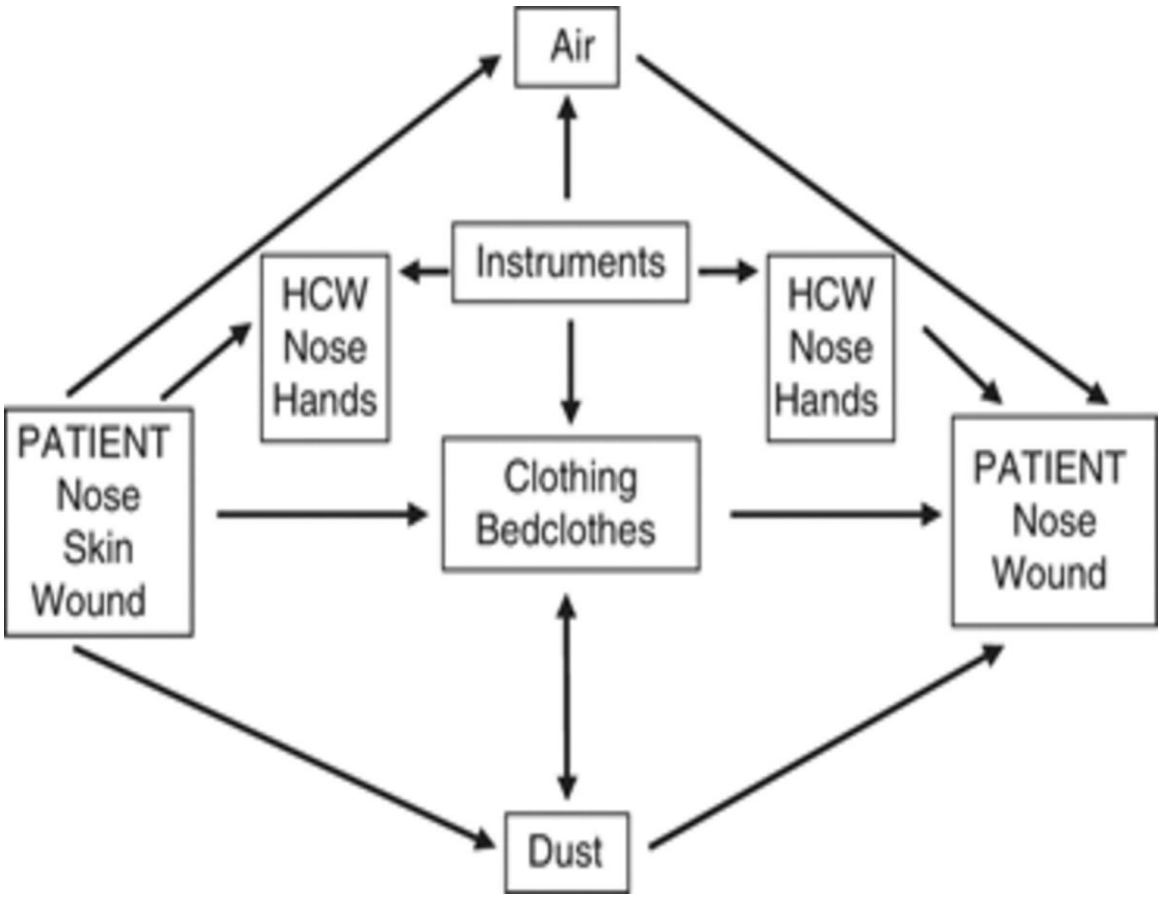
من المعروف أن معدلات امتثال العاملين في مجال الرعاية الصحية في نظافة الأيدي تبلغ حوالي 50٪ ، وهي في الأساس منخفضة جدًا بحيث تمنع انتقال العدوى بشكل فعال.

يمكن أن يؤدي استعمار الأنف أو الجلد أو الجرح في فرد معين إلى تلوث إضافي للأفراد والبيئة. في النهاية ، قد يؤدي هذا إلى أنوف وجروح مستعمرة حديثًا. يتأثر خطر الاستحواذ بحالة الاستعمار للمرضى الآخرين وقد تم إثبات ذلك بالنسبة للمكورات العقودية المذهبة المقاومة للميتسللين والمقاومة للفانكومايسين(13)

يعتبر التصنيف الجزيئي للمكورات العنقودية المذهبة مفيدًا أيضًا في دعم تدابير مكافحة العدوى ، والتحقيق في الفاشيات المشتبه بها ، ومنع انتقال العدوى في المستشفيات.(15)

إن الإمراضية والانتشار السريع لهذه السلالات يقترح أنها تمتلك محددات فوعة فريدة وغير معروفة بعد.

تمثيل تخطيطي للطرق المختلفة لاكتساب استعمار المكورات العنقودية الذهبية.



قد تكون الهواتف المحمولة للعاملين في مجال الرعاية الصحية خزانًا للعنقوديات المذهبة . قيمت دراسة حديثة عام 2017حدوث التلوث الجرثومي للهواتف المحمولة التابعة للطاقم الطبي العامل في غرفة العمليات. أخذ اثنان وسبعون متخصصًا في الرعاية الصحية مزارعًا بكتيرية من هواتفهم ،الحفرة الأنفية ، وأيديهم. وكشفت النتائج أن 31من العاملين لديهم جرثوم العنقوديات المذهبة معزولة عن فتحة الأنف، و 8من هواتفهم المحمولة ، و 4من أيديهم. أكد التنميط الجيني أن 7\8من سلالات الهواتف المحمولة كانت مطابقة لتلك المعزولة من فتحة الأنف .(16)

إمراضية العنقوديات المذهبة :

تساهم مجموعة من المكونات والمفرزات في إمراضيتها ،والتي لها أدوار متداخلة ويمكن أن تعمل بالتنسيق مع بعضها أو لوحدها.يمكن أن تعمل بالتنسيق مع بعضها أو لوحدها والى حد بعيد يعرف القليل فقط عن تداخلاتها مع بعضها ومع عوامل المضيف

تستعمر العنقوديات المذهبة الحفرة الأنفية والأبط والمهبل وسطح الجلد ويبدأ الخمج عندما يتصدع الجلد أو الحاجز المخاطي سامحاً للنقوديات المذهبة بحرية الدخول إالى الأنسجة المجاورة أو إلى مجرى الدم.(17)

تساهم عدة عوامل في زيادة الحساسية للخمج حيث تتلف وظيفة الخلايا البالعة بوجود الأجسام الأجنبية بشكل خطير . أن الأجسام الأجنبية كالقثاطر داخل الوريدية تغطى بسرعة بمكونات بلازمية مثل الفبرينوجين أو الفبرونوكتين والتي تمكن المورات العنقودية من الالتصاق عليها (12)

في الأحماج الغازية:

تتراوح عدوى المكورات العنقودية المذهبة من خفيفة إلى مهددة للحياة .(18)أكثر أنواع عدوى المكورات العنقودية شيوعًا هي :التهابات الجلد ، وغالبًا ما تسبب الخراجات. ومع ذلك ، يمكن للبكتيريا أن تنتقل عبر مجرى الدم (تُسمى تجرثم الدم) وتصيب أي مكان في الجسم تقريبًا ، وخاصةً صمامات القلب (التهاب الشغاف) والعظام (التهاب العظم والنقي).(18)
تميل البكتيريا أيضًا إلى التراكم على الأجهزة الطبية في الجسم ، مثل صمامات أو مفاصل القلب الاصطناعية ، وأجهزة تنظيم ضربات القلب ، والقسطرة التي يتم إدخالها عبر الجلد في الأوعية الدموية .(19)تزداد احتمالية الإصابة ببعض أنواع العدوى بالمكورات العنقودية في مواقف معينة:

التهابات مجرى الدم: عندما تبقى القثطرة التي يتم إدخالها في الوريد في مكانها لفترة طويلة

التهاب الشغاف: عندما يحقن الأشخاص عقاقير غير مشروعة أو لديهم صمام قلب صناعي أو عندإصابة القثطرة المُدخلة في الوريد بالعدوى.(18)

ذات العظم والنقي: عندما تنتشر المكورات العنقودية المذهبة إلى العظام من عدوى في مجرى الدم أو من عدوى في الأنسجة الرخوة القريبة ، كما قد يحدث عند الأشخاص الذين يعانون من تقرحات الضغط العميق أو تقرحات القدم بسبب مرض السكري.(20)

عدوى الرئة (الالتهاب الرئوي): عندما يُصاب الأشخاص بالإنفلونزا (خاصة) أو عدوى في مجرى الدم ، أو عندما يتناول الأشخاص الستيروئيدات القشرية أو الأدوية التي تثبط جهاز المناعة (مثبطات

المناعة) ، أو عند دخولهم المستشفى لأنهم بحاجة إلى التنبيب الرغامي والتهوية الميكانيكية (تسمى الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى.(20)

تلتصق العنقوديات المذهبة بقوة على الخلايا البطانية من خلال تفاعلات مستقبلات لالتصاق وأظهرت الدراسات في الزجاج أن العنقوديات المذهبة بعد الالتصاق تبتلع من قبل الخلايا البطانية .(21)

تقي البيئة داخل الخلوية المكورات العنقودية من آليات دفاع الثوي إضافة إلى تأثير الصاد القاتل للجراثيم .إن الأحداث الخلوية المؤدية إالى صدمة سمية مشابهة للخمج بالمكورات العنقودية والجراثيم سلبية الغرام ,في كلا الحالتين على الرغم من الدور الهام للصفيحات والكريات البيض عديدة النوى والخلايا البطانية ,تلعب البالعات الكبيرة دور مركزي حيث تقوم بتحرير العامل المنخر للورم والانترلوكين 1والانترلوكين 6 والانترلوكين 8 بعد التماس مع المكورات العنقودية والببتيدوغليكان وحمض التكويك الشحمي.(21)

من جهة أخرى فأن التعبير عن الانترلوكين 1 و الانترلوكين 6 بواسطة الخلايا البطانية يتطلب بلعمة خوية للجراثيم .وكنتيجة لتفعيل السايتوكينات تتفعل المتممة وشلال التخثر ويتقلب حمض الأرشودونيك ويتحرر العامل المفعل للصفيحات وهذه الأحداث بدورها تسبب الحمى وهبوط الضغط .وزيادة النفوذية الأوعية وحدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية وقصور وظيفة القلب وحدوث قصور أعضاء متعدد.(22)

الأخماج السمية :

تنجم الأعراض في هذا النمط عن تناول الغذاء الملوث بالذيفانات الجرثومية .أو انتشار هذه الذيفانات من مواقع امستعمرات العنقوديات المذهبة .كما يحدث في التسمم الغذائي ومتلازمة الصدمة السمية ومتلازمة الجلد المسموط Scalded Skin Syndrom .

ينجم الانسمام الغذائي عن تناول الغذاء الملوث بالذيفنات الداخلية,تكون بداية الأعراض بعد عدة ساعات من تناول الطعام بغثيان و أقياء واسهال .

استجابة الثوي تجاه الخمج:

إن النتائج النموذجية للخمج بالعنقوديات المذهبة هي تشكيل خراج ,من أولى دفاعات الثوي تجاه أخماج العنقوديات هي الكريات البيض ,إن هجرة الكريات البيض إالى موقع الخمج ينتج عن التعبير المنظم لجزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية وهذه العملية تتواسطها السايتوكينات وتستهلها البالعات

الكبيرة .بعد الخمج تظهر السايتوكينات داخل الأوعية وتمتد الى الانسجةكما تهاجر الخلايا الالتهابية الى موقع الخمج.(23)

إن وجود الأضداد الطاهية الموجهة ضد المحفظة أو الببتيدوغليكان أو المتممة يسهل البلعمة الخلوية في الزجاج لكن دور الأضداد في الحي مؤكد بشكل أقل ,حيث أن عيار الأضداد المضادة للمكورات العنقودية هوليس ذو علاقة مع الوقاية مع الخمج باستثناء حالة متلازمة الصدمة السمية والتي فيها يعتبر وجود مضاد ذيفان متلازمة الصدمة السمية واقيا .(23)

الأمراض المسببة بالعنقوديات المذهبة :

المكورات العنقودية المذهبة هي أكثر مسببات الأمراض الجرثومية شيوعًا بين العزلات السريرية من المرضى المنومين بالمستشفى في الولايات المتحدة وهي ثاني أكثر مسببات الأمراض البكتيرية انتشارًا بين العزلات السريرية من المرضى الخارجيين وفقًا لبرنامج مراقبة مضادات الميكروبات SENTRY ، الذي فحص أكثر من 81000 عزلة خلال الفترة 1997-2002، كانت المكورات العنقودية المذهبة هي السبب الأكثر شيوعًا لتجرثم الدم في المستشفيات في أمريكا الشمالية (انتشار ، 26٪) وأمريكا اللاتينية (انتشار ، 21.6٪) و كان السبب الثاني الأكثر شيوعًا لجرثومة المستشفيات في أوروبا (انتشار ، 19.5٪)(24)

زاد معدل حدوث تجرثم الدم المسبب بالعنقوديات المذهبة ومضاعفاته بشكل حاد في السنوات الأخيرة بسبب زيادة تواتر الإجراءات الغازية ، وزيادة أعداد المرضى الذين يعانون من نقص المناعة ، وزيادة مقاومة سلالات العنقوديات المذهبة للصادات الحيوية المتاحة.(25)

يمكن للمرضى الذين يعانون من تجرثم المكورات العنقودية الذهبية تطوير مجموعة واسعة من المضاعفات التي قد يكون من الصعب التعرف عليها في البداية ويمكن أن تزيد من معدل الإصابة بالأمراض. تم وصف معدلات الوفيات من 20 إلى 40 في المئة . يبدو أن معدل الوفيات أعلى مع بكتريا المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميثيسيلين (MRSA) مقارنة مع جرثومة العنقودية المذهبة الحساسة للميثيسيلين(26).(MSSA

التهاب الشغاف :

لقدد ازدادت نسبة حدوث التهاب الشغاف بالعنقوديات المذهبة وهي تتراوح بين(25-35%) من الحالات حيث تحدث لدى مستخدمين الأدوية الوريدية ولدى كبار السن والمرضى ذوو الصمامات الصنعية والمرضى المشفويين .

في المجموعات الأربعة قد تكون التظاهرات البدئية محدودة إلى حمى ووهن ولا يمكن التنبؤ بالتشخيص على أساس المعطيات السريرية والمخبرية المتوافرة.

في حالات التهاب الشغاف عند مستخدمي الـأدوية الوريدية يكون المرضى من الشباب ونسبة الوفيات منخفضة وغالبية المرضى ليس لديهم سوابق أمراض صمامية ,الأنذار يكون سيء لدى المرضى مستخدمي الأدوية الوريدية الذين لديهم مرض متقدم مترافق مع خمج بفيروس بنقص المناعة المكتسب من أولئك غير المخموجين به. في حالات التهاب الشغاف غير المتعلقة باستخدام الأدوية المرضى,المرضى غالبا كهول ونسبة الوفيات مرتفعة (20-44%) والمرضى لديهم سوابق أمراض صمامية وحدوث الاختلاطات الصمية والعصبية لديهم نسبتها حوالي 50%.(26)

الأخماج الانتقالية :

تميل العنقوديات المذهبة للانتشار الى مواقع خاصة متل العظام والمفاصل والكلى الرئة.

تعتبر التجمعات القيحية في هذه الأماكن بؤر كامنة لنكس الأخماج ,المرضى الذين يعانون من حمى مستمرة على الرغم من العلاج المناسب يجب أن يقيمو من أجل التجمعات القيحية

متلازمة الصدمة السمية **:TSS**

تم وصف TSS لأول مرة في الأطفال في عام 1978. حددت التقارير اللاحقة ارتباطًا باستخدام الفوط القطنية من قبل النساء في فترة الحيض. تزداد احتمالية حدوث TSS أثناء الدورة الشهرية عند النساء اللائي يستخدمن فوطقطنية عالية الامتصاص ، ويحتفظن بفوط قطنية واحدة في مكانها لفترة أطول من الوقت. على مدى العقدين الماضيين ، انخفض بشكل مطرد عدد حالات TSS الشهرية (حالة واحدة لكل 100.000) ؛ يُعتقد أن هذا يرجع إلى سحب الفوط قطنية عالية الامتصاصية من السوق.

متلازمة الصدمة السمية (TSS) هي مرض حاد يهدد الحياة بوساطة السموم ، وعادة ما يتم تسريعها عن طريق الإصابة إما بالمكورات العنقودية الذهبية أو المجموعة A Streptococcus (GAS) ، والتي تسمى أيضًا Streptococcus pyogenes. يتميز بارتفاع درجة الحرارة ، والطفح الجلدي ، وانخفاض ضغط الدم ، وفشل العديد من الأعضاء (بما في ذلك ما لا يقل عن 3 أجهزة عضوية أو أكثر) ، والتقشر ، عادة في الراحتين والأخمصين ، بعد أسبوع إلى أسبوعين من ظهور المرض الحاد.

يمكن أن تشمل المتلازمة السريرية أيضًا ألمًا عضليًا شديدًا وقيءًا وإسهالًا وصداعًا وتشوهات عصبية غير بؤرية.

الخمج الأنفي :

حوالي 80% من الاشخاص يحملون المكورات العنقودية الذهبية في الأنف .

المكورات العنقودية الذهبية تستعمر الجلد والأسطح المخاطية للإنسان و. تعتبر الفتحات الأمامية للأنف أكثر مواقع النقل شيوعًا للعنقوديات المذهبة .يكون عدد الخلايا العنقودية المذهبة أعلى في الحملة المستمرين منه في الحملة المتقطعين . مما يؤدي إلى زيادة خطر الأصابة بعدوى العنقوديات المذهبة في الفئة الأولى من الأفراد .غالبا ما يتم استعمار الحملة المستمرين من قبل سلالة واحدة فقط على مدى فترات طويلة ,تصل إلى عشر سنوات ,بينما يحمل الحملة المتقطعين العديد من السلالات المختلفة بمرور الوقت .((27

تلعب العوامل الجرثومية والمضيف دوراً في العدوى, التفاعلات الكارهة للماء والشحنة السطحية هي قوى ربما تشارك في التوسط في ارتباط المكورات العنقودية بالخلايا الظهارية. مكونات جدار خلية المكورات العنقودية غير البروتينية المحددة, البروتينات السطحية, لمكونات السطحية الجرثومية التي تتعرف على جزيئات المصفوفة اللاصقة , والعوامل العنقودية التي تسهل التفاعلات مع مكونات المخاط ,مهمة في فعالية الاستعمار.(28)

آلية المقاومة للصادات الحيوية:

تجاوز معدل وفيات مرضى تجرثم الدم بسبب العنقوديات المذهبة في عصر ما قبل الصادات الحيوية 80٪ . أدى إدخال البنسلين في أوائل الأربعينيات إلى تحسن كبير في تشخيص المرضى المصابين بعدوى المكورات العنقودية(29). ومع ذلك ، في وقت مبكر من عام 1942، تم التعرف على المكورات العنقودية المقاومة للبنسلين ، أولاً في المستشفيات ثم في المجتمع(29) . بحلول أواخر الستينيات ، كان أكثر من 80٪ من عزلات المكورات العنقودية المكتسبة من المجتمع والمستشفى مقاومة للبنسلين (30)هذا النمط من المقاومة ، الذي ظهر أولاً في المستشفيات ثم انتشر إلى المجتمع ، أصبح الآن نمطًا راسخًا يتكرر مع كل موجة جديدة من مقاومة الصادات. أظهر Kirby لأول مرة أن البنسلين تم تثبيطه بواسطة سلالات مقاومة للبنسلين من العنقوديات المذهبة .حدد Bondi and Dietz لاحقًا الدور المحدد للبنسليناز(31). ينتج الآن أكثر من 90% من عزلات المكورات العنقودية البنسليناز ، بغض النظر عن البيئة السريرية. إن جين-β-lactamase هو جزء من عنصر قابل للتبديل موجود على

بلازميد كبير ، غالبًا مع جينات مقاومة إضافية لمضادات الميكروبات (على سبيل المثال ، الجنتاميسين والإريثروميسين). يحدث انتشار مقاومة البنسلين أساسًا عن طريق انتشار السلالات المقاومة. أقل من 5% من سلالات المكورات العنقودية المعزولة بقيت حساسة للبنسلين .(32)

إن جين mecA الجين المسؤول عن مقاومة الميثيسيلين هو جزء من عنصر وراثي متحرك موجود في جميع سلالات MRSA.كاتاياما وآخرون أظهر أن mecA جزء من جزيرة جينومية تسمى كروموسوم كاسيت المكورات العنقودية SCCmecحتى الآن ، تم تمييز أربعة عناصر SCCmec مختلفة تتراوح في الحجم من 21 إلى76كيلو بايت . على عكس السلالات العديدة المختلفة من المكورات العنقودية المذهبة الحساسة للميثيسيلين (MSSA) التي تسبب العدوى ، فإن عددًا محدودًا فقط من المستعمرات هي المسؤولة عن الانتشار الوبائي لجرثومة (33).MRSA

على الرغم من أن السلالات المقاومة للميثيسيلين تظهر لأن تكون قد نشأت من عدد محدود من السلالات إلا أن بعضها يبدو ذو منشأ متعدد السلالات مما يقترح الانتقال الأفقي لمورثة ال mec.إن التعبير عن المقاومة للميثيسلين غالبا ما يكون متغاير الجنس heterogenous والنسبة المئوية للجراثيم التي تعبر عن النمط الظاهري للمقاومة تختلف تبعا للظروف البيئية ,لقد تعدل اختبار الحساسية للصادات الحيوية لتعزيز الكشف عن النمط الظاهري للمقاومة . إن التعبير الظاهري لمقاومة الميثيسيلين متغير ، ولكل سلالة MRSA ملف تعريف مميز لنسبة الخلايا البكتيرية التي تنمو بتركيزات محددة من الميثيسيلين . يتم تنظيم التعبير عن المقاومة في بعض سلالات MRSA بواسطة متماثلات الجينات التنظيمية لـ blaZ ,هذه الجينات mecI و 1mecR ، تنظم استجابة mecA للصادات الحيوية β-lactam بطريقة مشابهة لتلك الخاصة بتنظيم blaZ بواسطة الجينات 1blaR و blaI عند التعرض للبنسلين.(34)

المقاومة للفانكومايسين :

الزيادة الهائلة في استخدام الفانكومايسين لعلاج الالتهابات التي تسببها المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين (إيجابية وسلبية المخثرازعلى حد سواء).
تم الإبلاغ عن مقاومة المكورات العنقودية للفانكومايسين في عزلة سريرية لأول مرة في سلالة من المكورات العنقودية الحالة للدم سلبي المخثراز.(35)

في عام 1997,جاء التقرير الأول عن المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للفانكومايسين (VISA) من اليابان ,وتم الأبلاغ عن حالات أضافية لاحقا من بلدان أخرى .كانت جميع عزلات VISA كانت

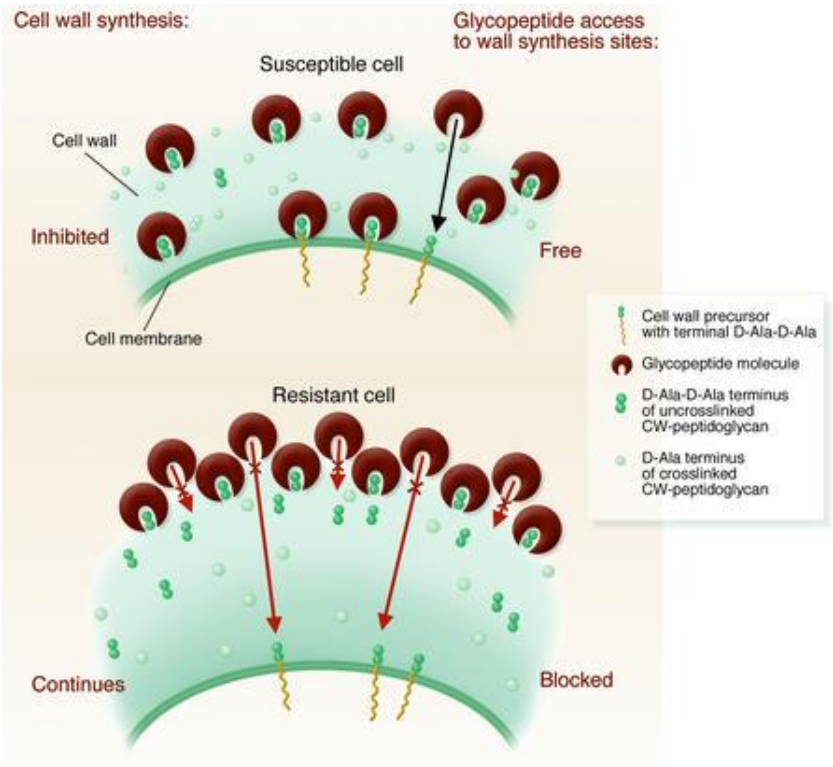
MRSA وليست نسيلية . تلقى العديد من المرضى العلاج بالفانكومايسين وكان لديهم عدوى MRSA.(36)

تم الآن تحديد شكلين من بكتيريا العنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسين . تم تحديد شكل واحد في سلالات VISA ، والتي تحتوي على MICs لفانكومايسين من 8-16 ميكروغرام / مل . كما تم تحديد مرحلةpre-VISA، المقاومة بشكل غير متجانس.(37)

يبدو أن انخفاض الحساسية للفانكومايسين ناتج عن تغيرات في التكوين الحيوي للبتيدوغليكان.

تتميز سلالات VISA بالكميات الإضافية من البيتيدوغليكان المُصنَّع الذي ينتج عنه جدران خلوية غير منتظمة الشكل وسميكة. هناك أيضًا انخفاض في الارتباط المتقاطع لخيوط البيتيدوغليكان ،

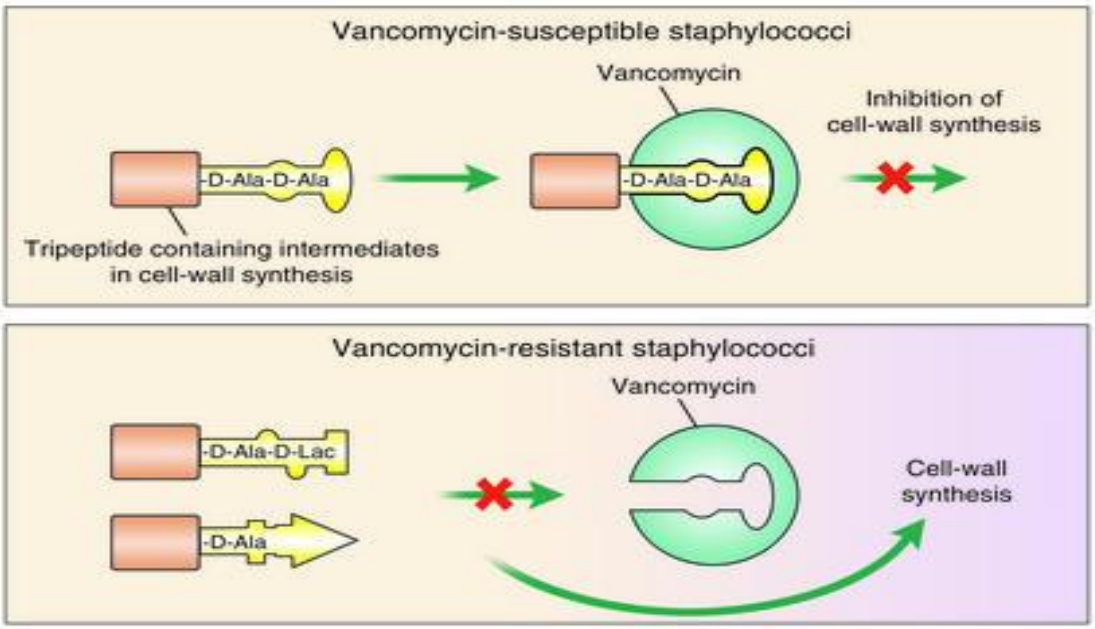
ما يؤدي إلى تعرض المزيد من مخلفات D-Ala-D-Ala. ينتج الارتباط المتقاطع المتغير عن كميات مخفضة من L-glutamine المتوفرة لوسط الجلوتامات d-glutamate في جسر pentapeptide



شكل يوضح آلية المقاومة للفانكو مايسين

ونتيجة لذلك ، يتوفر المزيد من بقايا D-Ala-D-Ala لربط الفانكومايسين وحبسه ثم يعمل الفانكوميسين المرتبط كعائق إضافي أمام وصول جزيئات الدواء إلى هدفها على الغشاء السيتوبلازمي.(38)

نتج الشكل الثاني لمقاومة الفانكومايسين عن النقل الزوجي المحتمل لمورثة vanA من المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين.



شكل يوضح الفرق بين الحساسية والمقاومة على الفانكومايسين

سلالات VRSA تقاوم الفانكومايسين بسبب اكتساب مورثةvanA من المكورات المعوية التي تسمح بتركيب سلائف جدار الخلية التي تنتهي في D-Ala-D-Lac dipeptide بدلاً من D-Ala-D-Ala. قلل ثنائي الببتيد الجديد بشكل كبير من تقارب الفانكومايسين. في وجود الفانكومايسين ، يتم تصنيع المادة الأولية الجديدة لجدار الخلية ، مما يسمح باستمرار تجميع الببتيدوغليكان.

إن المسح عن سلالات العنقوديات المذهبة متوسطة الحساسية للغليكوبيبتيدات متضمنة الفانكومايسين يمكن ينجز بواسطة أطباق من منقوع آغار دماغ –قلب مزودة بفانكوميسين بتركيز 8ميكروغرام بالليتر .(38)

العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين **:MRSA**

MRSA تعني العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين وصادات البيتالاكتام المتصلة بها (مثل البنسيلين و الأوكساسللين والنافسيللين) .

اشتملت معالجة عدوى العنقوديات المذهبة قبل الخمسينيات على إعطاء بنزيل بنسلين (penicillin G), a β-lactam . ولكن بحلول أواخر الخمسينيات من القرن الماضي ، كانت سلالات المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للبنزيل بنسلين تسبب قلقًا متزايدًا. تنتج السلالات المقاومة عادة إنزيمًا يسمى β-lactamase ، والذي أدى إلى تعطيل β-lactam. بُذلت جهود لتصنيع مشتقات البنسلين المقاومة للتحلل المائي β-lactamase. تم تحقيق ذلك في عام 1959 من خلال تصنيع الميثيسيلين ، الذي تم إزالة مجموعة الفينول من بنزيل بنسلين مع مجموعات الميثوكسي.

أنتجت مجموعات الميثوكسي عائقًا صارمًا حول رابطة الأميد مما يقلل من تقاربها مع المكورات العنقودية المذهبة المفرزة ل β-lactamases.

لسوء الحظ ، بمجرد استخدام الميثيسيلين سريريًا ، تم عزل سلالات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA). لم تكن المقاومة ناتجة عن إنتاج بيتا لاكتاماز ولكن بسبب التعبير عن بروتين إضافي مرتبط بالبنسلين ((PBP2a ، تم الحصول عليه من نوع آخر ، والذي كان مقاومًا لعمل المضاد الحيوي.

أدى استخدام أنواع مختلفة من المضادات الحيوية على مر السنين إلى ظهور سلالات متعددة المقاومة لMRSA، نتيجة الطفرات في ترميز الجينات للبروتينات المستهدفة ومن خلال اكتساب وتراكم الجينات التي تمنح المقاومة للمضادات الحيوية.

MRSA غالبا ما تكون مصنفة على أنها (HA-MRSA) Hospital Associated H, أو) CA-MRSA) Community Associated وهذا يتوقف على ظروف اكتساب الخمج.

يرتبط HA-MRSA بالعدوى التي تنتقل في المرافق الطبية ، مثل المستشفيات أو دور رعاية المسنين. يمكنك الحصول على هذا النوع من عدوى MRSA من خلال الاتصال المباشر بجرح مصاب أو يد ملوثة. يمكنك أيضًا الإصابة بالعدوى من خلال ملامسة البياضات الملوثة أو الأدوات الجراحية سيئة التعقيم. يمكن أن تسبب HA-MRSA مشاكل خطيرة ، مثل التهابات الدم والالتهاب الرئوي.

يرتبط CA-MRSA بالعدوى المنقولة من خلال الاتصال الشخصي الوثيق مع شخص مصاب بالعدوى أو من خلال الاتصال المباشر بجرح مصاب. وهذه الأخماج هي عادة أخماج الجلد كالدمامل والخراجات وغيرها من الآفات الممتلئة بالقيح .

على الرغم من أن العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين كانت راسخة في المشافي إلا أنها في العقود الأخيرة بدأت بالظهور خارج المشافي و أصبحت الآن معروفة بالعنقوديات المذهبة المرتبطة بالمجتمع **CA-MRSA,** إن الظهور العالمي لـ CA-MRSA يمثل تهديدًا للأفراد في كل من المجتمع وبيئة المستشفى ، حيث من المعروف أن هذه السلالات أكثر ضراوة من سلالات MRSA المكتسبة من المستشفى. علاوة على ذلك ، بدأت سلالات CA-MRSA في استبدال HA-MRSA في أماكن الرعاية الصحية.(39)

حوالي 75% من أخماج CA-MRSA تتوضع في الجلد والأنسجة الرخوة وعادة ما يتم علاجها على نحو فعال .إن سلالات ال CA-MRSA التي تظهر زيادة في الفوعة تنتشر بسرعة أكبر وتسبب أخماج شديدة أكثر من أخماج HA-MRSA التقليدية وقد تؤثر على الأعضاء الحيوية مؤدية إالى خمج منتشر على نطاق واسع (كإنتان الدم ومتلازمة الصدمة السمية وذات الرئة .(40)

جمع مشروع مرقبة الصادات الحيوية في منطقة البحر الأبيض المتوسط(ARMED) 500 عزلة جرثومية من العنقوديات المذهبة على مزارع الدم التي تمت معالجتها بشكل روتيني في مختبرات تخدم في 62 مشفى تقع في الجزائر ,قبرص,مصر,الأردن,لبنان , مالطا,المغرب ,تونس .(41)

بشكل عام كان متوسط نسبة MRSA 39% ,تم الأبلاغ عن أعلى نسب من MRSA في مصر والأردن وقبرص حيث كانت أكثر من من 50 % من العزلات الجرثومية هي (42).MRSA

تم فحص الحملة الأنفيين لجرثومة MRSA في 550 من طاقم المستشفى في أربع مستشفيات في الأردن من بين 109 (19,8%) من الأفراد الذين ثبت أصابتهم بالعنقوديات المذهبة وجد أن 32(5,9%) حاملون ل (43).MRSA

العنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسين:

سلالة من العنقوديات المذهبة أصبحت مقاومة للصاد الحيوي الغليكوببتيدي فانكومايسين

ظهور ال **VRSA:**

منذ ظهور MRSA كان الفانكومايسين هو العلاج الفعال الوحيد لأخماج العنقوديات المذهبة ,في عام 2002حدد ظهور حالتين من أخماج العنقوديات المذهبة مقاومة متوسطة للفانكومايسن VISA في الولايات المتحدة الأمريكية .

الحالة الأولى لمريض عمره 59 سنة في Michigan مصاب بالداء السكري وقصور كلوي مزمن ولديه التهاب بريتوان بال VISA تطور بعد 18 أسبوع من العلاج بالفانكومايسين لالتهاب بريتوان بال MRSA .

الحالة الثانية لرجل عمره 66 مصاب بالداء السكري في Newjersy لديه إنتان دم بالعنقوديات المذهبة متوسطة المقاومة للفانكومايسين تطورت بعد 18 أسبوع من العلاج بالفانكومايسين لإزالة تجرثم الدم بال MRSA.

على مدى العقدين السابقين كان الفانكومايسين هو الخيار المفضل لعلاج أخماج العنقوديات المذهبة MRSA والمتعددة المقاومة للادوية Multidrug-resistant strains.أظهرت تقارير حديثة فشل الفانكومايسين في علاج أخماج MRSA والذي أثار قلقا كبيرا لعدم وجود علاجاً فعالاً لهذه السلالات , في السابق ، اقترحت الدراسات في المختبر وجود آليات مختلفة لمقاومة الفانكومايسين في MRSA ، وأهمها انخفاض النفاذية وزيادة سماكة جدار الخلية وبالتالي انخفاض توافر الفانكومايسين للجزيئات المستهدفة داخل الخلايا.

نوع آخر من المقاومة ناتج عن جينات مقاومة الفانكومايسين بوساطة البلازميد (vanA و vanB و vanD و eth و vanF و vanG) والتي ربما تكون قد انتقلت من أنواع المكورات المعوية.
إلى جانب ذلك ، أظهرت دراسة حديثة أن معدل نمو VISA أقل وأن الخلايا تحتوي على جدار خلوي أكثر سمكًا من تلك الحساسة تمامًا.

تُظهر VISA غير المتجانسة (MIC (hVISAفي النطاق الحساس (≤ 2 ميكروغرام / مل) ، لكنها تحتوي على مجموعة فرعية تعبر عن النمط الظاهري المقاوم. تؤدي العدوى التي تسببها VISA و hVISA إلى ارتفاع معدلات فشل علاج الفانكومايسين وترتبط بالاستشفاء الممتد ، وزيادة خطر الإصابة بالعدوى المستمرة ، وارتفاع تكاليف العلاج.

تم الإبلاغ عن زيادة كبيرة في نسبة VRSA في الهند في عام 2011مقارنة بدراسة سابقة في عام 2006(45٪ مقابل 0.25٪) . مثل MRSA ، تم الحصول على سلالات معزولة من VISA و VRSA من المستشفى ، حتى حالات المجتمع- تم تسجيلها .في عام 2017 ، نشرت منظمة الصحة العالمية قائمة "مسببات الأمراض ذات الأولوية المقاومة للمضادات الحيوية" التي تشمل VISA و VRSA.

بالنظر إلى الأهمية السريرية لمقاومة الأدوية المتعددة بين البكتيريا والمضاعفات المحتملة التي قد تنتج عن تطوير VISA و VRSA ، هناك حاجة لتحديد وجود أو عدم وجود المقاومة المتعددة ، VISA و VRSA في الأفراد الأصحاء التي قد تشكل خزانًا لنشر هذا العامل الممرض هذا لمنع فشل العلاج والانتقال من الأفراد الذين لا يعانون من أعراض إلى أعراض.

التشخيص المخبري:

تظهر اللطاخات المأخوذه من الآفات الموضعية أو القيح بتلوبن غرام مكورات ايجابية الغرام تتجمع بشكل عناقيد. ويتم تفريق المكورات العنقودية المذهبة إيجابية المخثراز عن العنقوديات الأخرى سلبية المخثراز بكشف خثرة البلازما coagulaseو عامل التلازن clumping factor.

حيث يتم كشف المخثراز عن طريق تعليق بضع مستعمرات مشتبهة في 0.5مل من بلازما الأرنب وحضنها بالدرجة 37 ومراقبتها بعد ساعة وأربع ساعات و 24 ساعة وتسجيل نتائج حدوث تخثر بلازما .(1)

أما عامل التلازن فيتم كشفة عن طريق حل مستعمرة في قطرة بلازماأرنب على شريحة زجاجية ومراقبة حدوث تكتلات عيانية يدل حدوثها على وجود عام التلازن.

تنمو العنقوديات بسهولة على الأوساط الاعتيادية كالأغار الدموي ويظهر الزرع مستعمرات بيضاء أو صفراء ذهبية تكون عادة حالة للدم B عند العنثوديات المذهبة ويستخدم آغار المانتول الملحي لنخل العنقوديات المذهبة .(2)

أما مستعمرات العنقوديات سلبية المخثراز فتظهر مستعمرات بيضاء عادة وغير حالة للدم .

ويمكن تمييز المكورات العنقودية سلبية المخثراز البشروية والرمامة عن بعضها باختبار الحساسية للنوفوبيوسين ,فالعنقوديات البشروية حساسة له,بينما العنقوديات الرمامة مقاومة.

علاج أخماج العنقوديات المذهبة:

يبقى البنسيلين هو الخيار المفضل لعلاج العنقوديات المذهبة اذا كانت لجراثيم المعزولة حساسة له ,تستطب البنسليناتت نصف التركيبية (الأوكساسيللين والنافسللين)لعلاج السلالات المنتجة للبتالاكتماز ,المرضى الذين لديهم قصة حساسية للبنسلين من النمط المتأخر تعتبر السيفالوسبورينات (سيفازولين وسيفالوتين)بديلا مقبولا.

تقترح معطيات الدراسة السريرية والتجريبية في الزجاج أن الفانكومايسين هو أقل فعالية تجاه العقوديات المذهبة من مركبات البتالاكتام ,لذلك فأن اختيار الفانكومايسين كبديل عن مركبات البتالاكتام عند مريض لديه قصة حساسية يجب أن يدرس بعناية .

إن الفانكومايسين هو الخيار العلاجي المفضل لذراري العنقويات المذهبة المقاومة للمتسللين .

عولج المرضى غير القادرين على تحمل الفانكومايسين بالفلوروكينولونات والتريمتوبريم – سلفاميتوكسازول والكلندامايسين أو المينوسكلين .كل من هذه الأدوية قد يكون فعالا في الحالات التي تتطلب علاجاً مضاداً للجراثيم ,إنها ليست ذات فعالية علاجية كالفانكومايسين على كل حال,إما لأ، فعاليتها تجاه العنقوديات المذهبة أقل أو لأن المقاومة ضدها تتطور خلال العلاج ..

إن الكينولونات المحسنة ذات الفعالية المضادة للعنقوديات المذهبة أصبحت متاحة حديثاً,لكن استخدامها قد يكون محدوداً بسبب تطور المقاومة ضدها خلال العلاج .

هناك العديد من الأدوية الآن قيد الدراسة ومنها quinupristin /dalfopristin وهو عبارة عن مركب من صادين كلاهما ستربتوغراميناتstreptogramins ويتحدان بنسبة 30%كينوبرستين إلى 70%دالفوبرستين وآلية عملها تعتمد على تثبيط تركيب البروتينات الجرثومية من خلال الارتباط بتحت الوحدة الريبية s50 ويبدي اتحادهم فعالية قاتلة للجراثيم .وعائلة جديدة من المضادات الحيوية هي oxazolidinones تحتوي في بنيتها على حلقة ال oxzolidinone ومن هنا أتت تسميتها .ولها آلية فريدة في تثبيط تركيب البروتين الجرثومي حيث ترتبط بتحت الوحدة الريبية s50 وتمنع تشكيل المعقد البادئ initial complexو الذي يعتبر الخطوة الأولى في الاصطناع الحيوي لبروتين الجدار الجرثومي وينتج عن ذلك نقص في التعبير عن البروتين في الجدار الجرثومي مما يؤدي إلى موت خلوي .

ويعتبر ال linezolid أول افراد هذه العائلة (torezolid,radezolid,eperezolid) حديث قدم للاستخدام السريري وأعطى أملاً واعدا كبديل عن الغليكوببتيدات والسترتوغراميناتِ .

السلالات ذات الحساسية المتوسطة للغليكوببتيدات المكتشفة حتى الآن لديها حساسية متغيرة للكلورامفينكول والجنتامايسين والريفامبين والتريمتوبريم –سلفاميتوكسازول والتتراسكلين .

الحالات البدئية المخموجة بالسلالات متوسطة الحساسية للغليكوببتيد عولجت بالتنظير الجراحي والأمبسيلين مع السولباكتام والأمينوغليكوزيد .

استخدمت مشاركات المضادات الحيوية لزيادة الفعالية القاتلة للجراثيم أو لمنع تطور المقاومة الجرثومية .مشاركة البتالاكتام مع الأمينوغليكوزيدات زادت من الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج والحي في علاج التهاب الشغاف .إن العلاج بالمشاركة أزال الجراثيم من مجرى الدم بسرعة أكبر لكن النتائج السريرية كانت نفسها في كلا المقارنتين .العديد من السريرين يستخدم الأمينوغليكوزيدات عندما يكون ذلك ممكناً خلال الأيام القليلة الأولى من العلاج .

إضافة إلى العلاج المضاد للجراثيم تعتبر إزالة التجمعات القيحية ضرورية ,تنخفض احتمالة تعقيم موقع الخمج بوجود جسم أجنبي .

الوقاية من أمراض العنقوديات المذهبة :

يمكن المساعدة في منع انتشار العنقوديات المذهبة عن طريق غسل الأيدي جيدا بالماء والصابون أو استخدام معقم اليدين المعتمد على الكحول . بعض الـأطباء يوصي بتطبيق Mupirocin اصاد حيوي داخل فتحات الأنف للتخلص من المكورات العنقودية داخل الأنف في المجموعات عالية الخطورة كالمرضى الخاضعين للتحال الدموي أو جراحة لتقليل حدوث الأحماج اللاحقة ,خوفا من تطوير مقاومة للMupirocin .

Mupirocin صاد موضعي يثبط تركيب RNA والبروتين وينقص المستعمرات الأنفية لدى الحملة ويمكن أن يقلل أخماج الجروح, على الرغم من أن تطور المقاومة تجاه الموبيروسين هي محدودة حتى هذا الوقت لكن الاستخدام المطول له قد يترافق مع تطور المقاومة .

إن الوقاية من انتشار الخمج في الوق الحالي يعتمد على برامج المبادئ الملائمة للتحكم بالخمج ,هذه المقاربات فعالة في التقليل من الانتشار المشفوي لأخماج العنقوديات

اللقاح :

عموماً لا يوجد لقاح متاح يحرض مناعة فعالة ضد أخماج العنقوديات المذهبة عند الأنسان ,هناك لقاح يعتمد على البروتين الرابط للفبرونكتين يحدث إستجابة مناعية وقائية ضد التهاب الضرع في الأبقار ,ويمكن لهذا اللقاح أن يستخدم عند الأنسان .

إن المصل مفرط التمنيع أو الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد المكونات الجرثومية السطحية مثل عديدات السكريد المحفظية أو بروتينات الالتصاق السطحية يمكن نظريا أن تمنع الالتصاق الجرثومي وتعزز من البلعمة بطهاية الخلايا الجرثومية,أيضاً المصل مفرط التمنيع قد يعطى

للمرضى المشفويين قبل الجراحة كشكل من أشكال التمنيع المنفعل عندما يكون الأساس الجزيئي الدقيق للتفاعل بين جزيئات الالتصاق الجرثومي ومستقبلات أنسجة الثوي معروفاً قد يكون من الممكن تصميم مركبات تمنع هذا التفاعل وبذلك تمنع الاستعمار الجرثومي ,هذه المركبات قد تعطى جهازيا أو موضعياً .

هناك لقاح تجريبي ثنائي التكافؤ آمن ومولد للمناعة لمدة حوالي 40 أسبوع لدى المرضى الذين يعانون من داء كلوي ويخضعون للتحال .اللقاح الذي يدعى STAPH VAX مكون من عقوديات مذهبة عديدة السكريد محفظي من النمط 5 و 8 مرتبط بالذيفان الخارجي A غير السام للزائفة الزنجارية .

طور لقاح جديد ثلاثي التكافؤ يدعى TRISTAPH يحتوي على نمط عديد السكريد المحفظي 5 و8 الموجودان في الغلاف الخارجي ل 80% من سلالات العنقوديات المذهبة مرتبطة مع الذيفان الخارجي A الغير السام للزائفة الزنجارية .لتعزيز فعاية اللقاح يضاف عديد سكريد سطحي هو 336,إن العنقودية المذهبة نمط 336 تشكل حوالي 20% من أخماج العنقوديات المذهبة التي لا تشكل محغظة عديد سكريد في مجرى الدم,إن هذا اللقاح آمن ومولد للأضداد ويغطي جميع الأنماط المصلية من العنقوديات المذهبة الهامة سريرياً

المقاومة للصادات الحيوية :(44)

أصبحت الجراثيم المقاومة للصادات مشكلة حقيقية متنامية في العقود الحالية ,فقد حدثت جائحات خطيرة من الأمراض المسببة بالعصيات سبية الغرام المقاومة لعدة صادات حيوية في الكثير من البلدان النامية وفي مناطق كثيرة كأمريكا الشمالية تكون المتعضيات ذات المقاومة المتعددة للصادات مسؤولة عن العديد من الانتانات المكتسبة في المشافي .

أسباب ظهور المقاومة:

1_ وصف بعض الأطباء لعدة صادات في حين يكون استعمال صاد واحدا كافياً,أو اعتماد خطة علاجية طويلة الأمد ,أو استعمال الصادات في الإنتانات ذات الشفاء العفوي التي لا تحتاج لعلاج ,أو زيادة استعمال الصادات كوقاية قبل وبعد الجراحة ,أو عدم إكمال الشوط العلاجي من قبل المريض ,أو تناول جرعات أقل من المطلوب .

2- في كثير من البلدان تباع الصادات الحيوية للمرضى بدون وصفة طبية وهذا ما يكرس الاستخدام غير المناسب للصادات .

3- استعمال الصادات في طعام الحيوانات (أبقار –خنازير –دواجن –سمك) كوقاية من الإنتانات أو كمحرضات للنمو مما يؤدي لانتقاء الجراثيم المقاومة للصادات عند الحيوان وانتقالها للأنسان (إما من خلال تناوله لحمه و منتجاته ,أو بالتماس مع الحيوان .أو من خلال البيئة)

من غير الواضح حتى الآن ان كان الاستخدام المنزلي للصادات في الصوابين والمنتجات الأخرى يسهم في زيادة الجراثيم المقاومة.

ممكن أن يسهم أفراد الطاقم الطبي في نقل المقاومة من خلال عدم تطبيق قواعد التعقيم والتطهير ومكافحة العدوى .

آليات المقاومة للصادات :

يوجد أربع آليات تتواسط ظهور المقاومة للصادات الحيوية:

٢٣- تعديل أو تعطيل الدواء ,مثالها أنزيمات اللاكتماز التي تعطل البنسلينات والسيفالوسبورينات عن طريق شطر حلقة البيتالاكتام.

2-تبديل موضع الهدف مثل تبديل موضع PBP ((penicilliin –Binding Protin))وهي البنية التي ترتبط بها صادات البيتالاكتام على جدار الخلية الجرثومية في MRSA وباقي الجراثيم المقاومة للبنسلين .

3-تقوم الجراثيم بإنقاص نفوذيتها بحيث لاتصل هذه الأدوية لمستويات داخل خلوية فعالة ,ومثال ذلك فأن التغيرات في المسام تؤدي إلى ضآلة كمية البنسلين التي تدخل للجرثوم .

4-إنقاص تراكم الدواء :بزيادة النقل الفعال للدواء لخارج الخلية الجرثومية باستخدام مضخة تقوم بإدخال البروتونات و إخراج مجموعة من الجزيئات الغريبة بما فيها الصادات مثل الكينولونات بنفس الوقت والتبادل

تظهر المقاومة للأدوية نتيجة تبدلات موثية في المتعضية إما أن تكون طفرات صبغية أو اكتساب بلازمير أو متبادل .وقد تظهر المقاومة

الأساس المورثي للمقاومة الدوائية :

المقاومة الدوائية المتواسطة بالصبغيات :

تحدث نتيجة طفرة في المورثة المشفرة للمواد الهدف التي يعمل عليها الدواء ,أي في الجهاز الناقل في غشاء الخلية الذي يتواسط نقل الدواء إلى داخل الخلية .

يتراوح حدوث الطفرات العفوية بين 10^{7}-و10 لكل جين في الجيل ,وهوأقل من تواتر حدوث المقاومة باكتساب البلاسميد,لذلك تعتبر المقاومة الدوائية المتواسطة بالصبغيات مشكلة أقل أهمية من الناحية السريرية .

تأتي أهمية المشاركة العلاجية بين صادين من تقليل تواتر حدوث الطفرات الجرثومية .

المقاومة الدوائية المتواسطة بالبلاسميد:

وهي ذات أهمية سريرية كبيرة وذلك لأسباب ثلاث :

*حدوثها في ذراري كثيرة وخاصة العصيات سلبية الغرام .

*تواسطها المقاومة الدوائية لأدوية متعددة

*يوجد معدل انتقال عالي للبلاسميدات من خلية لأخرى عن طريق عملية الاقتران ,ان بلاسميدات المقاومة (عوامل المقاومة والعامل R) هي DNA مضاعف حلقي الشكل ,يتوضع خارج الصبغيات وتحمل مورثات لأنزيمات متعددة قادرة على تخريب الصاد وتعديل أنظمة النقل الغشائية .يمكن للبلاسميد R أن يحمل مورثة مقاومة دوائية واحدة وقد يحمل مورثتين أو أكثر .الجرثوم الذي يحمل بلاسميد يحمل أكثر من مورثة مقاومة لأكثر من عائلة من الصادات

بالإضافة لاعطاء المقاومة للأدوية فان العوامل **R** لها ميزتان هامتان :

- يمكنها التضاعف بشكل مستقل عن الصبغي الجرثومي ولهذا فقد تحتوي الخلية على عدة نسخ منها
- يمكنها الانتقال من خلية لأخرى ليس من الذرية نفسها فحسب انما إالى خلية من ذرية أخرى ونوع آخر .

المقاومة المتواسطة بالينقولات **TRANSPOSOS**

الينقولات هي مورثات تنتقل ضمن أو بين القطع الأكبر من ال DNA مثل الصبغي الجرثومي والبلاسميدات ,ويتكون الينقول المسؤول عن المقاومة الدوائية من ثلاث مورثات تشفر:

- انزيم **Transposae** وهو أنزيم يحفز كسر و إعادة اندخال الينقول

- عامل كابح ينظم عملية اصطناع **Transposae**
- مورثة المقاومة الدوائية

آليات خاصة للمقاومة الدوائية :

البنسلينات والسيفالوسبورينات :

هناك آليات متعددة للمقاومة الدوائية لهذه الأدوية أهمها التفكيك عن طريق البيتالاكتماز (بنسليناز – سيفالوسبوريناز).إن البيتالاكتماز المفرز من قبل المتعضيات المختلفة له خواص مختلفة أيضاً فمثلا البنسليناز المفرز من العنقوديات يتم تحريضه عن طريق البنسلين ويفرز إلى الوسط ,وبخلاف ذلك فإن بعض أنزيمات البيتلاكتماز التي تفرزها العديد من العصيات سلبية الغرام تكون ذات إفراز مستمر وتتوضع في الفراغ حول البلاسمي ولا تفرز إلى الوسط.

إن أنزيمات البيتالاكتماز المفرزة من العصيات سلبية الغرام المتنوعة لها مميزات مختلفة ,فمنها ما يكون أكثر فعالية تجاه السيفالوسبورينات بينما البعض الآخر فعال أكثر تجاه البنسلينات .

إن حمض الكلافولينيك والسلباكتام محاكيات للبنسلين ترتبط بقوة مع أنزيمات البيتالاكتماز وتعطلها ,و إن المشاركة بين هذه المركبات والصادات يمكن من إزالة المقاومة في كثير من الحالات وليس جميعا.

قد تكون المقاومة تجاه البنسلينات ناتجة عن تغيرات في البروتينات الرابطة للبنسلن في غشاء الخلية الجرثومية .

الفانكومايسين:

صاد غيكوببتيدي يستخدم في علاج الأخماج الخطيرة والمهددة للحياة المسببة بالجراثيم أيجابية الغرام وغير المستجيبة للصادات الأخرى الأقل سمية منه .

عزل الفنكومايسين عام 1953 وبقي فعال لعدة سنوات اعتماداً على حقيقة أن الدواء يجب أن يستخدم وريدياً(عدا في حالة التهاب الكولون الغشائي الكاذب حيث يستخدم فموياً وهو لا يمتص إلى الدم في هذا الطريق أبدا لكن يبقى في السبيل المعدي المعوي على تماس مع المطثيات الصعبة لاستئصالها .

يعمل الفانكومايسين على تثبيط الجدار الخلوي في الجراثيم إيجابية الغرام عند ارتباطه بالمكون الببتيدي –D ألانين D-ألانين في نهاية السلسلة الببتيدية للجدار الخلوي وتحصل المقاومة على

الفانكومايسين عند تغير موقع الارتباط هذا إلى D_ألانين D-لاكتات عندما يعجز الفانكومايسين عن الارتباط معه ويتشكل الجدار الخلوي الجرثومي

الأمينوغليكوزيدات :

تظهر المقاومة له بثلاث آليات :

1-تعديل الصاد بوساطة أنزيمات مشفرة بالبلاسميد تقوم بعمليات الفسفرة ,أضافة أدنيل ,اضافة استيل (الأخيرة هي الأهم)

2-طفرا صبغية ,مثال :طفرة في المورثة المشفرة للبروتينات الهدف في تحت الوحدة S30 في الجسم الريبي الجرثومي

3-إنقاص نفوذية الجرثوم للدواء

التتراسكلينات :

تنتج المقاومة عن فشل الدواء في الوصول للتراكيز المثبطة داخل الجرثوم ويعود ذلك إلى آلية متواسطة

بالبلاسميد تقوم اما بانقاص دخول الدواء أو تعزيز نقله لخارج الخلية.

الكلورامفينيكول:

تنتج المقاومة عن ترانسفيراز يقوم بنقل الأستيل الى الدواء وبالتالي يعطله .

الاريترومايسين :

تنتج المقاومة له عن أنزيمات تشفرها البلاسميدات تقوم بإضافة ميتيل لل RNA الريبي S23 مما يثبط الارتباط مع الدواء .

التريمتوبريم / سلفاميتوكسازول:

لهما تأثير أعظمي تآزري عند إعطائهما معاً لأنهما يثبطان مراحل متعاقبة في سبيل اصطناع الفولات

التريمتوبريم:

يعمل على تثبيط عمل أنزيم dihydrofolate reductase في اصطناع tetrahydrofolic acid والذي يقوم بإرجاع الديهدروفولات إلى تتراهدروفولات .

وتنتج المقاومة عليه بحدوث طفرات في المورثات الصبغية التي تشفر الديهدروفولات ريدكتاز dihydrofolate reductase

تجعل التريمتوبريم غير قادر على تثبيطه

السلفاميتوكسازول:

هومشابه لل Para amino benzoic acid) PABA) لذلك هو مثبط تنافسي لأنزيم dihydropteroate synthetase مثبطا بذلك dihhydroprotteroic acid.

السيبروفلوكساسين (الفلور وكينولونات)
يعتبر من أفراد الجيل الثاني وهو صاد واسع الطيف فعال ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام وتقوم آلية عمله تثبيط أنزيم DNA gyrrase وال topoisomerase IV , II وهذه الأنزيمات ضرورية لشطر ال DNA الجرثومي ويثبط بذلك الانقسام الخلوي

تنتج المقاومة عن آليتين :

I. طفرة صبغية تعدل إنزيم DNA gyrase في الجرثوم فلا يتمكن الدواء من تثبيطه .
II. تغيرات في بروتينات الغشاء الخارجي للجرثوم الأمر الذي يؤدي لنقصان دخول الدواء إلى داخل الخلية الجرثومية .

الريفامبين:

وتنتج المقاومة الدوائية لتأثيره عن طفرات صبغية في مورثات تحت الوحدة بيتا في RNA بوليميراز الجرثومي ,مما يؤدي لارتباط غير فعال للدواء . ونتيجة ظهور المقاومة بتواتر عالي 5-10 لا يوصف الريفامبين لوحده لمعالجة الأمراض الانتانية ، انما يستعمل لوحده في الوقاية من انتانات معينة .

الايزونيازيد:

إن مقاومة المتفطرات السلية له تعود لطفرات في مورثة الكاتلاز – بيروكسيداز في الجرثوم،حيث أن نشاط أنزيم الكاتلاز أو البيروكسيداز ضروري لاصطناع مستقلب الايزونيازيد المثبط لنمو المتفطرات السلية.

الايتامبيتول:

تعود المقاومة لطفرات في المورثة المشفرة لل arbinosyl transferase وهو الأنزيم الذي يصطنع الأربينوغالاكتان في جدار الخلية الجرثومية.

البيرازيناميد:

نتج مقاومة المتقطرات السلية له نتيجة للطفرات في المورثة المشفرة للأميداز الجرثومي وهو الأنزيم الذي يقلب البيرازيناميد الى الشكل الفعال من الدواء وهو حمض البيرازنيويك.

الأساس غير الوراثي للمقاومة :

توجد عدة آليات غير وراثية لفشل الدواء في تثبيط نمو الجراثيم :

٢٣- توضع الجرثوم داخل جوف خراجة بحيث يعجز الصاد عن اختراق هذا الجدار بشكل فعال، وهنا يكون التفجير الجراحي ضرورياً .

2- قد تكون الجراثيم في طور راحة (أي لا تتكاثر) وبالتالي لا تتأثر بمثبطات الجدار الخلوي كالبنسلينات والسيفالوسبورينات بهذه الطريقة يمكن للمتقطرات السلية أن تبقى كامنة في النسج لعدة سنوات تكون فيها مقاومة لكل الأدوية _ وعند تدني مناعة المضيف تبدأ الجراثيم بالتكاثر وعندها تصبح متأثرة بالأدوية ، مما يؤكد عدم حدوث تبدل مورثي .

3-تحت ظروف معينة يمكن للجراثيم التي يقتلها البنسلين في الأحوال الطبيعية أن تفقد جدارها الخلوي متحولة الى بروتوبلاست وتكون عندها مقاومة للأدوية المؤثرة على الجدار الخلوي .وعندما تعود الجراثيم لاصطناع الجدر تصبح متأثرة بالصاد بشكل كامل .

3-تبدوالمتعضية مقاومة للأدوية كنتيجة لبعض الأخطاء ، ومثاله استعمال الدواء غير المناسب أو بجرعة غير مناسبة أو فشل الدواء في الوصول للمكان المطلوب في الجسم) كضعف وصول الدواء الى السائل الدماغي الشوكي خاصة الاجيال الاولى من السيفالوسبورينات (أو عدم أخذ المريض للدواء .

الدراسة العملية

مقدمة البحث:

تعتبر المكورات العنقودية المذهبة واحدة من أكثر مسببات الأمراض المرتبطة بالمجتمع والمستشفيات .

ممكن عزلها من عدة مناطق من الجسم وبنسبة أكبر من الأنف ولديها القدرة على العيش في الأسرة ,الحمامات ,والأدوات الطبية...

تقريباً 30% من سكان العالم يشكلون ناقلات مستمرة للعنقوديات المذهبة.

حوالي 80% من الاشخاص يحملون المكورات العنقودية الذهبية في الأنف.

أثار ظهور سلالات مقاومة للميتسلين MRSA إنذار خطر والذي كان يعتبر في البداية محصورا بالمستشفيات والمراكز الطبية لكن في الوقت الحاضر تزايد ظهوره في مناطق المجتمع كافة.

معظم العنقوديات المذهبة تنتج البيتالاكتماز فهي مقاومة للبنسلين G

وتعالج هذه الذراري بالبنسلينات المقاومة للبيتالاكتماز مثل الأوكساسيللين والميتسللين وبعض السيفالوسبورينات والفانكومايسين

أصبحت المقاومة للصادات الحيوية مشكلة حقيقية تتزايد باستمرار وتعد سبباً لجائحات كثيرة أودت بحياة الملايين من المرضى

تستمر المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميثيسيلين في كونها أحد مسببات الأمراض المهمة في المستشفيات وغالبًا ما يصعب التعامل مع العدوى بسبب مقاومتها للمضادات الحيوية المتعددة.
العاملون في مجال الرعاية الصحية هم مصدر مهم لانتقال جرثومة MRSA في المستشفيات وانتقالها للمجتمع .

لاقى التحري عن دور طلاب الطب بصفتهم حملة أنفيين للعنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين MRSA اهتماما حديثاً حيث يشكل طلاب الطب جزءاً مهماً لكنه منسي في مجال الرعاية الصحية حيث يتم التعامل بشكل متكرر مع المرضى ولكن بشكل أقل التزاما وربما غير مدربة جيداً على تدابير منع ومكافحة العدوى

ونظرا للدور الكبير للحملة الأنفيين للعنقوديات المذهبة من العاملين في مجال الرعاية الصحية في انتشارها وانتشار المقاومة للصادات فمن المهم وجود دراسات محلية وعالمية تقوم بدراسة التحسس للصادات للعنقوديات المذهبة المعزولة من الحملة الأنفيين لدى العاملين في مجال الرعاية الصحي وطلاب الكليات الطبية خلال المرحلة الدراسية قبل السريرية .

أهداف البحث :

- -دراسة تحسس العنقوديات الذهبية المعزولة من انوف اطلاب الطب ومدرسة التمريض في المرحلتين السريرية وما قبل السريرية للصادات الشائعة
- -دراسة العومل المؤثرة على المقاومة للصادات في العنقوديات المعزولة
- -دراسة الفوارق الإحصائية لتحسس الصادات لدى الحملة الأنفيين للعنقوديات الذهبية عند طلاب الطب ومدرسة التمريض في المرحلتين السريرية وماقبل السريرية
- -مقارنة النتائج مع دراسات عالمية في هذا المجال

الفصل الأول
العينات والمرضى

مجموعة الدراسة:

أجريت الدراسة على 190 عزلة جرثومية إيجابية العنقوديات المذهبة في مخبر المواساة الجامعي من الأطباء والتمريض في مشفى المواساة الجامعي والأسد وطلاب كلية الطب البشري –جامعة دمشق وكلية التمريض في الفترة الواقعة بين 1l1l2020 لغاية 1l1l2021 .

تكونت مجموعة الدراسة من 32 من طلاب الطب والتمريض المرحلة ماقبل السريرية و158 من طلاب الطب ولتمريض المرحلة السريرية

نموذج الاستبيان المتعلق بالمريض:

تم أخذ مسحات أنفية من الكادر الطبي والتمريضي في مشفى المواساة ومن طلاب كلية الطب والتمريض في جامعة دمشق

وتم تنظيمها باستماره خاصة على النحو التالي :

مشفى المواساة الجامعي –قسم الطب المخبري

استبيان حول الدراسة العملية لتحري تحسس العنقوديات المذهبة المعزولة من أنوف طلاب الطب والتمريض في المرحلتين السريرية وماقبل السريرية للصادات الشائعة

إعداد
د. بتول الخابوري
شحادة

إشراف
أ.د. صلاح الدين

الاسم	
العمر الجنس مرحلة سريرية/ماقبل سريرية نوع العينة تاريخ أخذ العينة السوابق الجراحية السوابق العلاجية العلاجات الحالية نتيجة الزرع	ccus aureus
نمط التحسس للصادات	وفق الجدول التـ

الاسم: نوع العينة:

RESULT	Antimicrrobial Agent
	Oxacillin Penicillin
	Amoxicillin/clavulanic acid Erythromycin
	Vancomycin
	Tetracyclin
	Gentamycin
	Rifampicin
	Teicoplanin
	Clindamycin
	Ciprofloxacin
	Cefoxitin
	Azithromycin

الفصل الثاني

المواد والطرق المستخدمة

الأدوات المستخدمة:

أنابيب بلاستيكية معقمة

ماسحات قطنية معقمة

علب بتري بلاستيكية

غانات بلاستيكية معقمة

ماء أوكسجيني

أقراص الصادات الحيوية

صفائح زجاجية وسواتر

مسطرة ميليمترية

وسط تيوغلكولات

غراء مدمى

مانتول ملحي

الأجهزة المستخدمة

- الخيمة العقيمة لأغراض الزرع والعزل الجرثومي
- حاضنة لحضن العينات بالدرجة 35-37 درجة مئوية
- مزان حساس لتحضير أوساط الزرع
- مصباح غاز من أجل العمل الجرثومي
- الصاد الموصد (الأوتوكلاف)
- جهاز قياس العكر

الملونات المستخدمة

- ملون غرام ويتركب من المحاليل التالية

٢٣- محلول بنفسجية الجانسيان الفيني

يمزج في حفنة وبقضيب زجاجي

- بنفسجية الجانسيان 1 غ
- غول صرف 10غ

ومتى تم الانحلال يضاف ببطء ماء مقطر 100 سم3 ثم يترك المزيج 24ساعة ويرشح

2-محلول لوغول

- يود البوتاسيوم 2غ
- يود 1غ
- ماه مقطر 200غ

يحفظ في زجاجة بنية اللون لأنه يحمض بالضوء فلا يعود صالحا للتلوين وتعدل الحموضة حين

حصولها بإضافة قليل من ثاني فحمات الصوديوم.

- 3- محلول الفوكسين الفيني الكثيف
- فوكسين أساسي 1غ
- غول صرف 10غ
- يوضع الفوكسين في الغول ويحرك حتى يذوب ثم يضاف
- ماء مقطر 5 غ
- ماء مقطر بالتدريج 100 سم3
- يترك المزيج مدة 24 ساعة ويرشح وعند الاستخدام يمدد هذا المحلول بالنسبة التالية
- محلول الفوكسين الكثيف 20سم3
- ماه مقطر 80سم3
- مزيج الغول والخلون
- خلون 1حجم
- غول صرف 10حجوم

الأوساط المستخدمة

تيوغلكولات وهو وسط منمي عام شركة Liofilchem

وسط الآغار المدمى وهو وسط منمي عام شركة Liofilchem

وسط مانتول ملحي وهو وسط تفريقي للعنقوديات المذهبة شركة Liofilchem

وسط موللر هينتون Muller- Hinton لاجراء اختبار التحسس بطريقة الانتشار القرصي

الفصل الثالث

إجراءات العمل المستخدمة في البحث

- جمع العينات
- الزرع والحضن

اختبار الكاتلاز

اختبار المخثراز

- التشخيص الرئومي
- اختبار التحسس للصادات بطريقة الانتشار القرصي

جمع العينات

شملت الدراسة ذراري العنقوديات المذهبة المعزولة من المسحات الأنفية بعد التأكد من التشخيص وذلك في مشفى المواساة الجامعى في الفترة الواقعة بين 1/1/2020 لغاية 1/1/2021

طبعا بعد التأكد من كون الطالب غير مصاب بالتهابات أنفية وكونه لم يتناول الصادات لمدة أسبوع من قبل أخذ العينة.

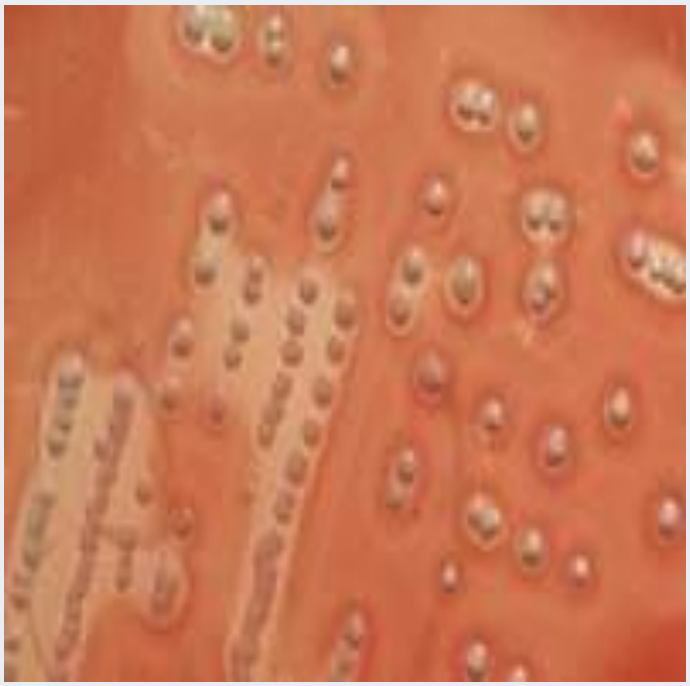
الزرع والحضن :

يتم وضع القليل من التيوغلكولات للماسحة القطنية

يتم ضغط الماسحة على جدار الأنبوب البلاستيكي للتخلص من السائل الفائض ثم تزرع على وسط الأغار المدمى وتحضن لليوم التالي

التشخيص الجرثومي:

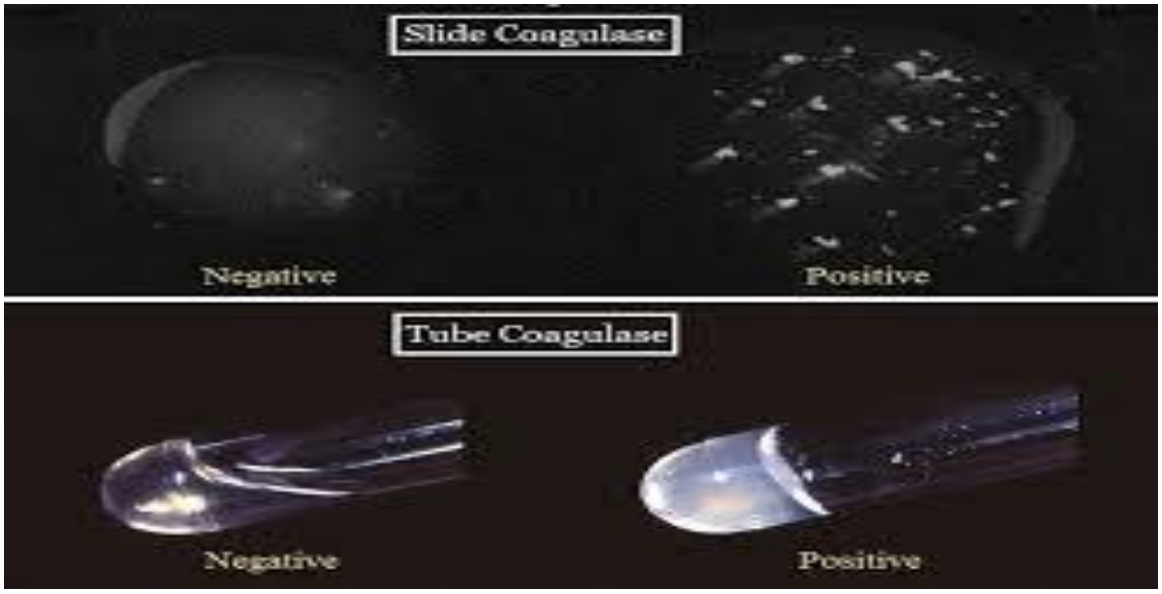
التشخيص الجرتومى بالدراسة الشكلية للمستعمرات الجرتومية على الأوساط الصلبة تم حيث تبدو العنقوديات المذهبة على أغار المدمى بشكل مستعمرات صفراء ذهبية حالة للدم نمط بيتا .كما تم استفراد العنقوديات للحصول على مزرعة عنقوديات نقية على وسط الـغراء المدمى.



مستعمرات العنقوديات الذهبية على آغار الدم مع منطقة حالة للدم

إجراء اختبار المختراز:

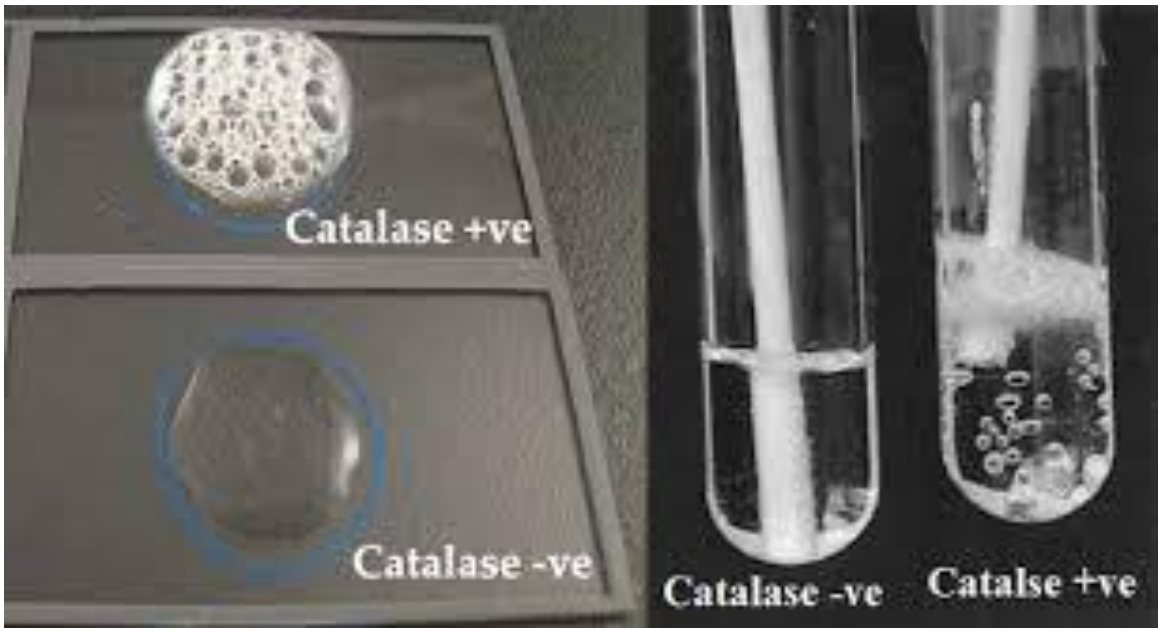
تعليق بضع مستعمرات في 0.5 مل سيترات بلازما الإنسان موضوعة في أنبوب زجاجى وحضنها بالدرجة 37 ومراقبتها بعد ساعة وأربع ساعات واربع وعشرون ساعة وتسجيل نتائج حدوث تختر البلازما الأنابيب التي حدث فيها تختر للبلازما تكون المستعمرات الموجودة فيها إيجابية المختراز.



شكل يوضح اختبار المختراز

إجراء اختبار الكاتلاز :

مزج جزء من المستعمرة مع قطرة من الماء الأوكسجيني 3% على صفيحة زجاجية وملاحظة انطلاق فقاعات من الغاز إذا كان الاختبار ايجابي) أي أن الجراثيم ايجابية الكاتلاز .



شكل يوضح اختبار الكاتلاز

اختبار التحسس للصادات :

لاختبار التحسس استخدمت طريقة الانتشار القرصي كيربي باور disk diffusion :

1-تم تحضير الوسط الزرعي المناسب لاختبار التحسس وهو آغار موللر هنتون بحيث كان عمق الوسط في طبق البتري 4مم ، وضمن شروط عقيمة .

2- باستخدام غانة جرثومية معقمة نأخذ عدة مستعمرات نقية معزولة ونستحلبها بحوالي 4 مم مصل فيزيولوجي .

3- يمزج المستحلب جيداً ويقاس العكر بمقياس العكر. ويجب ان تكون درجة العكر 0.5 McFarland

4-تغمس ماسحة قطنية عقيمة بالمستحلب الجرثومي وتدور على الجدار الداخلي للأنبوب الزجاجي للتخلص من السائل الزائد .

5- تمسح الماسحة القطنية على سطح آغار موللر هنتون 3 مرات مع الدوران 6oالتوزع الكامل والمتجانس للمستحلب على سطح الآغار .

6-. نضع أقراص الصادات على سطح الآغار بتقنية عقيمة مع الانتباه للتلهيب في كل خطوة .

7-تحضن أطباق بتري بوضعية مقلوبة بدرجة 37 لمدة 18 ساعة .

8- نقيس قطر تثبيط النمو الجرثومي حول قرص الصاد بالمسطرة الميليمترية ، ونقارن بالمعطيات التي زودتنا Abtek بها الشركة المصنعة.

تم إجراء اختبار الحساسية للصادات باستخدام الانتشار القرصي **Kirby-Bauer** وفقًا لإرشادات معهد المعايير السريرية والمخبرية (**CLSI**) لعام 2015 باستخدام الصادات التالية من شركة **Abtek**

pnicilin 10 mg **Teicoplanin**

Oxacillin 1mg

Cefoxitin 30mg **Gentamycin 10mg**

Vancomycin 30 mg **Erythromycin 15mg**

Amoxicillin/clavulanic acid 30 mg **Clindamycin 2mg**

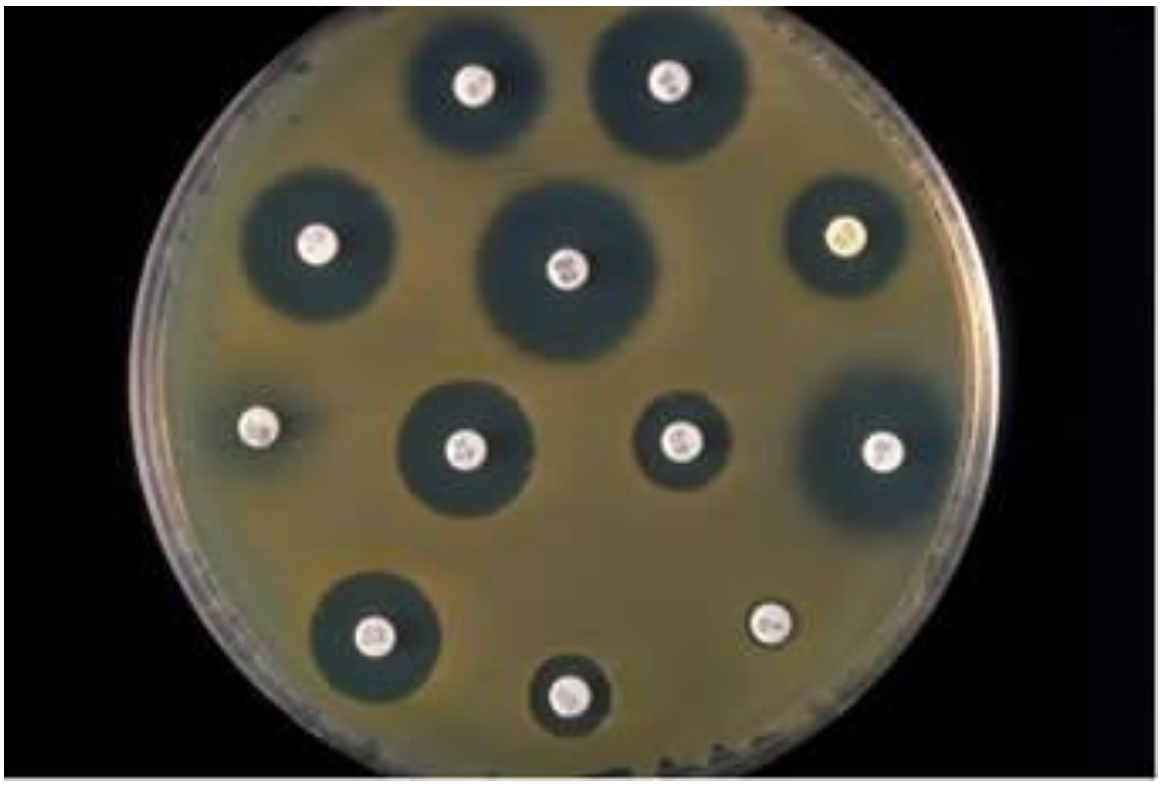
Tetracycline 30mg

Ciprofloxacin 5mg

Rifampicin 5mg

- تم اكتشاف **MRSA** باستخدام أقراص **cefoxitin 30mg**) وفقًا لإرشادات **CLSI 2015**

تم اعتبار جميع عزلات المكورات العنقودية المذهبةالمقاومة cefoxitin انها MRSAأشارت منطقة تثبيط تبلغ 21مم أو أقل حول قرص cefoxitin إلىMRSA.



اختبار الحساسية للصادات على وسط موللر هينتون

تحليل البيانات:

تم تحليل البيانات التي تم الحصول عليها باستخدام البرنامج الإحصائي للعلوم الاجتماعيةSPSSالإصدار 20. تم تلخيص المتغيرات الفئوية باستخدام النسب. تم استخدام اختبارات Chi-Square أو اختبارات Fisher الدقيقة عند الاقتضاء لمقارنة الاختلافات بين النسب. تم إجراء تحليل وحيد المتغير ومتعدد المتغيرات لتحديد العوامل المرتبطة بالمكورات العنقودية المذهبة الأنفي ونقل MRSA تم حساب نسبة الأرجحية ORوفاصل الثقة 95%CIذي الصلة تم اعتبار القيمة <0.05ذات دلالة إحصائية

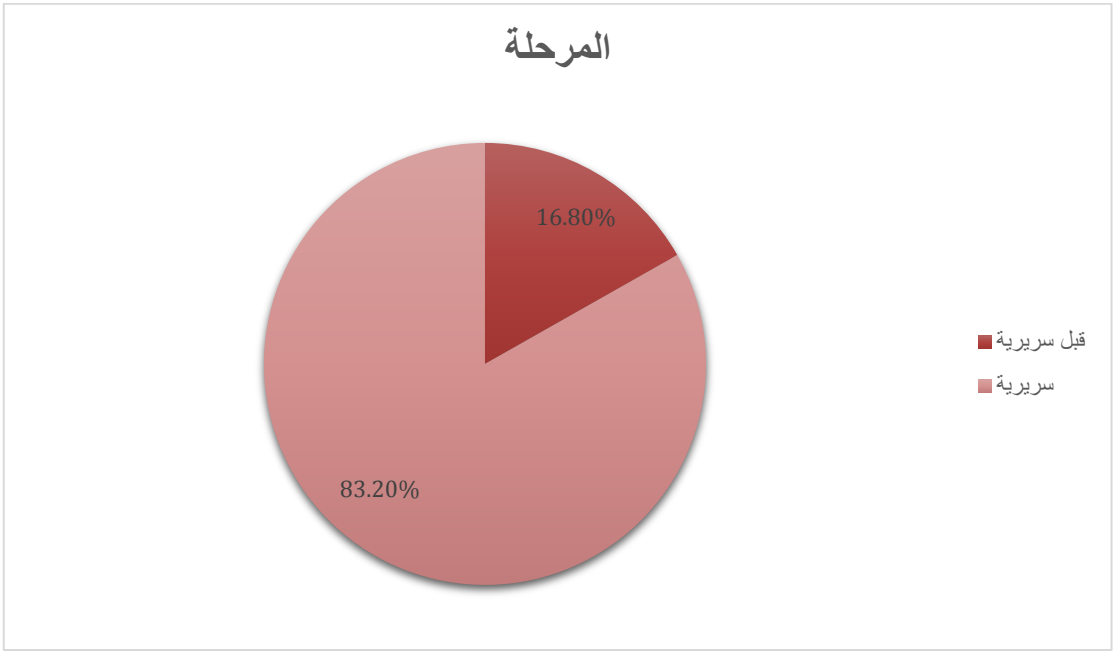
توزع العينة حسب المرحلة:

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

مرحلة ما قبل سريرية: 32 مريض بنسبة 16.8%

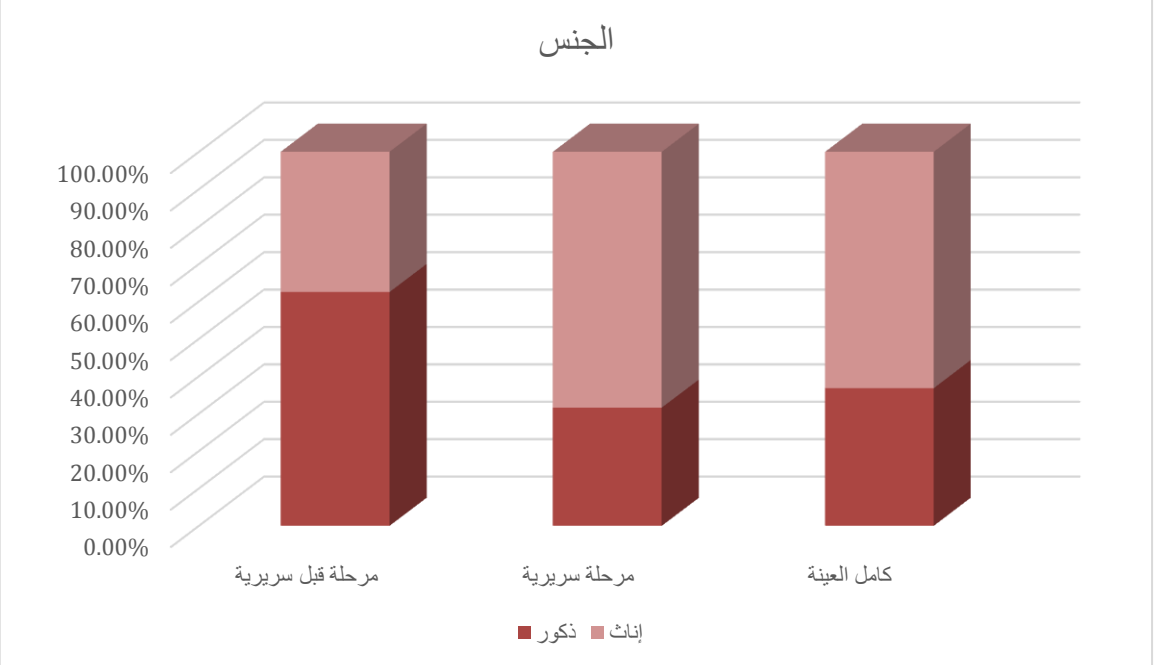
مرحلة سريرية: 158 مريض بنسبة 83.2%

المرحلة	العدد	النسبة المئوية
قبل سريرية	32	16.8%
سريرية	158	83.2%
المجموع	190	100%



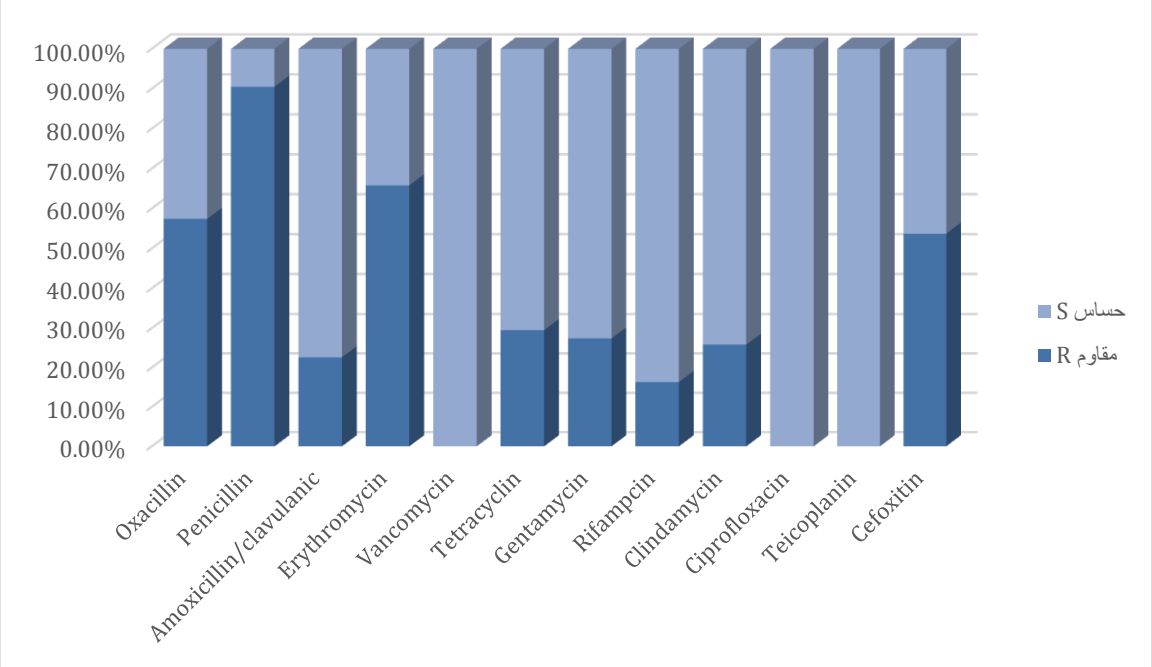
توزع العينة حسب الجنس:

الجنس	ذكور	إناث	المجموع
مرحلة قبل سريرية	20 (62.5%)	12 (37.5%)	32
مرحلة سريرية	50 (31.6%)	108 (68.4%)	158
كامل العينة	70 (36.8%)	120 (63.2%)	190



توزع العينة حسب التحسس للصادات:

الصاد	مقاوم R		حساسS	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
Oxacillin	109	57.4%	81	42.6%
Penicillin	172	90.5%	18	9.5%
Amoxicillin/clavulanic	43	22.6%	147	77.4%
Erythromycin	125	65.8%	65	34.2%
Vancomycin	0	0%	190	100%
Tetracyclin	56	29.5%	134	70.5%
Gentamycin	52	27.4%	138	72.6%
Rifampcin	31	16.3%	159	83.7%
Clindamycin	49	25.8%	141	74.2%
Ciprofloxacin	0	0%	190	100%
Teicoplanin	0	0%	190	100%
Cefoxitin	102	53.7%	88	46.3%



المقارنة بين مجموعتي المرحلة قبل السريرية والمرحلة السريرية من حيث التحسس للصادات:

١. **Oxacillin:**

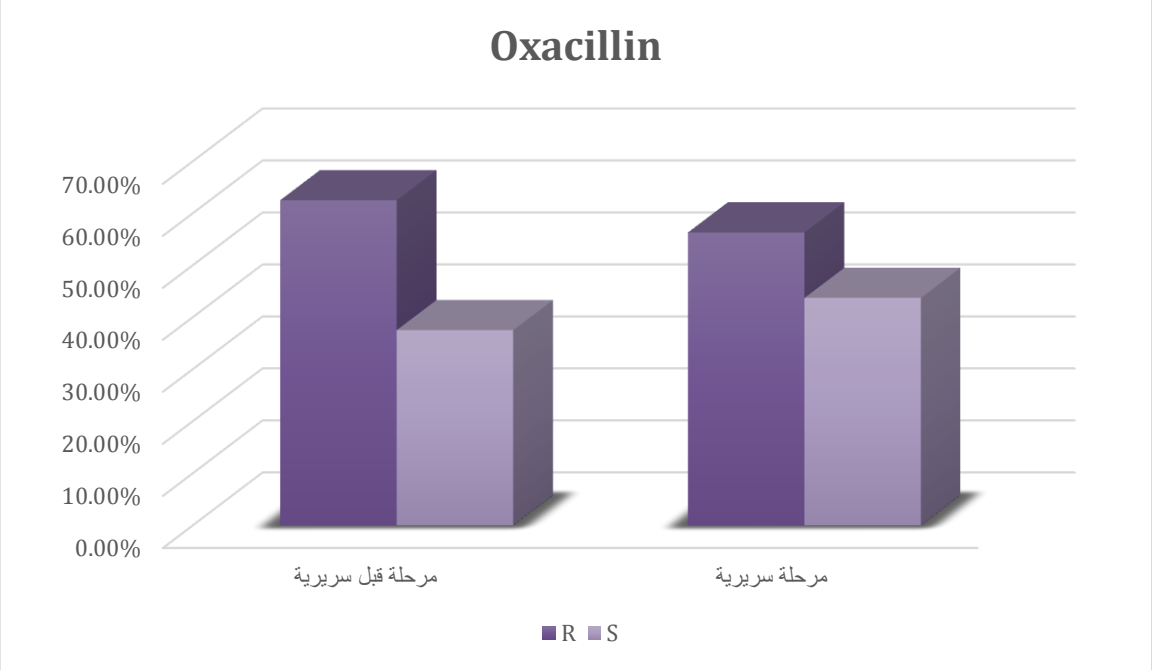
كانت نسبة المقاومة لل**Oxacillin** عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 62.5% أكبر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 56.3%

Oxacillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	20 (62.5%)	12 (37.5%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	89 (56.3%)	69 (43.7%)	158 (100%)
المجموع	109	81	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.520>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل**Oxacillin**



٢. **Penicillin**

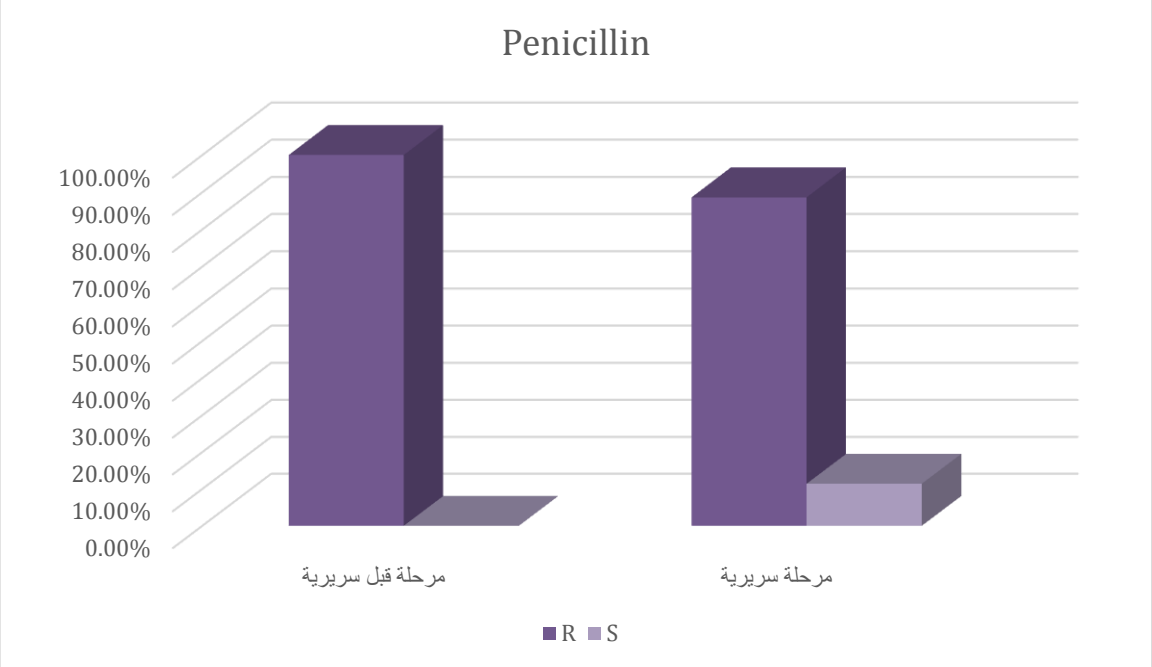
كانت نسبة المقاومة لل Penicillin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 100% أكبر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 88.6%

Penicillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	32 (100%)	0 (0%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	140 (88.6%)	18 (11.4%)	158 (100%)
المجموع	172	18	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

$$p\text{-value}=0.047<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Penicillin حيث تزداد المقاومة في المرحلة قبل السريرية



٣. **Amoxicillin/clavulanic:**

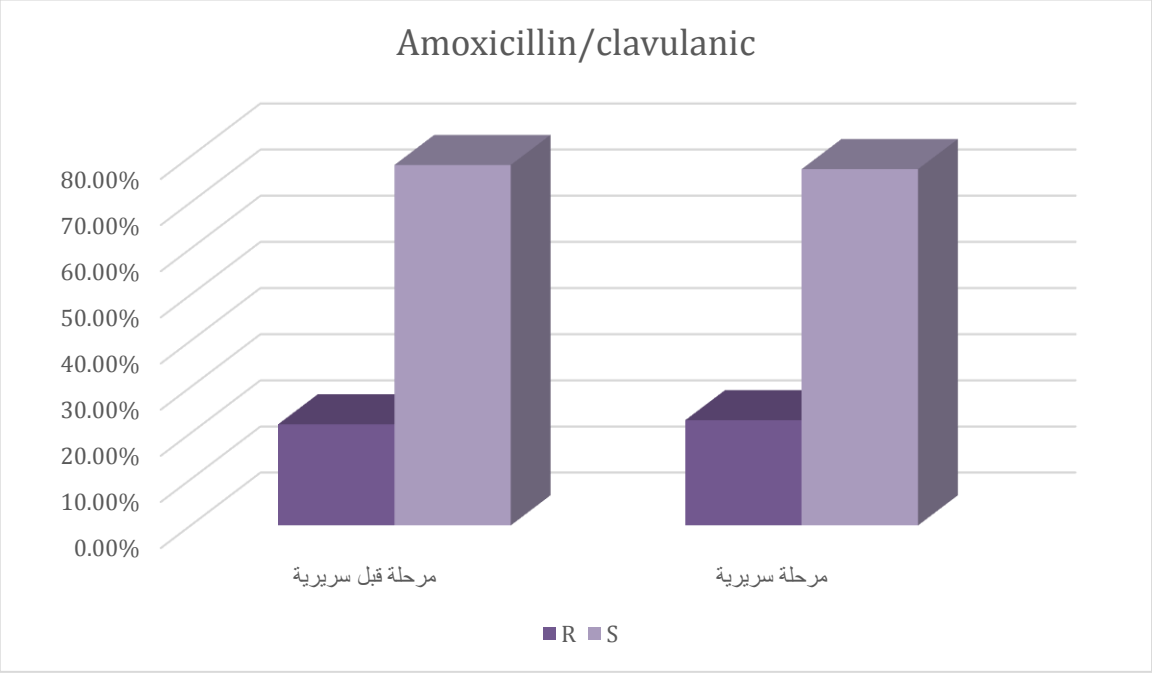
كانت نسبة المقاومة للAmoxicillin/clavulanic عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 21.9% أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 22.8%

Amoxicillin/clavulanic	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	7 (21.9%)	25 (78.1%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	36 (22.8%)	122 (77.2%)	158 (100%)
المجموع	43	147	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.911>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Amoxicillin/clavulanic



٤. Erythromycin:

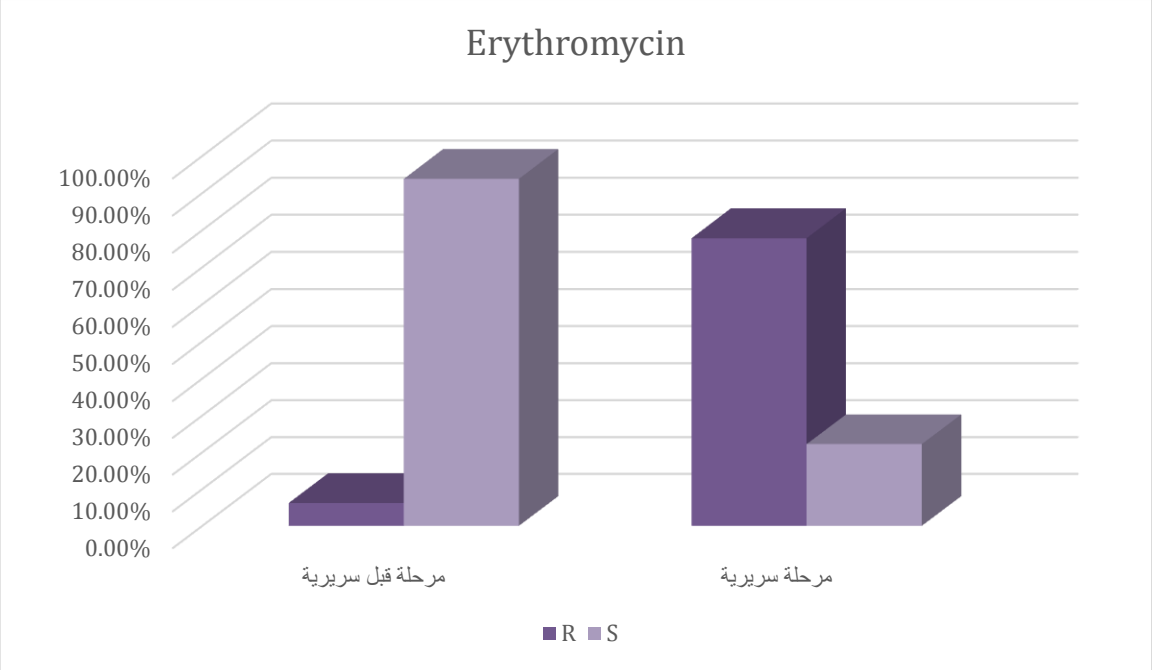
كانت نسبة المقاومة للErythromycin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 6.2%أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 77.8%

Erythromycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	2 (6.2%)	30 (93.8%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	123 (77.8%)	35 (22.2%)	158 (100%)
المجموع	125	65	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Erythromycin حيث تزداد المقاومة في المرحلة السريرية

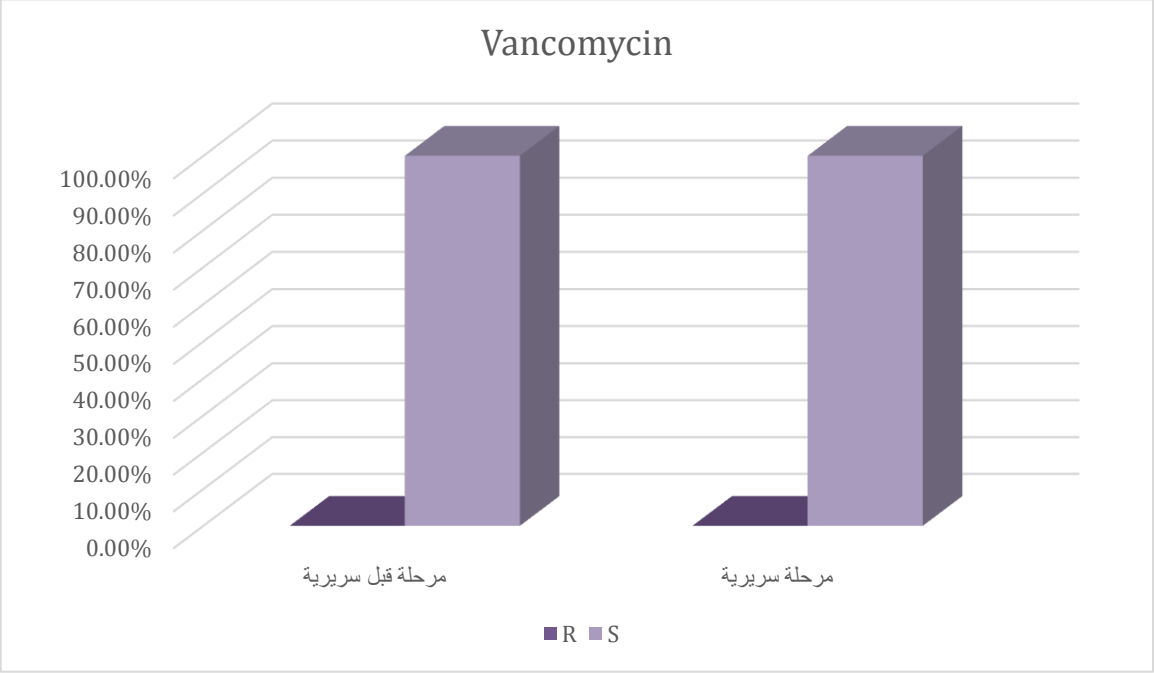


٥. Vancomycin:

كانت نسبة المقاومة للVancomycin عند كلا المجموعتين 0%

فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Vancomycin

Vancomycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	0(0%)	158 (100%)	158 (100%)
المجموع	0	190	190



٦. Tetracyclin

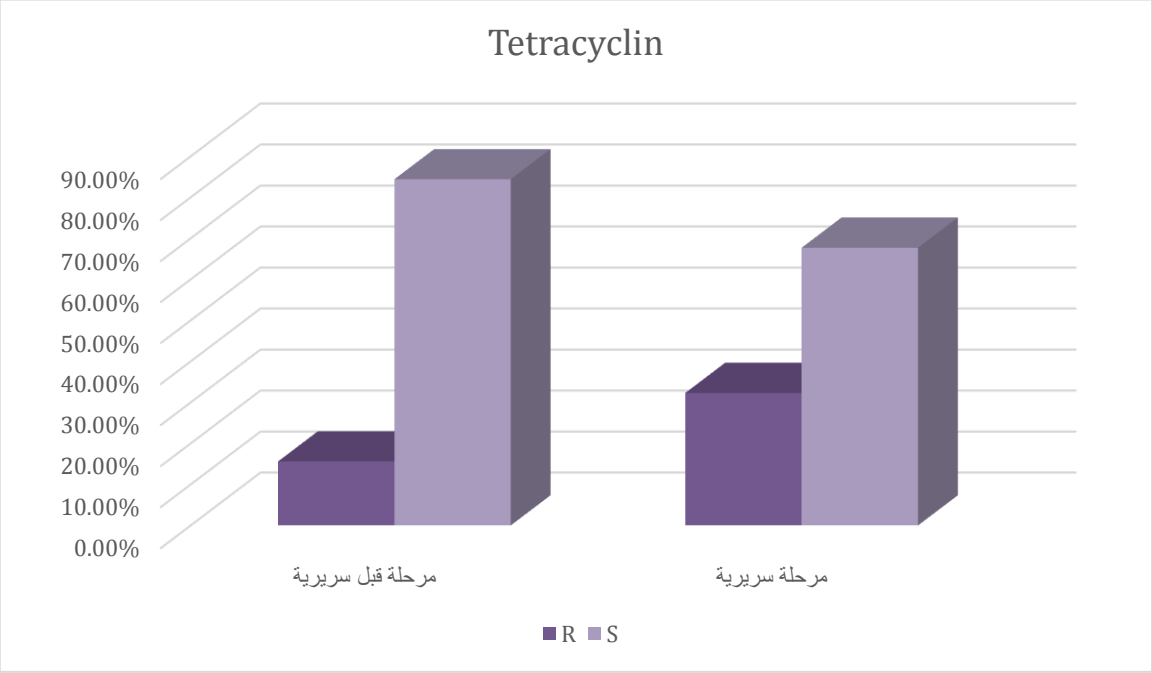
كانت نسبة المقاومة للTetracyclin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 15.6%أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 32.3%

Tetracyclin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	5 (15.6%)	27 (84.4%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	51 (32.3%)	107 (67.7%)	158 (100%)
المجموع	56	134	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.060>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Tetracyclin



٧. Gentamycin

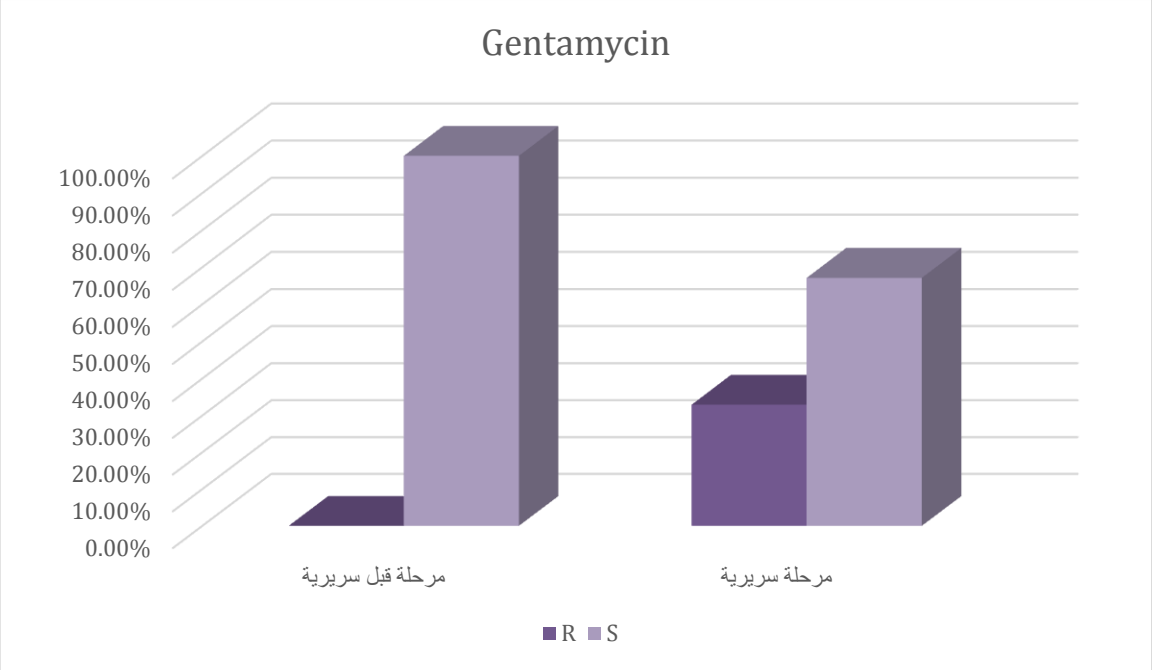
كانت نسبة المقاومة للGentamycin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 0% أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 32.9%

Gentamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	52 (32.9%)	106 (67.1%)	158 (100%)
المجموع	52	138	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة للGentamycin حيث تزداد المقاومة في المرحلة السريرية



٨. Rifampcin:

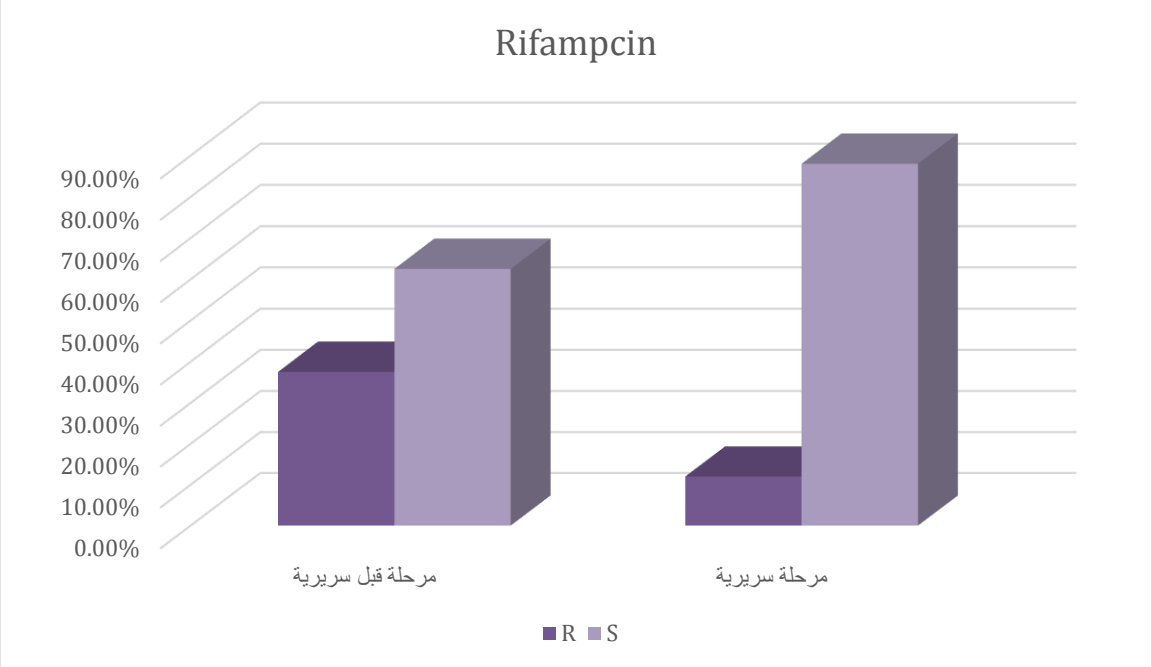
كانت نسبة المقاومة للRifampcin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 37.5% أكبر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 12%

Rifampcin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	12 (37.5%)	20 (62.5%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	19 (12%)	139 (88%)	158 (100%)
المجموع	31	159	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة للRifampcin حيث تزداد المقاومة في المرحلة قبل السريرية



٩. Clindamycin

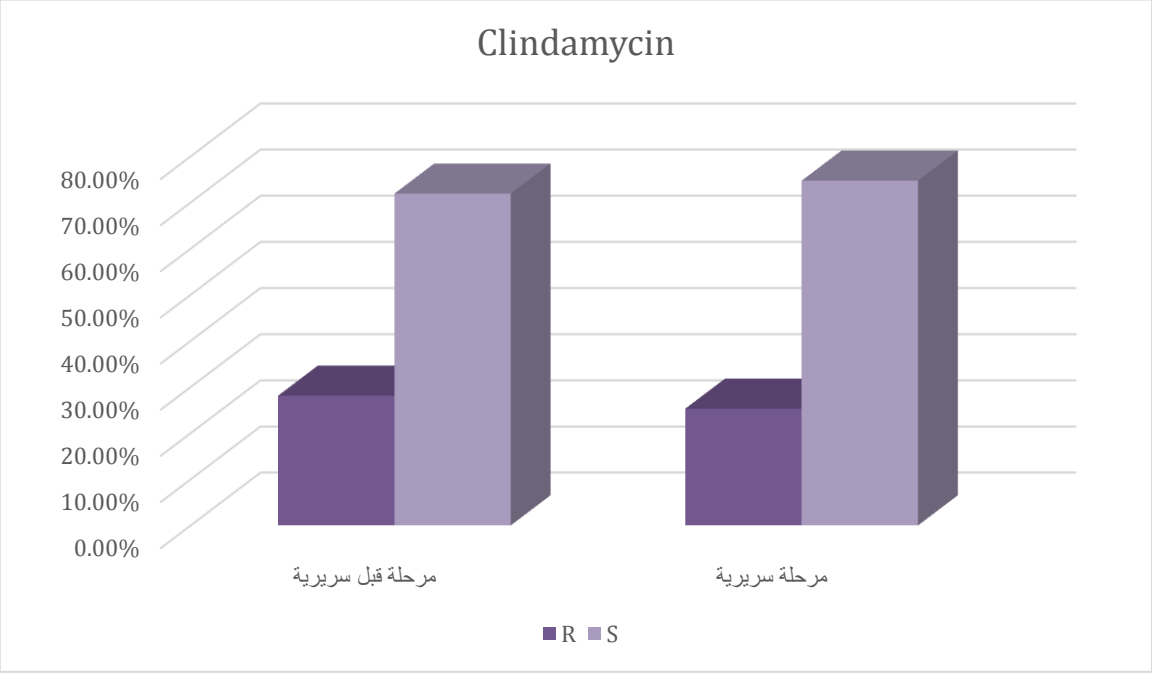
كانت نسبة المقاومة لـClindamycin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 28.1% أكبر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 25.3%

Clindamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	9 (28.1%)	23 (71.9%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	40 (25.3%)	118 (74.7%)	158 (100%)
المجموع	49	141	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.741>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Clindamycin

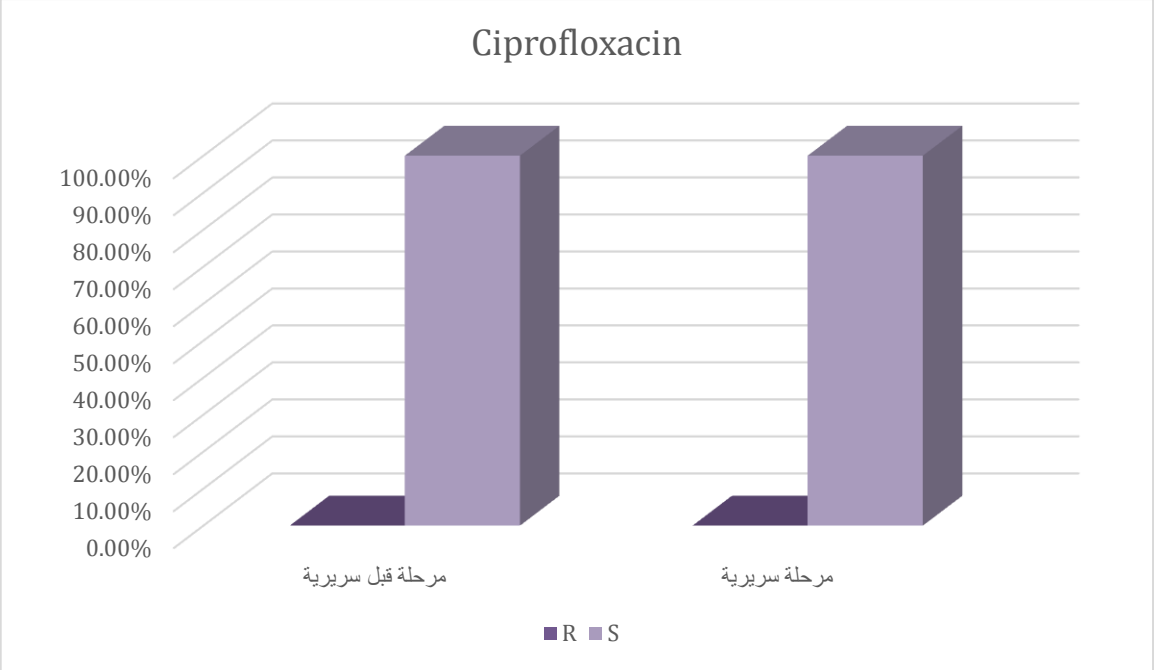


١٠. Ciprofloxacin:

كانت نسبة المقاومة للCiprofloxacin عند كلا المجموعتين 0%

فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Ciprofloxacin

Ciprofloxacin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	0(0%)	158 (100%)	158 (100%)
المجموع	0	190	190

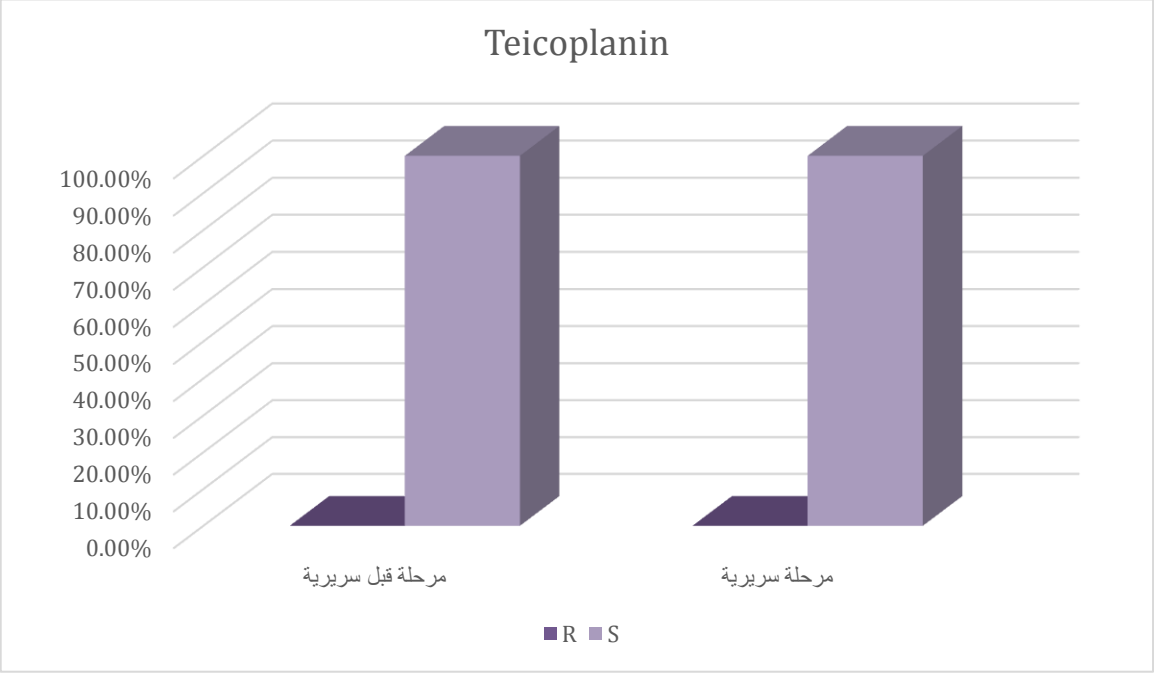


١١. Teicoplanin:

كانت نسبة المقاومة للTeicoplanin عند كلا المجموعتين 0%

فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Teicoplanin

Teicoplanin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	0(0%)	158 (100%)	158 (100%)
المجموع	0	190	190



١٢. **Cefoxitin:**

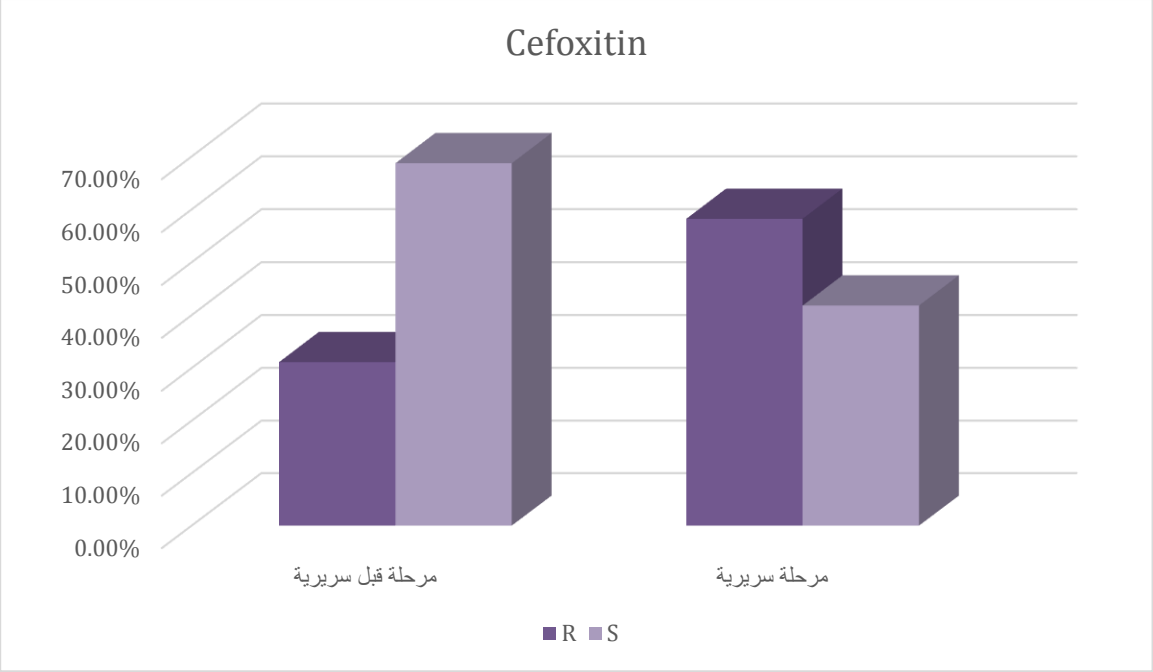
كانت نسبة المقاومة للCefoxitin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 31.3% أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 58.2%

Cefoxitin	مقاوم R	حساس S	المجموع
مرحلة قبل سريرية	10 (31.3%)	22 (68.7%)	32 (100%)
مرحلة سريرية	92 (58.2%)	66 (41.8%)	158 (100%)
المجموع	102	88	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

$$p\text{-value}=0.005<0.05$$

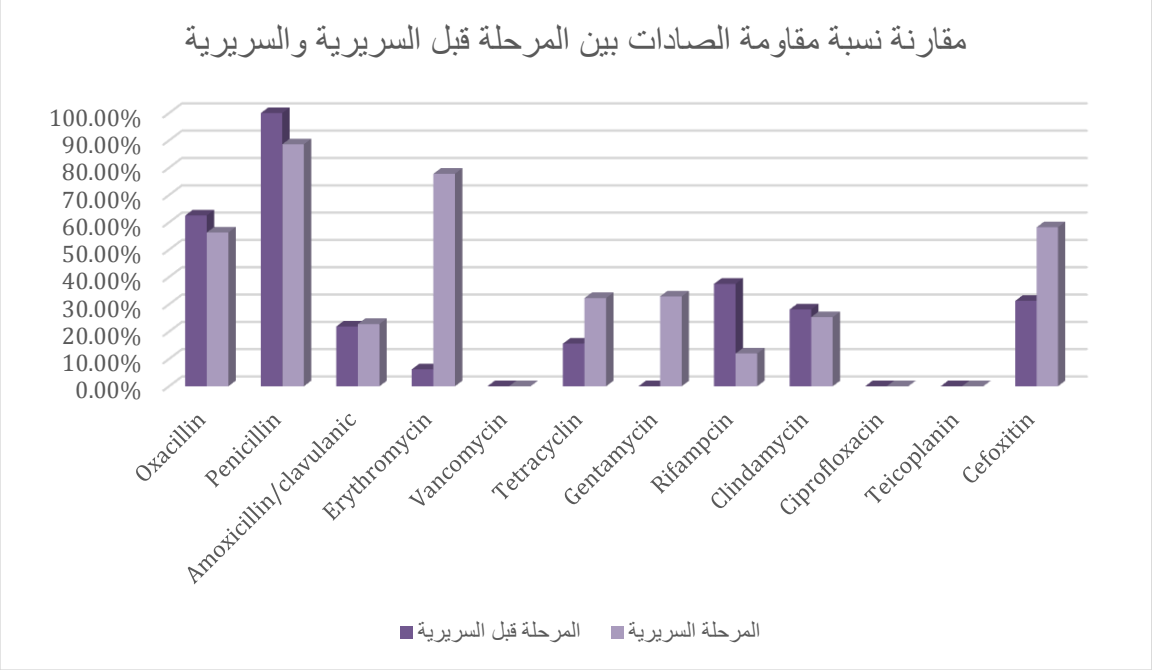
وبالتالي يوجد ارتباط بين المرحلة والمقاومة لل Cefoxitin، حيث تزداد المقاومة في المرحلة السريرية



ه

ملخص مقارنة نسبة مقاومة الصادات بين مجموعتي المرحلة قبل السريرية والمرحلة السريرية:

P-value	المرحلة السريرية (n=158)		المرحلة قبل سريرية (n=32)		مقاومة الصاد R
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0.520	56.3%	89	62.5%	20	Oxacillin
0.047	88.6%	140	100%	32	Penicillin
0.911	22.8%	36	21.9%	7	Amoxicillin/clavulanic
0.000	77.8%	123	6.2%	2	Erythromycin
-	0%	0	0%	0	Vancomycin
0.06	32.3%	51	15.6%	5	Tetracyclin
0.000	32.9%	52	0%	0	Gentamycin
0.000	12%	19	37.5%	12	Rifampcin
0.741	25.3%	40	28.1%	9	Clindamycin
-	0%	0	0%	0	Ciprofloxacin
-	0%	0	0%	0	Teicoplanin
0.005	58.2%	92	31.3%	10	Cefoxitin

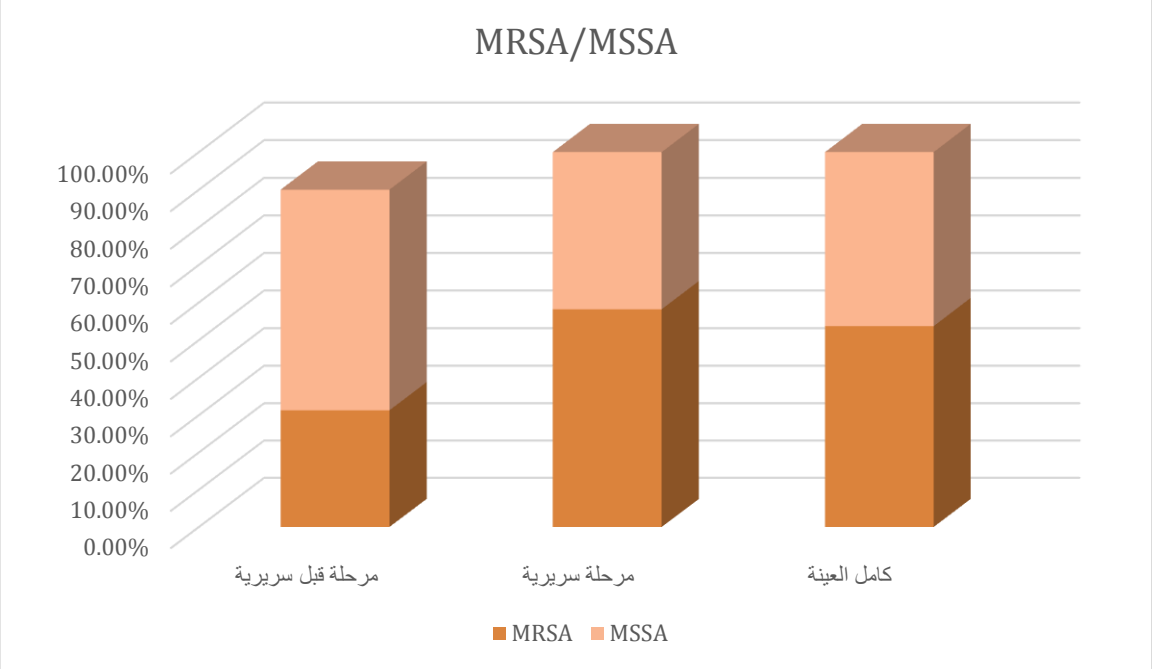


تم تقسيم العينة إلى مجموعتين حسب المقاومة لل **Cefoxitin** إلى **MRSA** و **MSSA**:

	MRSA	**MSSA**	المجموع
مرحلة قبل سريرية	10 (31.3%)	22 (68.7%)	32
مرحلة سريرية	92 (58.2%)	66 (41.8%)	158
كامل العينة	102 (53.7%)	88 (46.3%)	190

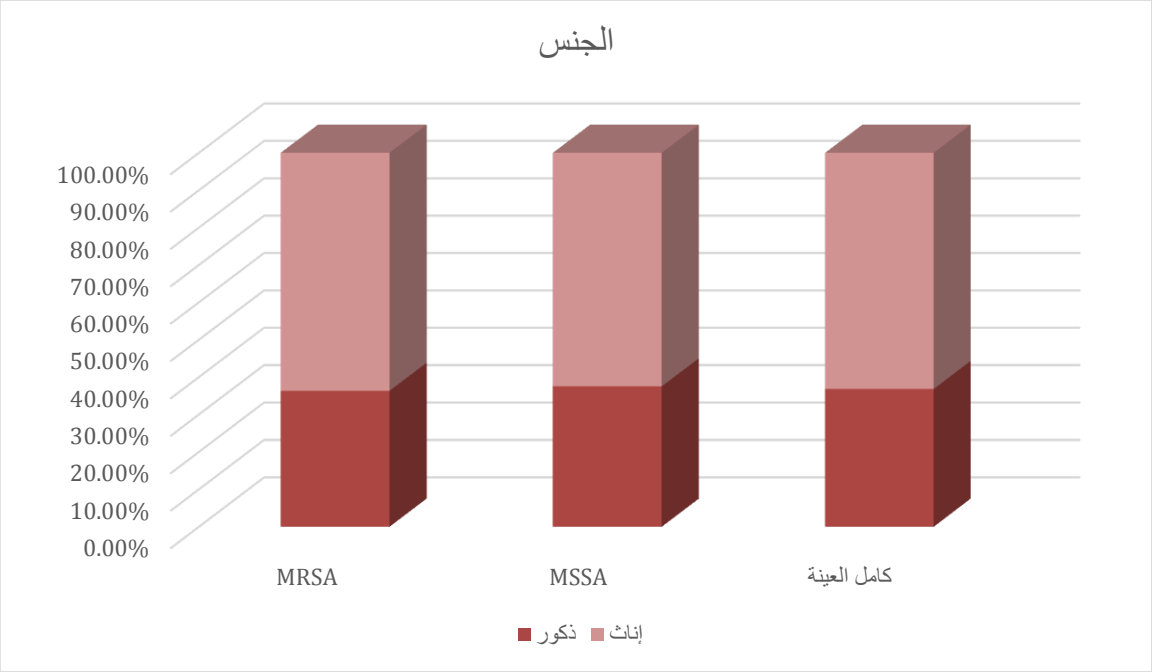
p-value=0.005<0.05

(نفس p-value لمقارنة المقاومة لل(Cefoxitin



توزع الجنس حسب **MRSA**:

الجنس	ذكور	إناث	المجموع
MRSA	37 (36.3%)	65 (63.7%)	102
MSSA	33 (37.5%)	55 (62.5%)	88
المجموع	70 (36.8%)	120 (63.2%)	190



المقارنة بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA** من حيث التحسس للصادات: (كامل العينة)

Oxacillin:

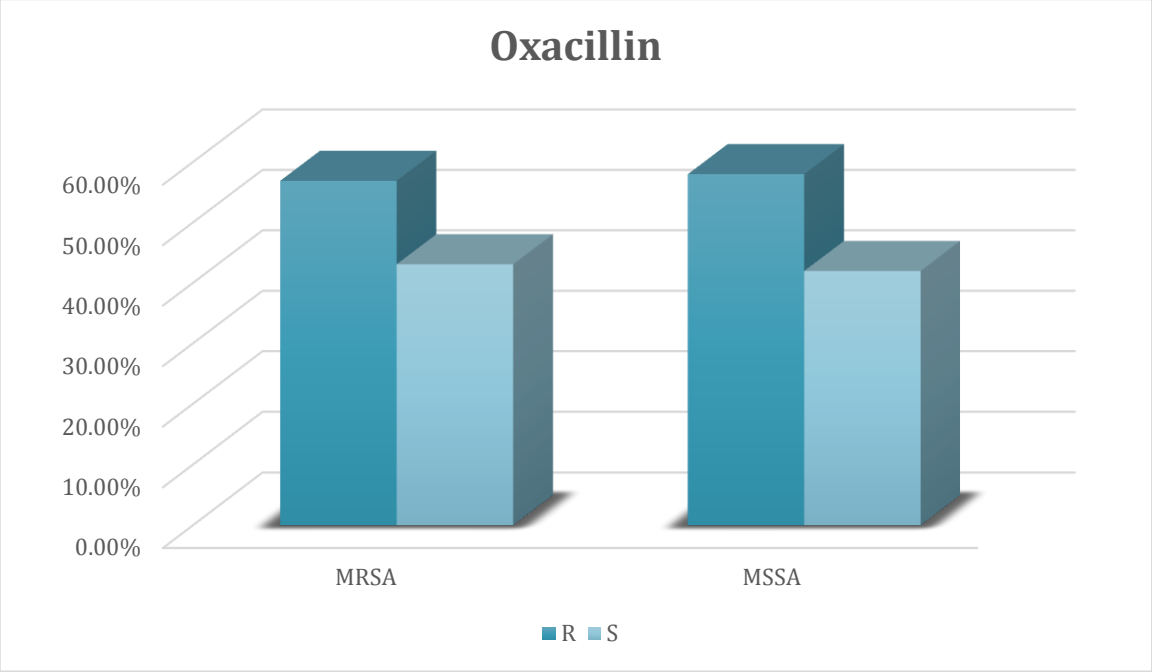
كانت نسبة المقاومة لل**Oxacillin** عند مجموعة MRSA 56.9% أصغر منها عند مجموعة MSSA 58%

Oxacillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	58 (56.9%)	44 (43.1%)	102 (100%)
MSSA	51 (58%)	37 (42%)	88 (100%)
المجموع	109	81	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.879>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة لل**Oxacillin**



Penicillin

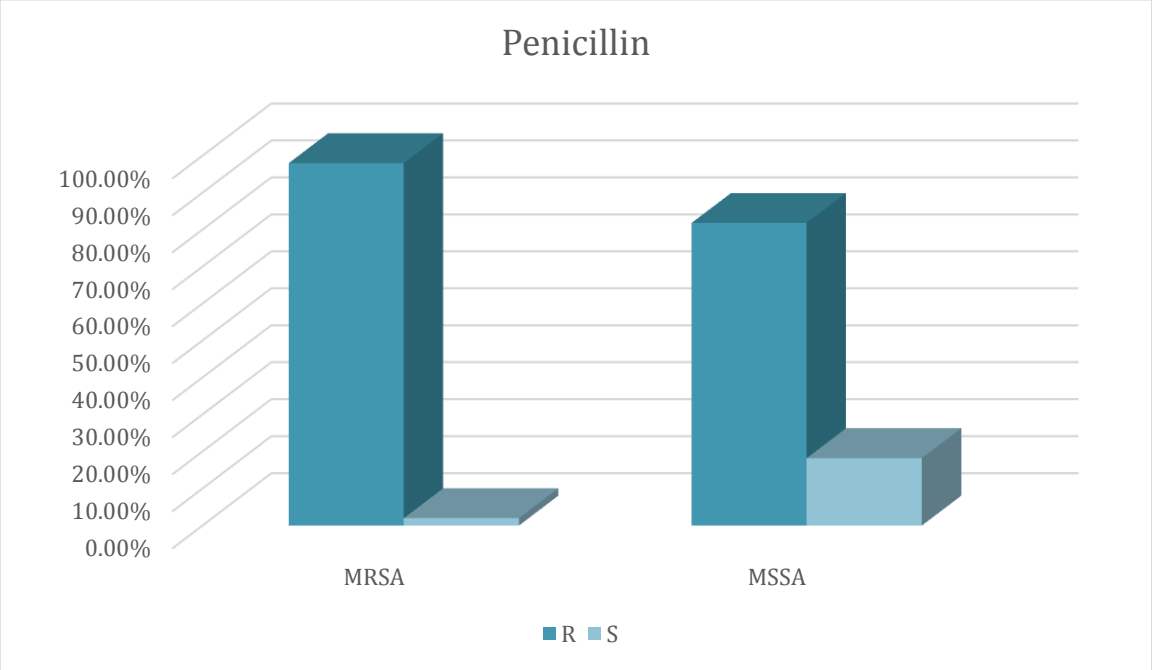
كانت نسبة المقاومة للPenicillin عند مجموعة MRSA 98% أكبر منها عند مجموعة MSSA 81.8%

Penicillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	100 (98%)	2 (2%)	102 (100%)
MSSA	72 (81.8%)	16 (18.2%)	88 (100%)
المجموع	172	18	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة لل Penicillin حيث تزداد المقاومة عند مجموعة MRSA



Amoxicillin/clavulanic:

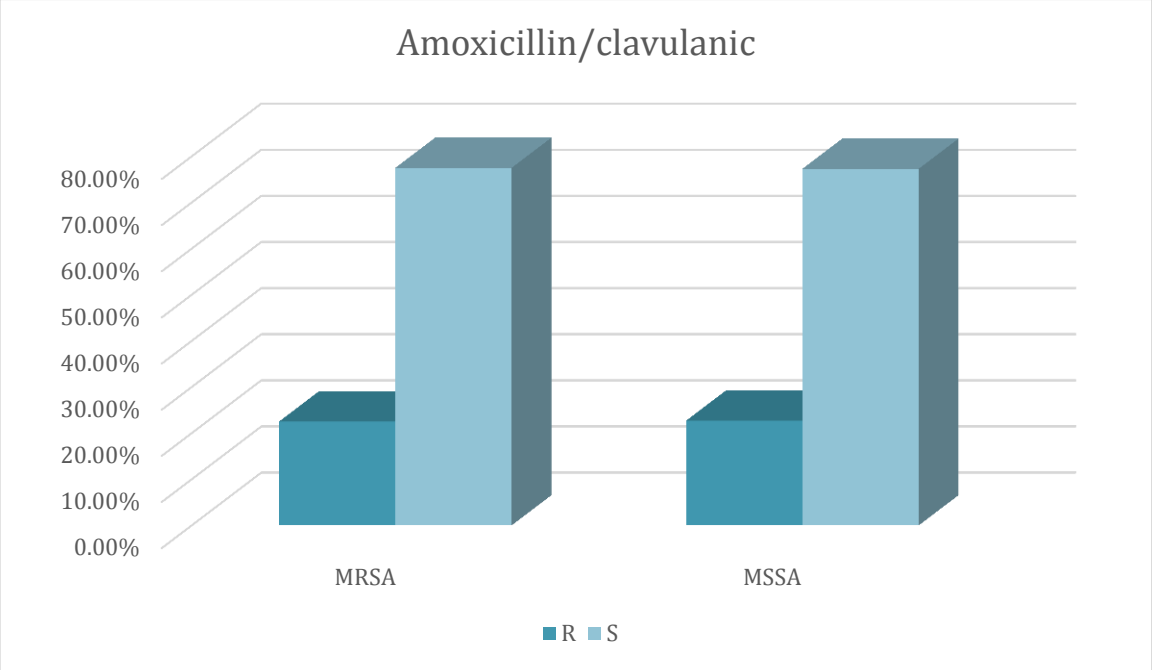
كانت نسبة المقاومة للAmoxicillin/clavulanic عند مجموعة MRSA 22.5% أصغر منها عند مجموعة MSSA 22.7%

Amoxicillin/clavulanic	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	23 (22.5%)	79 (77.5%)	102 (100%)
MSSA	20 (22.7%)	68 (77.3%)	88 (100%)
المجموع	43	147	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.977>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة لل Amoxicillin/clavulanic



Erythromycin:

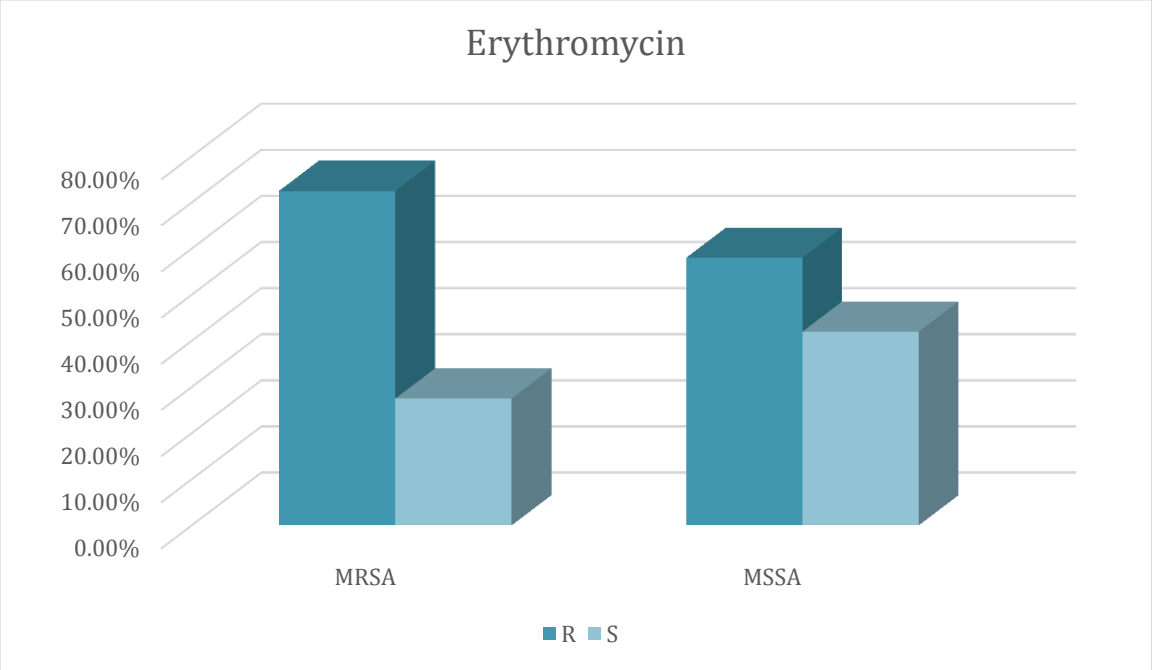
كانت نسبة المقاومة للErythromycin عند مجموعة MRSA 72.5% أكبر منها عند مجموعة MSSA 58%

Erythromycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	74 (72.5%)	28 (27.5%)	102 (100%)
MSSA	51 (58%)	37 (42%)	88 (100%)
المجموع	125	65	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.034<0.05

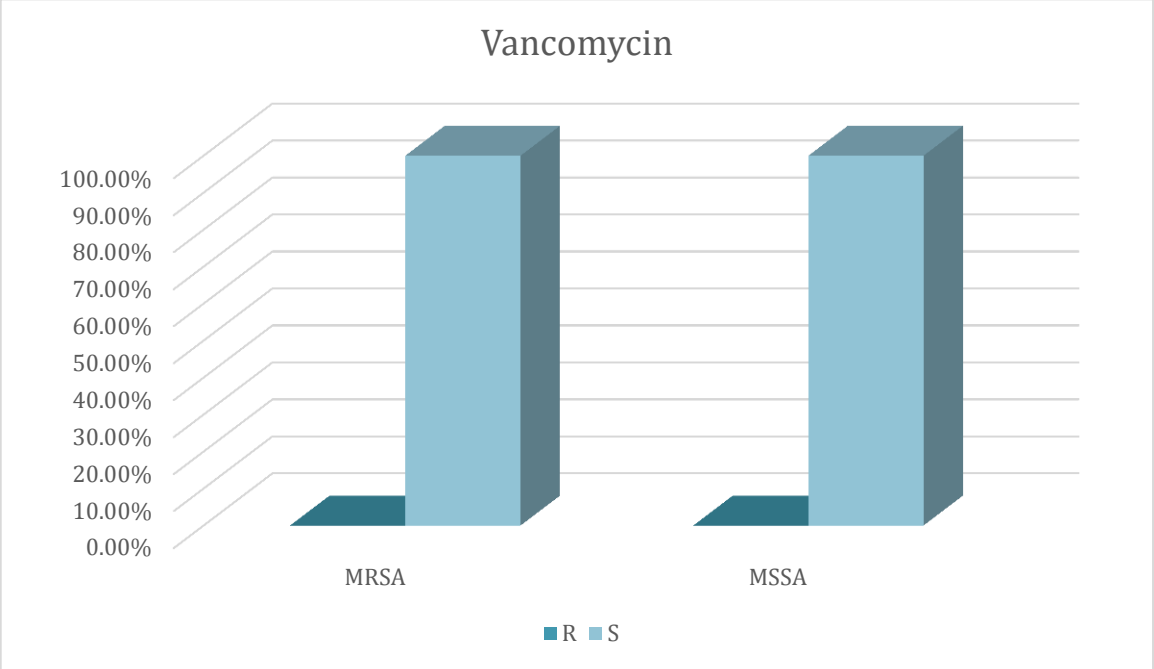
وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة للErythromycin حيث تزداد المقاومة عند مجموعة MRSA



Vancomycin:

كانت نسبة المقاومة لل Vancomycin عند كلا المجموعتين 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Vancomycin

Vancomycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	102 (100%)	102 (100%)
MSSA	0(0%)	88 (100%)	88 (100%)
المجموع	0	190	190



Tetracyclin

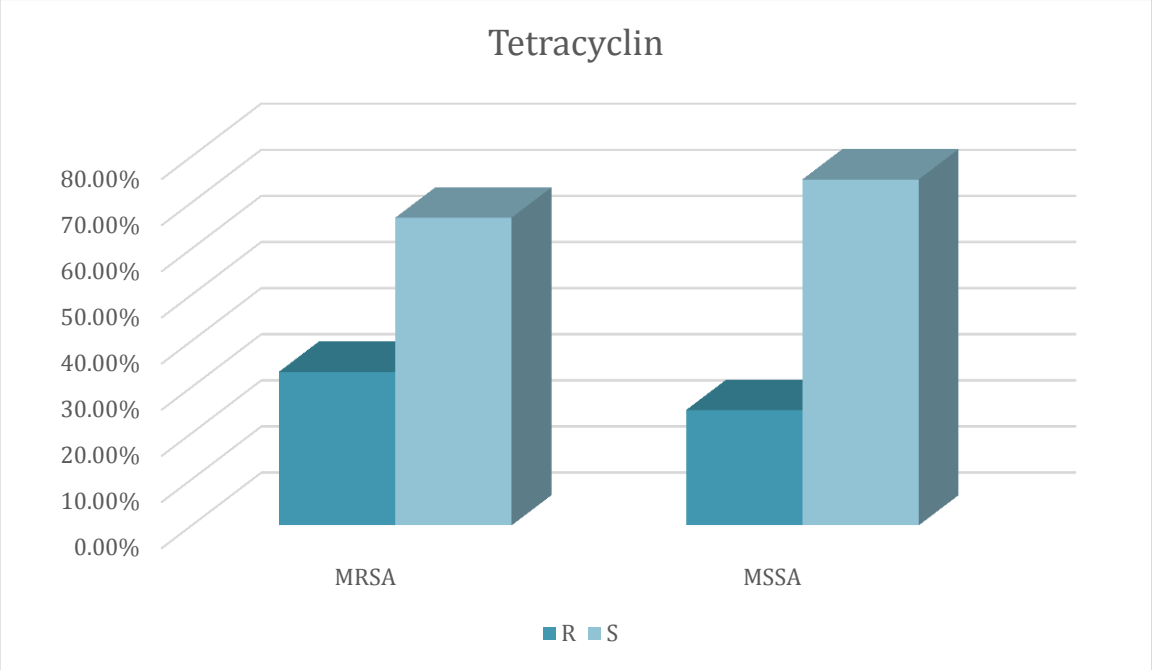
كانت نسبة المقاومة للTetracyclin عند مجموعة MRSA 33.3% أكبر منها عند مجموعة MSSA 25%

Tetracyclin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	34 (33.3%)	68 (66.7%)	102 (100%)
MSSA	22 (25%)	66 (75%)	88 (100%)
المجموع	56	134	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.209>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة لل Tetracyclin



Gentamycin:

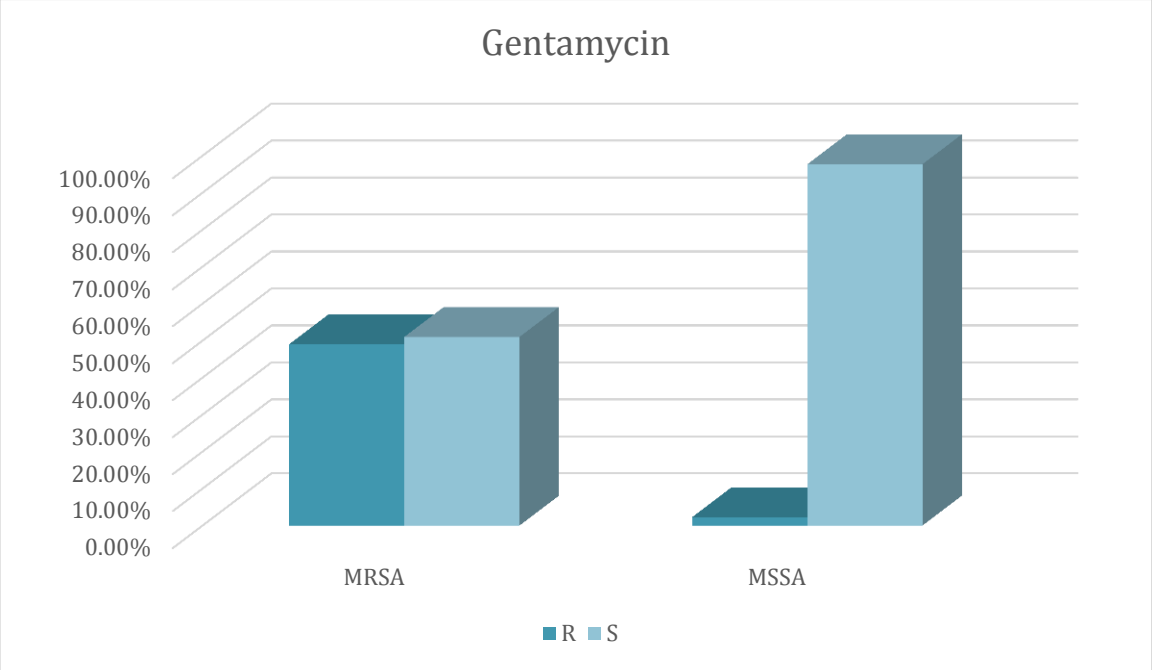
كانت نسبة المقاومة للGentamycin عند مجموعة MRSA 49% أكبر منها عند مجموعة MSSA 2.3%

Gentamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	50 (49%)	52 (51%)	102 (100%)
MSSA	2 (2.3%)	86 (97.7%)	88 (100%)
المجموع	52	138	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة للGentamycin حيث تزداد المقاومة عند MRSA



Rifampcin:

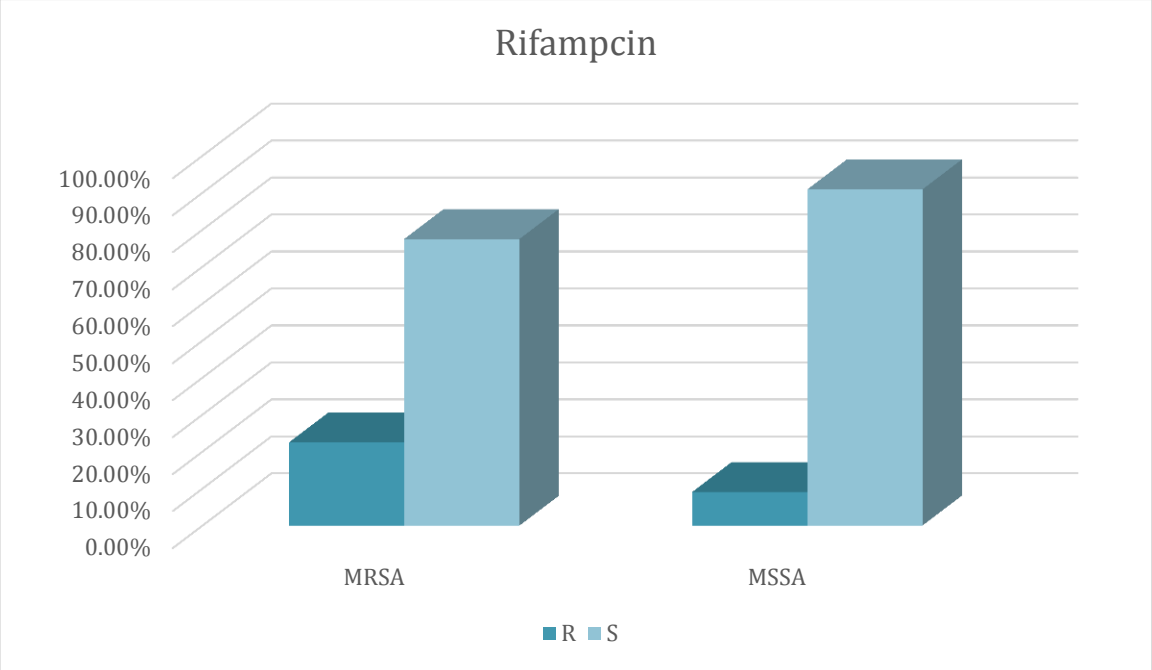
كانت نسبة المقاومة للRifampcin عند مجموعة MRSA 22.5% أكبر منها عند مجموعة MSSA9.1%

Rifampcin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	23 (22.5%)	79 (77.5%)	102 (100%)
MSSA	8 (9.1%)	80 (90.9%)	88 (100%)
المجموع	31	159	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.012<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة للRifampcinحيث تزداد المقاومة عند MRSA



Clindamycin

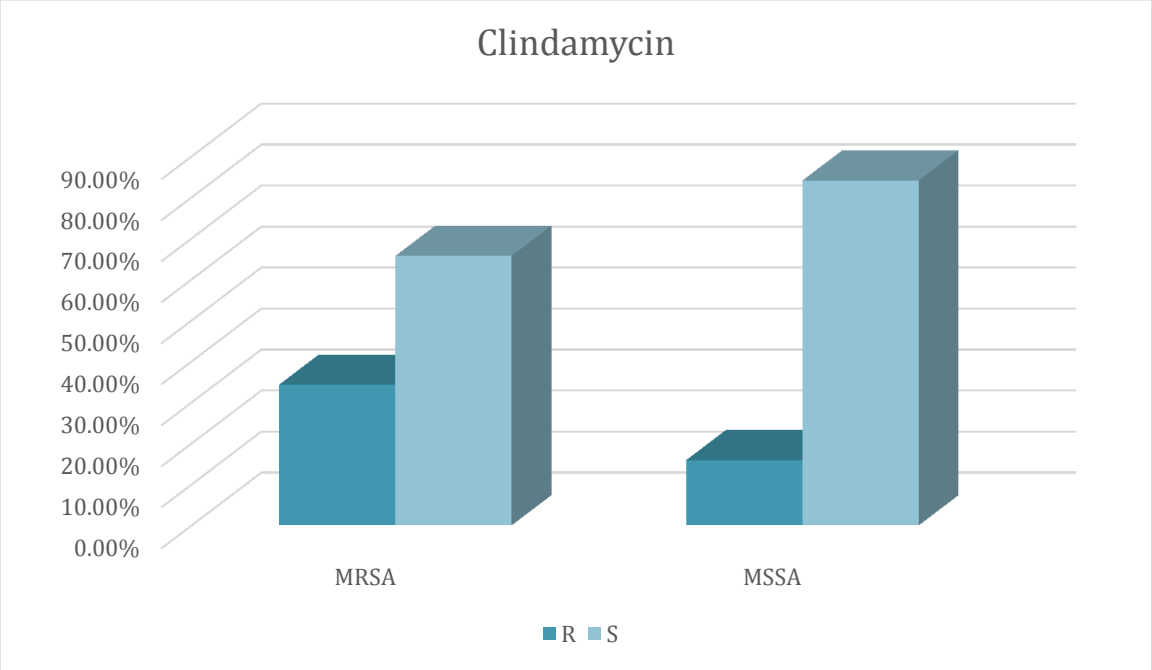
كانت نسبة المقاومة للClindamycin عند مجموعة MRSA 34.3% أكبر منها عند مجموعة MSSA 15.9%

Clindamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	35 (34.3%)	67 (65.7%)	102 (100%)
MSSA	14 (15.9%)	74 (84.1%)	88 (100%)
المجموع	49	141	190

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.004<0.05

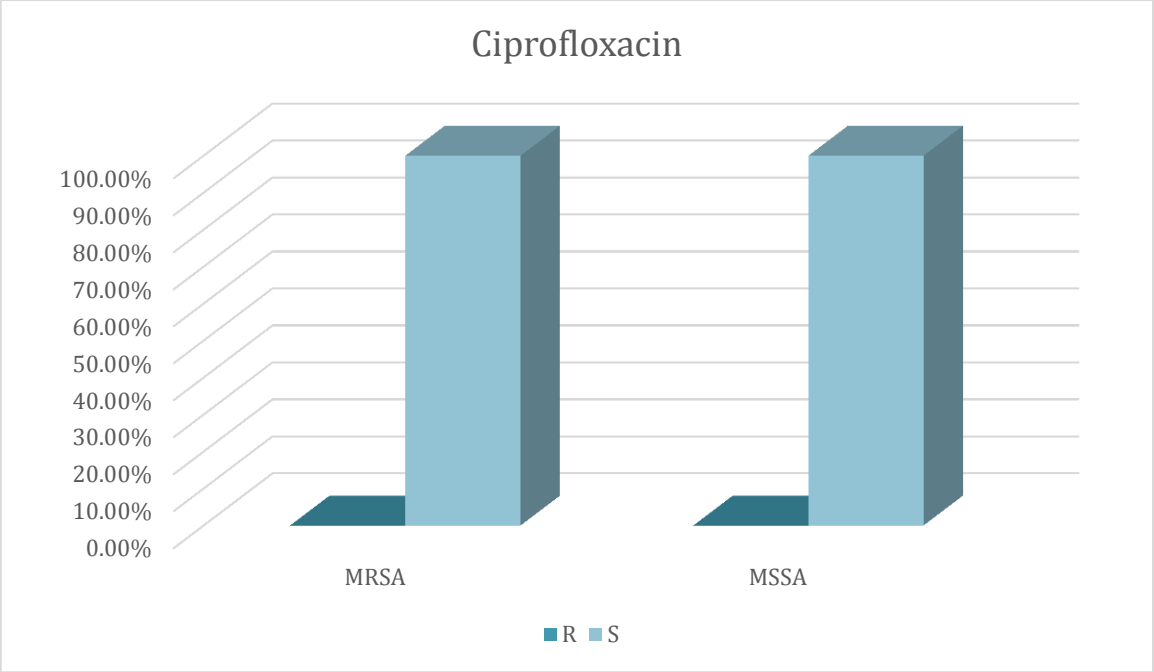
وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA والمقاومة للClindamycin حيث تزداد المقاومة عند مجموعة MRSA



Ciprofloxacin:

كانت نسبة المقاومة للCiprofloxacin عند كلا المجموعتين 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Ciprofloxacin

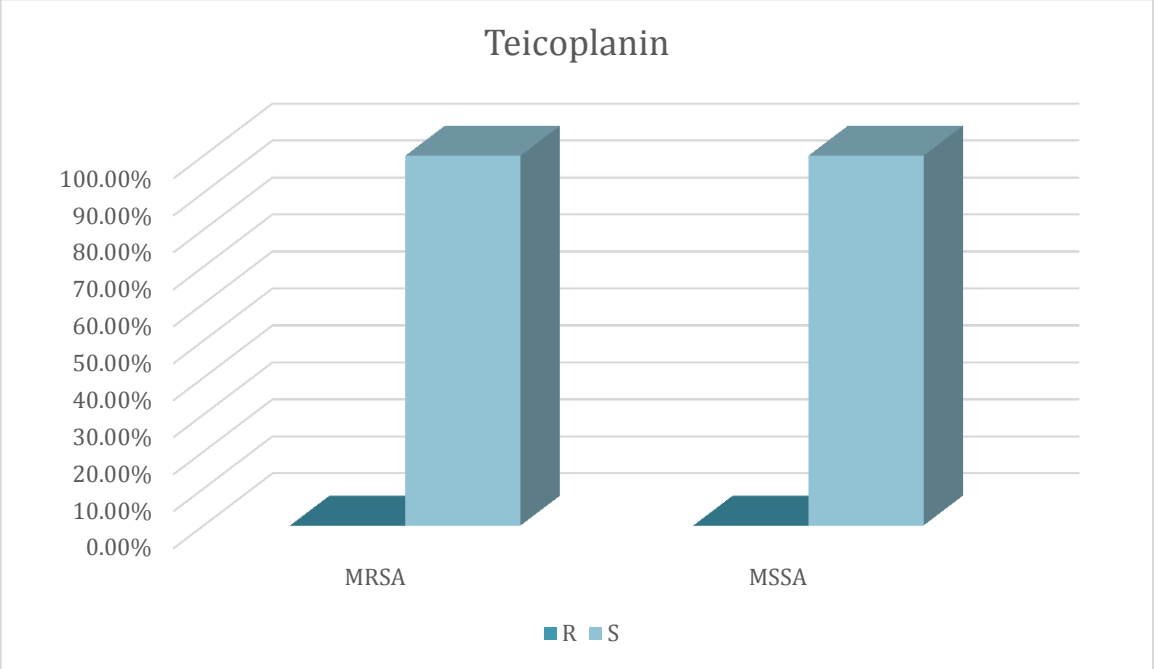
Ciprofloxacin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	102 (100%)	102 (100%)
MSSA	0 (0%)	88 (100%)	88 (100%)
المجموع	0	190	190



Teicoplanin:

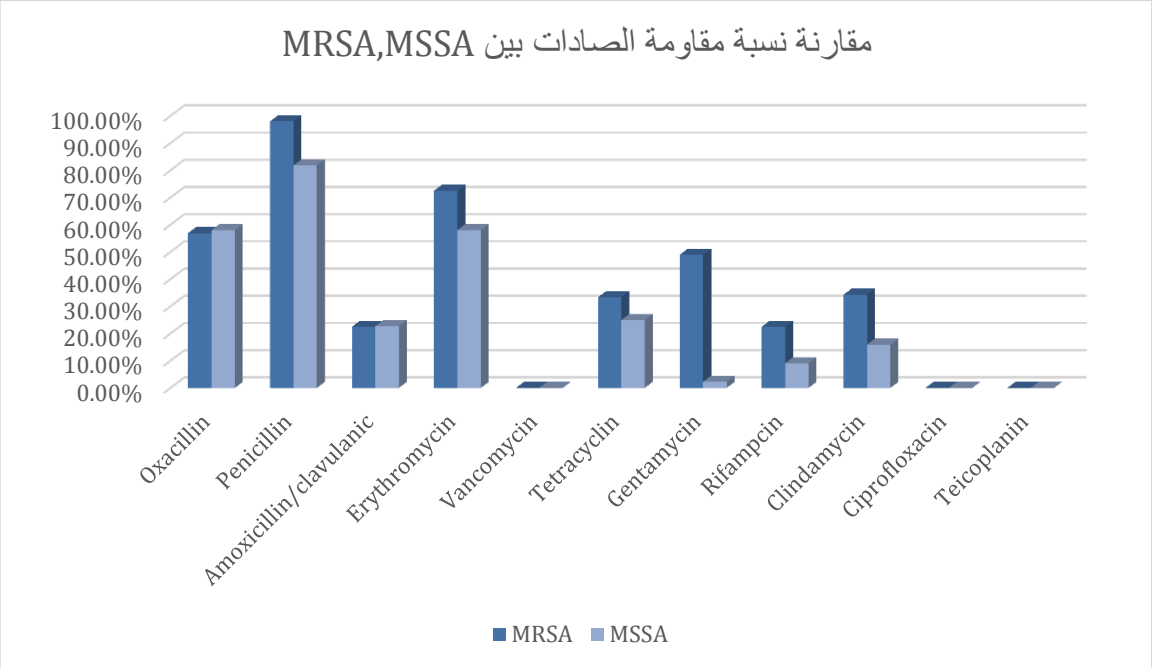
كانت نسبة المقاومة للTeicoplanin عند كلا المجموعتين 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Teicoplanin

Teicoplanin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	102 (100%)	102 (100%)
MSSA	0 (0%)	88 (100%)	88 (100%)
المجموع	0	190	190



ملخص مقارنة نسبة مقاومة الصادات بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA**:

P-value	MSSA (n=88)		MRSA (n=102)		مقاومة الصاد R
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0.879	58%	51	56.9%	58	Oxacillin
0.000	81.8%	72	98%	100	Penicillin
0.977	22.7%	20	22.5%	23	Amoxicillin/clavulanic
0.034	58%	51	72.5%	74	Erythromycin
-	0%	0	0%	0	Vancomycin
0.209	25%	22	33.3%	34	Tetracyclin
0.000	2.3%	2	49%	50	Gentamycin
0.012	9.1%	8	22.5%	23	Rifampcin
0.004	15.9%	14	34.3%	35	Clindamycin
-	0%	0	0%	0	Ciprofloxacin
-	0%	0	0%	0	Teicoplanin



المقارنة بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA** من حيث التحسس للصادات عند المرحلة قبل السريرية:

Oxacillin:

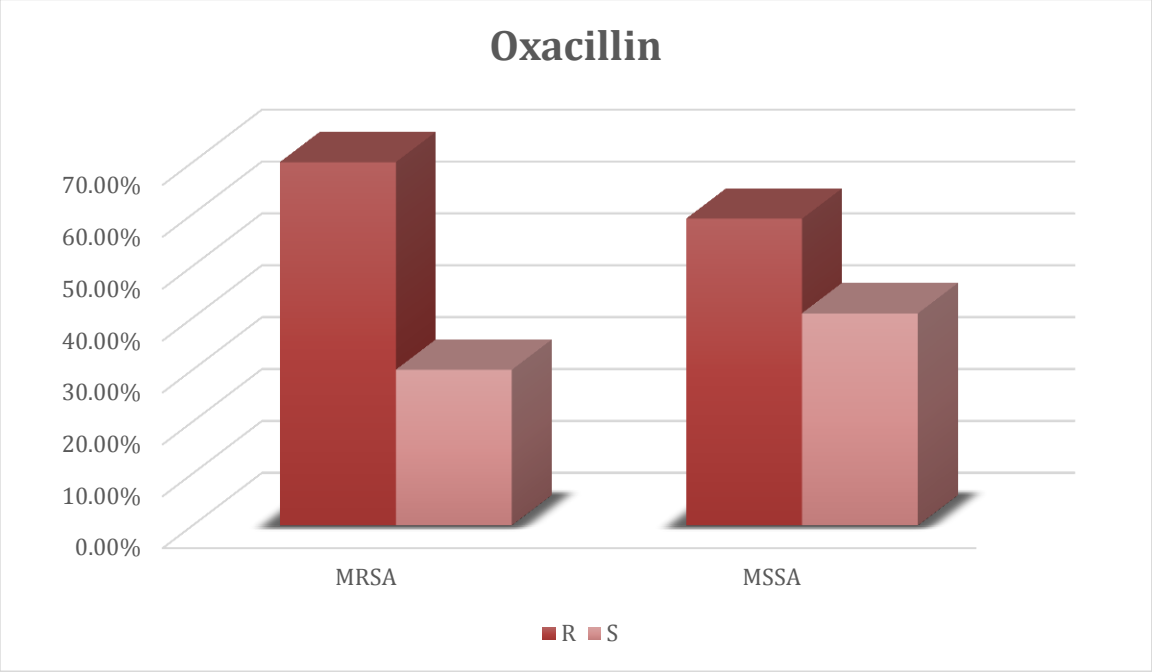
كانت نسبة المقاومة لل**Oxacillin** عند مجموعة MRSA 70% أكبر منها عند مجموعة MSSA 59.1%

Oxacillin	R	S	المجموع
MRSA	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)
MSSA	13 (59.1%)	9 (40.9%)	22 (100%)
المجموع	20	12	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=0.703>0.05

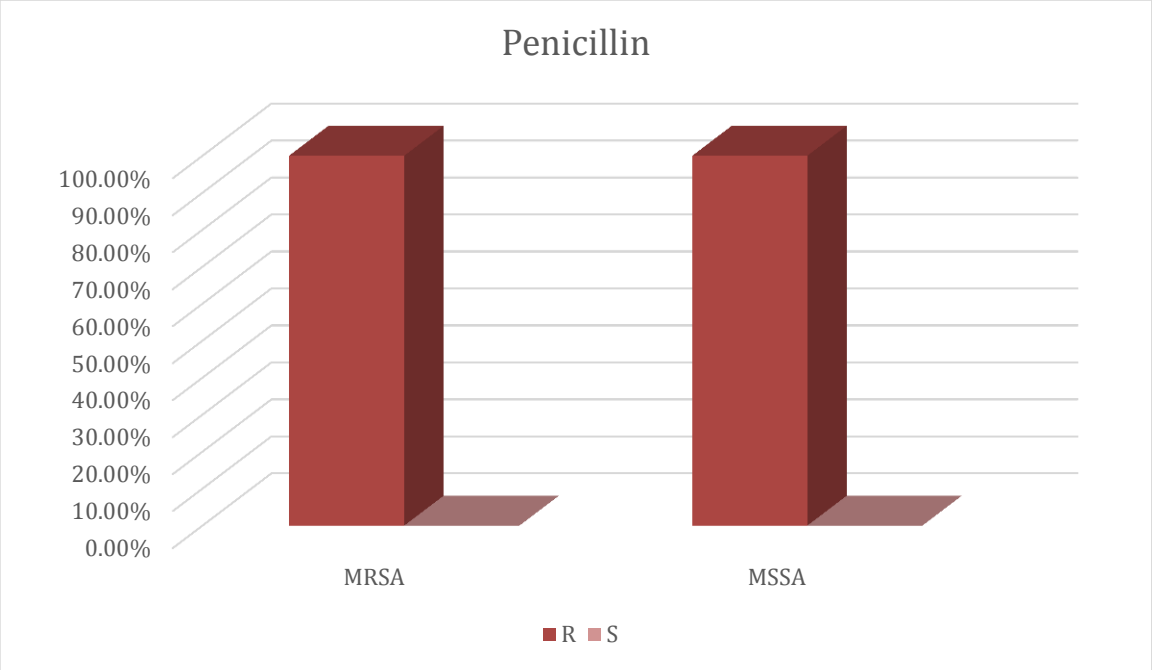
وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة لل**Oxacillin**



Penicillin:

كانت نسبة المقاومة لل Penicillin عند كلا المجوعتين 100% فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Penicillin عند المرحلة قبل السريرية

Penicillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	10 (100%)	0 (0%)	10 (100%)
MSSA	22 (100%)	0 (0%)	22 (100%)
المجموع	32	0	32



Amoxicillin/clavulanic:

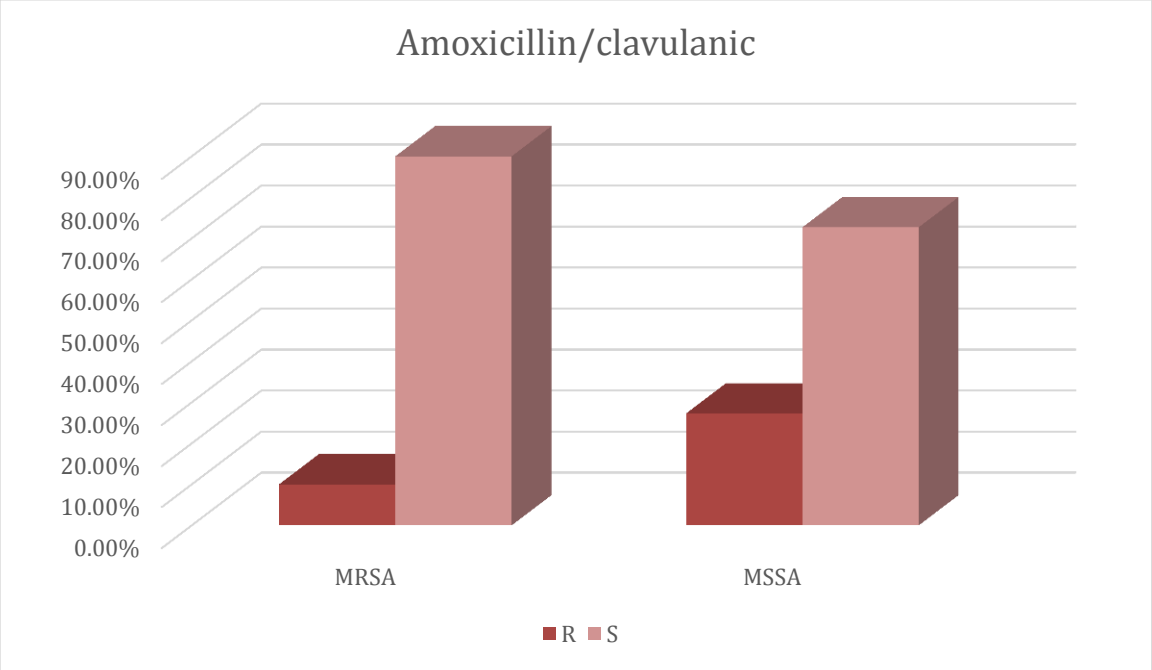
كانت نسبة المقاومة للAmoxicillin/clavulanic عند مجموعة MRSA 10% أصغر منها عند مجموعة MSSA 27.3%

Amoxicillin/clavulanic	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	1 (10%)	9 (90%)	10 (100%)
MSSA	6 (27.3%)	16 (72.7%)	22 (100%)
المجموع	7	25	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=0.387>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة لل Amoxicillin/clavulanic



Erythromycin:

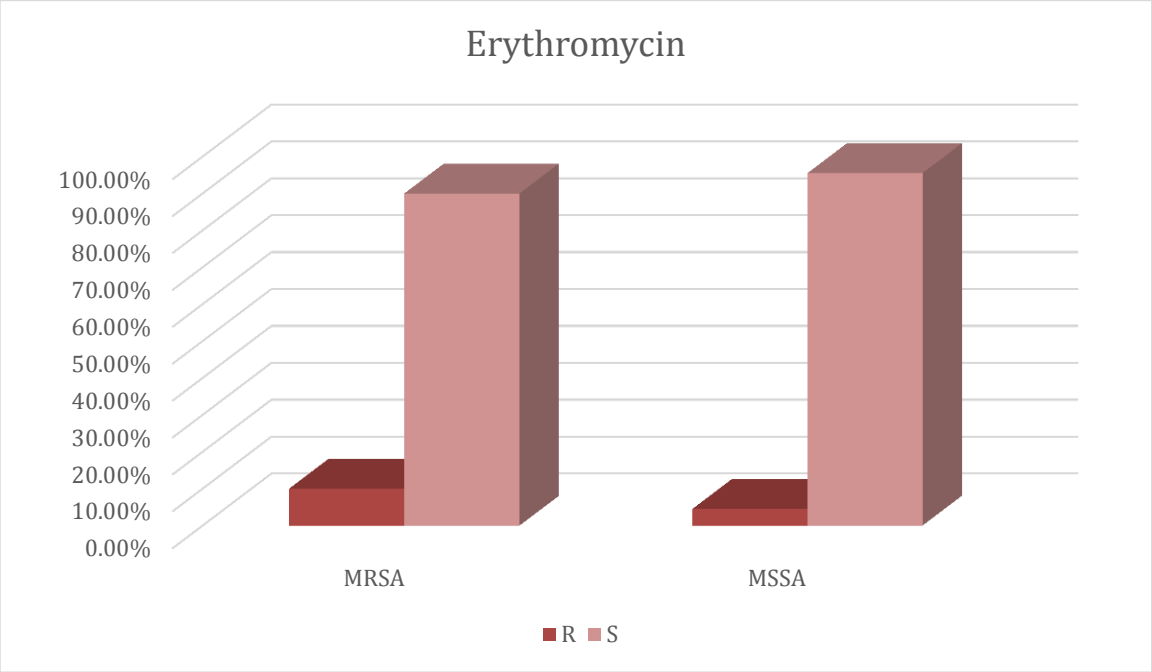
كانت نسبة المقاومة للErythromycin عند مجموعة MRSA 10% أكبر منها عند مجموعة MSSA 4.5%

Erythromycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	1 (10%)	9 (90%)	10 (100%)
MSSA	1 (4.5%)	21 (95.5%)	22 (100%)
المجموع	2	30	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=0.534>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة للErythromycin

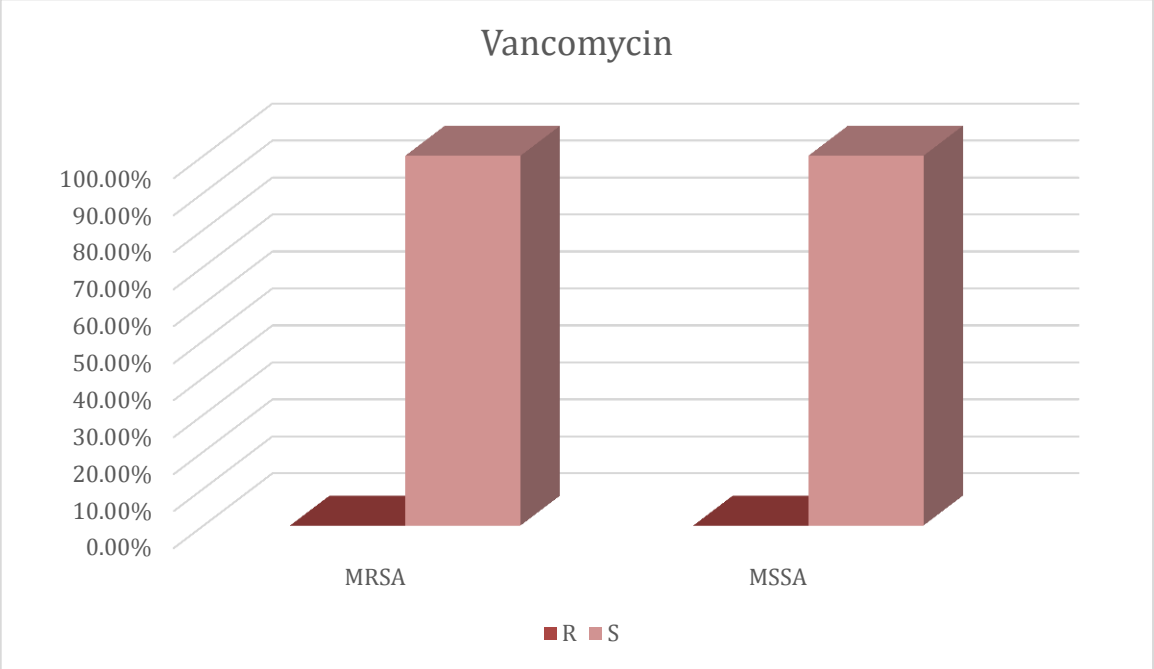


Vancomycin:

كانت نسبة المقاومة لل Vancomycin عند كلا المجموعتين 0%

فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Vancomycin عند المرحلة قبل السريرية

Vancomycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
MSSA	0(0%)	22 (100%)	22 (100%)
المجموع	0	32	32



Tetracyclin

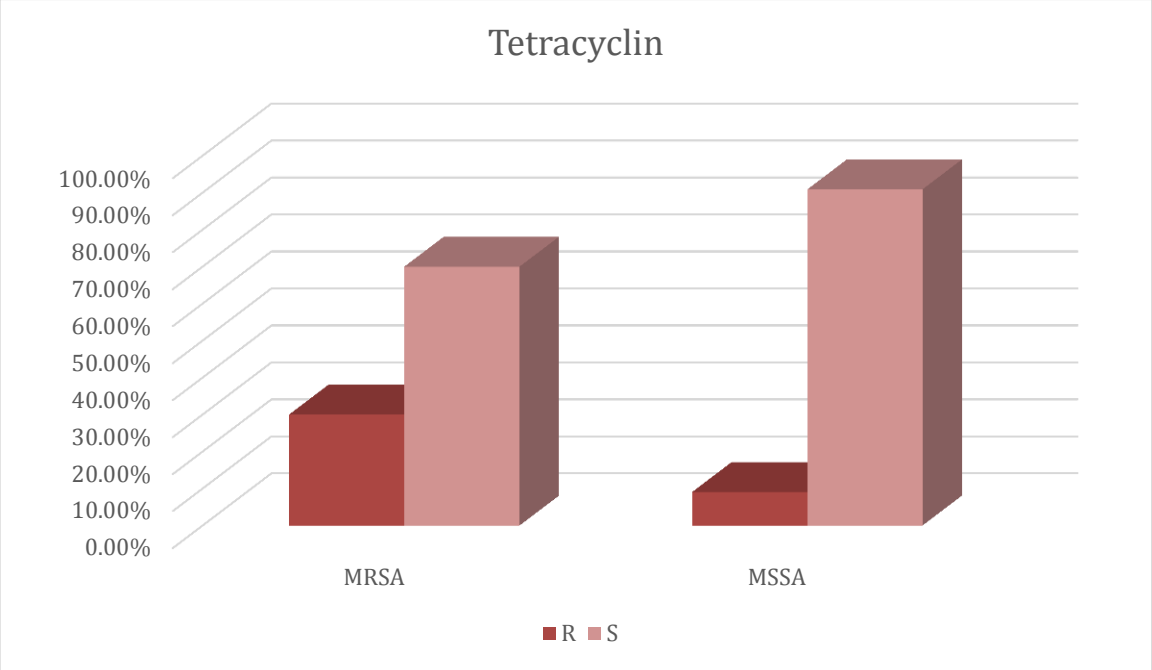
كانت نسبة المقاومة للTetracyclin عند مجموعة MRSA 30% أكبر منها عند مجموعة MSSA 9.1%

Tetracyclin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)
MSSA	2 (9.1%)	20 (90.9%)	22 (100%)
المجموع	5	27	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=0.293>0.05

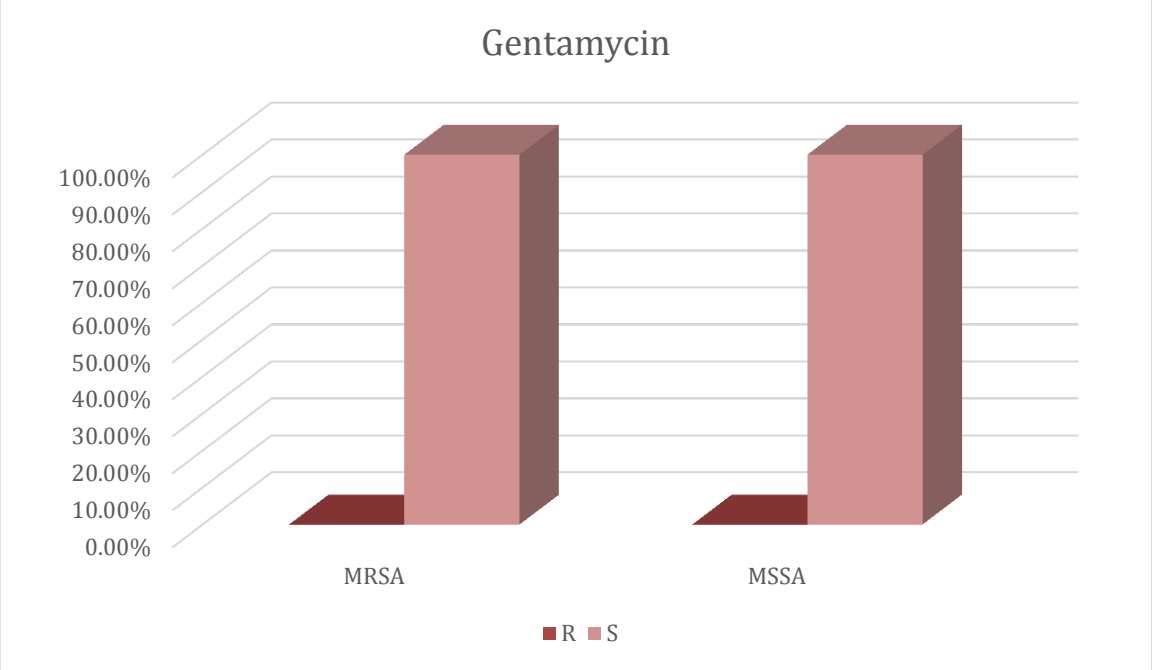
وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة لل Tetracyclin



Gentamycin:

كانت نسبة المقاومة للGentamycin عند كلا المجوعتين 0% فلا يوجد فرق بينهما عند المرحلة قبل السريرية

Gentamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
MSSA	0 (0%)	22 (100%)	22 (100%)
المجموع	0	32	32



Rifampcin:

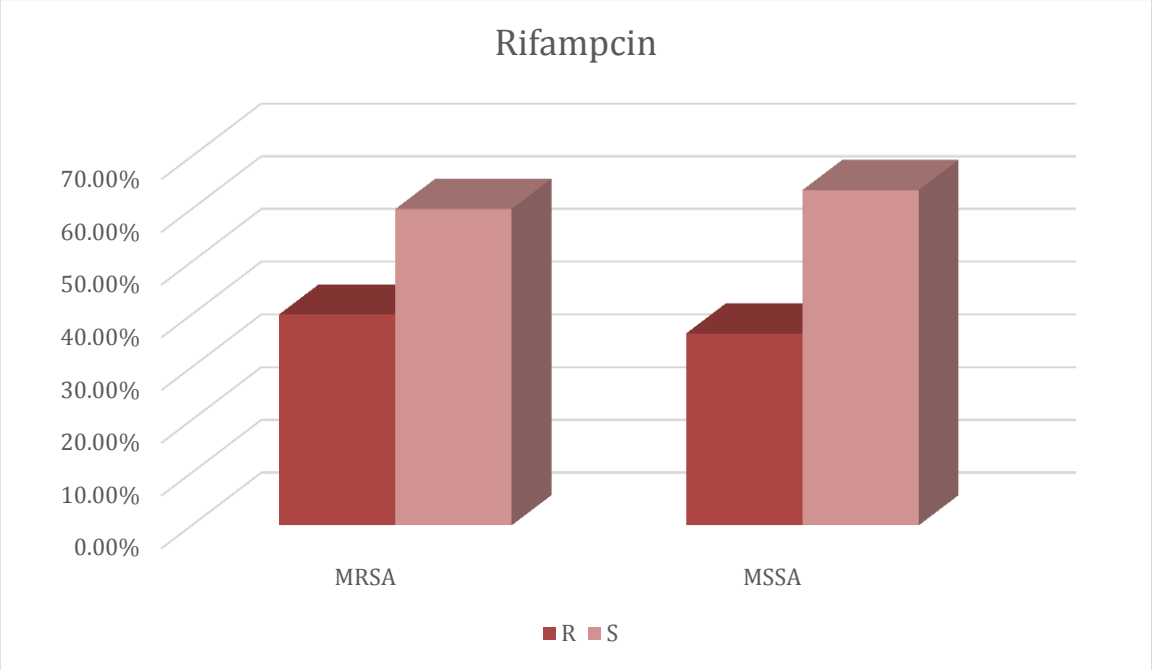
كانت نسبة المقاومة للRifampcin عند مجموعة MRSA 40% أكبر منها عند مجموعة MSSA 36.4%

Rifampcin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
MSSA	8 (36.4%)	14 (63.6%)	22 (100%)
المجموع	12	20	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=1>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة لل Rifampcin



Clindamycin

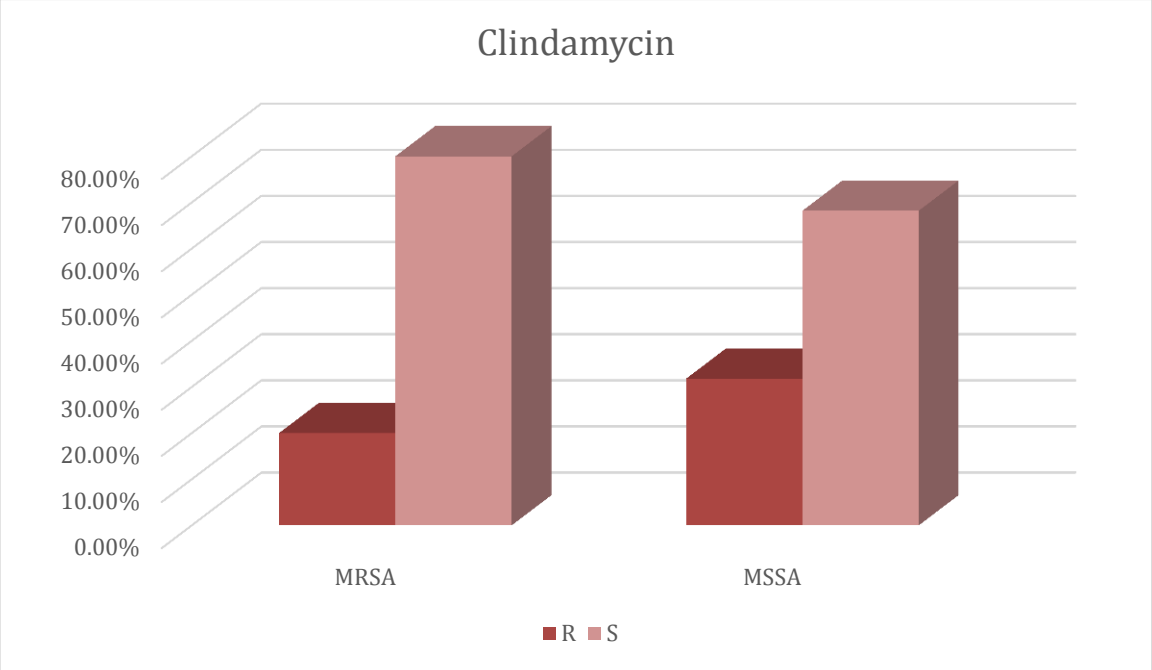
كانت نسبة المقاومة للClindamycin عند مجموعة MRSA 20% أصغر منها عند مجموعة MSSA 31.8%

Clindamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
MSSA	7 (31.8%)	15 (68.2%)	22 (100%)
المجموع	9	23	32

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test فكانت:

p-value=0.681>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA عند المرحلة قبل السريرية والمقاومة لل Clindamycin

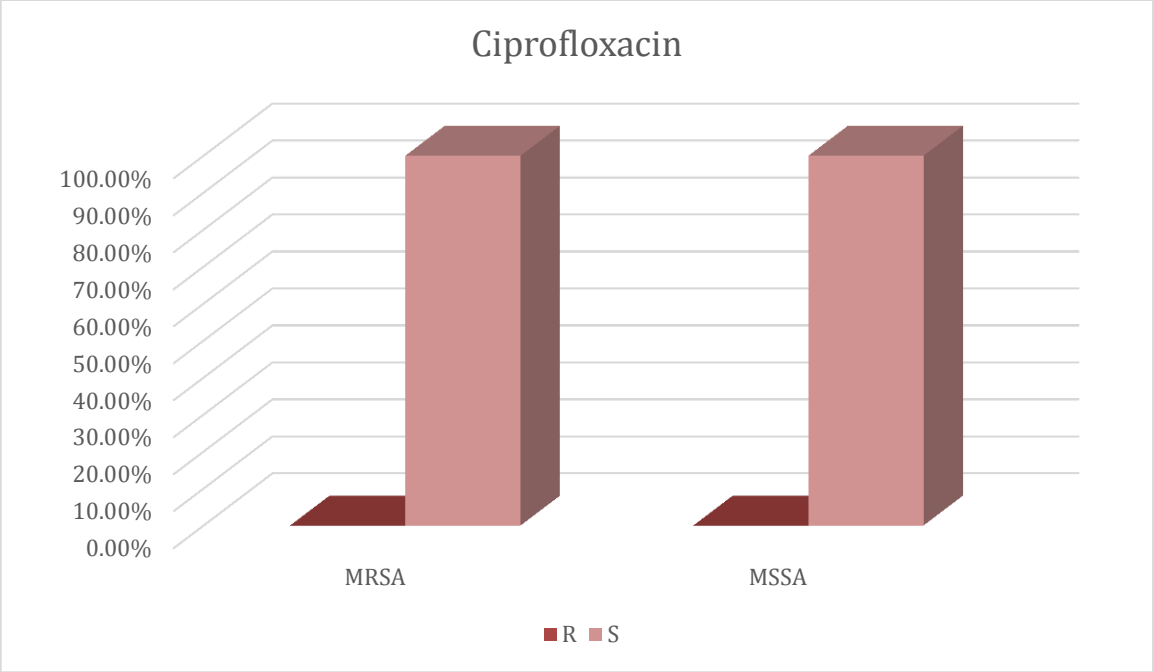


Ciprofloxacin:

كانت نسبة المقاومة للCiprofloxacin عند كلا المجموعتين 0%

فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Ciprofloxacin عند المرحلة قبل السريرية

Ciprofloxacin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
MSSA	0 (0%)	22 (100%)	22 (100%)
المجموع	0	32	32

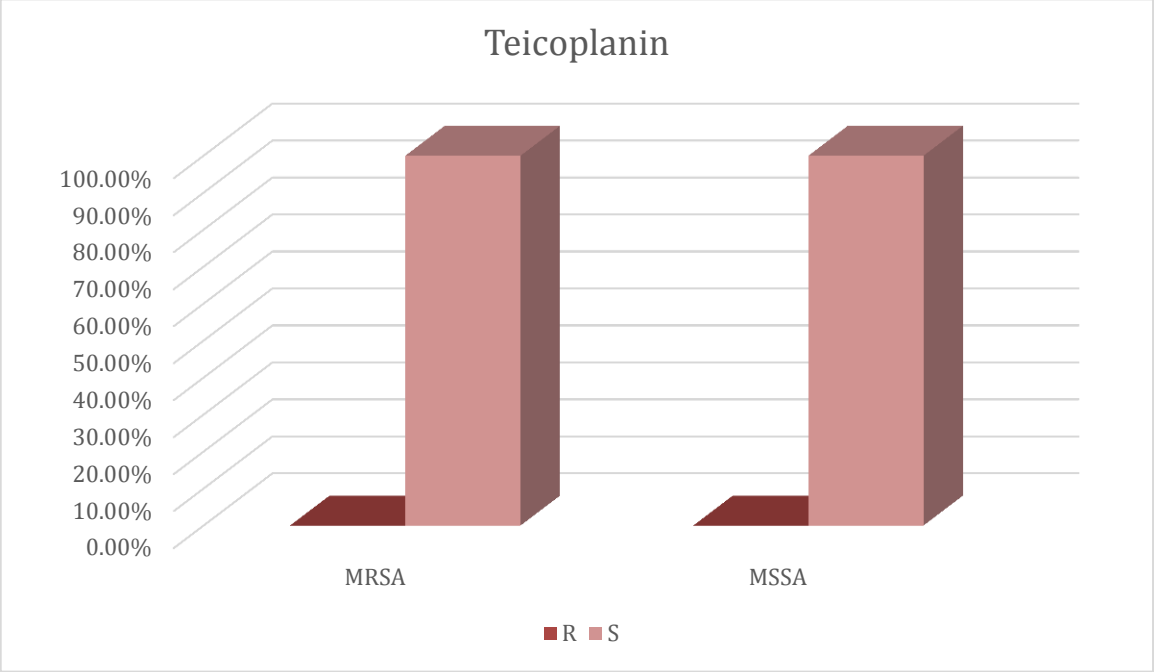


Teicoplanin:

كانت نسبة المقاومة للTeicoplanin عند كلا المجموعتين 0%

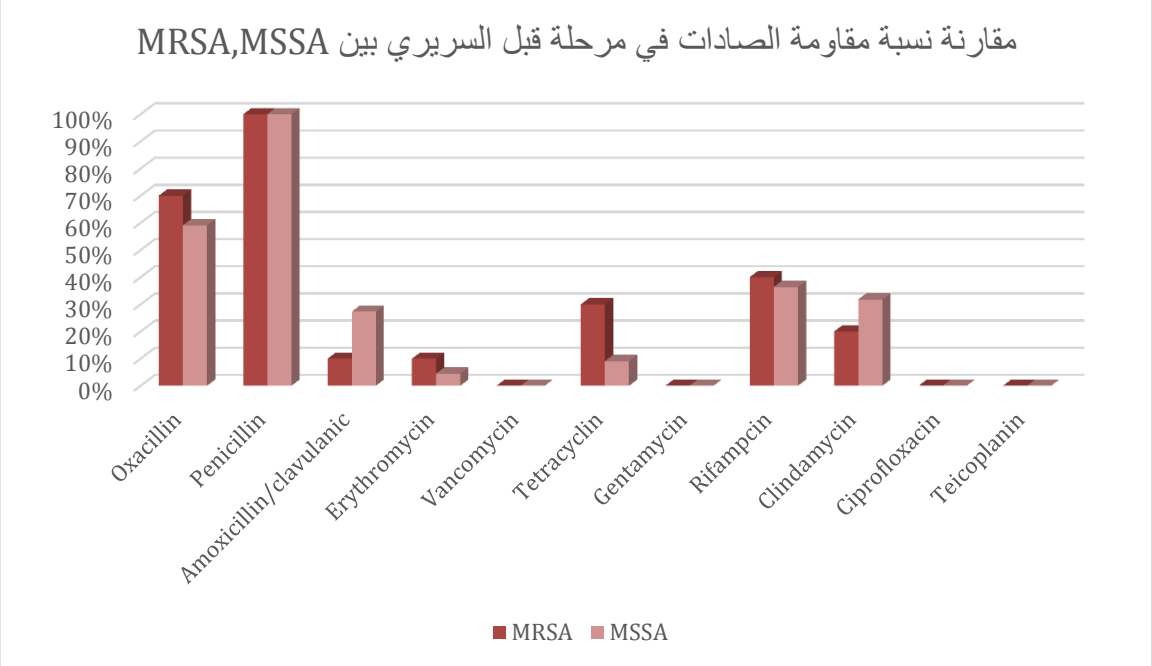
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Teicoplanin عند المرحلة قبل السريرية

Teicoplanin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
MSSA	0 (0%)	22 (100%)	22 (100%)
المجموع	0	32	32



ملخص مقارنة نسبة مقاومة الصادات بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA** في المرحلة قبل السريرية:

P-value	MSSA (n=22)		MRSA (n=10)		مقاومة الصاد R
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0.703	59.1%	13	70%	7	Oxacillin
-	100%	22	100%	10	Penicillin
0.387	27.3%	6	10%	1	Amoxicillin/clavulanic
0.534	4.5%	1	10%	1	Erythromycin
-	0%	0	0%	0	Vancomycin
0.293	9.1%	2	30%	3	Tetracyclin
-	0%	0	0%	0	Gentamycin
1	36.4%	8	40%	4	Rifampcin
0.681	31.8%	7	20%	2	Clindamycin
-	0%	0	0%	0	Ciprofloxacin
-	0%	0	0%	0	Teicoplanin



المقارنة بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA** من حيث التحسس للصادات في المرحلة السريرية

Oxacillin:

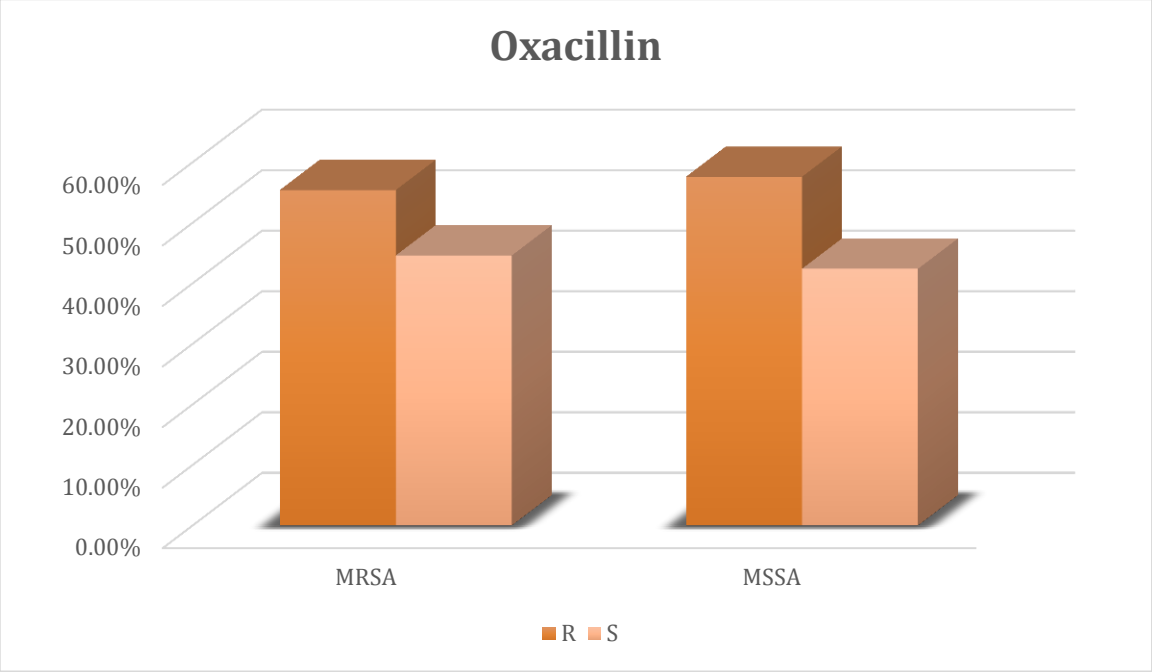
كانت نسبة المقاومة لل**Oxacillin** عند مجموعة MRSA 55.4% أصغر منها عند مجموعة MSSA 57.6%

Oxacillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	51 (55.4%)	41 (44.6%)	92 (100%)
MSSA	38 (57.6%)	28 (42.4%)	66 (100%)
المجموع	89	69	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.789>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة لل**Oxacillin**



Penicillin

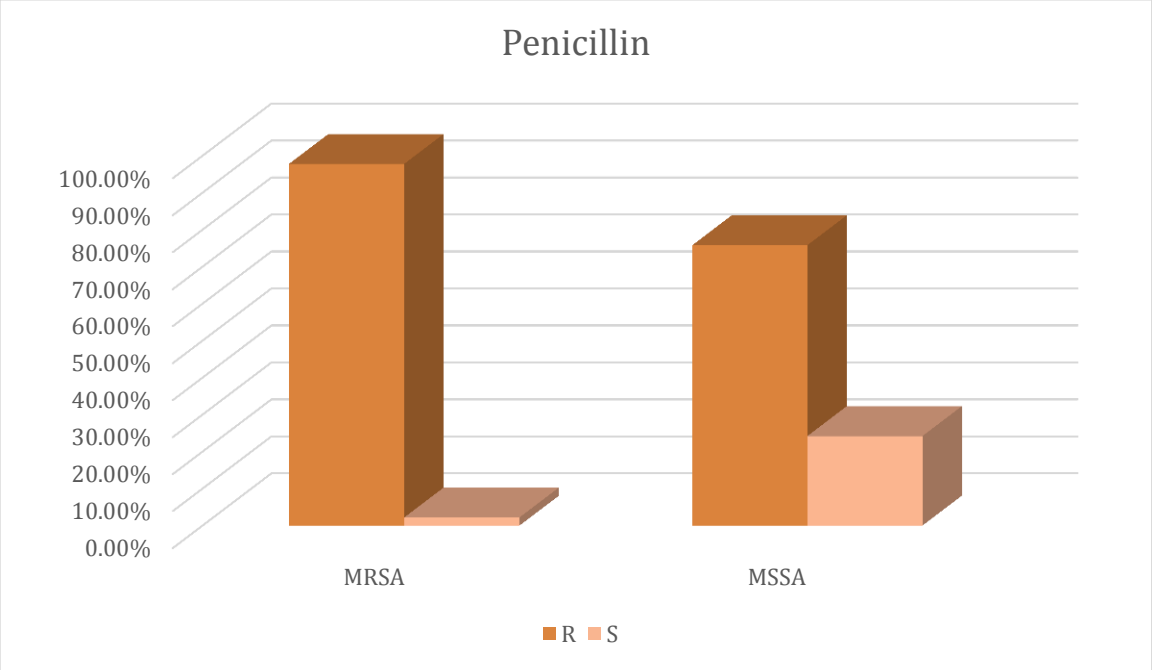
كانت نسبة المقاومة للPenicillin عند مجموعة MRSA 97.8% أكبر منها عند مجموعة MSSA 75.8%

Penicillin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	90 (97.8%)	2 (2.2%)	92 (100%)
MSSA	50 (75.8%)	16 (24.2%)	66 (100%)
المجموع	140	18	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للPenicillin حيث تزداد المقاومة عند مجموعة MRSA



Amoxicillin/clavulanic:

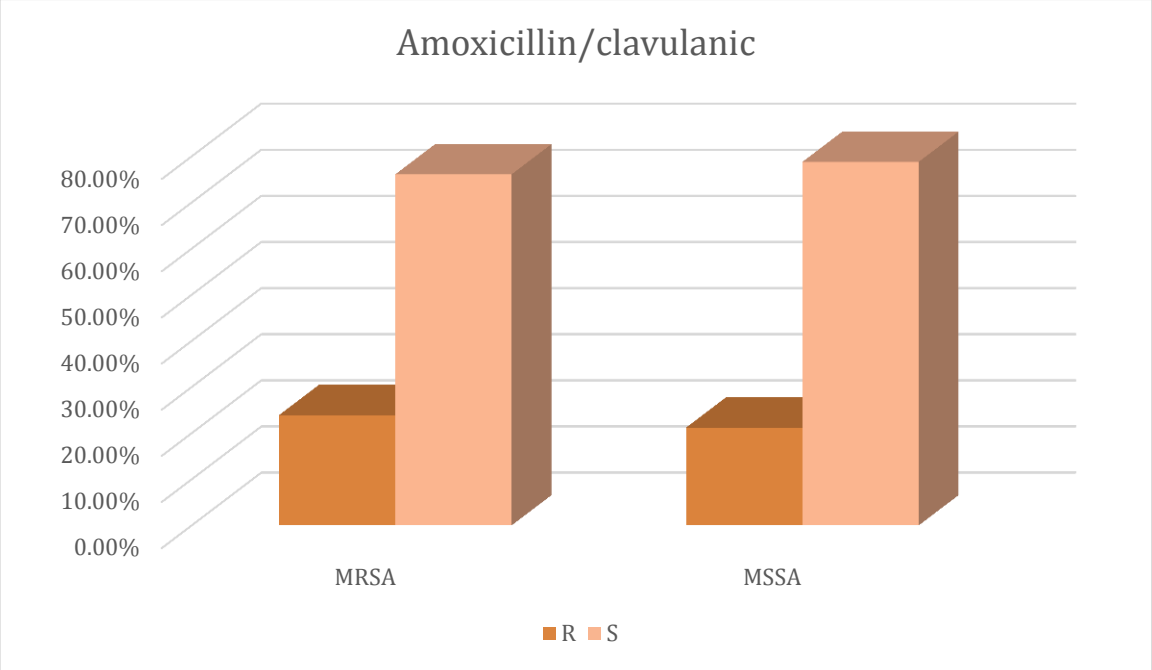
كانت نسبة المقاومة للAmoxicillin/clavulanic عند مجموعة MRSA 23.9% أكبر منها عند مجموعة MSSA 21.2%

Amoxicillin/clavulanic	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	22 (23.9%)	70 (76.1%)	92 (100%)
MSSA	14 (21.2%)	52 (78.8%)	66 (100%)
المجموع	36	122	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.690>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للAmoxicillin/clavulanic



Erythromycin:

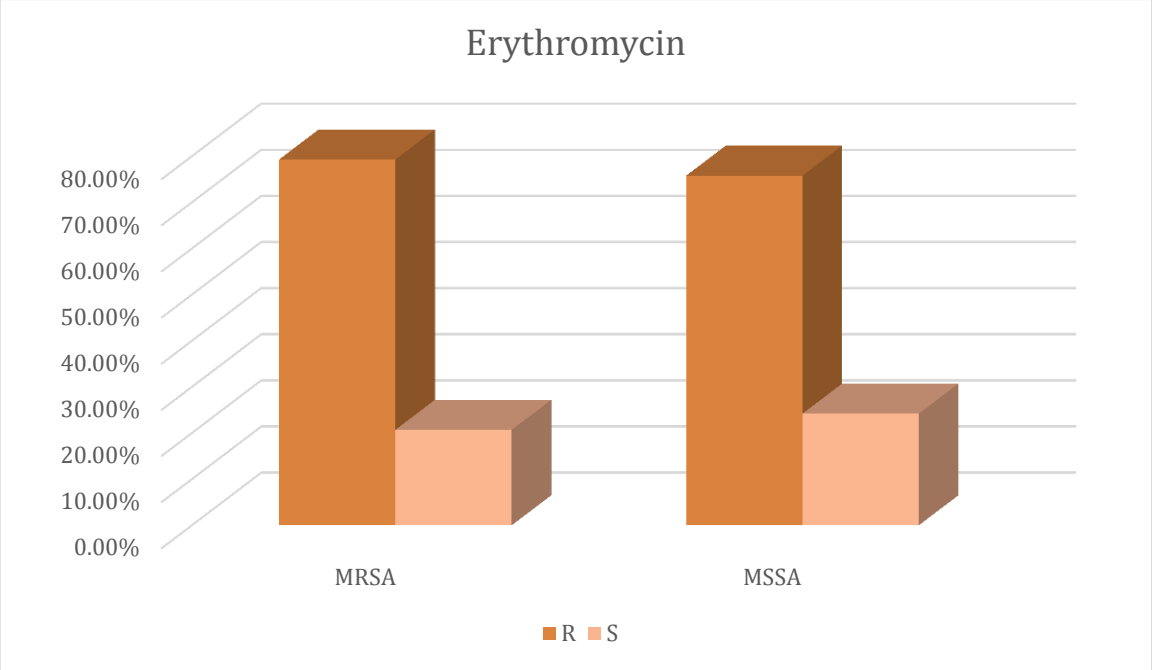
كانت نسبة المقاومة للErythromycin عند مجموعة MRSA 79.3% أكبر منها عند مجموعة MSSA 75.8%

Erythromycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	73 (79.3%)	19 (20.7%)	92 (100%)
MSSA	50 (75.8%)	16 (24.2%)	66 (100%)
المجموع	123	35	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.592>0.05

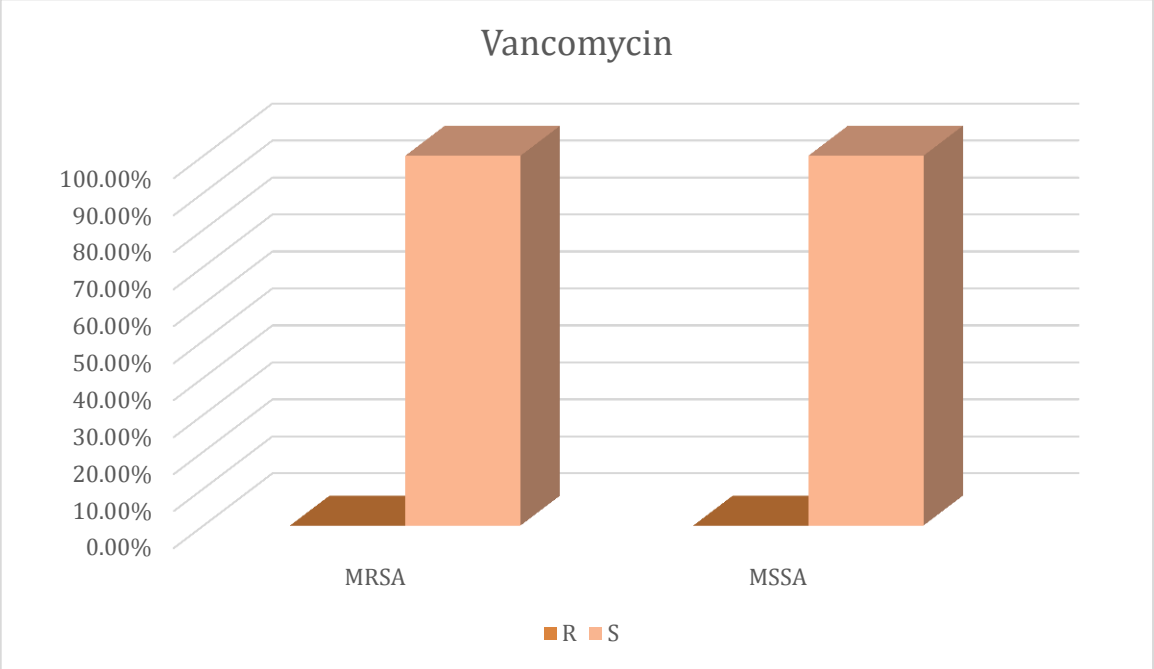
وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للErythromycin



Vancomycin:

كانت نسبة المقاومة لل Vancomycin عند كلا المجموعتين في المرحلة السريرية 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Vancomycin

Vancomycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	92 (100%)	92 (100%)
MSSA	0(0%)	66 (100%)	66 (100%)
المجموع	0	158	158



Tetracyclin

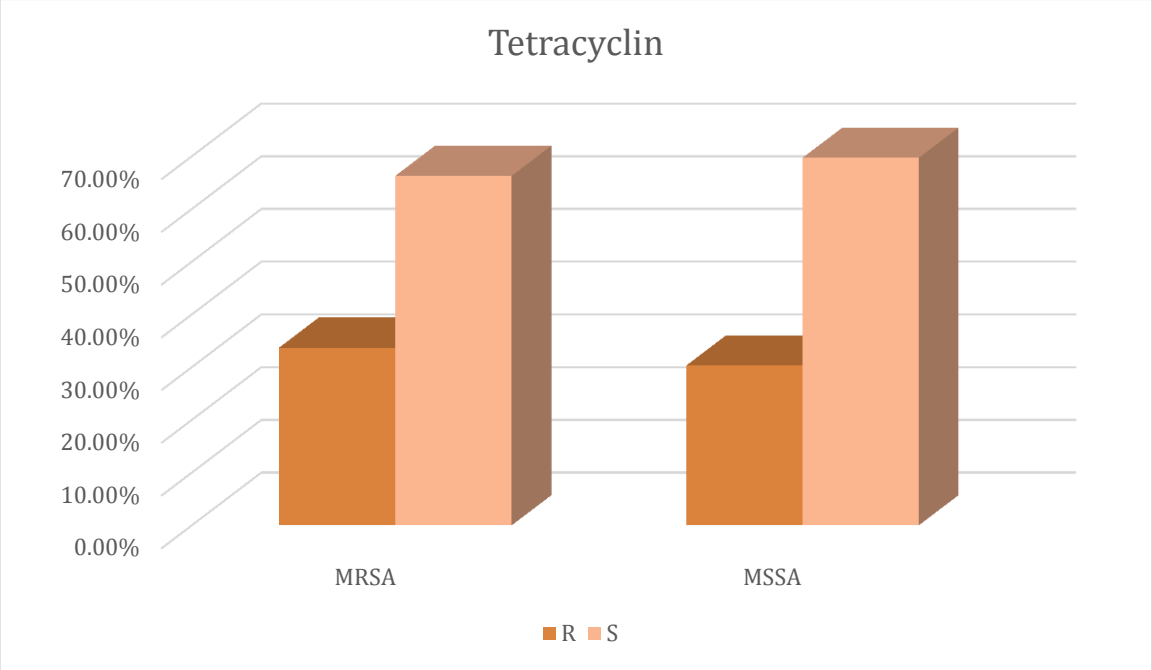
كانت نسبة المقاومة للTetracyclin عند مجموعة MRSA 33.7% أكبر منها عند مجموعة MSSA 30.3%

Tetracyclin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	31 (33.7%)	61 (66.3%)	92 (100%)
MSSA	20 (30.3%)	46 (69.7%)	66 (100%)
المجموع	51	107	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.653>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للـ Tetracyclin



Gentamycin:

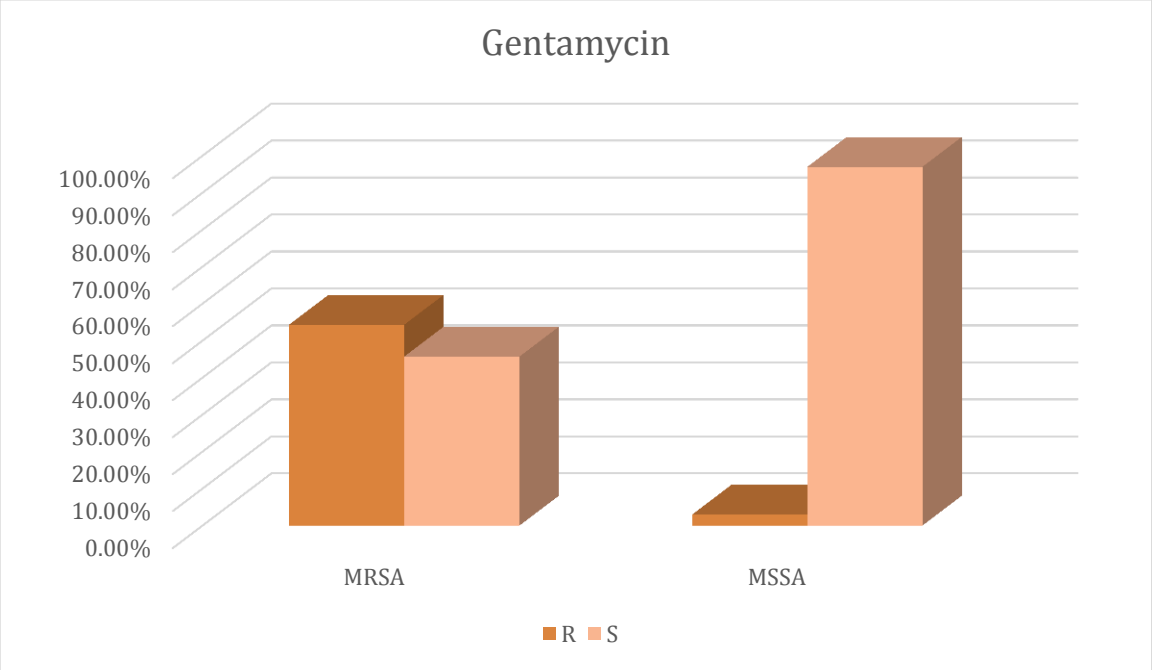
كانت نسبة المقاومة للGentamycin عند مجموعة MRSA 54.3% أكبر منها عند مجموعة MSSA 3%

Gentamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	50 (54.3%)	42 (45.7%)	92 (100%)
MSSA	2 (3%)	64 (97%)	66 (100%)
المجموع	52	106	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للGentamycin حيث تزداد المقاومة عند MRSA



Rifampcin:

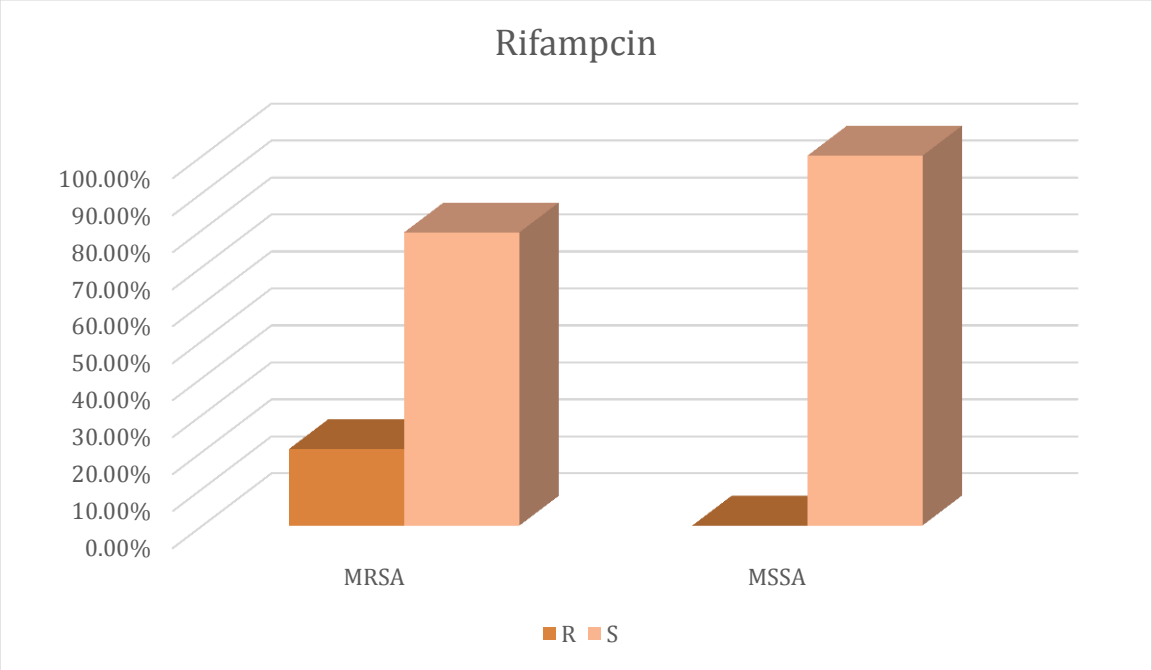
كانت نسبة المقاومة للRifampcin عند مجموعة MRSA 20.7% أكبر منها عند مجموعة MSSA 0%

Rifampcin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	19 (20.7%)	73 (79.3%)	92 (100%)
MSSA	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)
المجموع	19	139	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للRifampcin حيث تزداد المقاومة عند MRSA



Clindamycin

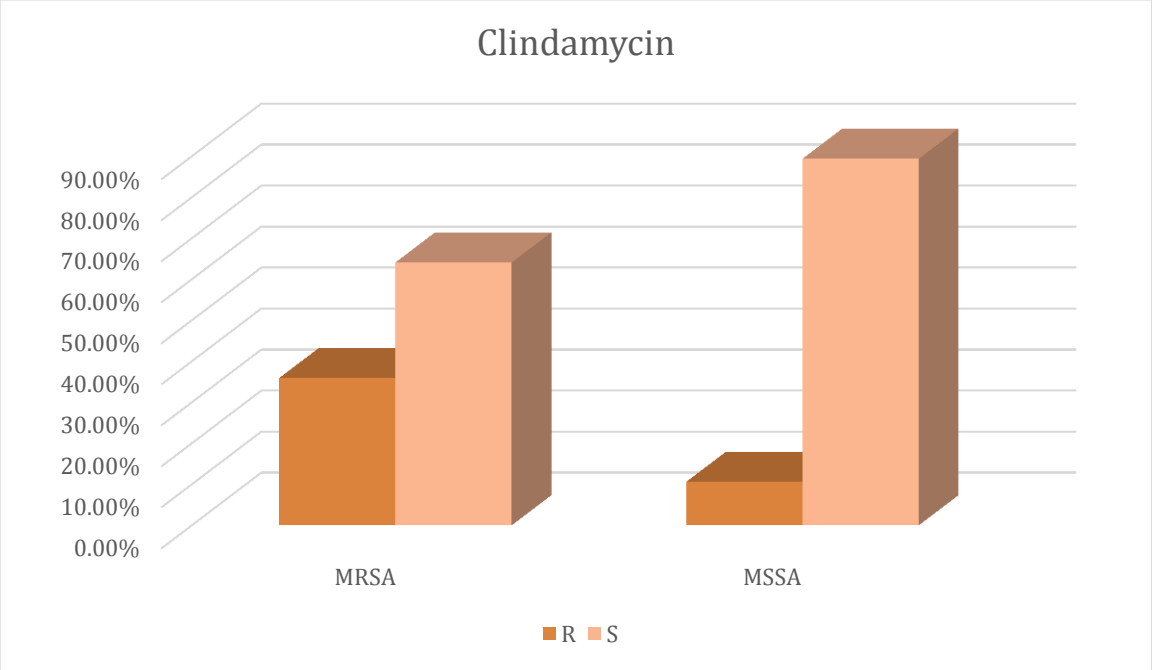
كانت نسبة المقاومة للClindamycin عند مجموعة MRSA 35.9% أكبر منها عند مجموعة MSSA 10.6%

Clindamycin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	33 (35.9%)	59 (64.1%)	92 (100%)
MSSA	7 (10.6%)	59 (89.4%)	66 (100%)
المجموع	40	118	158

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

p-value=0.000<0.05

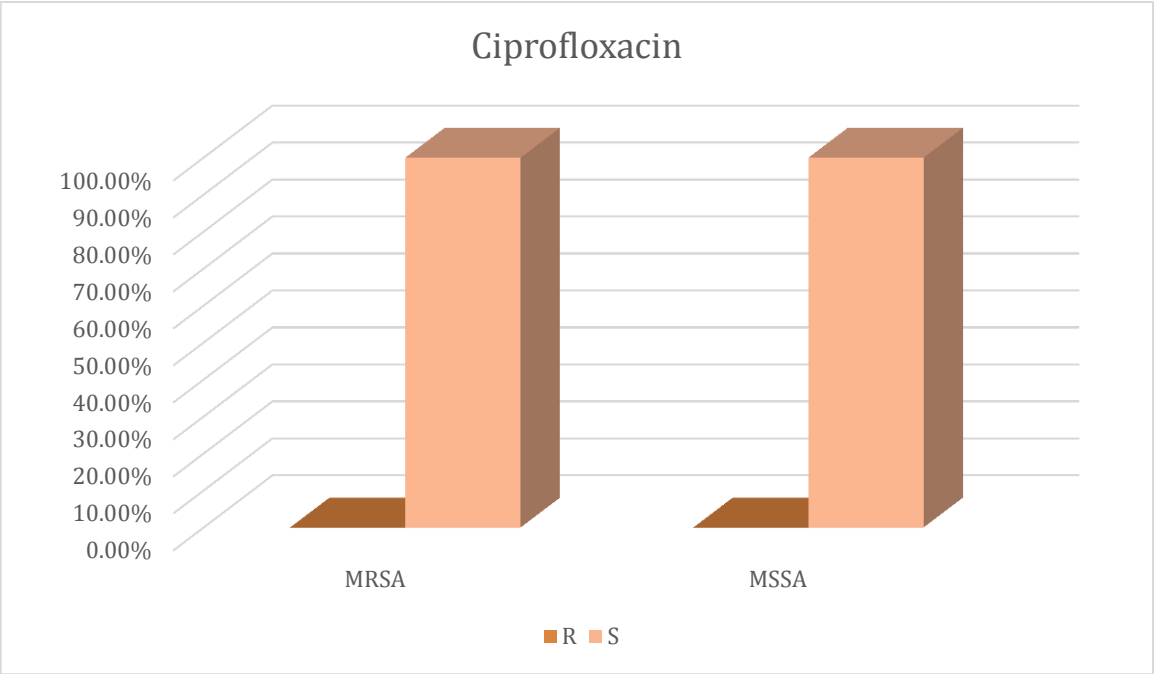
وبالتالي يوجد ارتباط بين MRSA في المرحلة السريرية والمقاومة للClindamycin حيث تزداد المقاومة عند مجموعة MRSA



Ciprofloxacin:

كانت نسبة المقاومة للCiprofloxacin عند كلا المجموعتين في المرحلة السريرية 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Ciprofloxacin

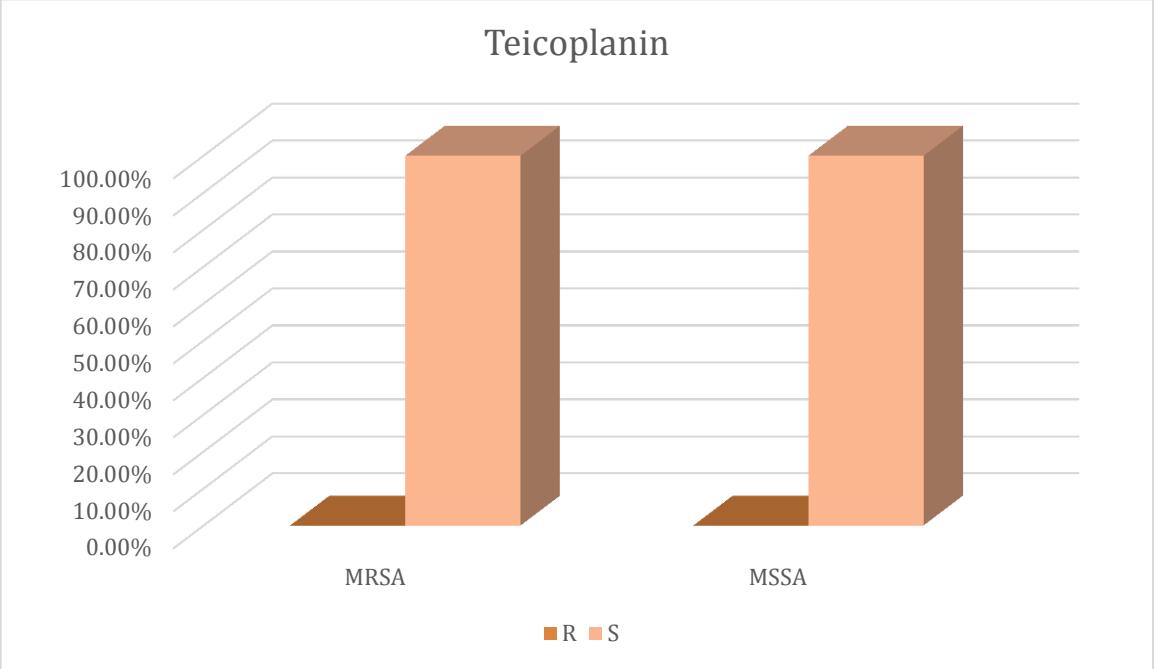
Ciprofloxacin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	92 (100%)	92 (100%)
MSSA	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)
المجموع	0	158	158



Teicoplanin:

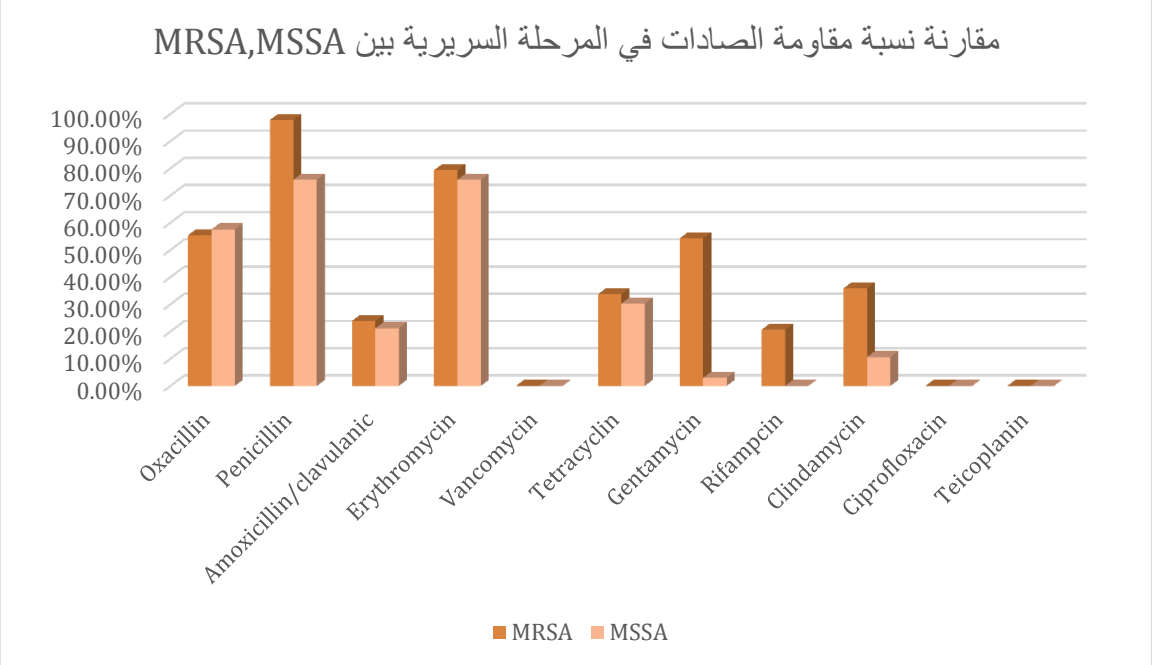
كانت نسبة المقاومة للTeicoplanin عند كلا المجموعتين في المرحلة السريرية 0%
فلا يوجد فرق بينهما من حيث المقاومة لل Teicoplanin

Teicoplanin	مقاوم R	حساس S	المجموع
MRSA	0 (0%)	92 (100%)	92 (100%)
MSSA	0 (0%)	66 (100%)	66 (100%)
المجموع	0	158	158



ملخص مقارنة نسبة مقاومة الصادات بين مجموعتي **MRSA** و **MSSA** في المرحلة السريرية:

P-value	MSSA (n=66)		MRSA (n=92)		مقاومة الصاد R
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0.789	57.6%	38	55.4%	51	Oxacillin
0.000	75.8%	50	97.8%	90	Penicillin
0.690	21.2%	14	23.9%	22	Amoxicillin/clavulanic
0.592	75.8%	50	79.3%	73	Erythromycin
-	0%	0	0%	0	Vancomycin
0.653	30.3%	20	33.7%	31	Tetracyclin
0.000	3%	2	54.3%	50	Gentamycin
0.000	0%	0	20.7%	19	Rifampcin
0.000	10.6%	7	35.9%	33	Clindamycin
-	0%	0	0%	0	Ciprofloxacin
-	0%	0	0%	0	Teicoplanin



مناقشة النتائج ومقارنتها بالدراسات العالمية :

بالنظر الى نتائج اختبار الحساسية على الصادات التي حصلنا عليها من دراسة حساسية 190 عزلة جرثومية (158 طلاب طب وتمريض مرحلة سريرية و32طلاب طب وتمريض مرحلة ماقبل سريرية) من الأنف

نسبة الذكور إلى الأناث في المرحلة السريرية هي 4:10 بينما في المرحلة ماقبل السريرية 5:3

نلاحظ مايلي

-وجود 23 عزلة جرثومية مقاومة ل cefoxitin من طلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية وبنسبة مقاومة بلغت 58.2% وهي نسبة ال MRSA في دراستنا بالنسبة لطلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية

و 10 عزلات جرثومية من طلاب الطب والتمريض المرحلة ماقبل السريرية مقاومة ل cefoxitin, وبنسبة مقاومة 31,3 وهي نسبة ال MRSA في دراستنا بالنسبة لطلاب الطب والتمريض المرحلة ماقبل السريرية

في دراستنا لطلاب الطب والتمريض في المرحلة ما قبل السريرية

حسبت معدلات MSSAو MRSA للمجموعتين واستدمت اختباراتCHI-Square المناسبة لإيجاد فروق ذات دلالة أحصائية للمجموعات .كان معدل النقل الأنفي ل MRSA في مجموعة طلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية 58,2% بينما كان في معدل ال MRSA في طلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية 31.2 %

بالمقارنة مع دراسات عالمية أجريت على الحملة الأنفيين من طلاب الكليات الطبية في المرحلة السريرية وما قبل السريرية .

الدراسة الأولى :

Prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of staphylococcus aureus nasal carriage among pre-clinical and clinical medical students in a Tanzanian university

ونشرت عام 2016 حيث أجريت الدراسة على 314 طالب من الكليات الطبية (166 مرحلة قبل سريرية) و (148 مرحلة سريرية)

كانت نسبة ال MRSA في الدراسة فقط 1.5% وهي فقط للمرحلة السريرية مقارنة مع نسبة 0% في المرحلة قبل السريرية ودرست نسبة المقاومة لمجموعة من الصادات وكانت كالتالي :

	دراستنا	دراسة تانزانيا
Cefoxitin	%53.7	%1.5
Tetracyclin	%29.5	%9.1
Amoxicillin/clavulanic	%22.6	%12.1
Erythromycin	%65.8	%19.7
Vancomycin	%0	%0

الدراسة الثانية:

Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage among medical students of JIMMA University south west ,Ethiopia

نشرت عام 2019

شملت الدراسة 371طالب وكانت نسبة انتشار MRSA 20% في المرحلة السريرية مقارنة مع 3.6% للسنة الأولى و 7.2 للسنة الثانية كما بلغت نسبة المقاومة ل Ciprofloxacin 51.6% و Tetracyclin كانت نسبة المقاومة 64.5%

الدراسة الثالثة:

Nasal colonization by methicillin- sensitive and methicillin -resistant staphylococcus aureus among medical students

في الأردن ونشرت عام 2018

أجريت دراسة على 290طالب وكانت نسبة MRSA لدى هؤلاء 4.1% ونسبة انتشار MSSA 18.6%

كما أجريت حساسية للصادات بالنسبة لعزلات MRSA وكانت نسبة المقاومة للصادات

الصادات	دراستنا	دراسة الأردن
Cefoxitin	%100	%100
Oxacillin	%56.9	%100
Amoxicillin/clavulanic	%22.5	%100
Gentamycin	%49	%0
Ciprofloxacin	%0	%0
Rifampcin	%22.5	%0
Clindamycin	%35.9	%45
Erythromycin	%72.5	%45

الدراسة الرابعة :

Nasal carriage rate and molecular epidemiology methicillin resistant staphylococcus aureus among medical students at Taiwanese university

في تايوان ونشرت عام 2012

أجريت الدراسة على 322 طالب (167مرحلة قبل سريرية) و (155 مرحلة سريرية) وكانت النتائج

كالتالي

	دراستنا		دراسة تايوان	
	المرحلة قبل السريرية	المرحلة السريرية	المرحلة قبل السريرية	المرحلة السريرية
MRSA	68.70%	41.80%	14.40%	20%
MSSA	31.30%	85.20%	2.40%	1.90%

أجريت دراسة في الصين على 322 طالب كليات طبية كان منهم 167 مرحلة قبل سريرية و 155 مرحلة سريرية كانت نسبة MRSA 2,4 % في المرحلة قبل السريرية بينما كانت نسبة MRSA في المرحلة السريرية 1,9%

وفي دراسة أجريت في نيجيريا على 200 طالب كانت نسبة MRSA في المرحلة السريرية 4% بينما في المرحلة ماقبل السريرية 1%

وفي دراسة أجريت في جامعة لوزيانا الطبية ,الولايات المتحدة الأمريكية كانت نسبة MRSA في المرحلة السريرية 3,2% مقابل صفر بالمية للمرحلة ما قبل السريرية

ملخص الدراسة

تمت دراسة تحسس الصادات للحملة الأنفيين لدى طلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية وما قبل السريرية وتحديد نسبة انتشار MRSA بينهم خلال الفترة الواقعة بين 2020/1/1 و 2021/1/1.
وتمت دراسة 190 عينة إيجابية العنقوديات المذهبة توزعت بين 158 من المرحلة السريرية و 32 من المرحلة ما قبل السريرية واستخدام ال CEFOXITIN من أجل تحديد ال MRSA في المجموعتين مع نسبة مقاومتها للصادات الأخرى في دراسة وهي
(Pencillin,oxacillin,vancomycicn,gentamicin,tetracycline,erythromycin ,rifampin,ciprofloxacin ,clindamycin,

قمنا في البداية بتأكيد تشخيص العنقوديات المذهبة بإجراء اختبار المخثراز والكاتلاز وتلوين غرام .

إجراء اختبار الحساسية على الصادات المذكورة حيث أبدت ذراري العنقوديات المذهبة في كلا المجموعتين حساسية عالية تجاه Ciprofloxacin وvancomycin و teicoplanin بنسبة حساسية بلغت 100% في المجموعتين مع نسبة مقاومة صفر %.بينما كانت نسبة المقاومة تجاه ال cefoxitin 58.2% في المرحلة السريرية و 31,3 في المرحلة ما قبل السريرية .كما كانت نسبة المقاومة عالية تجاه الpencillin حيث كانت 88.6% مع نسبة حساسية 11.4% في المرحلة السريرية ونسبة مقاومة 100% في المرحلة ماقبل السريرية ونسبة حساسية 0% في المرحلة السريرية .وكانت نسبة المقاومة عالية تجاه oxacillin بنسبة مقاومة 56.3% في المرحلة السريرية ونسبة 62,5% في المرحلة السريرية .
وكانت نسبة المقاومة ل Amoxicillin /clavulanic عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 21,9% أصغر منه عند مجموعة المرحلة السريرية بنسبة مقاومة 22,8.
وكانت نسبة المقاومة ل Erythromycin عند مجموعة المرحلة قبل السريرية 6.2% أصغر منها عند مجموعة المرحلة السريرية 77.8%

تسبب جرثومة العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين MRSA العدوى في كل من المجتمع والمستشفى ويمكن أن يكون العاملون في مجال الرعاية الصحي وطلاب الطب طريق للعدوى والانتشار إذا لم يتم اتباع إجراءات الوقاية لمنع انتشار العدوى.

كان الانتشار التقديري ل MRSA في دراستنا لدى طلاب الطب والتمريض المرحلة السريرية أعلى من تلك التب أبلغت عنها الدراسات العالمية الأخرى .

يمكن تفسير الاختلاف في انتشار حمل الأنف لسلالات العنقوديات المذهبة المقاومة للميثسلين MRSA بين البلدان والمستشفيات جزئيا بالاختلاف في جودة وحجم العينات واستخدام الأساليب الجرثومية المختلفة من تقنية أخذ العينات إلى تقنية الزرع والتحسس ,علاوة على ذلك قد تساهم مستويات مختلفة من الالتزام بتدابير مكافحة العدوى التي يتبعها العاملون في مجال الرعاية الصحية وطلاب الكليات الطبية في هذه الاختلافات .

في هذه الدراسة أظهر ملف التحسس الذي أجريناه على جميع عزلات العنقوديات المذهبة والعنقوديات المقومة للميثسلين أظهر نسبة مقاومة عالية للبنسلين بنسبة 88.6 % في المرحلة السريرية مع نسبة مقاومة 100% في المرحلة ما قبل السريرية .تم عرض هذا النمط من المقاومة في دراسات سابقة وتم الأبلاغ عنه في دراسات عديدة .

ترجع المقاومة للصادات الحيوية المذكورة فيي الدراسة بشكل رئيسي إلى الاستخدام المفرط للصادات وسوء الاستخدام والوصفات غير المنطقية لهذه الأدوية في سورية لكل من العدوى في المستشفيات والمجتمع .

علاوة على ذلك فإن عدم وجود سياسات لوصفات الصادات الحيوية دون وصفة ,والتوفر التجاري للصادات دون وصفة طبية من الطبيب في بلدنا يزيد من سوء الحالة .

في ضوء معدلات المقاومة العالية لهذه الصادات الحيوية المذكورة في الدراسة قد لا يكون علاج عدوى المكورات العنقودية المذهبة في مستشفياتنا فعالا بهذه المضادات الحيوية

التوصيات

- التأكيد على زيادة الوعي بين طلاب الكليات الطبية في المرحلة ما قبل السريرية والعاملين في مجال الرعاية الطبية للحاجة إلى الالتزام بالممارسات المعيارية للوقاية من العدوى ومكافحتها للحد من انتشار العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسلين MRSA في المستشفيات والمجتمع وذلك من خلال غسل الأيدي وتعقيمها واتخاذ تدابير النظافة
- يعتبر التركيز على الأشراف على استخدام الصادات الحيوية أمر محورياً لمنع ظهور سلالات جديدة مقاومة للصادات
- يجب أدخال فحص MRSA لرةتيني للعاملين في مجال الرعاية الطبية
- التأكيد على إجراء اختبارات التحسس الجرثومي للعزلات الجرثومية قبل البدء بالمعالجة لتجنب تطور سلالات مقاومة
- الحد من الاستعمال العشوائي والمفرط للصادات الحيوية الذي يعد العامل الأهم بين الاسباب الرئيسية في نشوء المقاومة الجرثومية وعدم استعمالها كإجراء وقائي
- توعية المرضى بأهمية الالتزام بالعلاج والفترة لعلاجية الموصوفة من قبل الطبيب
- اجراء بحوث ودراسات لكل منطقة جغرافية والجامعات الطبية التابعة لها على حدة لمتابعة ومراقبة مدى انتشار الحملة الأنفيين للعنقوديات المذهبة والصادات الحيوية المؤثرة بها وتكرار هذه الدراسات دوريا لحصر مدى تطور المقاومة أو نقصانها تجاه الصادات الحيوية

المراجع

1-HENRY'S CLINICAL DIAGNOSIS AND MANAGEMEtBY LABORATORY METHODS 23e 2017

2_Easmon CSF and Adlam C (1983) Staphylococci and staphylococcal infections, Vols 1 and 2. London: Academic Press: 559–598

3-Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL (2005) The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis 5: 751–762

4-Howden, B. P., T. P. Stinear, D. L. Allen, P. D. Johnson, P. B. Ward, and J. K. Davies. 2008. Genomic analysis reveals a point mutation in the two-component sensor gene graS that leads to intermediate vancomycin resistance in clinical Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother. 52:3755-376

5-Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards CLSI for antimicrobial susceptibility testing. 16th informational supplement document M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006

6-Kloos WE. Staphylococcus. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, London: Edward Arnold. 1998;Vol. 2(9th edn):602–611.

7- Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. Microbiol Rev. 1991;55:733–751.

8- Güçlü E, Yavuz T, Tokmak A, et al. Nasal carriage of pathogenic bacteria in medical students: effects of clinic exposure on prevalence and antibiotic susceptibility. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264:85-8

9- Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998;339:520–32

10- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of ethicillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. *Lancet.* 2006;368:874–85

11- Francis JS, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis.* 2005;40:100–7

12- Kallen AJ, et al. Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med.* 2009;53:358–65

13- Gorwitz RJ, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis.* 2008;197:1226–34

14- Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:752–60

15- Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, Hanage WP, Spratt BG. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. J *acteriol.* 2004;186:1518–30.

16- prague L. Health care-associated infections: is there an end in sight? *Issue Brief Natl Health Policy Forum*. 2009;(830):1–14

17- Carruthers M.M.Kabat W.J.(1983) Mediation of staphylococcal adherence to mucosal cells by lipoteichoic acid *Infect Immun*0444–446.

18- Lowy FD: Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med. 1998, 339 (8): 520-532. 10.1056/NEJM199808203390806

19- Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, et al: In vitro activities of 28 antimicrobial agents against Staphylococcus aureus isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48 (4): 1124-1127. 10.1128/AAC.48.4.1124-1127.2004

20- Reno J, Doshi S, Tunali AK, Stein B, Farley MM, Ray SM, Jacob JT. Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Coinfection Among Adults With Candidemia in Atlanta, GA, 2008-2012external icon. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015 Nov;36(11):1298-304. Doi: 10.1017/ice.2015.185. Epub 2015 Aug 27.

21-Nurjadi, D., Heeg, K., Weber, A. N. R., and Zanger, P. (2018). Toll-like receptor (TLR) -9 promotor polymorphisms and gene expression are associated with persistent Staphylococcus aureus nasal carriage. Clin. Microbiol. Infect. Doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.014

22-van den Akker, E. L. T., Nouwen, J. L., Melles, D. C., van Rossum, E. F. C., Koper, J. W., Uitterlinden, A. G., et al. (2006). Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms. J. Infect. Dis. 194, 814–818. Doi: 10.1086/506367

23-Hayes, S. M., Howlin, R., Johnston, D. A., Webb, J. S., Clarke, S. C., Stoodley, P., et al. (2015). Intracellular residency of Staphylococcus aureus within mast cells in nasal polyps: a novel observation. J. Allergy Clin. Immunol. 135, 1648–1651.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1929

24-Yan, M., Pamp, S. J., Fukuyama, J., Hwang, P. H., Cho, D.-Y., Holmes, S., et al. (2013). Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and S. aureus carriage. Cell Host Microbe 14, 631–640. doi: 10.1016/j.chom.2013.11.005

25-Weinke T., Schiller R., Fehrenbach F. J., Pohle H. D. (1992). Association between Staphylococcus aureus nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11 985–989. 10.1007/BF01967787

26-Gould IM (2013) Treatment of bacteraemia: meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) to vancomycin-resistant S. aureus (VRSA). Int J Antimicrob Agents 42: 17-21

27-Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *New Engl J Med.* 2001;344:11–16

28- AlyR.ShinefieldH.RLitzC.MaibachH.I.(1980) Role of teichoic acid in the binding of *Staphylococcus aureus* to nasal epithelial cells*J Infect Dis*141463–465

29-Roundtree P, Freeman V. Infections caused by a particular phage type of Staphylococcus aureus. *Med J Aust.* 1956;42:157–61

30-Jevons MP, Parker MT. The evolution of new hospital strains of Staphylococcus aureus. *J Clin Pathol.* 1964;17:243–50

31-. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol.* 1961;14:385–93

32- Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997;10:781–791

33-Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H, Wecke J. Staphylococcal cell wall: Morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998;62:1371–1414

34- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, Staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance

in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:1549–1555

35-Lee DS, Kang MS, Hwang HJ, Eom SH, Yang JY, Lee MS, et al. Synergistic effect between dieckol from Ecklonia stolonifera and β-lactams against methicil ¬lin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2008;13:758–764

36-Weigel LM, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus. *Science.* 2003;302:1569–71

37-alazzo ICV, Araujo MLC, Darini ALC. First report of vancomycin-resistant *staphylococci* isolated from healthy carriers in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2005;43:179–185.

38-The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):755–771

39-n Wamel WJ, Rooijakkers SH, Ruyken M, van Kessel KP, van Strijp JA. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of Staphylococcus aureus are located on beta-hemolysin-converting bacteriophages. *J Bacteriol.* 2006;188:1310–5.

40- Montgomery CP, et al. Comparison of virulence in community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pulsotypes USA300 and USA400 in a rat model of pneumonia. *J Infect Dis.* 2008;198:561–70

44-Witte, W., C. Braulke, C. Cuny, B. Strommenger, G. Werner, D. Heuck, U. Jappe C. Wendt, H. J. Linde, and D. Harmsen. 2005. Emergence ofmethicillin-resistant Staphylococcus aureus with Panton-Valentine leukocidin genes in central Europe Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 24:1-5.