الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

دراسة المكورات العنقودية وحساسيتها للصادات في مشفى الأطفال الجامعي.

Study of Staphylococcus and its antibiotic sensitivity in university children hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير

في الأمراض المعدية عند الأطفال

إشراف **رئيس القسم**

أ.د. عصام أنجق **أ.د.سمير سرور**

بحث وإعداد

د.عمران فرزت شمو

مخطط القسم النظري:

- تعريف المكورات العنقودية
- السببيات .
- الوبائيات .
- المظاهر السريرية .
- الإجراءات التشخيصية .
- العلاج .

تعريف المكورات العنقودية:

العنقوديات هي جراثيم إيجابية الغرام هوائية قوية ،تنمو في أزواج وعناقيد وهي واسعة الانتشار كفلورا طبيعية عند الإنسان وتوجد في الأدوات الناقلة للعدوى (fomites) وفي الغبار .

العنقوديات جراثيم مقاومة للحرارة والتجفاف ويمكن كشفها في أوساط غير حية بعد أسابيع إلى أشهر من تلوثها .

ذراري العنقوديات (strains) تصنف إلى إيجابية الكوأغولاز أو إلى واحدة من أنواع عديدة من العنقوديات سلبية الكوأغولاز (مثل العنقوديات البشروية staphylococcus epidermidis ،العنقوديات الرمامة staphylococcus saprophyticus،العنقوديات الحالة للدم staphylococcus haemolyticus.....) .

يوجد منها حوالي ٣٢ نوع لكن فقط ١٧ منها تصيب الانسان ،المذهبة هي الوحيدة التي تنتج الكوأغولاز والباقي ١٦ نوع سلبية الكوأغولاز أشهرها البشروية والحالة للدم.[٣]

العنقوديات المذهبة غالبا" تنتج صباغا" برتقاليا" أو أصفرا" مع انحلال الدم من النموذج بيتا على آغار الدم ،والعنقوديات البشروية تنتج صباغا" أبيضا" مع نتائج حالة للدم متباينة ،إلا أن تأكيد تحديد النوع الجرثومي يتطلب فحوصات أخرى .

العنقوديات المذهبة تمتلك عوامل فوعة عديدة تتواسط أمراض مصلية متنوعة ، بينما العنقوديات سلبية الكوأغولاز تميل لأن تكون أقل إمراضية ما لم يوجد جسم أجنبي (مثل القثطرة داخل الأوعية)تسكنه .

ظهور مقاومة هذه العوامل الممرضة للصادات أصبح أمرا" هاما" جدا" خاصة للصادات من زمرة βلاكتام وأقل شيوعا" للفانكومايسين .

العنقوديات المذهبة Staphylococcus Aureus :[١]

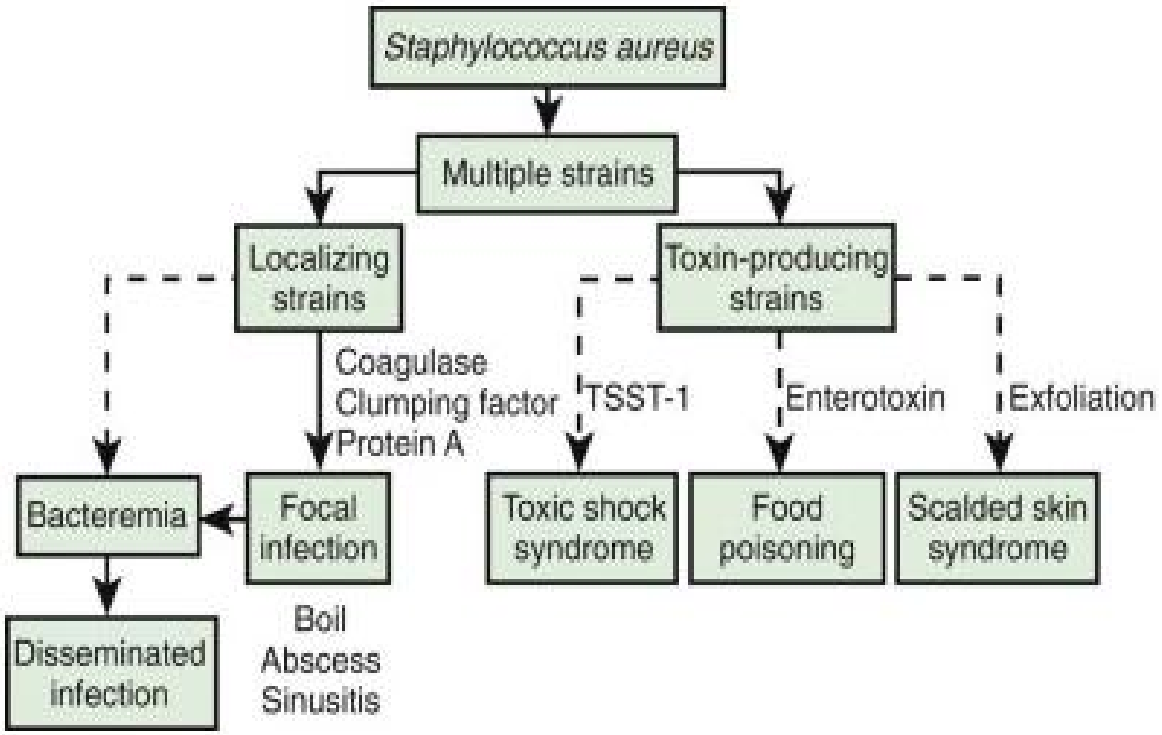
تتصدر العنقوديات المذهبة قائمة الأسباب الكثر شيوعا" للأخماج المقيحة للجلد والأنسجة الرخوة وتسبب الدمامل furuncles ،أخماج الجروح، الخراجات، القوباءempetigo ،التهاب النسيج الخلوي ، اعتلال العقد اللمفية ،الداحس paronychia ،التهاب السرة omphalaitis .

تجرثم الدم (البدئي والثانوي) شائع وقد يترافق مع أو يؤدي إلى ذات العظم والنقي ،التهاب المفصل القيحي ،خراجات عميقة ، ذات رئة ،الدبيلة empyema،التهاب الشغاف ،التهاب العضلات القيحي ،التهاب التأمور ، ونادرا" التهاب السحايا .

الأمراض التي يتوسطها الذيفان toxin mediated disease وتتضمن التسمم الغذائي ، متلازمة الجلد السمطيscaled skin syndrome ،متلازمة الصدمة السمية TSS Toxic shock syndrome ، الحمى القرمزية بالعنقوديات Staphylococcal scarlet fever .تنتج هذه الأمراض عن ذراري معينة من العنقوديات المذهبة.

السببياتEtiology: [1]

قد يكون المرض الحادث نتيجة لغزو النسج أو نتيجة فعل الإنزيمات والذيفانات المتنوعة التي تتحرر من هذا الكائن الحي المجهري، ويمكن تحديد ذراري العنقوديات المذهبة من خلال عوامل ا لفوعة التي تنتجها ويتم تصنيفها من خلال تقنيات جزئية مختلفة .(شكل -١-)



شكل (١) يوضح علاقة عوامل الفوعة بالمرض المترافق مع العنقودية المذهبة

يتوسط حمض التايكويك Taichoic acid التصاق العنقودية المذهبة بخلايا الأغشية المخاطية ، وهو موجود في جدار الجرثوم ،ويزيد التعرض للمواقع تحت المخاطية وتحت الجلد من الالتصاق بمولد الليفين والفيبرونكتين والغراء collagen والبروتينات الأخرى .

وتنتج ذراري العنقوديات المذهبة الكثير من العوامل ذات الصلة بالفوعة .لكل منها دور أو أكثر مما يلي:

- حماية العامل الممرض من تأثيرات جهاز دفاع الثوي.
- توضع الخمج.
- تسبب أذية نسيجية محلية .
- تتصرف كذيفانات ذات تأثير على المواقع النسيجية غير المخموجة .

تمتلك معظم ذراري العنقودية المذهبة عوامل تحمي هذا الكائن من دفاعات الثوي ،حيث تنتج العديد منها محفظة رخوة القوام من عديد السكريد (طبقة رقيقة) تعرقل عملية الطهاية و البلعمة الخلوية .

إنتاج الكوأغولاز و/ أو عامل التلازن clumping factor هو ما يميز العنقوديات المذهبة عن العنقوديات البشروية وبقية العنقوديات سلبية الكوأغولاز.

يتفاعل عامل التلازن مع مولد الليفين fibrinogen ويسبب تكدس هذه العوامل الممرضة بشكل كبير مما يتعارض مع عملية البلعمة الفعالة ، بينما يسبب الكوأغولاز تخثر البلازما بتفاعله مع مولد الليفين وهذا يؤدي إلى تحديد الخمج موضعيا" (أي تشكل الخراج)،ويتفاعل البروتين A الموجود في معظم ذراري العنقوديات المذهبة –لكنه لا يوجد في العنقوديات البشروية – بصورة نوعية مع الغلوبولينات المناعية IgG1 وIgG2 وIgG4 ويتوضع هذا البروتين على المعطف

الخارجي للجرثوم مما يمكنه من امتصاص الغلوبولينات المناعية مما يمنع الأضداد المضادة له من العمل كطاهيات وهذا يثبط عملية البلعمة .

وتتضمن قائمة الإنزيمات الأخرى التي تحررها العنقوديات المذهبة الكاتالاز (الذي ينزع تفعيل بيروكسيد الهيدروجين وهذا يحمي المكونات داخل الخلوية من الأذى الناجم عنه)، والليباز (الذي يرافق أخماج الجلد) ، البنسيليناز أو β لاكتاماز(الذي ينزع تفعيل البنسيلين على المستوى الجزيئي).

تنتج العديد من ذراري العنقوديات المذهبة مواد تسبب تخربا" نسيجيا" موضعيا"، وقد تم التعرف على عدد من الحالات الدموية Hemolysins المميزة من الناحية المناعية والتي تعمل على جدار الخلية (α-Toxin,β hemolysin, ð-hemolysin). Panton-valentine leukocidin والذي تنتجه العديد من ذراري العنقوديات المذهبة الحالية ويترافق مع أمراض الجلد الغازية ، يتحد مع فوسفوليبيد غشاء الخلية البالعة ويؤدي إلى زيادة النفوذية ،خسارة البروتين ، وبالنهاية موت الخلية .

تحرر العديد من ذراري العنقوديات المذهبة ذيفانات خارجية exotoxins كالعاملين المحدثين للتقشر exfoliatin A وb واللذين يتميزان ببروتينات تؤدي لحدوث اختلاطات جلدية موضعة (القوباء الفقاعية bullous impetigo) أو معممة (متلازمة الجلد السمطي scalded skin syndrome ، الحمى القرمزية بالعنقوديات staphylococcus scarlet fever). ويؤدي الذيفان المقشر إلى انفصال الجلد من خلال شطر الجسيم الرابط

desmosome وتبديل بنية اللحمة داخل الخلوية intracellular matrix في الطبقة الحبيبية للجلد stratum granulosom).

كما تحرر معظم ذراري العنقوديات المذهبة واحد أو أكثر من الذيفانات المعوية العنقودية staphylococcus enterotoxin (من الأنماط A,B,C1,C2,D,E). يترافق ابتلاع الذيفان المعوي A أو B المتشكل سابقا" بحدوث التسمم الغذائي ، والذي يتظاهر بإقياء وإسهال ، وأحيانا" هبوط شديد بضغط الدم الشرياني .يمتلك معظم الناس –بعمر العشر سنوات – أضدادا" لذيفان معوي واحد على الأقل .

TSST1(Toxic shock syndrome toxin 1) ذيفان متلازمة الصدمة السمية يترافق مع متلازمة الصدمة السمية TSS المرتبطة بالطمث والخمج الموضع بالعنقوديات .TSST1 هو مستضد فائق superantigen يحرض تكاثر الانترلوكين ١ والعامل المنخر للورم TNF مما يؤدي لهبوط ضغط ، حمى ، تأثيرات متعددة الأجهزة. الذيفان المعوي A وb قد يترافقان أيضا" مع متلازمة الصدمة السمية غير المرتبطة بالطمث nonmenstural TSS .

الوبائيات Epidemiology :

يتم استعمار هذه الجراثيم لمعظم الولدان خلال الأسبوع الأول من الحياة ، وهنالك حمل لذرية واحدة على الأقل من العنقوديات المذهبة عند ٢٠%-٤٠%من الأشخاص الطبيعين في القسم الأمامي من المنخرين.[١]

تستعمر ٣٠%-٥٠% من الجلد والأغشية المخاطية للبالغين والأطفال الأصحاء.[٤]

تأتي المذهبة بالمرتبة الثانية كسبب لتجرثم الدم المرافق للرعاية الصحية ،وهي المسؤولة عن معظم انتانات مكان الجرح المرافق للرعاية الصحية.[٤]

قد ينتقل هذا الكائن الحي الممرض من الأنف إلى الجلد حيث يبدو أن الاستعمار للجلد ذو صفة عابرة بصورة أكبر.[١]والعثور على العنقوديات المذهبة في الجلد بشكل متكرر يوحي بانتقال متكرر له أكثر من أن يكون ذو دلالة على استعمار مستمر بها.[٢] وقد يحدث حالات حمل جرثومي في السرة ، المهبل ، وما حول الشرج [١]،المستقيم،تحت الإبط،الحنجرة.[٤]

ويوضح الجدول التالي أهم الأماكن التي تستعمرها العنقوديات :[٥]

TABLE 92–1 Staphylococci That Are Part of the Normal Flora, Including Common Sites of Habitation and Pathogenic Potential

Species	Common Anatomic Site of Habitation	Pathogenic Potential
S. aureus	Nares	Common
S. epidermidis	Nares; axillae; skin of head, arms, and legs	Common
S. saprophyticus	Occasionally skin	Common
S. haemolyticus	Skin of head, arms, and legs	Uncommon
S. hominis	Axillae; skin of head, arms, and legs	Uncommon
S. lugdunensis	Widely distributed on body	Uncommon
S. simulans	Occasionally skin	Uncommon
S. cohnii	Occasionally skin	Uncommon
S. warneri	Occasionally skin	Uncommon
S. saccharolyticus	Rarely skin	Uncommon
S. caprae	Occasionally skin	Rare
S. capitis	Skin of head, face, ears, and arms	Rare
S. auricularis	Ears	Rare
S. schleiferi	? Skin	Rare
S. xylosus	Occasionally skin	Rare

Modified from Pfaller, M. A., and Herwaldt, L. A.: Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci. Clin. Microbiol. Rev. 1:281-299, 1988.

رغم أن الحيوانات الأليفة قد تحمل هذه الجراثيم إلا أن البيانات تظهر أن الانتقال يتم من البشر.البالغون الذين يحملون MRSA في المنخر قبل العمل الجراحي أكثر عرضة للإصابة بأخماج جروح العملية بعد العمليات العامة ،القلبية، العظمية ،زراعة الأعضاء الصلبة مقارنة بالأشخاص غير الحملة .الاستعمار الكثيف للجلد في موقع إدخال القثاطر الوريدية يعتبر العامل المنبئ الأهم بحدوث الأخماج المرتبطة بالقثاطر الوريدية عندما تستعمل لفترة قصيرة.[٣]

يعتبر الأشخاص الحملة ذوي درجة الاستعمار الشديد مصدرا" فعالا" بصورة خاصة لنشر

الجرثوم .ويمكن اكتساب العنقوديات المذهبة من التماس مع أيدي شخص تم استعمارها بالعنقوديات. ويقلل غسل الأيدي المتكرر عند التماس مع المرضى من الانتقال المشفوي للجرثوم.[١]

قد يحدث مرض غازي بعد الاستعمار ويشجع على ذلك إعطاء الصادات التي تكون العنقوديات المذهبة مقاومة لها وبالتالي تطور الخمج .تتضمن العوامل الأخرى التي تزيد احتمال حدوث الخمج :الجروح و الأمراض الجلدية ، والتحويلات البطينية الصفاقية والقثطرة ضمن الأوعية أو ضمن السيساء والمعالجة بالستيروئيدات القشرية . وسوء التغذية ، ارتفاع نيتروجين الدم Azotemia. وقد تؤهب الأخماج التنفسية الفيروسية –وخاصة فيروس الانفلونزا –للخمج الجرثومي الثانوي بالعنقوديات المذهبة .[١]

MRSA المرتبطة بمراكز الرعاية الصحية (Health care-Associated MRSA) : [٣]تعتبر MRSA مستوطنة في مشافي الولايات المتحدة منذ عام ١٩٨٠ ، وحديثا" باتت تشكل ما يقارب ٦٠% من إنتانات العنقوديات المذهبة في مراكز العناية المشددة.ذراري MRSA المرتبطة بمراكز الرعاية الصحية معندة على كل الصادات من زمرة β لاكتام (المقاومة لβ لاكتاماز)والسيفالوسبورينات و صادات من زمر أخرى أي أنها متعددة المقاومة للأدوية (multi drug resistance) .عومل الخطورة لحمل Health care-Associated MRSA تتضمن :

- الاستشفاء خلال السنة السابقة.
- استعمال حديث للصادات (خلال الستين يوم السابقة)

- تماس متكرر مع المراكز الصحية.
- وجود قثطرة دموية أو قثطرة بريتوانية أو أنبوب رغامي.
- إجراءات جراحية متكررة.
- تماس متكرر مع شخص لديه واحد أو أكثر من عوامل الخطورة السابقة.

الحمل الجرثومي قد يستمر لسنوات ،لذلك في حال تخرج مريض يحمل MRSA ،فيجب تحري وجود حمل مستمر لMRSA في حال إعادة استشفائه.

ذراري Health care-Associated MRSA صعبة المعالجة لأنها عادة متعددة المقاومة للصادات وربما تكون حساسة فقط للفانكومايسن ،اللينزوليد،وصادات أخرى قد لا يكون استخدامها آمنا"عند الأطفال .

MRSA المكتسبة بالمجتمع Community–Associated MRSA :[٣] هي الذراري المسؤولة عن الأخماج عند الأطفال والبالغين الأصحاء بدون وجود عوامل مؤهبة لأخماج-Health care Associated MRSA.أكثر أخماجها تصيب الجلد والأنسجة الرخوة لكنها قد تسبب أخماجا" غازية .تكثر أخماجها في الأماكن المزدحمة ،بحال وجود تماس جلد-جلد متكرر، بحال استخدام الأدوات االشخصية من قبل أكثر من شخص(مثل المناشف والثياب)،و نقص النظافة الشخصية .هي مقاومة لكل الصادات من زمرة الβ لاكتام عادة لكنها حساسة للعديد من الصادات مثل TMP/SMX،جنتامايسين و دوكيسيكلين ،وحساسيتها للكلندامايسين متبدلة .

العنقوديات المذهبة ذات الحساسية المتوسطة للفانكومايسين Vancomycin-Intermediatly Susceptible S aureus (VISA)[٣]: ذراري العنقوديات المذهبة ذات الحساسية المتوسطة للفانكومايسين (MIC ٤-٨ مكغ/مل) عزلت من مرضى التحال الذين تلقوا عدة أشواط من الفانكومايسين لعلاج أخماج MRSA .الاستخدام المديد للفانكومايسين يؤهب لنمو VISA ، وقد تظهر هذه الذراري أثناء العلاج.وتتضمن توصيات CDC (Disease Control and Prevention) عدة إجراءات أهمها استخدام الطرق المناسبة لكشفVISA ،السيطرة على الخمج ، و ضبط استخدام الفانكومايسين .

العنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسينVancomycin-Resistant S aureus :(VRSA)[٣]

في عام ٢٠٠٢ تم عزل VRSA من (MIC ١٦ مكغ/مل أو أكثر)من ولايتين مختلفتين .وفي شهر تشرين الثاني عام ٢٠١١ كانت VRSA قد عزلت من ١٢ بالغا" في الولايات المتحدة.معظم المرضى المصابين ب VRSA لديهم مشاكل طبية سابقة ،قصة خمج ب MRSA وعلاج مديد بالفانكومايسن .

الإمراض Pathogenesis [١]

يرتبط تطور المرض بالعنقوديات المذهبة بمقاومة الثوي لحدوث الخمج وفوعة العامل الممرض ، فالجلد والأغشية المخاطية المتماسكة تمثل حاجزا" أمام حدوث الخمج الغازي بالعنقوديات المذهبة، وحدوث عيب في هذا الجدار الجلدي المخاطي نتيجة رض أو جراحة أو حروق أو

وجود السطوح الغريبة (القطب الجراحية أو التحويلات أو القثاطر ضمن الأوعية)يزيد من خطر حدوث الخمج .

قد يكتسب الرضع مناعة خلطية نوعية لنمط معين من العنقوديات عبر المشيمة ، أما الأطفال الأكبر سنا" والبالغين فقد تتطور لديهم الأضداد نتيجة الاستعمار أو الأخماج الصغرى .

ويبدو أن الأضداد ضد ذيفانات العنقوديات المذهبة المختلفة تشكل حماية تجاه الأمراض النوعية المتواسطة بهذه الذيفانات ،لكن المناعة الخلطية لا تحمي بالضرورة من أخماج العنقوديات المذهبة الموضعية أو المنتشرة بالعوامل الممرضة ذاتها .

العيوب الخلقية أو المكتسبة في الانجذاب الكيميائيchemotaxis (متلازمة جوب Jop syndrome ، و متلازمة شدياق هيجاشي Chediac Higashi ،ومتلازمة ويسكوت ألدريش Wiskott Aldrich) وعيوب البلعمة ، وضعف الوظيفة القاتلة (الداء الحبيبومي ونقص العدلات) تزيد من خطورة الخمج بالعنقوديات .

يعاني المرضى المخموجين بالHIV من خلل في قدرة العدلات على قتل العنقوديات المذهبة في الزجاج .

المرضى مع الخمج المتكرر بالعنقوديات يجب ان يتم تقيم الوظيفة المناعية لديهم خاصة العيوب المناعية التي تتضمن خلل وظيفة العدلات .

التظاهرات السريرية clinical manifestation:[١]

تعتبر العنقوديات المذهبة سبب هام للأخماج الجلدية المقيحة مثل القوباء الفقاعية ،الجمرات ، متلازمة الجلد السمطي scaled skin syndrome ، الحمى القرمزية بالعنقوديات Staphylococcal scarlet fever، التهاب الجريبات الشعرية ،التهاب الغدد العرقية ،الدمامل ، والدمل المعاود recurrent furunuclios ويتجلى بهجمات متكررة من تقيح الجلد على مدى أشهر لسنوات .

الأخماج أيضا" قد تكون اختلاط للجروح أو لأمراض جلدية أخرى غير خمجية مثل الأكزيما . حيث تعتبر العنقوديات المذهبة سببا" هاما" لأخماج الجروح وقد يتضمن الخمج الأنسجة الرخوة العميقة كما في التهاب الهلل cellulitis (التهاب النسيج الضام الرخو الخلالي) والتهاب اللفافة المنخر fasciitis .

السبيل التنفسي [١]:

تعتبر أخماج السبيل التنفسي العلوي بالعنقوديات المذهبة نادرة ، خاصة إذا أخذنا بعين الاعتبار كثرة استعمارها للمنخر الأمامي .عند الثوي السليم يعتبر التهاب الأذن الوسطى والتهاب الجيوب بالعنقوديات المذهبة نادر، لكن التهاب الجيوب بالعنقوديات المذهبة شائع نسبيا" عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي أو عيوب وظيفة كريات الدم البيضاء .وقد يكون التهاب الجيوب هو البؤرة الوحيدة في متلازمة الصدمة السمية TSS.

وقد تكون العنقوديات المذهبة هي العامل الممرض في التهاب الرغامى الجرثومي كاختلاط للإصابة بالخانوق croup الفيروسي ،ويمكن لجراثيم أخرى أن تسببه. ويعاني المرضى في الحالة النموذجية من حمى شديدة وكثرة الكريات البيض ،وعلامات لانسداد شديد في الطرق الهوائية العلوية. يظهر تنظير الحنجرة المباشر أو تنظير الرغامى لسان مزمار طبيعي و تضيق تحت المزمار مع مفرزات قيحية سميكة ضمن الرغامى ،ويتطلب العلاج هنا تدبير حذر للطريق الهوائي مع إعطاء الصادات المناسبة .

ذات الرئة بالعنقوديات المذهبة قد تكون بدئية (دموية المنشأ) أو ثانوية (تالية لخمج فيروسي مثل الانفلونزا). ذات الرئة دموية المنشأ قد تكون ثانوية تنتج عن صمة انتانية أو التهاب شغاف في القلب الأيمن أو التهاب وريد خثري انتاني (مع أو بدون وجود قثطرة ضمن الأوعية).

ذات الرئة الاستنشاقية inhalation pneumonia تنجم عن التبدلات في وظيفة التصفية للأهداب التنفسية (كما في الداء الليفي الكيسي)أو خلل وظيفة الكريات البيض أو الالتصاق الجرثومي المحرض بالخمج الفيروسي .وتتظاهر الإصابة غالبا" بالحمى الشديدة ، الألم البطني، تسرع التنفس ، العسرة التنفسية ،ذات القصبات والرئة الموضعة أو المنتشرة ، أو الإصابة الفصية . تسبب العنقوديات ذات رئة نخرية necrotizing pneumonitis والتي قد تترافق بتشكل الدبيلة empyema ، القيلات الرئوية pneumatoceles ،استرواح الصدر القيحي pyopneumothorax،النواسير القصبية الجنبيةbronchopleural fistulas .

الانتانsepsis :

انتان وتجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة قد يكون بدئي أو يترافق مع أي خمج موضعي بها ، البداية قد تكون حادة وتتجلى بغثيان و إقياء و ألم عضلي وحمى و عرواءات chills،وقد تتخذ العوامل الممرضة موضعا" لها في أي مكان ،وتتواجد عادة في الرئتين ودسامات القلب والمفاصل والعظام والخراجات .[1]وفي حال إعطاء الصادات الملائمة قد تبقى زروع الدم إيجابية ل٢٤-٤٨ ساعة .[2]

أحيانا"-وخاصة عند المراهقين الذكور-يحدث مرض منتشر بالعنقوديات يتميز بالحمى وتجرثم الدم المستمر على الرغم من إعطاء الصادات ، والإصابة البؤرية لموضعين نسيجيين أو أكثر (الجلد ، المفصل ، العظم ،الكلية ، الكبد ،القلب ،العظام)وهنا يجب أن نتحرى وجود التهاب شغاف والتهاب وريد خثري انتاني .[1]

العضلات :[1]

يطلق اسم التهاب العضلة القيحيpyomyositis على خراجات العنقوديات المذهبة الموضعة في العضلات وهي تترافق مع ارتفاع خمائر العضلات ولاتترافق عادة مع إنتان دم ،تشاهد عادة في المناطق المدارية إلا أنه يشاهد أيضا" في الولايات المتحدة الأمريكية وعند أطفال أصحاء .تحث خراجات متعددة في ٣٠-٤٠%من الحالات .قد توجد قصة رض على مكان الخراج ،العلاج يكون بالشق الجراحي و إعطاء الصادات الملائمة .

العظام والمفاصل :[1]

تعد العنقوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعا" في ذات العظم والنقي والتهاب المفصل القيحي عند الأطفال .

الجهاز العصبي المركزي:[1]

التهاب السحايا بالعنقوديات المذهبة ليس حالة شائعة ، ويترافق عادة مع رض القحف، والإجراءات الجراحية العصبية craniotomy ،التهاب الشغاف ، وجود بؤرة بجانب السحايا (خراج فوق الجافية أو خراج دماغ)،الداء السكري أو الخباثات .ولا تختلف موجودات السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا بالعنقوديات المذهبة عنه في بقية الإصابات الجرثومية .

القلب:[1]

تعتبر العنقوديات المذهبة سبب شائع لالتهاب الشغاف الجرثومي الحاد على الدسامات الأصلية (الطبيعية)، وقد يؤدي لانثقاب دسامات القلب ،خراجات في العضلة القلبية ،قصور قلب ،اضطراب توصيل ،تدمي تامور حادacute hemopericardium ، التهاب تامور قيحي ،وقد يحدث الموت المفاجئ.

الكليتين :[1]

تعتبر العنقوديات المذهبة سببا" شائعا" لحدوث الخراجات الكلوية والخراجات ما حول الكلية ،وتكون من منشأ دموي عادة .إلا أن التهاب الحويضة والكلية بالعنقوديات المذهبة ليس معتادا".

السبيل المعوي:[1]

يحدث التهاب الأمعاء والكولون بالعنقوديات المذهبة عندما يتفوق نموها على الفلورا الطبيعية الموجودة بالأمعاء ،وهو ليس شائعا" لكنه قد يتلو العلاج بالصادات واسعة الطيف ، ويترافق الإسهال في هذه الحالة مع وجود الدم والمخاط.ويحدث التهاب البريتوان بالعنقوديات المذهبة عند المرضى الموضوعين على التحال البريتواني النقال طويل الأمد ويشمل الإنتان عادة نفق القثطرة الموضوعة ولابد من نزعها لمعالجة الإنتان.

متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات (TSS):[٣]

تنتج عادة عن السلالات المنتجة للذيفان TSS Toxin-1 وأيضا" قد تنتج عن الذيفانات المعوية ،الذيفان يعمل كمستضد فائق superantigen يحرض إنتاج العامل المنخر للورم tumer necrosis factor ،والذي يسبب توسع شعريات يؤدي إلى هبوط ضغط وقصور أجهزة متعدد .تتميز متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات ببدء مفاجئ للحرارة ، احمرار جلد معمم ،هبوط ضغط مفاجئ ،علامات إصابة أجهزة متعددة تتضمن إسهال مائي غزير، إقياء، احتقان ملتحمة ، ألم عضلي شديد . على الرغم من أن ٥٠% من الحالات تحدث عند الإناث بسن الطمث وتترافق مع استخدام الفوط tampons ، إلا أنه يوجد TSS لا طمثية تحدث بعد الولادة ، الإجهاض ، الإجراءات الجراحية ،وبالترافق مع الآفات الجلدية .

تحدث TSSأيضا" عند الذكور والإناث دون بؤرة واضحة للإنتان .

الذراري المنتشرة بالمجتمع من العنقوديات المقاومة للميتسيللين MRSA نادرا" ما تنتج ذيفان TSS .

المرضى المصابين بـTSS خاصة الطمثية معرضين لنوبات من النكس.

المعايير السريرية لمتلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات [٣]

الموجودات السريرية :

١-حرارة:٣٨،٩ Cأو ١٠٢،٠ F أو أكثر

٢-الطفح :حمامى بقعية منتشرة

٣-التوسف :بعد ١-٢ أسبوع بعد البدءخصوصا" على الراحتين والأخمصين وأصابع اليدين والقدمين .

٤-انخفاض الضغط : ٩٠ ملم زئبقي أو أقل للبالغين ،أقل من الخط ٥ مئوي نسبة للعمر عند الأطفال أقل من ١٦ سنة ،فرق بالضغط الانبساطي ١٥ ملم زئبقي أو أكثر بين الجلوس والاستلقاء ،هبوط ضغط انتصابي أو دوار انتصابي .

٥-إصابة الأعضاء المتعددة :٣ أو أكثر مما يلي :

-الجهاز الهضمي : إقياء أو إسهال في بداية المرض .

-العضلات :ألم عضلي شديد أو ارتفاع Creatinine phosphokinase CK أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي .

الأغشية المخاطية :المهبل ، الفم والبلعوم ، أو احتقان الملتحمة .

الكليتين : ارتفاع البولة والكرياتينين أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي ،أو ٥ كريات بيض أو أكثر بالساحة بفحص الرسابة البولية مع غياب الإنتان البولي .

الكبد : البيليروبين الكلي ، AST ،أو ALT أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي .

الدم : الصفيحات =١٠٠٠٠٠/ملم^{٣} أو أقل .

الجهاز العصبي المركزي : اضطراب توجه ، أو تبدل وعي دون علامات عصبية موضعة ودون وجود حمى

او هبوط ضغط . **المعايير المخبرية :** نتائج سلبية للفحوصات التالية إن أجريت : زرع دم ،حنجرة ،سائل دماغي شوكي ،زرع الدم قد يكون إيجابي للعنقوديات المذهبة . الفحوصات المصلية لحمى الجبال الصخرية ،داء الليبتوسبيرا leptisirosisi،أو الحصبة .
تصنيف الحالة : **محتملة :**وجود ٤ من ٥ من الموجودات السريرية . **مؤكدة :** وجود المعايير المخبرية و ٥ معايير سريرية تتضمن التوسف إلا إذا مات المريض قبل ان يحدث التوسف .

متلازمة الجلد السمطي بالعنقوديات: SSSS [٣]

هو مرض متواسط بالذيفان ينتج عن الذيفان الموسف A Exfoliative وB.تظاهرات SSSS مرتبطة بالعمر وتتضمن دار ريترRitter disease (توسف معمم) عند الولدان ،اندفاعات شبيهة بالحمى القرمزية وقوباء فقاعية عند الأطفال الأكبر سنا"، وشكل يجمع كلا ما سبق بالإضافة لوسوف قشرية بنية وبيضاء على كامل الجلد وخاصة الوجه والرقبة عند كبار الرضع والدارجين .

العلامة الأهم ل SSSS تشقق الطبقة الحبيبية للبشرة (علامة Nikolsky).يحدث الشفاء بدون ندبات .تجرثم الدم ثانوي لكن التجفاف والخمج الثانوي super infection قد يحدث مع المزيد من التوسف .

العنقوديات سلبية الكوأغولاز CoNS Coagulase-Negative Staphylococci :[٣]

العنقوديات سلبية الكوأغولاز تسكن الجلد والأغشية المخاطية بشكل شائع ،عمليا" كل الرضع يتم استعمارهم بـCoNS في مواقع مختلفة باليوم الثاني إلى الرابع من العمر.

الCoNS الأكثر شيوعا" هي البشروية S.epidermidis التي تستعمر اماكن مختلفة من الجلد.

S.haemolyticus العنقوديات الحالة للدم تستعمر المناطق الغنية بالغدد العرقية .أخماج CoNS المرتبطة بمراكز الرعاية الصحية Health cera associated CoNS ازدادت خلال العقود الثلاثة الماضية . الأطفال والرضع في مراكز العناية المشددة –بما فيها مراكز العناية المشددة بحديثي الولادة-هم الأكثر عرضة لأخماج CoNS المنتشرة بالدم . أخماجCoNS قد تدخل عند استخدام الأدوات الطبية ،عبر الأغشية المخاطية ،عبر جروح الجلد،عيب في جدار الأمعاء (التهاب الكولون النخري عند الخدج)، أو القثاطر .وبشكل أقل شيوعا" تنتقل هذه الجراثيم عبر أيادي الطاقم الطبي المستعمرة بها.

العنقوديات سلبية الكوأغولاز المقاومة للميتسيللين Methicillin –Resistant CoNS :[٣]

CoNS المقاومة للميتسيللين هي المسؤولة عن معظم أخماج Health care CoNS .الذراري المقاومة للميتسيللين مقاومة لكل الصادات من زمرة β لاكتام بما فيها السيفالوسبورينات ،وعادة مقاومة للعديد من الصادات الأخرى، واستئصالها صعب عادة .

الإجراءات التشخيصية Diagnositic tests[٣]

إذا ظهرت على اللطاخة الملونة بغرام والمأخوذة من عينة من الجلد أو بؤرة مقيحة مكورات إيجابية الغرام على شكل أزواج وعناقيد فهذا يرجح الخمج بالعنقوديات .عزل هذه العوامل الممرضة من سوائل الجسم العقيمة يعتبر تشخيص مؤكد. عندما تعزل العنقوديات المذهبة من الدم فهذا ليس تلوثا"، ولكن عزل CoNS من زرع دم وحيد يعامل كتلوث .

عند شديدي الخداج ، المثبطين مناعيا" ،وجود قثطرة Indwelling catheter أو أداة صنعية فإن العزل المتكرر لنفس الذراري من CoNS (بالاعتماد على اختبارات الحساسية للصادات أو التقنيات الجزيئية) من زروع الدم أو أحد سوائل الجسم العقيمة الأخرى يؤيد وجود الخمج .

بالنسبة للأخماج المرتبطة بوجود خط دموي مركزي تحمل الزروع المأخوذة من القثطرة ٥- ١٠ أضعاف من العوامل الممرضة مقارنة بالزروع المأخوذة من وعاء دموي محيطي .

المعايير التي ترجح وجود الCoNS كعامل ممرض وليس كتلوث هي :

- زرعين دمويين إيجابيين أو أكثر مأخوذين من موضعين مختلفين .

- زرع إيجابي من الدم و مكان آخر عقيم (مفصل ،CSF) مع نتائج حساسية متطابقة للعنقوديات المعزولة .
- النمو في جهاز زرع دم مراقب باستمرار خلال ١٥ ساعة من الحضن .
- تنميط جيني متشابه او متطابق من كل العضويات المعزولة .

متلازمة TSS تشخيصها سريري و ذكرت معايير التشخيص سابقا"،تنمو العنقوديات المذهبة في أقل من ٥% من زروع الدم ،عينات الزرع يجب أن تؤخذ من بؤرة الخمج حيث تعطي الزروع هنا نتائج أفضل . لا يعتبر إنتاج الذيفان TSS toxin-1 من العنقوديات المعزولة مشخصا" لأن ثلث حالات TSS غير المرتبطة بالطمث تنتج ذيفانات أخرى غير TSS toxin-1 ولأن العنقوديات المنتجة ل TSS toxin-1 قد توجد في الفلورا الطبيعية .

يجب أن تجرى اختبارات التحسس على كل العنقوديات بما فيها CoNS المأخوذة من مكان عقيم .

نسبة كبيرة من Community –Associated S Aureus هي مقاومة للميتسيللين ، وأكثر من ٩٠% من Health care –Associated S Aureus وCoNS هي مقاومة للميتسيللين ومتعددة المقاومة للأدوية .وبسبب انتشار أخماج ال MRSA المكتسبة بالمجتمع في الولايات المتحدة ، أصبح الكلندامايسين مستخدما" بكثرة لعلاج أخماج العنقوديات غير المهدد للحياة .لكن اختبارات التحسس الروتينية لا تكشف ذراري العنقوديات المذهبة الحساسة للكلندامايسين والتي تصبح سريعا" مقاومة للكلندامايسين بعد تعرضها له .هذه المقاومة المحرضة بالكلندامايسن يتم تحريها باختبار D zone test .عندما تكون MRSA المعزولة حساسة للكلندامايسن ومقاومة

للاريترومايسن يجب إجراء اختبار D zone test . العنقوديات ذات المقاومة المحرضة للكلندامايسين يجب أن لا يستخدم معها الكلندامايسين بشكل روتيني .

كل العنقوديات المذهبة مع MIC ٤مكغ /مل أو أكثر بالنسبة للفانكومايسين يجب التعامل معها بحذر ، الكشف المبكر ل VISA هام جدا" لاتخاذ إجراءات الحازمة للسيطرة على الخمج .

التوصيات للوقاية والحد من انتشار العنقوديات المذهبة منخفضة الحساسية للفانكومايسين

التعريف :

- العنقوديات المذهبة الحساسة للفانكومايسين:MIC ٢ مكغ/مل أو أقل.
- العنقوديات المذهبة متوسطة الحساسية للفانكومايسين VISA :MIC ٤-٨مكغ /مل . لايمكن أن تتحول لذراري حساسة للفانكومايسين.
- العنقوديات المذهبة المقاومة للفانكومايسين VRSA :MIC ١٦ مكغ /مل أو أكثر. يمكن ان تتحول لذراري حساسة للفانكومايسين.

إثبات وجود VISA أو VRSA :احتمال وجود VISAأو VRSA يتطلب إعادة الاختبار باستخدام أطباق مسح الفانكومايسين vancomycin screen plates أو طرق أخرى لتأكيد ال MIC.
عندما تعزل VISAأو VRSA يجب إخبار وزارة الصحة المحلية أو CDC .

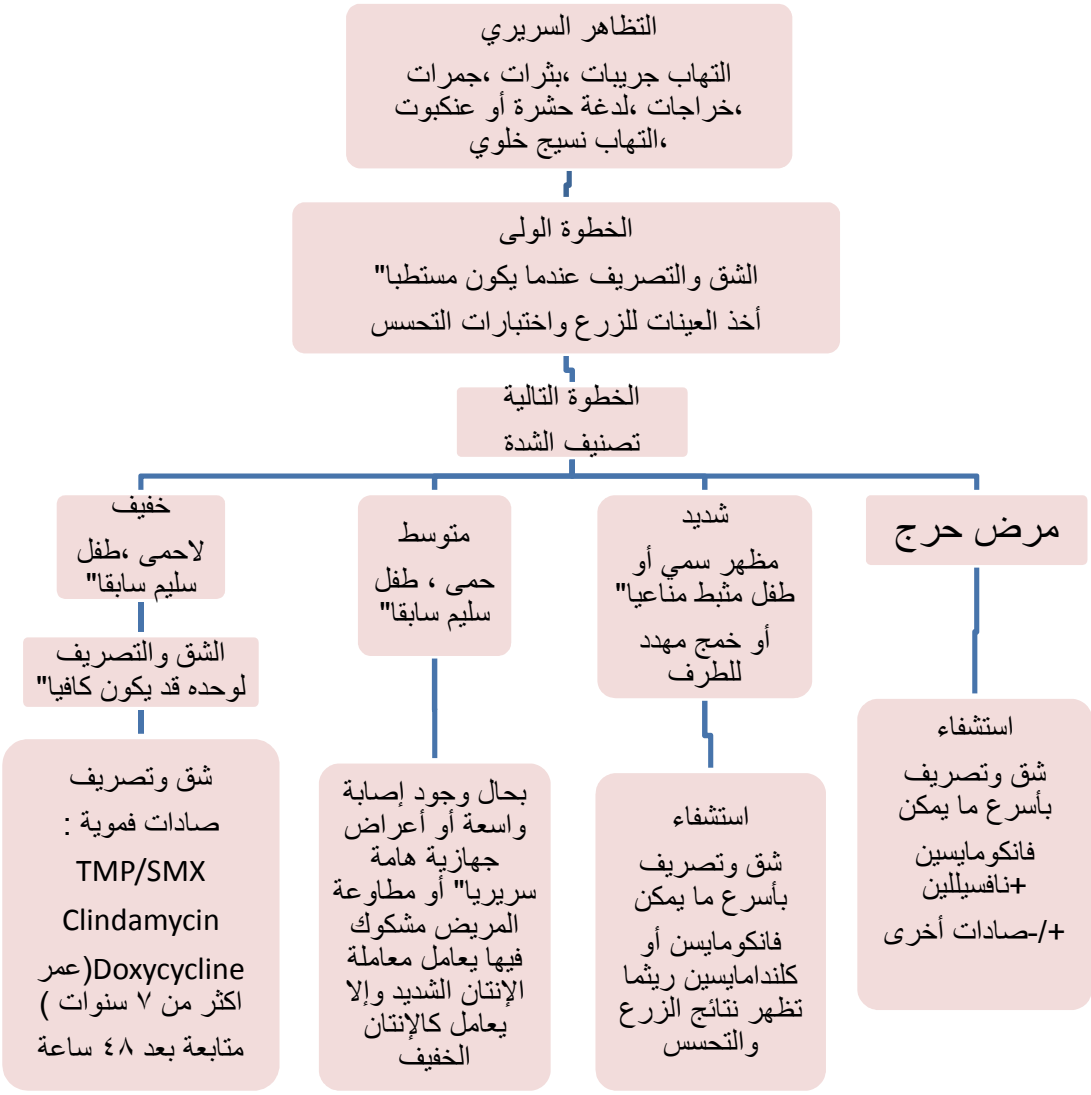
السيطرة على الخمج Infection Control:

- وضع المريض في غرفة خاصة .
- تقليل عدد الأشخاص الذين يعتنون بمريض VRSA/VISA.
- تدابير الوقاية:
  ارتداء القفازات والثياب الخاصة (Gown and Gloves)
  ارتداء قناع واقي للوجه والعينين عند إجراء إجراءات (مثل مص المفرزات ،تبديل ضماد جرح) تنظيف وتعقيم المواد التي تتلوث بمفرزات مرضى VRSA/VISA.
- إجراءات الحفاظ على نظافة باليدين : غسل اليدين بالماء والصابون ، أو بالمواد المطهرة الحاوية على الكحول.
- تخصيص مواد محددة لتستخدم من قبل المريض نفسه فقط.
- إخبار الطاقم الطبي بضرورة عزل التماس contact isolation.
- استشارة وزارة الصحة المحلية أو CDC قبل تخريج أو نقل المريض .

التنميط ، بالربط مع الوبائيات ،يمكن أن يساعد على تحديد المصدر ،الانتشار، وآليات الانتقال. اختبارات الحساسية للصادات هي الوسيلة الأكثر توفرا" لتحديد النمط اعتمادا" على الصفات الشكلية .وهناك طرق عديدة للتنميط الجزيئي للعنقوديات المذهبة .الطريقة البدئية المعتمدة من CDC هي الرحلان الكهربائي بحقل الجيل النابض pulsed-field gel electrophoresis.

المعالجة Treatment

يوضح الشكل التالي تدبير إنتانات الجلد و الأنسجة الرخوة الناتجة عن العنقوديات المذهبة المكتسبة بالمجتمع :[٤]



الإنتانات الهامة بالMSSA العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسيللين تتطلب علاج وريدي بالصادات من زمرة βلاكتام المقاومة للβلاكتاماز مثل نافيسيللين أو أوكساسيللين ، لأن معظم ذراري العنقوديات المذهبة تنتج إنزيم βلاكتاماز وهي مقاومة للبنسيلين أو الأمبيسيللين.

الجيل الأول أو الثاني من السيفالوسبورين (مثل cefazolin أو cefuroxime) أو الفانكومايسين فعالين ولكن أقل من نافيسيللين أو أوكساسيللين ، وخصوصا" بأماكن محددة للخمج (مثل التهاب الشغاف والتهاب السحايا). بالإضافة لأن نافيسيللين أو أوكساسيللين تفضل على الفانكومايسن (أو

الكلندامايسين إذا كانت ذراري العنقوديات المذهبة حساسة له) للتقليل من ظهور الذراري المقاومة للكلندامايسين أو الفانكومايسين .معلاجة إنتانات MRSA الخطرة عند البالغين لا تدعم إضافة الريفامبيسين أو الجنتامايسين إلى الفانكومايسين بسسب زيادة التأثيرات الجانبية وعدم زيادة الفعالية مقارنة مع المعالجة الوحيدة بالفانكومايسين .إذا كان المريض لديه حساسية غيرخطرة للبنسيلين ولم يتحسس من السيفالوسبورين ،عندها يمكن إضافة جيل أول أو ثاني سيفالوسبورين مع الفانكومايسين أو الكلندامايسين –عندما تكون العنقوديات المذهبة حساسة لهذه الصادات ولا يوجد التهاب شغاف أو خمج في الجملة العصبية المركزية -.

يستخدم الفانكومايسين وريديا" لعلاج الإنتانات الخطرة بذراري العنقوديات المقاومة للصادات من زمرة βلاكتام (مثل MRSA أوCoNS).العلاج التخبري البدئي لإنتانات العنقوديات المذهبة المهددة للحياة يتضمن فانكومايسين وصادات βلاكتام (مثل نافيسيللين أو أوكساسيللين).وبالنسبة لأخماج CoNS المكتسبة بالمشفى يعتبر الفانكومايسين هو الدواء المختار.و من ثم تتم متابعة العلاج بناء على نتائج التحسس.

إنتانات VISA نادرة عند الأطفال .لكن يجب التفكير بها عند المرضى مع حالة سيئة مع سوابق أخماج متكررة ب MRSAأو في حال فشل المعالجة بالفانكومايسين ، والمعالجة البدئية هنا يجب أن تتضمن TMP/SMX مع أو بدون الجنتامايسين .إذا كانت نتائج التحسس هي ذراري متعددة المقاومة للأدوية عندها يجب التفكير باستخدام أحد الصادات البديلة مثل -quinupristin dalfopristin,daptomycin,tigecycline .إلا أنquinupristin-dalfopristin غير متاح

(not approved)تحت سن ١٦ سنة ،و daptomycin وtigecycline غير متاح (not approved) تحت سن ١٨ سنة.

مدة المعالجة في الانتانات الخطرة بMRSAأوMSSAتعتمد على موقع وشدة الخمج وهي عادة ٤ أسابيع في التهاب الشغاف ، ذات العظم والنقي ،ذات الرئة المنخرة، أو الأخماج المنتشرة.

بعد المعالجة البدئية بالصادات الوريدية والتحسن السريري الجيد يمكن متابعة الشوط العلاجي فمويا" عند الأطفال الكبار،بحال التأكد من إمكانية متابعة المريض خارجيا" واستبعاد التهاب الشغاف وأخماج الجملة العصبية المركزية.

الجدول التالي يبين الصادات الخلالية التي تستخدم لعلاج انتان الدم و أخماج العنقوديات المذهبة الخطرة :[٣]

الحساسية	الصادات	تعليق
١-العلاج البدني التخبري(العوامل الممرضة مجهولة التحسس)	**فانكومايسين +نافسيللين أو أوكساسيللين.** **كلندامايسين.** **فانكومايسين**	في الأخماج المهددة للحياة (مثل:إنتان الدم ،التهاب الشغاف، أخماج الجملة العصبية المركزية)يمكن أن نستخدم الليزوليد بدل الفانكومايسين إذا كان المريض قد تلقى علاجا" بالفانكومايسين. للأخماج غير المهددة للحياة (مثل:أخماج الجلد ، التهاب النسيج الخلوي ،ذات العظم والنقي ،التهاب المفصل القيحي)عندما تكون نسب الاستعمار بال MRSAبالمجتمع منخفضة . للأخماج غير المهددة للحياة بدون علامات لانتان الدم، ولكن عندما تكون نسب الاستعمار بال MRSAبالمجتمع هامة
٢-علاج العنقوديات المقاومة للبنسيللين والحساسة	**العلاج المفضل هو:نافسيللين أو أوكساسيللين** **البدائل :سيفازولين**	

للميتسيللين (MSSA)	**كلنامايسين** **فانكومايسين** **أمبيسيللين وسولباكتام**	فقط في حال وجود حساسية هامة للبنسيلين وذراري حساسة للكلندامايسين فقط في حال وجود حساسية هامة للبنسيلين والسيفالوسبورين
٣-علاج (MRSA ،أوكساسيللين MIC ٤ميكروغرام/مل أو أكثر)	**أ-الجراثيم المرتبطة بمراكز الرعاية الصحية (متعددة المقاومة):** **العلاج المختار هو فانكومايسين وجنتامايسين** **العلاج البديل:TMP/SMX** **لينزوليد** **فلوروكينولون** **ب-الجراثيم المرتبطة بالمجتمع (ليست متعددة المقاومة):** **العلاج المختار هو فانكومايسين وجنتامايسين** **كلندامايسين(إذا كانت الذراري حساسة له)** **TMP/SMX** **العلاج البديل :فانكومايسين**	لاتستطب كعلاج وحيد ولا عند الطفال تحت ١٨سنة للأخماج المهددة للحياة لذات الرئة، التهاب المفاصل الإنتاني، ذات العظم والنقي ، أخماج الجلد والأنسجة الرخوة. لأخماج الجلد والأنسجة الرخوة.
٤-العنقوديات المذهبة متوسطة الحساسية للفانكومايسين(MIC 4-16 مكروغرام /مل)	**المعالجة المثالية غير معروفة** **لينزوليد** **دابتومايسين** **كوينوبرستين –دالفوبرستين** **Tigecycline** **المعالجة البديلة :** **فانكومايسين+لينزوليد +جنتامايسين** **فانكومايسين +TMP/SMX**	اعتمادا"على نتائج الحساسية في الزجاج

TMP/SMX:Timethoprim-sulfamethoxazole

Linezolid,quinupristin-dalfopristin,tigecycline :هي صادات فعالة في الزجاجة وعند البالغين ضد الجراثيم إيجابية الغرام متعددة المقاومة على الصادات ومنها العنقوديات المذهبة ،لكن الخبرة في استخدامها عند الأطفال محدودة لذلك يتوجب استشارة أخصائي في الأمراض الإنتانية قبل استخدامها.

تدبير متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات المذهّبة TSS:[٣]

الأولوية في علاج TSSهي تعويض السوائل وتدبير القصور القلبي أو التنفسي في حال وجوده. الصادات البدئية تتضمن الصادات من زمرة βلاكتام المقاومة للبنسيليناز مع صاد مثبط لإنتاج البروتين مثل الكلندامايسين بالجرعة القصوى ، ولكن عندما تكون MRSA المكتسبة بالمجتمع شائعة يجب استخدام الفانكومايسين بدل صادات βلاكتام. وبعدها يتم تبديل الصادات اعتمادا" على نتائج التحسس الجرثومي ويجب أن تستمر المعالجة الفعالة ١٠-١٤ يوما" .ومكن تحويل الصادات إلى فموية حسب حالة المريض. المدة الكلية للعلاج تعتمد على بؤرة الخمج . يجب تصريف القيح بأسرع ما يمكن إذا وجد في بؤرة يسهل الوصول إليها. يجب إزالة جميع الأجسام الأجنبية –بما فيها تلك التي وضعت حديثا" خلال الجراحة –إن كان ذلك ممكنا". يمكن اللجوء لاستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي IVIGفي حالات TSS الشديدة وغير المستجيبة على العلاجات الأخرى ، لأن IVIG يمكن أن يعدل الذيفان الجائل .يعطى IVIG ١٥٠-٤٠٠مغ/كغ باليوم لمدة ٥ أيام أو كجرعة وحيدة ١-٢ غ/كغ .

الجدول التالي يلخص تدبير متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات :

تدبير متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات
• تعويض السوائل للحفاظ على عود وريدي كافي وضغط امتلاء قلبي لمنع قصور الأعضاء . • التدبير المسبق لقصور الأعضاء المتعدد. • العلاج الوريدي بالصادات بالجرعات القصوى . -قتل الجراثيم بالصادات القاتلة للجراثيم مثبطات جدار الخلية مثل صادات β لاكتام المقاومة للβلاكتاماز . -إيقاف إنتاج السيتوكينات ،الذيفانات ، أو السموم بمثبطات صنع البروتين مثل الكلنداماسين. • الغلوبولين المناعي الوريدي في حال الإنتان المعند بعد عدة ساعات من المعالجة الهجومية، أو وجود بؤرة غير قابلة للتصريف، أو استمرار شح البول ووذمة الرئة .

متلازمة الجلد السمطي SSSS عند الرضع يجب أن تعالج وريديا" بصادات βلاكتام مقاومة للبنسيليناز ، أو بالفانكومايسين بحال الشك بوجودMRSA.عند الأطفال الأكبر يمكن العلاج الفموي اعتمادا" على الحالة السريرية. أخماج الجلد والأنسجة الرخوة مثل القوباء والتهاب النسيج الخلوي التي يمكن أن تعزى للعنقوديات المذهبة يمكن أن تعالج فمويا" بصادات βلاكتام مقاومة للبنسيلينازمثل كلوكساسيللين ، ديكلوكساسيللين، أو سيفالوسبورينات جيل أول أو ثاني.ولكن بسبب الانتشار المستمر لMRSA المكتسبة بالمجتمع في الولايات المتحدة ، قد تنقص فائدة هذه الأدوية .في مثل هذه الحالات وفي حالة التحسس للبنسيلين يستخدم TMP/SMX ، دوكسيسيكلين بعمر ٨سنوات أو أكثر،أو الكلنداماسين في حال الذراري حساسة له .TMP/SMXيجب ألا يستخدم كعلاج وحيد في العلاج البدئي لالتهاب النسيج الخلوي لأنه غير فعال تجاه العقديات مجموعة A.

مدة العلاج في أخماج القثطرة الوريدية المركزية مثار جدل وتعتمد على عدة عوامل :

- نوع العنقوديات (مذهبة أو CoNS)

- نمط ومكان القثطرة .
- موضع الخمج (موضع بنفق القثطرة أو تجرثم دم).
- وجود أو عدم وجود خثرات مرتبطة بالقثطرة .

الأخماج صعبة المعالجة عندما تترافق مع خثرات ، التهاب وريد خثري، أو خثرة داخل الأذينة. إن أمكن إزالة القثطرة ، ولم يكن هناك خثرات ولا تجرثم دم فإن ٣-٥ أيام من العلاج قد تكون كافية لأخماج CoNSعند الأسوياء مناعيا".

إذا كان الخمج ناجما" عن العنقوديات المذهبة أو كان الثوي مثبط مناعيا" يحتاج العلاج فترة اطول ٧-١٠ أيام ، ويختلف الخبراء قي ذلك ويقترح العديد منهم ١٤ يوما" من المعالجة .تجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة يحتاج ١٠-١٤ يوما" من العلاج الوريدي في حال الاستجابة السريعة للعلاج .

إذا احتاج المريض قثطرة جديدة يفضل انتظار ٤٨-٧٢ ساعة بعد شفاء تجرثم الدم . إذا كان المريض بحاجة القثطرة في علاجه فيمكن استخدام العلاج الموضعي .

العلاج الموضعي لنفق القثطرة نتائجه جيدة عند البالغين ، لكن الخبرة به عند الأطفال محدودة. إذا استمر زرع الدم إيجابيا" بعد أكثر من٣-٥ أيام من العلاج أو لم يحدث تحسن سريري يجب إزالة القثطرة ، ويجب متابعة العلاج الوريدي وتحري وجود بؤر انتقالية من الإنتان .

الجداول التالية توضح جرعات الصادات المستخدمة في علاج العنقوديات عند الأطفال والولدان[٥]

TABLE 91–4 Therapy for Staphylococcal Infections in Infants and Children (Excluding Neonates)

	Oral (Mild-Moderate Infection)		Parenteral (Moderate-Severe Infection)	
Agent	**Children <40 kg**	**Children >40 kg and Adults**	**Children <40 kg**	**Children >40 kg and Adults**
Penicillins				
Oxacillin			150-200 mg/kg/24 hr in 4-6 doses q4-6h IV	4-8 g/24 hr in 4-6 doses q4-6h IV
Nafcillin			150-200 mg/kg/24 hr in 4-6 doses q4-6h IV	4-8 g/24 hr in 4-6 doses q4-6h IV
Cloxacillin	50-100 mg/kg/24 hr in 4 doses	2-4 g/24 hr in 4 doses		
Dicloxacillin	25-75 mg/kg/24 hr in 4 doses	1-2 g/24 hr in 4 doses		
Cephalosporins				
Cefazolin (Ancef, Kefzol)			75-100 mg/kg/24 hr in 3 doses q8h	4-6 g/24 hr in 3 doses
Cephalexin (Keflex)	25-100 mg/kg/24 hr in 4 doses	1-4 g/24 hr in 4 doses		
Cefadroxil (Duricef, Ultracef)	30 mg/kg/24 hr in 2 doses	1-2 g/24 hr in 2 doses		
Other Agents				
Erythromycin	35-50 mg/kg/24 hr in 4 doses	1-2 g/24 hr in 4 doses		
Clindamycin	20-40 mg/kg/24 hr in 3 doses	600-1200 mg/24 hr in 3-4 doses	30-40 mg/kg/24 hr q6-8h IV	600-3000 mg/24 hr q6-8h IV
Vancomycin			40-60 mg/kg/24 hr q6h drip over 1 hr or by continuous drip IV	1-2 g/24 hr q6h over 1 hr or by drip continuous IV
Linezolid (Zyvox)	10 mg/kg/dose q8h*	10 mg/kg/dose q12h†	10 mg/kg/dose q8h*	10 mg/kg/dose q12h†
Doxycycline	2-4 mg/kg/24 hr 1or 2 doses for children >7 yr of age	100-200 mg/24 hr		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	8-12 mg/kg/24 hr of TMP in 2 doses	160 mg of TMP q12h		

TABLE 91–5 Anti-staphylococcal Therapy in Neonates with Moderate to Severe Infection

	Premature Infants (<2000 g)		Term Infants	
Agent	**<1 wk**	**1-4 wk**	**<1 wk**	**1-4 wk**
Oxacillin or nafcillin IV	25-50 mg/kg/dose q12h	25-50 mg/kg/dose q8h	25-50 mg/kg/dose q12h	100-200 mg/kg/24 hr nafcillin IV in 4 doses
Linezolid IV	10 mg/kg q 8-12h*	10 mg/kg/dose q8h	10 mg/kg/dose q8h	10 mg/kg/dose q8h
Vancomycin IV	15 mg/kg/dose q12-24h†	15 mg/kg/dose q8-24h†	30 mg/kg/24 hr in 2 doses q12h†	45 mg/kg/24 hr in 3 doses q8h†

**For infants <34 weeks' gestation and <1 week of age, administer every 12 hours.*
†Administer over a 1-hour period. Monitor serum concentrations during therapy.
IV, intravenously.

الدراسة العملية

مسوغات البحث

توجد العنقوديات المذهبة في كل مكان وتسبب الإنتان في جميع الأعمار ،وتعتبر عامل مسبب رئيسي في انتانات الجروح الجراحية ،كما تسبب العنقوديات المذهبة انتانات واسعة ومتعددة ومتلازمات محرضة بالذيفانات عند الأطفال .

تشمل انتانات الجلد : القوباء ،خراجات الجلد ،الدمامل،البثرات ،التهاب النسيج الخلوي .

تشمل الإنتانات العينية :التهاب الملتحمة القيحي،التهاب شعيرة الأجفان ،التهاب نسيج خلوي داخل الحجاج.

كما تسبب التهاب عقد بلغمية رقبية ،التهاب رغامى جرثومي، ذات رئة.

وتبقى الإنتانات الغازية مشكلة سريرية هامة.

كما توجد مجموعة من المتلازمات السريرية المرتبطة بإفراز العنقوديات المذهبة لذيفانات معينة مثل التسمم الغذائي ،متلازمة الجلد السمطي ،متلازمة الصدمة السمية،الحمى القرمزية بالعنقوديات .

إن العنقوديات المذهبة سبب هام لانتانات المشافي في الرضع والأطفال ،وهي أيضا سبب هام لإنتانات الجروح والقثاطر الوريدية المركزية ،كما أن العنقوديات البشروية هي من أكثر الأنواع الجرثومية المعزولة من الدم تكرارا ،بينما عزلت الرمامة بشكل رئيسي من انتانات الجهاز البولي.

كما أن مقاومة هذه الجراثيم للصادات تعتبر تحد هام في علاجها وتستدعي متابعة حساسية هذه الجراثيم للصادت بشكل مستمر لاختيار الصادات المناسبة .

أهداف البحث

تهدف الدراسة الى التعرف على انتانات العنقوديات بكافة أشكالها عند الأطفال المرضى ومعرفة إنذارها ودراسة حساسيتها ومقاومتها للصادات ،وطرق العلاج المتبعة ومقارنة النتائج مع الدراسات السابقة المجراة لدينا وفي الخارج.

مكان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

تصميم وطريقة الدراسة :

دراسة وصفية أجريت على المرضى المقبولين في مشفى الأطفال بين عامي ٢٠١٠/١/١ و ٢٠١٤/٧/١وبأعمار تتراوح بين عمر يوم واحد وحتى عمر ١٣ سنة ومصابين بإنتان عنقودي.

وتمت دراسة علاقة الإنتان بالعمر والجنس ،شكل الانتان بدئي أم مكتسب ،عينات الزرع،الأشكال السريرية للإنتان العنقودي ،العوامل المؤهبة للإنتان بالعنقوديات ،الحساسية والمقاومة للصادات ،المعالجة والانذار.

مواد الدراسة :

أضابير المرضى المقبولين بين ٢٠١٠/١/١ و ٢٠١٤/٧/١ في مشفى الأطفال .

تحليل النتائج والمعطيات

شملت الدراسة ٢٠٧ طفلا" مريضا" مصابا" بإنتان بالعنقوديات موثق بالزرع الجرثومي في مختبر مشفى الأطفال .

توزع الانتان حسب العمر:

تم تقسيم المرضى حسب العمر إلى ثلاث فئات عمرية :

١. الولدان (عمر يوم إلى شهر)
٢. الرضع (من عمر شهر حتى عمر السنة)
٣. الأطفال فوق عمر السنة

ويظهر الجدول (١)توزع المرضى حسب العمر في الدراسة

العمر	من عمر يوم - شهر	شهر – سنة	فوق عمر السنة
عدد الحالات	١٧	٤٩	١٤١
النسبة	%٨,٢	%٢٣,٧	%٦٨,١

ومنه نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى حوالي ٦٨% كانت بعمر فوق السنة وهذا لا يتماشى مع دراسة الدكتور حبيب بلال[٦] التي أجريت في مشفى الأطفال بعام ١٩٩٩ بعنوان العنقوديات المقاومة للصادات وتطبيق الفانكومايسين حيث شكل الأطفال تحت عمر السنة (الولدان والرضع)٦٠% من مجموعة الدراسة.

بينما شكل الأطفال تحت عمر السنة بدراسة Karki [٧] (التي أجريت في مشفى كانتي للأطفال عام ٢٠١٠) ٩١،٥% من ذوي زروعات الدم إيجابية العنقوديات .

أما في دراسة Michael [٩](التي أجريت في شيكاغو بين عام ١٩٩٤ وعام ١٩٩٧) كانت نسبة الأطفال تحت عمر السنة ٣٣،٣٣%.وهي نسبة قريبة لدراستنا .

توزع الانتان حسب الجنس :

الجدول (٢) :يوضح توزع مرضى الدراسة حسب الجنس:

الجنس	ذكور	إناث
عدد الحالات	١١٦	٩١
النسبة	%٥٦	%٤٤

نلاحظ من الجدول السابق ميل الانتان العنقودي لإصابة الذكور أكثر من الإناث.

وفي دراسة Michael [٩] كانت نسبة الذكور ٥٤،٢% أي أعلى من نسبة الإناث بقليل . وهذا مشابه للنتائج لدينا .

توزع الأشكال السريرية للإنتان بالعنقوديات :

تم تقسيم الإنتانات حسب طريقة اكتساب الجرثوم إلى بدئي ومكتسب . يعتبر الإنتان بدئيا" عنما يكون الانتان متوافق سريريا" مع الانتان الذي قبل من أجله المريض في المشفى .أما الانتان المكتسب في المشفى فيعني تطور إنتان ضمن المشفى غير الإنتان الذي قبل المريض من أجله .

جدول (٣) توزع الانتان في مجموعة الدراسة (بدئي أم مكتسب)

شكل الإنتان	بدئي		مكتسب	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
التهاب نسيج خلوي سطحي وعميق	٦٠	%٨٣,٣	١٢	%١٦,٧
داء عنقودي منتشر	١٣	%٨٦,٧	٢	%١٣,٣
انتان دم	١٨	%٧٢	٧	%٢٨
ذات رئة	١٥	%٧٥	٥	%٢٥
ذات عظم ونقي	٢٠	%٩٠,٩	٢	%٩,١
التهاب مفصل قيحي	١١	%٩١,٧	١	%٨,٣
التهاب سحايا قيحي	٥	%٢٥	١٥	%٧٥
التهاب بريتوان قيحي	٢	%٤٠	٣	%٦٠
التهاب اذن وسطى	٢	%١٠٠	-	-
التهاب شغاف جرثومي	١	%٥٠	١	%٥٠
إنتان بولي	-	-	٥	%١٠٠
التهاب ملتحمة قيحي	٣	%١٠٠	-	-
التهاب وريد خثري	-	-	٢	%١٠٠
متلازمة الجلد السمطي	٢	%١٠٠	-	-
المجموع	١٥٢	%٧٣,٤	٥٥	%٢٦,٦

ومنه نرى أن غالبية الإنتانات كانت بدئية (٧٣,٤%) فيما شكلت الإنتانات المكتسبة بالمشفى (٢٦,٦%) وهذا يتوافق مع كون العنقوديات هي جراثيم مستعمرة للجلد وتوجد متعايشة عند الإنسان .

وبالمقارنة مع دراسة دكتور حبيب[٦] كانت النتائج متقاربة .

وبالمقارنة مع دراسة Michael وزملائه في شيكاغو بين عام ١٩٩٤ -١٩٩٧ [٩] المذكورة سابقا كانت النتائج كالتالي التهاب الجلد والأنسجة الرخوة ٤٩،٥% ، انتان الدم ٢١% ، الإنتانات التنفسية ٤% ، البولية ١% ، ذات العظم والنقي والتهاب المفصل القيحي ٤% .[٩]

دراسة العوامل المؤهبة للإنتان بالعنقوديات :

الجدول(٤) العوامل المؤهبة للإنتان بالعنقوديات

الشكل السريري	العدد	العوامل المؤهبة						
		إجراءات ضمن المشفى	رض	ممارسة طبية خاطئة	عوز مناعي	إنتان تنفسي فيروسي	آفة قلبية	لم يعرف سبب
التهاب نسيج خلوي	٧٢	٢٢	١٤	١٤	٦	-	-	١٦
إنتان دم	٢٥	١٢	-	٦	٢	-	-	٥
ذات رئة	٢٠	٥	-	-	٤	٥	٢	٤
داء عنقودي منتشر	١٥	٢	-	-	٦	-	-	٧
ذات عظم ونقي	٢٢	١	١٢	-	١	-	-	٨
التهاب مفصل قيحي	١٢	١	٥	-	-	-	-	٦
التهاب سحايا قيحي	٢٠	١٥	-	-	-	-	-	٥
التهاب بريتوان قيحي	٥	٣	-	-	-	-	-	٢
التهاب شغاف جرثومي	٢	-	-	-	-	-	٢	-
إنتان بولي	٥	٥	-	-	-	-	-	-
التهاب أذن وسطى	٢	-	-	-	٢	-	-	-
التهاب وريد خثري	٢	٢	-	-	-	-	-	-
التهاب ملتحمة قيحي	٣	-	-	-	-	١	-	٢
متلازمة الجلد السمطي	٢	-	-	-	-	-	-	٢
المجموع	٢٠٧	٦٨	٣١	٢٠	٢١	٦	٤	٥٧

إن الإجراءات ضمن المشفى تعني (تبديل دم ،ولادة مشفى ،عمل جراحي ،وجود جسم أجنبي ،شنت دماغي بريتواني ،رحض بريتواني ،قثطرة بولية ،بزل قطني ،بزل مفصل ، منفسة)

نلاحظ من الجدول السابق أن أشيع عامل مسبب للإنتان العنقودي في دراستنا كان الإجراءات ضمن المشفى ثم الرض ثم العوز المناعي والممارسة الطبية الخاطئة . بينما لم يعرف سبب مؤهب في ٥٧ حالة .

إن أشيع عامل مؤهب لالتهاب النسيج الخلوي وانتان الدم والتهاب السحايا والانتان البولي والتهاب البريتوان القيحي كان الإجراءات ضمن المشفى :

بالنسبة لالتهاب النسيج الخلوي يمثل سوء التعقيم خلال فتح الوريد أو سحب الدم العنصر الأهم ،وكذلك الحال لانتان الدم .
بينما وجود الشنت وتبديله العنصر الأهم في التهاب السحايا ،القثطرة البولية في الانتان البولي ،الرحض البريتواني في التهاب البريتوان .

بينما شكلت الاجراءات ضمن المشفى(مثل التنبيب الرغامي) والانتان التنفسي الفيروسي أشيع العوامل في ذات الرئة بالتساوي ، الرض في ذات العظم والنقي والتهاب المفصل القيحي.

في التهاب الشغاف وجود آفة قلبية ،وفي التهاب الأذن الوسطى العوز المناعي.

عينات الدراسة :

كانت توزع العينات التي عزلت منها العنقوديات في دراستنا كالتالي :

جدول (٥)

نوع العينات	العدد	النسبة
قيح ومفرزات	١٠٥	%٤٧,٥
دم	٣٥	%١٥,٨
CSF	٢٢	%١٠
نقي عظام	١٢	%٥,٤
سائل مفصلي	١٣	%٥,٩
مفرزات قصبية	٢٠	%٩
بريتوان	٥	%٢,٣
جنب	٤	%١,٨
بول	٥	%٢,٣
المجموع	٢٢١	

إن عدم توافق عينات الزرع مع عدد الحالات السريرية يعود لوجود أكثر من بؤرة أحيانا" حيث عزلت العنقوديات من عينات من أماكن مختلفة عند المريض الواحد .

نلاحظ أن النسبة الأكبر هي من عينات القيح والمفرزات ، ثم عينات زرع الدم يليها السائل الدماغي الشوكي ثم المفرزات القصبية .

توزع عينات الدراسة حسب نوع المكورات العنقودية :

جدول (٦)

نوع الجرثوم	العدد	النسبة
عنقوديات مذهبة	١٧٠	%٨٢,١
عنقوديات بشروية	٣٧	%١٧,٩

أي أن النسبة العظمى من العنقوديات المعزولة لدينا هي من العنقوديات المذهبة .

وفي دراسة Angela وزملائها [١٠] (دراسة أجريت بالبرازيل ونشرت علم ٢٠١٥) كانت نسبة العنقوديات المذهبة ٧١،٤٢% بينما كانت نسبة العنقوديات سلبية الكوأغولاز ٢٨،٥٧% .

ويوضح الجدول التالي نوع العنقوديات المذهبة مع توضيح نسبة كل منها بالإنتانات البدئية والمكتسبة .

جدول (٧):

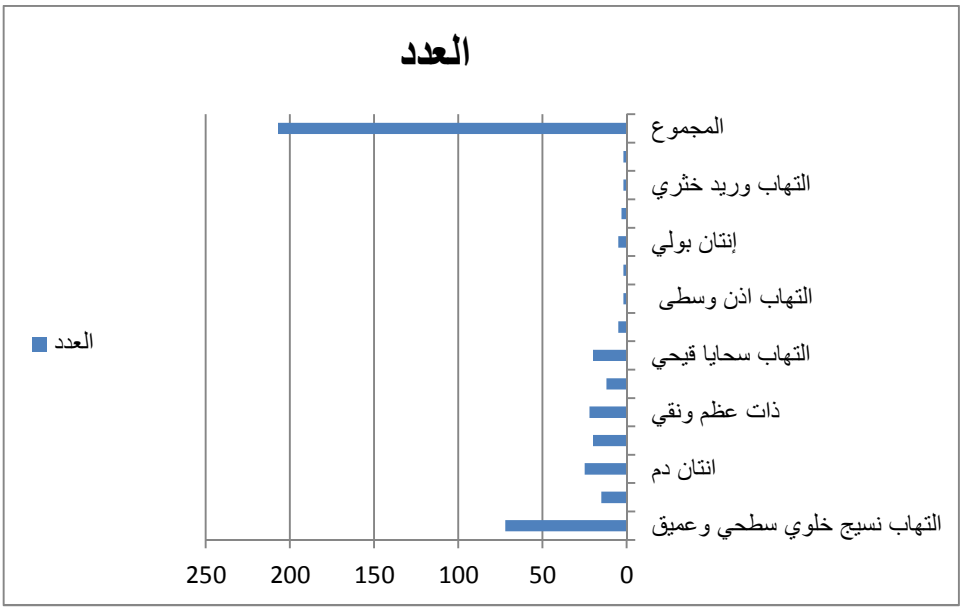
نوع الجرثوم	إنتان بدئي		إنتان مكتسب	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
عنقوديات مذهبة	١٤١	%٨٢,٣	٢٩	%١٧,٧
عنقوديات بشروية	٧	%١٨,٩	٣٠	%٨١,١

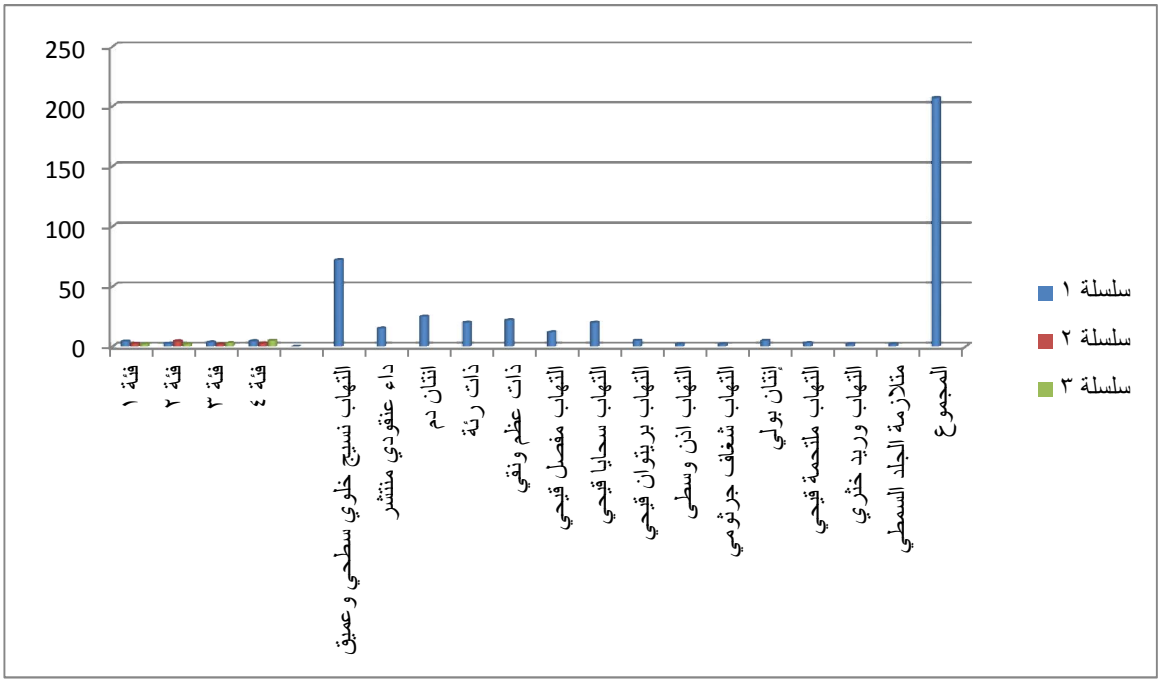
نلاحظ في الجدول السابق ان أغلب الإنتانات العنقودية كانت بدئية ومعظمها كانت بالعنقوديات المذهبة ،بينما تغلب العنقوديات البشروية في الإنتانات المكتسبة بالمشفى ،حيث تعتبر العنقوديات البشروية جراثيم مشفوية .

جدول (٨) يوضح الأشكال السريرية للعنقوديات مع توضيح نوع العنقوديات (مذهبة ، بشروية)

	العدد	عنقوديات مذهبة	عنقوديات بشروية
التهاب نسيج خلوي سطحي وعميق	٧٢	٦١	١١
داء عنقودي منتشر	١٥	١٣	٢
انتان دم	٢٥	٢٢	٣
ذات رئة	٢٠	٢٠	-
ذات عظم ونقي	٢٢	٢١	١
التهاب مفصل قيحي	١٢	١١	١
التهاب سحايا قيحي	٢٠	٨	١٢
التهاب بريتوان قيحي	٥	٢	٣
التهاب اذن وسطى	٢	٢	-
التهاب شغاف جرثومي	٢	١	١
إنتان بولي	٥	٢	٣
التهاب ملتحمة قيحي	٣	٣	-
التهاب وريد خثري	٢	٢	-
متلازمة الجلد السمطي	٢	٢	-
المجموع	٢٠٧	١٧٠	٣٧

وكما ذكرنا سابقافي دراسة Michael وزملائه في شيكاغو بين عام ١٩٩٤ -١٩٩٧ [٩] وكانت النتائج كالتالي التهاب الجلد والأنسجة الرخوة ٤٩،٥% ، انتان الدم ٢١% ، الإنتانات التنفسية ٤% ، البولية ١% ، ذات العظم والنقي والتهاب المفصل القيحي ٤% .[٩]



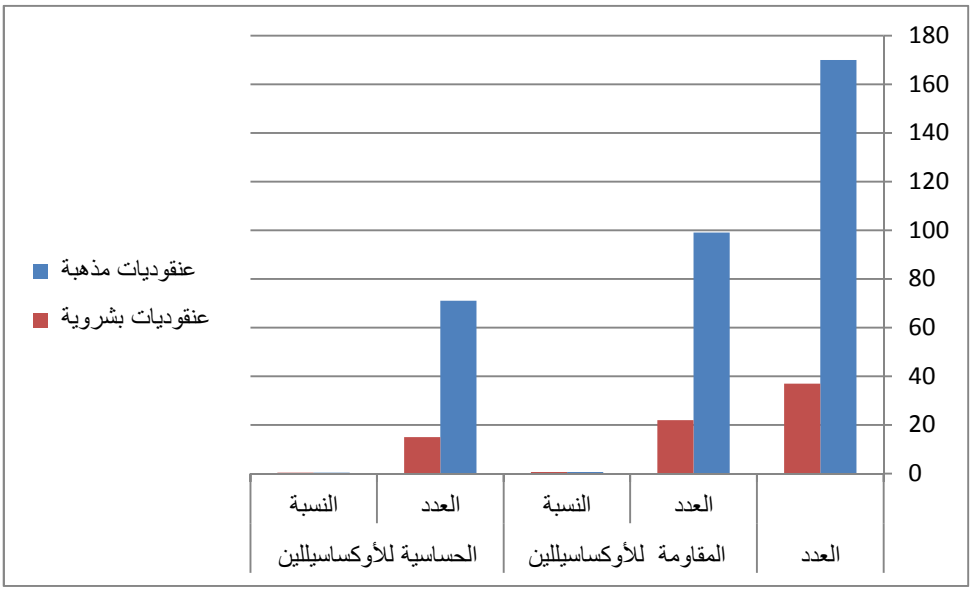


دراسة حساسية العنقوديات للصادات :

دراسة حساسية العنقوديات للأوكساسيللين:

جدول(٩) يوضح حساسية العنقوديات للأوكساسيللين :

النوع	العدد	المقاومة للأوكساسيللين		الحساسية للأوكساسيللين	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة
عنقوديات مذهبة	١٧٠	٩٩	%٥٨,٤	٧١	%٤١,٦
عنقوديات بشروية	٣٧	٢٢	%٥٩,٥	١٥	%٤٠,٥



أي أن نسبة المقاومة للأوكساسيللين في دراستنا إلى ٥٩,٥% في العنقوديات البشروية ٥٨,٤% في العنقوديات المذهبة .بينما كانت في دراسة د.حبيب[٦] ٧٠,٦% في العنقوديات البشروية و٥٤,٢% في العنقوديات المذهبة .أي أن هناك تزايد في نسبة مقاومة المذهبة للأوكساسيللين.

بينما كانت النتائج في الدراسة التي أجراها Deng Yang وزملائه في الصين بين عام ٢٠٠١-٢٠١٠ وشملت ١٧٣٩ حالة إصابة بالعنقوديات :المقاومة على أوكساسيللين ٧٣،٧% أي أعلى من دراستنا .[٨]

وكانت نسبة المقاومة على البنسيلين ٩٤%.٨

بينما كانت نسبة المقاومة للميتسيللين في دراسة Angela وزملائها [١٠]والتي أجريت في البرازيل ونشرت عام ٢٠١٥ كالتالي :

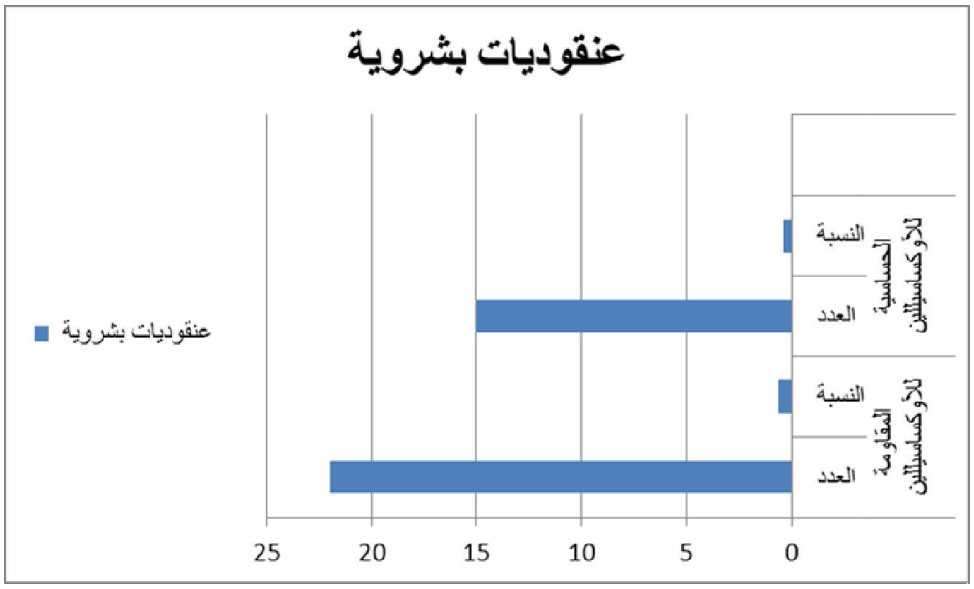
العنقوديات سلبية الكوأغولاز المقاومة للميتسيللين ٤٢،٨٥%.

العنقوديات المذهبة المقاومة للمستسيللين ٣١،٤٢%.

<u>دراسة حساسية العنقوديات للفانكومايسين :</u>

جدول (١٠) يوضح حساسية العنقوديات للفانكومايسين:

النوع	العدد	المقاومة للفانكومايسين		الحساسية للفانكومايسين	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة
عنقوديات مذهبة	١٧٠	٢	%١,٢	١٦٨	%٩٨,٨
عنقوديات بشروية	٣٧	٢	%٥,٤	٣٥	%٩٤,٦



تم عزل ٤ حالات عنقوديات مقاومة للفانكومايسين (٢مذهبة و٢بشروية).فيما يلي سنذكر فقط تفصيل الحالتين المصابتين بالعنقوديات المذهبة :
الحالة الأولى طفل عمره ٨ سنوات مشخص له ورم دماغي (Glioblastoma) مستأصل ومجرى له شنت داخلي (مضخة) راجع المشفى بقصة صداع وترفع حروري واقياء بعد شهر من العمل الجراحي تم اجراء طبقي محوري للدماغ فتبين وجود خراجة دماغية تم اجراء بزل للخراجة وكانت نتيجة البزل عنقوديات مذهبة مقاومة للفانكومايسين واللينزوليد وبقية الصادات ومتحسسة فقط على الجنتامايسين والميروبينيم والتارغوسيد والباكتريم والسيبروفلوكساسين والريفامبيسين تم وضع الطفل على تغطية انتانية (باكتريم ريفامبيسين ميروبينيم سيبروفلوكساسين)لكن وقبل اعادة البزل توفى الطفل بسبب الاختلاطات العصبية والحالة العامة السيئة .

الحالة الثانية :طفل عمره ١٣ سنة مشخص له منذ حوالي السنة ذات عظم ونقي عقب رض على الفخذ الأيمن ، معالج بصادات غير معروفة في مشفى خارجي ، مع تكرر الحالة عدة مرات قبل قبوله لدينا ،شخص له لدينا ذات عظم مزمنة ناكسة ،نتيجة زرع القيح عنقوديات مذهبة مقاومة على الفانكومايسين ومتحسسة على التايكوبلانين والكلندامايسين والاريترومايسين .لم يجرى على العينة التحسس للينزوليد.والتحسس غير مجرى أيضا" للأوكساسيللين لكنها متحسسة للأوغمنتين .عولج الطفل أمبيلوكس وجنتامايسين ٢٢ يوم مع استجابة جيدة وشفاء.

كانت نسبة المقاومة للفانكومايسين بدراسة د.حبيب[٦] ٣،٦% للمذهبة و١١،٨% للبشروية وهي أعلى من نسب المقاومة في دراستنا .

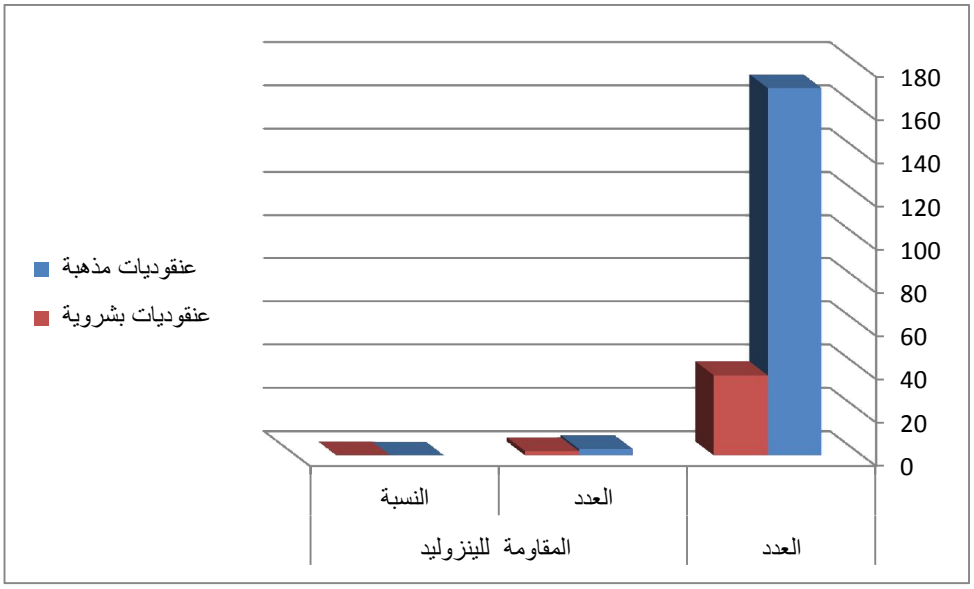
وفي دراسة Angela [١٠] المذكورة سابقا كانت نسبة الMRSA المقاومة للفانكومايسين ٢،٨%.

<u>دراسة حساسية العنقوديات للينزوليد :</u>

جدول (١٠) يوضح حساسية العنقوديات للينزوليد :

النوع	العدد	المقاومة للينزوليد		الحساسية للينزوليد	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة
عنقوديات مذهبة	١٧٠	٣	%١,٨	١٦٧	%٩٨,٢
عنقوديات بشروية	٣٧	٢	%٥,٤	٣٥	%٩٤,٦

وفي دراسة أجرتها الCDC بين عامي ٢٠١٣-٢٠١٤ في نيويورك [١١] والتي اشتملت على ١٦٣ حالة إصابة بالعنقوديات كانت نسبة المقاومة على اللينزوليد ١%.



حلات العنقوديات المذهبة المقاومة على اللينزوليد :

الحالة الأولى هي نفس الحالة الأولى التي تم ذكرها في المقاومة على الفانكومايسين.

الحالة الثانية طفلة بعمر سنة وشهر –طفلة سليمة سابقا" دون قصة علاج وريدي بالصادات- مصابة بخراجة عنق ،بزل الخراجة عنقوديات مذهبة مقاومة للينزوليد متحسسة على الكلندامايسين والفانكومايسين والتايكوبلانين والأوغمنتين .عولجت أمبيلوكس جنتامايسين لمدة ٤ أيام ثم خرجت على الكلندامايسين عضلي ٣ أيام مع شفاء. تحسس غير مجرى على الأوكساسيللين .

الحالة الثالثة طفل بعمر سنتين و٦ أشهر مشخص له نفروز خلقي منذ عمر ٦ أشهر . إنتان بولي لديه حصاة وقصة قثطرة بولية متكررة وقبولات مشفى متكررة ، زرع البول عنقوديات مذهبة مقاومة للينزوليد والسيفوتاكسيم . متحسسة على التايكوبلانين ، الفانكومايسين ، الكلندامايسين ، الأوغمنتين ،التحسس غير

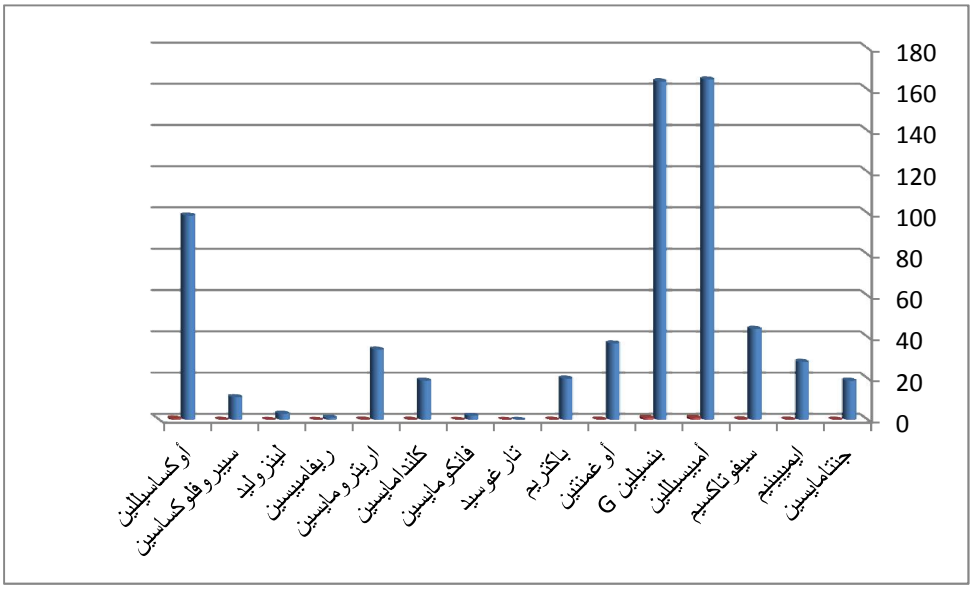
مجرى للأوكساسيللين.عولج بالسيفوتاكسيم ٣ أيام وريدي وخرج على أوغمنتين فموي لمدة أسبوع مع تحسن وشفاء بعد نزع القثطرة البولية .

وفيمايلي مقاومة العنقوديات للصادات :جدول (١١)

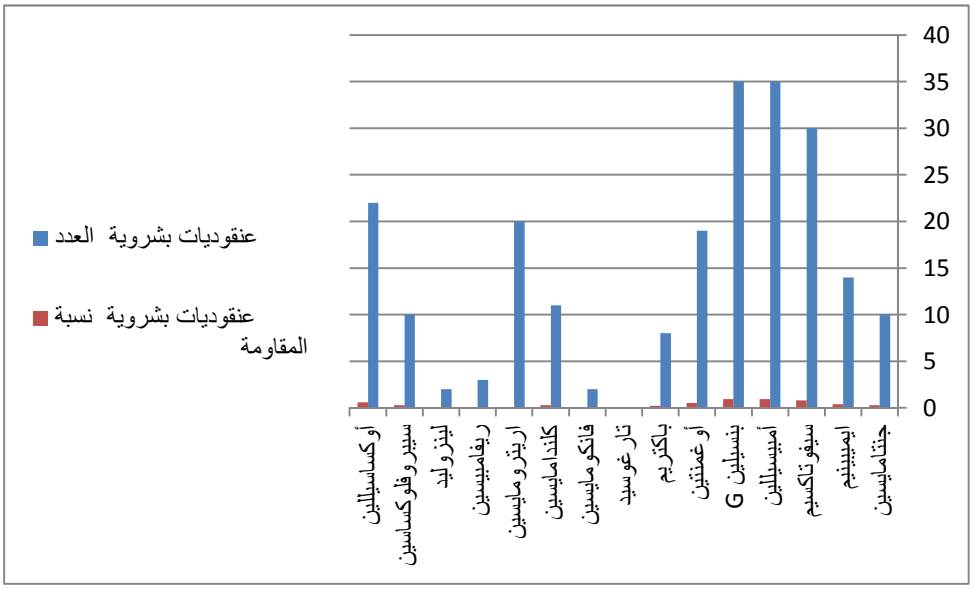
	عنقوديات مذهبة		رسالة الدكتور حبيب بلال نسب القاومة		عنقوديات بشروية	
	العدد	نسبة المقاومة	عنقوديات مذهبة	عنقوديات بشروية	العدد	نسبة المقاومة
جنتامايسين	١٩	%١١,٢	%٤٩،٤	%٥٨،٨	١٠	%٢٧
ايميبينيم	٢٨	%١٦,٥	-	-	١٤	%٣٧,٨
سيفوتاكسيم	٤٤	%٢٥,٥	-	-	٣٠	%٨١
أمبيسيللين	١٦٥	%٩٧	-	-	٣٥	%٩٤,٦
بنسيلينG	١٦٤	%٩٦,٥	-	-	٣٥	%٩٤,٦
أوغمنتين	٣٧	%٢١,٨	%٤٦،٩٨	%٧٠،٦	١٩	%٥١,٤
باكتريم	٢٠	%١١,٨	%٥٧،٨	%٧٦،٥	٨	%٢١,٦
تارغوسيد	%٠	%٠	-	-	%٠	%٠
فانكومايسين	٢	%١,٢	%٣،٦	%١١،٨	٢	%٥,٤
كلندامايسين	١٩	%١١,٢	%٣٩،٨	%٧٠،٦	١١	%٢٩,٧
اريترومايسين	٣٤	%٢٠	%٩٢،٧٧	%٨٨،٢	٢٠	%٥,٤
ريفامبيسين	١	%٠,٦	%٢١،٧	%٤٧،١	٣	%٨,١
لينزوليد	٣	%١,٨	-	-	٢	%٥,٤
سيبروفلوكساسين	١١	%٦,٥	%٣٩،٨	%٥٨،٨	١٠	%٢٧
أوكساسيللين	٩٩	%٥٨,٤	%٥٤،٢	%٧٠،٦	٢٢	%٥٩,٥

وفي دراسة Archana Thakur, Bibhabati Mishra, Vinita Dogra, Jasmin Halim Hussain , Tavleen Jaggi [١٢] التي اشتملت الدراسة على ثمانين مريض . لم يوجد حالات مقاومة للفانكومايسين ولكن وجدت ثمانية حالات متوسطة المقاومة للفانكومايسين وكانت جساسية هذه الحالات للتايكوبلانين كالتالي (حالة واحدة مقاومة للتايكوبلانين ، وحالتين متوسطتي المقاومة على التايكوبلانين ،خمس حالات حساسة للتايكوبلانين).

المقاومة للعنقوديات المذهبة



المقاومة للعنقوديات البشروية



وفيما يلي توضيح للصادات التي حصلت عليها الاستجابة السريرية عند مرضى الدراسة مع توضيح الأشكال السريرية :

التهاب النسيج الخلوي :

عدد المرضى بدراستنا ٧٢. مريض ،حدثت الوفاة لدى ٣ مرضى ،وتخرج مريضين على المسؤولية .عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ٦٧ مريض والجدول التالي يوضح التغطيات الإنتانية التي حصلت الاستجابة عليها :

جدول (١٢):

التهاب النسيج الخلوي			
كلندامايسين	١٩	كلندامايسين ،جنتامايسين/أميكاسين	٥
كلندامايسين، سيفيبيم	٢	كلندامايسين،سيفوتاكسيم/سفترياكسون	٨
أمبيلوكس ،جنتامايسين	٩	فانكومايسين، جنتامايسين	١
فانكومايسين، سيفيبيم	١	فانكومايسين ،سفترياكسون	١
فانكومايسين	٢	تايكوبلانين ،سيبروفلوكساسين	٣
تايكوبلانين،سفترياكسون	٢	تايكوبلانين،أميكاسين	٢
تايكوبلانين	٦	أوغمنتين ،سيفوتاكسيم	٤
لينزوليد،TMP/SMX	١	لينزوليد ،ايميبينيم	١

إنتان الدم: عدد المرضى في الدراسة ٢٥،عدد الوفيات ١٤،مريضين تخريج على المسؤولية ، عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ٩ ،وفيمايلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول (١٣)

إنتان الدم			
أوغمنتين ، سيفوتاكسيم	١	تايكوبلانين،ايميبينيم	٢
لينزوليد،سيبروفلوكساسين	١	تايكوبلانين،سيفوتاكسيم	٣
تايكوبلانين،سيبروفلوكساسين	١	فانكومايسين، سيفوتاكسيم	١

ذات عظم ونقي: عدد المرضى في الدراسة٢٢،عدد الوفيات٢ ،مريض تخريج على المسؤولية ، عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ١٩ ،وفيمايلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها: جدول (١٤)

ذات عظم ونقي			
كلنداميسين،أميكاسين	٢	كلنداميسين	١
كلنداميسين ،سيفوتاكسيم	١	تايكوبلانين،أميكاسين	٢
تايكوبلانين،سيبروفلوكساسين	٤	تايكوبلانين	١
فانكومايسين، أميكاسين	١	لينزوليد،ايميبينيم	٢
لينزوليد ، ريفامبيسين	١	لينزوليد، TMP/SMX	١
أمبيلوكس ، جنتامايسين	٣		

التهاب المفصل القيحي: عدد المرضى في الدراسة ١٢،عدد الوفيات ٢، عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية١٠ ،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول (١٥)

التهاب مفصل قيحي			
أوغمنتين ، سيفوتاكسيم	١	تايكوبلانين،سيفيبيم	٢
كلندامايسين ،أميكاسين	١	كلندامايسين،سيفوتاكسيم	٢
تايكوبلانين،سيبروفلوكساسين	٣	فانكومايسين، ايميبينيم	١

التهاب سحايا قيحي:عدد المرضى في الدراسة ٢٠،عدد الوفيات ٦، تخريج على المسؤولية مريضين ،عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ١٢ ،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول (١٦)

التهاب سحايا قيحي			
لينزوليد،ميروبينيم	١	فانكومايسين،ميروبينيم	٤
لينزوليد،تازوسين	١	فانكومايسين، سيفترياكسون	٦

التهاب بريتوان قيحي : : عدد المرضى في الدراسة ٥،عدد الوفيات ٣، عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ٢ ،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول (١٧)

التهاب بريتوان قيحي			
لينزوليد،تازوسين	١	تايكوبلانين،ايميبينيم	١

التهاب الشفاف الجرثومي :عدد المرضى في الدراسة ٢، وفاة واحدة ، ومريض واحد استجاب على التغطية الإنتانية ***تايكوبلانين،سفتازيديم ،أميكاسين***

إنتان بولي: عدد المرضى في الدراسة ٥،عدد الوفيات١ ، تخريج على المسؤولية مريض واحد ،عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ٣ ،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول(١٨)

إنتان بولي			
فانكومايسين ، ايميبينيم	١	أوغمنتين،أميكاسين	١
أوغمنتين ،سيفوتاكسيم	١		

التهاب أذن وسطى : عدد المرضى ٢، كلاهما استجاب على التغطية الإنتانية **:**

أوغمنتين ،كلافورام

التهاب الملتحمة القيحي: عدد المرضى ٣، واستجابوا على التغطيات الإنتانية التالية:

جدول(١٩):

التهاب الملتحمة القيحي			
كلندامايسين، سيفوتاكسيم	٢	أوغمنتين، سيفوتاكسيم	١

متلازمة الجلد السمطي: عدد المرضى ٢،مريض توفى ، ومريض استجاب على التغطية الإنتانية.كلندامايسين ، سيفوتاكسيم .

ذات الرئة : عدد المرضى في الدراسة ٢٠،عدد الوفيات٣ ، تخريج على المسؤولية مريض واحد ،عدد المرضى المستجيبين على التغطية الإنتانية ١٦ ،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول(٢٠)

ذات الرئة			
فانكومايسين	١	فانكومايسين ،سفترياكسون	١
لينزوليد، ايميبينيم	٢	لينزوليد،سيبروفلوكساسين	١
لينزوليد،TMP/SMX	١	تايكوبلانين، سيبروفلوكساسين	١
تايكوبلانين،سيفوتاكسيم	٢	تايكوبلانين،ايميبينيم	٢
تايكوبلانين،سيفيبيم	١	أمبيلوكس ، جنتامايسين	١
أوغمنتين ،سيفوتاكسيم	١	كلندامايسين،سيفوتاكسيم	٢

داء عنقودي منتشر:

عدد المرضى في الدراسة ١٥،عدد الوفيات١٠، تخريج على المسؤولية مريض واحد ،عدد المرضى المستجيبن على التغطية الإنتانية ٤،وفيما يلي التغطيات الإنتانية التي تمت الاستجابة عليها:

جدول(٢١)

داء عنقودي منتشر			
تايكوبلانين،سيبروفلوكساسين	٢	تايكوبلانين،ايميبينيم	١
فانكومايسين ،ايميبينيم	١		

جدول (٢٢) يبين مدة المعالجة والإنذار في العنقوديات المذهبة :

الشكل السريري	العدد	مدة العلاج/ يوم	الإنذار		
			شفاء	وفاة	تخريج على المسؤولية
التهاب نسيج خلوي	٧٢	٧-٢٠ يوم	٦٧	٣	٢
انتان دم	٢٥	١٥-٣٠ يوم	٩	١٤	٢
داء عنقودي منتشر	١٥	٢٠-٣٠ يوم	٤	١٠	١
ذات رئة	٢٠	١٢-٣٣ يوم	١٦	٣	١
ذات عظم ونقي	٢٢	١٥-٤٠ يوم	١٩	٢	١
التهاب مفصل قيحي	١٢	١٥-٣١ يوم	١٠	٢	-
التهاب سحايا قيحي	٢٠	١٤-٤٥ يوم	١٢	٦	٢
التهاب بريتوان قيحي	٥	٣-٤ أسابيع	٢	٣	-
التهاب شغاف جرثومي	٢	٦ أسابيع	١	١	-
انتان بولي	٥	١٠-١٥يوم	٣	١	١
التهاب أذن وسطى	٢	١٠-١٢يوم	٢	-	-
التهاب ملتحمة قيحي	٣	٧-١٤يوم	٣	-	-
التهاب وريد خثري	٢	١٣ يوم	١	١	-
متلازمة الجلد السمطي	٢	١٥ يوم	١	١	-
المجموع	٢٠٧		١٥٠	٤٧	١٠

الخلاصة :

١-أجريت هذه الدراسة على الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال بين ٢٠١٠/١/١ و٢٠١٤/٧/١ والمشخص لديهم انتان بالعنقوديات بالزرع ،وكان عدد الحالات ٢٠٧.

معظم الحالات بعمر أكبر من سنة ٦٨،١% .

لوحظ أرجحية إصابة الذكور ٥٦%مقارنة مع الإناث ٤٤%.

النسبة الأكبر من العينات بدئية ٧٣،٤%بينما المكتسبة ٢٦،٦%.

أشيع الأشكال السريرية في العنقوديات المذهبة هي التهاب النسيج الخلوي (٦١ حالة)ثم ذات العظم والنقي (٢١ حالة)ثم إنتان الدم (٢٢ حالة)ثم ذات الرئة (٢٠ حالة).

أشيع الأشكال السريرية في العنقوديات البشروية هي التهاب السحايا القيحي ١٢ حالة ، ثم التهاب النسيج الخلوي ١١ حالة .

أشيع العوامل المؤهبة هي الإجراءات ضمن المشفى (٦٨) ثم الرض (٣١) ثم العوز المناعي (٢١) ولم تكتشف عوامل مؤهبة في ٥٧ حالة .

أشيع العينات التي عزلت منها العتقوديات هي القيح والمفرزات (٤٧،٥%) ثم الدم (١٥،٨%) ثم السائل الدماغي الشوكي (١٠%) ثم المفرزات القصبية (٩%).

أشيع الأنواع التي عزلت من العنقوديات هي المذهبة (٨٢،١ %) ثم البشروية (١٧،٩%) .

أشيع الإنتانات في العنقوديات المذهبة كانت بدئية (٨٢،٣%) والمكتسبة ١٧،٧%.

أما في البشروية فالإنتانات المكتسبة هي الأشيع ٨١,١% و البدئية ١٨،٩%.

دراسة الحساسية للصادات :

١- شكلت العنقوديات المذهبة المقاومة للاوكساسيللين ٥٨،٤% بينما شكلت البشروية المقاومة ٥٩،٤%. أي أن هناك تزايدا" خفيفا" في المقاومة للأوكساسيللين بالنسبة للمذهبة ، بينما كانت المقاومة أقل من الدراسة السابقة –دراسة حبيب بلال –بالنسبة للبشروية .

٢- كانت نسبة المقاومة للفانكومايسين (١،٢%)للمذهبة ، و(٥،٤%) للبشروية وهي أقل من نسب المقاومة في دراسة حبيب بلال.

٣- كانت نسبة المقاومة للينزوليد (١،٨%) للمذهبة و(٥،٤%) للبشروية .

٤- لم نجد مقاومة على التايكوبلانين في دراستنا .

التوصيات :

١- الاهتمام بالتعقيم الجيد وبأساليب السيطرة على الإنتان ضمن المشفى (غسل الأيدي ،لبس القفازات ،التعقيم باليود قبل أخذ زروعات الدم .....)

٢- استخدام الفانكومايسن والتايكوبلانين واللينزوليد في الحالات الشديدة أو المعندة فقط لتفادي تطور مقاومة عليها .

٣- الكلندامايسين هو الدواء الأفضل لمعالجة التهاب النسيج الخلوي ، ويعتبر دواء جيد لمعالجة ذات العظم والنقي والتهاب المفصل القيحي .

٤- إجراء دراسات اوسع مع التركيز فيها على تطبيق البروتوكولات العالمية المتعلقة بعلاج الإنتان العنقودي حسب الشكل السريري.

٥- التايكوبلانين هو الدواء الأفضل حتى الآن لعلاج الأشكال الشديدة والمعندة حيث لم تطور المقاومة عليه حتى الآن،و يجب الحد من استخدامه العشوائي لتفادي تطور مقاومة عليه .

المراجع حسب ورودها بالنص :

1-Anita K.M .Zaidi,Donald A.Goldmann.Staphylococcus. Nelson Text Book of Pediatric. Kliegman, Stanton ,ST.Gene Schor, Behrman. 19th.2011. chapter 174.

2-James K.Tood. Staphylococcus.Nelson Text Book of Pediatric. . Kliegman, Behrman,Jenson, Stanton 18th.2007 .chapter 180 p(1123-1134).

3-Larry K.Pickering,Carol J.Baker,David W.Kimberlin,Sarah S.Long. Staphylococcal Infection .Red Book 29th edition2012. p(653-667).

4- Larry K.Pickering,Carol J.Baker,David W.Kimberlin,Sarah S.Long.Staphylococcal Infection.Red Book 28th edition2009. p(601-615).

5-SheldonL.Kaplan,Kristina G.Hulten ,Edward G.Mason.Stapylococcus Aureus Infections.Text Book of Pediatric Infectious Diseases.Feigen,Cherry,Demmler-Harrison,Kaplan. 6th edition.2009. p(1197-1221).

٦-رسالة الماجستير للدكتور حبيب عيسى بلال(العنقوديات المقاومة للصادات وتطبيق الفانكومايسين في مشفى الأطفال بدمشق عام ١٩٩٩ م) .

7-Karki S,Rai Gk, Manadhar R.Bacteriological Analysis and Antibiotics Sensitivity Pattern of Blood Culture Isolates in Kanti Children Hospital .Orginal Article 2010/vol 30/Issue 2.

8- Deng Yang, Liu Junyan, Peters Brian M., Chen Lei, Miao Jian, Li Bing, Li Lin, Chen Dingqiang, Yu Guangchao, Xu Zhenbo, and Shirtliff Mark E .Antimicrobial Resistance Investigation on *Staphylococcus* Strains in a Local Hospital in Guangzhou, China, 2001–2010. Microbial Drug Resistance. February 2015.

9-. Michael Z. David,Mary Ellen Acree,Julia J. Sieth,Dave J. Boxrud,Ginette Dobbins,Ruth Lynfield,Susan Boyle-Vavra,Robert S. Daum. PediatricStaphylococcus aureusIsolate Genotypes and Infections fromthe Dawn of the Community-Associated Methicillin-ResistantS. Aureus .Epidemic Era in Chicago, 1994 to 1997University of Chicago.August2015.

10-Angela Breves , Catia Aparecida C. Miranda , Claudia Flores , Ivano de Filippis[1], Maysa M. Clementino. Methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in health care workers and medical devices. April 09, 2015

11- Priyal Chadha, Noriel Mariano, Vincent LaBombardi, Sorana Segal-Maurer, Carl Urban. In Vitro Activities of Mupirocin, Tigecycline, Ceftaroline, Vancomycin, Linezolid and Daptomycin in Clinical Isolates of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus by E-Test Methodology. **Open Journal of Medical Microbiology**.Vol.05 No.01(2015), Article ID:54074,4 pages.

12- Jasmin Halim Hussain, Archana Thakur, Bibhabati Mishra, Vinita Dogra, Tavleen Jaggi. Antimicrobial susceptibility pattern of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* in a super specialty hospital.

ORIGINAL ARTICL. 2015. Volume 4 Issue 2 Page : 69-72