حساسية جرثومتي *Staphylococcus aureus* و *Klebsiella pneumoniae* المعزولتين من حالات التهاب التجويف الانفي تجاه المضادات الحيوية و قابليتها على انتاج انزيمات البيتالاكتاميز.

أ.د.صبحي حسين خلف
قسم التمريض
كلية التمريض

م.شاكر غازي جرجيس
قسم علوم الحياة
كلية العلوم

جامعة الموصل

تاريخ تسليم البحث: ٢٠١١/٥/٢ ؛ تاريخ قبول النشر: ٢٠١١/٦/٢٣

ملخص البحث:

تم الحصول على(٢٠)عزلة *Klebsiella pneumoniae* و(٤٤)عزلة من جرثومة *Staphylococcus aureus* من حالات التهاب التجويف الانفي بعد اجراء الاختبارات الكيموحيوية التشخيصية عليها.درس تاثير مجموعة من المضادات الحيوية على الجرثومتين واظهر المضادان Amikacinو Ciprofloxacin تأثيرا فعالا على جرثومة *K. peumoniae* في حين اظهرت العزلات مقاومة كبيرة تجاه مضادي Gentamycin و Rifampicin، وأظهرت مضادات اGentamycin ،Vancomycin، Trimethprim_sulfamethoxazole تاثيرا كبيرا ضد جرثومة *S.aureus* بينما اظهرت عزلات *S.aureus*مقاومة كبيرة تجاه مضادي Amoxicillinو Methicillin.

كما تم التحري عن قابلية الجرثومتين على انتاج انزيمت البيتالاكتاميزوالبيتالاكتاميز واسعة الطيف، واظهرت النتائج القدرة الكبيرة للعزلات التابعة للجرثومتين على انتاج انزيمات البيتالاكتاميز،في حين اظهرت نسبة ضئيلة فقط من عزلات *K . peumoniae* انتاج انزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف.

Sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from rhinosinusitis cases towards some antibiotics and their abilities of β-lactamase production

Proof. Dr. Subhi H. Khalf
Department of Nursing
College of Nursing

Shaker G. Jarjees
Department of Biology
College of Science

Mosul University

Abstract:

Twenty isolated of *Klebsiella pneumonia* and 44 isolated of *Staphylococcus aureus* were obtained from rhinosinsitis cases and biochemically characterized. The effect of some antibiotic were studied on both genera, Amikacin and Ciprofloxacin showed significant effect on the *K.pneumoniae* strains while it showed greater resistence towards Gentamicin and Rifampicin.The antibiotics Gentamicin, Vancomycin,Trimethoprim-sulfamethoxazole showed a great effect on *S.aureus* strains while it showed a greater resistence against the antibiotics Amoxicillin and Methicillin.The ability of these bacteria to produce β-lactamase & extended spectrum β-lactamase results showed that the strians of two types of bacteria had a great ability of β-lactamase production while small percentage of *K.pneumoniae* strians showed production of extended spectrum β-lactamase.

المقدمة:

المضادات الحيوية هي مواد كيمياوية تنتج من قبل كائنات مجهرية ويمكن انتاجها صناعياًاونصف مصنعة، تعمل هذه المواد على تثبيط نمو او قتل كائنات اخرى. ان المضادات الحيوية المستخدمة في علاج الاصابات الجرثومية يجب ان تكون ذات سمية انتقائية للكائن المجهري الممرض وليس لخلايا انسجة المضيف (Atlas, 1995).

تمتلك الجراثيم ميكانيكيات عديدة لمقاومة المضادات الحيوية منها فقدان الكائن المجهري للتركيب الاساس الذي يعمل عليه المضاد الحيوي، قدرة الكائن المجهري على تحوير الهدف او مستقبلات ذلك المضاد الحيوي كتحوير في البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPS)، امتلاك الكائن المجهري حاجزاً يمنع اختراق المضاد ووصوله الى الكائن المجهري، قدرة الكائن الحي على تحويل المضاد الحيوي الى شكل غير فعال مثل انتاج انزيمات البيتا لاكتاميز التي تعمل على تحطيم حلقة البيتا لاكتام الفعالة في مضادات البنسيلينات، حدوث طفرة وراثية في

المسارات الرابطة التي تؤثر عليها المضاد، قدرة الكائن المجهري على طرد المضادات الحيوية الى خارج الخلية (Madigan *etal.*, 2003).

تعد جرثومة *K. pneumoniae* من اكثر اجناس العائلة المعوية مقاومة للمضادات الحيوية بسبب امتلاكها لانزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف (ESBLs) التي تعمل على تحطيم السيفالوسبورينات ماعدا Cefamycins، البنسلينات ماعدا التاثير التأزري لمضادات البيتالاكتام مع Carbapenems، Monobactams (Yagi etal., 2000).

الاستخدام المتزايد للسيفالوسبورينات أدى إلى ظهور انزيمات بيتالاكتاميز جديدة التي تنتج من بلازميدات مقترنة قابلة للانتقال التي غالباً ما تشفر جينات المقاومة لمضادات حيوية اخرى مثل الامينوكلايكوسيدات، لذا تعد هذه البلازميدات هي المسؤولة عن انتشار المقاومة وانتقالها الى افراد اخرى من البكتريا سالبة الكرام في المستشفيات (Jacoby and Medciores, 1991).

في عام ١٩٤٤ كانت اغلب المكورات الذهبية حساسة للبنسلين G مع وجود سلالات قليلة جداً مقاومة للمضاد، لكن بعد الاستخدام المتزايد للبنسلين ادى الى ظهور سلالات مقاومة للبنسلين G بنسبة (٦٥ - ٨٥%) من السلالات المعزولة من المستشفيات وذلك في عام ١٩٤٨ (Jawetz *etal.*, 2004; Murray, 1984).

لذا في عام ١٩٦٠ استخدمت البنسلينات والسيفالوسبورينات نصف المصنعة وتم تعديل البنسلين وانتج مشتق منه اطلق عليه اسم الميثسلين Methicillin وبعد (١٠ – ١٥) عام ظهرت سلالات من المكورات الذهبية المقاومة للمثيسلين والتي تميزت بشدة ضراوتها ومقاومتها للعديد من المضادات الحيوية الاخرى كالتتراسايكلين Tetracyclin والارثرومايسين Erthromycin والكلنداميسين Clindamycin وغيرها من المضادات (Alan, 1997; Edmond *etal.*, 1996).

في السنوات الاخيرة ازدادت الاصابات المكتسبة من المستشفيات Nosocomial infections المسببة بالمكورات الذهبية ذات المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية والعديد من المطهرات والمعقمات Antiseptic المستخدمة في تعقيم صالات العمليات والادوات المستخدمة في العمليات الجراحية وسبب ذلك يعود الى قابلية المكورات الذهبية على انتاج انزيمات β-lactamase وانزيمات اخرى محورة لوظيفة العديد من المضادات مما ادى الى حدوث اصابات خمجية خطرة ومميتة والتي أصبحت من المشاكل العالمية واسعة النطاق (Dawaf *etal.*, 1993; Russell *etal.*, 1999).

يعد المضاد الحيوي Vancomycin أفضل مضاد لمعالجة الاخماج المسببة بالمكورات الذهبية المقاومة للميثيسلين والنافيسلين ولكن في عام ١٩٩٦ ظهرت سلالات من MRSA

ذات حساسية متوسطة للمضاد الحيوي Vancomycin وذلك في اليابان وسميت هذه السلالات بالسلالات ذات المقاومة المتوسطة للفانكومايسين (VISA). وفي عام ٢٠٠٢ ظهرت سلالات من المكورات الذهبية مقاومة للمضاد Vancomycin في الولايات المتحدة والتي تحوي جين Van A المقاوم للـ Vancomycin وجين mecA المقاوم للـ Nafacillin لذا اصبح من الضروري البحث عن مضادات اخرى لها القدرة على قتل السلالات المقاومة للـ Vancomycin مثل مضاد Oxazolidinene ومضاد Quinupristin/Dalfopristin (Jawetz *etal.*, 2004).

إنّ الاستخدام المتزايد وغير المناسب للمضادات الحيوية حفزت ظهور سلالات مقاومة ومن ضمنها جرثومة *S.aureus* المقاومة للمثيسيلين(MRSA) وجرثومة *k.pneumoniae* المنتجة لانزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف والتي تسبب مشكلة متفاقمة وتحدي للصحة العامة اذ تحدث معدلات عالية من الوفيات والامراضية (Bagattini et al;2006). تعد قارة اسيا من المناطق العالمية التي ينتشر فيها مستويات عالية من الجراثيم المرضية المسببة للاصابات المكتسبة من المستشفيات ذات المقاومة العالية للمضادات الحيوية وبضمنها جرثومتي *K. pneumoniae* , *S. aureus*(Jones et al;2010). سجلت انتشارسلالات من جرثومتي *S. aureus* المقاومة للميثيسيلين و*k. pneumonia* المنتجة لانزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف في بلدان عالمية مختلفة خلال القرن العشرين مثل جنوب وشرق اورباواسبانياوبولنداوفرنساوانكلتراوالتي سببت اصابات انتهازية مختلفة مكتسبة من المستشفيات ومن المجتمعات(Chambers et al;2009) .

المواد وطرائق العمل:

١ـالعزلات الجرثومية:

استخدمت ٤٤ عزلة من جرثومة *S.aureus* و٢٠ عزلة من جرثومة *K.pneumoniae* معزولة من حالات التهاب التجويف الانفي واجري تاكيدا لتشخيصها استنادا الى(Prescott (Baron & Finegold,1990;Collee *etal.*,1996:*etal.*,1996 ، فقد اجريت اختبارات التحري على العزلات التي ظهرت على شكل مستعمرات وردية مخاطية مخمرة لسكر اللاكتوز على وسط الماكونكي وعلى العزلات التي ظهرت على شكل مستعمرات دائرية كبيرة ذهبية اللون كريمية القوام التي شملت صبغة كرام،اختبار فعالية انزيم السايتوكروم والكتاليز.كما اجريت العديد من الاختبارات الكيموحيوية اللازمة لتشخيص الجرثومتين .

استخدمت اقراص المضادات الحيوية جاهزة من شركة Bioanalyse التركية وهي:

Amoxicillin-clavulanic acid ، Amoxicillin(10µg)، Amikacin (10µg)

Gentamicin (10µg) ،Ceftazidime (30µg) ،Cefotaxime (30µg)، (30µg) Rifampicin (30 µg) , Cephalothin (30 µg) ،Ciprofloxacin (5،µg) Trimethoprim-Sulfamethoxazole (30µg), Clindamycin (2µg) Erythromycin (15 µg) ,Methicillin (5 µg) ,Vancomycin (30µg) ، وعدّت العزلات حساسة ام متوسطة الحساسية ام مقاومة اعتمادا على مناطق تثبيط النمو حول الاقراص اعتمادا على المصدر(٢٠٠٤، NCCLS) .

٢ـاختبار الحساسية للمضادات الحيوية Antibiotic sensitivity test

اجري اختبارالحساسية لجرثومتي *K. pneumoniae, S. aureus* للعديد من المضادات الحيوية باستخدام طريقة Kirby-Bauer المحورة (Bauer *etal.*, 1966) والمعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية (Vandepitte *etal.*, 1991). اجري الاختبار على وسط اكار مولر -هنتون Mueller-Hinton agar المجهز من شركة [Oxoid] والمحضر حسب تعليمات الشركة.

اما اقراص المضادات الحيوية فقد تم الحصول على البعض منها جاهزة من شركة [Oxoid] والبعض الاخر حضر مختبرياً بحيث احتوت الاقراص على التراكيز المستخدمة عالمياً من المضاد الحيوي وحسب ما جاء في توصيات منظمة الصحة العالمية (Vandepitte *etal.*, 1991).

٣ـاختبار التحري عن انتاج انزيمات β ـLa ctamase و Extended spectrum β ـLa ctamase

استخدمت الطريقة الايودية Iodomedtric method حسب ماجاء في (Lennette *etal.*, 1985) للكشف عن قدرة جرثومتي *S.aureus, K.pneumoniae* على إنتاج هذه الانزيمات. كما تم تحديد قدرة عزلات *K.pneumoniae* على إنتاج أنزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف وذللك اعتمادا على مقاومتها لمضاد Ceftazidime(Jones,1996).

النتائج والمناقشة:

يوضح الجدول(١) طبيعة مقاومة عزلات *K. pneumoniae* قيد الدراسة المعزولة من حالات التهاب الانف للمضادات الحيوية.

إذ يلاحظ ان العزلات الجرثومية قيد الدراسة اظهرت حساسيتها لكل من المضادات الحيوية Amikacin، Ciprofloxacin وبالنسب (٨٠%)، (٧٠%) على التوالي واختلفت

هذه النتيجة مع دراسة الباحث الحسو (١٩٩٩) الذي وجد ان عزلات *K. pneumoniae* المعزولة من الجهاز التنفسي السفلي كانت حساسة (١٠٠%) لهذين المضادين، إنّ سبب ذلك قد يعود الى ظهور سلالات مقاومة نتيجة الاستخدام الخاطيء والعشوائي للمضادات الحيوية والتي تمتاز بقابليتها على الانتشار السريع واحداث الاصابة بالاضافة الى ان عزلات *K. pneumoniae* المعزولة من الجهاز التنفسي السفلي قد تختلف عن عزلات *K. pneumoniae* المعزولة من حالات التهاب التجويف الانفي من ناحية الغلاف اذ قد يعد الغلاف حاجزاً يحجب الخلية البكتيرية عن تاثير المضاد (Brooks *etal.*, 2001) وجاءت نتائج دراستنا قريبة من دراسة الباحث Wenzel واخرون (٢٠٠٣) الذي وجد ان عزلات *K. pneumoniae* المعزولة من الجهاز التنفسي كانت حساسة (٩٠,٥%) لمضادي Amikacin و Ciprofloxacin وهذا يؤكد على ان هذين المضادين من افضل المضادات في علاج الامراض التي تسببها هذه الجرثومة.

الجدول (١) نتائج اختبار الحساسية للمضادات الحيوية المستخدمة في الدراسة على بكتيريا *K. pneumoniae*

المضاد الحيوي	رمزه	التركيز مايكروغرام/قرص	العزلات الحساسة S العدد (%)	العزلات متوسطة المقاومة MS العدد (%)	العزلات المقاومةR العدد (%)
Amikacin	AN	10	١٦ (٨٠)	٢ (١٠)	٢ (١٠)
Amoxicillin-Clavulanic acid	AMC	٣٠	١١ (٥٥)	٣ (١٥)	٦ (٣٠)
Amoxicillin	AMX	10	٥ (٢٥)	٤ (٢٠)	١١ (٥٥)
Cefotaxime	CTX	30	١٣ (٦٥)	٤ (٢٠)	٣ (١٥)
Ceftazidine	CA	30	١٢ (٦٠)	٥ (٢٥)	٣ (١٥)
Gentamycin	GM	10	٤ (٢٠)	١ (٥)	١٥ (٧٥)
Ciprofloxacin	CIP	5	١٤ (٧٠)	٢ (١٠)	٤ (٢٠)
Rifampicin	RA	30	٢ (١٠)	٠ (٠)	١٨ (٩٠)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	SXT	30	٨ (٤٠)	١ (٥)	١١ (٥٥)

Amoxicillin-Clavulanic acid (R≤13,MS 14-17,S≥18),
Ceftazidime(R≤14,MS15-17, S≥18),
Amikacin(R≤14,MS 15-16,S≥17),
Gentamicin(R≤12,MS13-14, S≥15),
Amoxicillin(R≤13, MS14-16, S≥17),
Cefotaxime(R≤14,MS 15-22, S≥23),
Ciprofloxacin(R≤15,MS 16-20, S≥21),
Rifampicin(R≤13,MS 12-15, S≥20),
Trimethoprim-Sulfamethoxazole(R≤10,MS 11-15, S≥16)

اظهرت العزلات قيد الدراسة حساسيتها لكل من مضادي Cefotaxime و Ceftazidime وبنسبة (٦٥%)، (٦٠%) على التوالي، اختلفت النتيجة مع دراسة الباحث الحسو (١٩٩٩) الذي وجد بان هذه الجرثومة كانت حساسة بنسبة (١٠٠%) لمضاد Cefotaxime وبنسبة (٧٥%) لمضاد Ceftazidime وهذا يعزى الى امتلاك عزلات *K. pneumoniae* قيد الدراسة المعزولة من التهاب الانف انزيمات البيتا لاكتاميز واسعة الطيف التي تم التاكد من وجودها والتي تقلل من فعالية مضادات السيفالوسبورينات ضد هذه الجرثومة او قد يعود الى الاسخدام العشوائي والمتزايد لهذه المضادات في علاج الاخماج التي تسببها الجرثومة.

كما أظهرت العزلات قيد الدراسة حساسية وبنسبة (٢٥%) لمضاد Amoxicillin واتفقت هذه النتيجة مع دراسة الباحثة الليلة (٢٠٠٠) التي اكدت بان هذه المضادات ذات فعالية تثبيطية قليلة ضد جرثومة *K. pneumoniae* المعزولة من التهاب الجيوب الانفية وان سبب ذلك يعود الى امتلاك هذه الجرثومة انزيمات البيتا -لاكتاميز التي تحطم المضادات الحاوية على حلقة البيتا -لاكتام (Koneman *etal.*, 1997).

واتفقت هذه النتيجة مع دراسة الباحث الحسو (١٩٩٩) في ان استخدام مضاد Amoxicillin مع Clavulanic acid يعد الخط العلاجي الاول لالتهاب الانف والجيوب اذ ان حامض Clavulanic acid يزيد من تاثير مضاد Amoxicillin على الجرثومة من خلال زيادة قابلية المضاد لاختراق اغشية الانف والوصول الى الجرثومة كذلك يرتبط هذا الحامض بصورة غير رجعية بالجرثومة ويبطل فعالية انزيمات البيتا- لاكتاميز التي تنتجها (Paulo *etal.*, 2000; Paparella *etal.*, 2001).

كما أظهرت العزلات قيد الدراسة مقاومة للمضاد Trimethoprim-sulfamethoxazole وبنسبة (٥٥%) واختلفت النتيجة مع دراسة الباحث Wenzel واخرين (٢٠٠٣) الذين وجدوا ان الجرثومة مقاومة لهذا المضاد بنسبة (٩,٤%) ودراسة الحسو (١٩٩٩) الذي وجد بان عزلات هذه الجرثومة كانت مقاومة بنسبة (٢٥%).

واتفقت هذه النتيجة مع دراسة الباحث Murray واخرين (٢٠٠٠) الذين اشاروا الى استخدام هذا المضاد كخط علاجي اول لاصابات الانف والجيوب الانفية خاصة في المرضى الذين يعانون من حساسية لمضادات البيتالاكتام.

وأظهرت العزلات قيد الدراسة مقاومتها لكل من المضادين Gentamycin، Rifampicin وبنسبة (٧٥%) و (٩٠%) وهذا ما اشار اليه الباحث الحسو (١٩٩٩) ان نتائج هذه الدراسة تشير الى مقاومة الجرثومة المتعددة للمضادات الحيوية Multidrug resistance وهذا ما اكدته الدراسات السابقة (Sekowska *etal.*, 2002; Domenech- Sanchez *etal.*, 2000) في ان امتلاك الجرثومة لبلازميدات المقاومة resistance plasmids تزيد من مقاومة الجرثومة وانتشارها بين الانواع الجرثومية المختلفة، كذلك صفة المقاومة يمكن ان تنتقل من السلالات المقاومة الى السلالات الحساسة لتصبح مقاومة لمضاد واحدٍ او اكثر من مضاد (Koneman *etal.*, 1997).

إن التشخيص الأولي للجراثيم المسببة للاصابة واجراء اختبارات الحساسية للمضادات لتحديد الكفاءة العلاجية للمضاد الحيوي تعد من العوامل الرئيسة في تقليل ظهور السلالات المقاومة للجرثومة اذ ثبت وجود علاقة طردية بين الاستخدام الواسع والعشوائي للمضادات الحيوية وانتشار الاجناس المقاومة لها (Jawetz *etal.*, 2004).

تم التحري عن انزيمات البيتا-لاكتاميز لجرثومة *K. pneumoniae* باستخدام الطريقة الايودية واظهرت النتائج قدرة العزلات قيد الدراسة على انتاج هذه الانزيمات وبنسبة (٨٥%) واتفقت النتيجة مع دراسة الباحث الحسو (١٩٩٩) الذي وجد بان عزلات الجرثومة المعزولة من الجهاز التنفسي السفلي كانت منتجة للانزيمات وبنسبة (٧٥%). واتفقت النتيجة مع العديد من الدراسات التي اشارت الى قدرة الجرثومة العالية على انتاج انزيمات البيتا-لاكتاميز التي تعد احد الميكانيكيات الرئيسية لمقاومة مضادات البنسلينات والسيفالوسبورينات ومضادات Carbapenems و Monobactams (Domenech-Sanchez *etal.*, 2000; de Freitas *etal.*, 2003).

إنّ إنتاج أنزيمات البيتا-لاكتاميز من قبل جرثومة *K. pneumoniae* والجراثيم الاخرى المسببة لالتهاب الانف والجيوب تعد مشكلة علاجية كبيرة لان هذه المضادات تستخدم كخط علاجي اول لهذه الاصابات لكونها ذات تاثير فعال على الجرثومة المسببة لالتهاب الانف لامتلاكها قابلية عالية لاختراق اغشية الانف والجيوب ولكونها ذات تاثيرات جانبية واطئة على خلايا الانسان وان هذا يتطلب البحث عن مضادات اخرى مثل

aminoglycosides والتي استخدامها باستمرار يؤدي الى ظهور سلالات مقاومة لها (Moungthong *etal.*, 2005).

تم ايجاد النسبة المئوية للعزلات قيد الدراسة على انتاج انزيمات البيتا -لاكتاميز واسعة الطيف Extended spectrum β-lactamaces (ESBLS) وذلك اعتماداً على مقاومتها لمضاد ceftazidime (Jones, 1996)، واظهرت النتائج قدرة بعض العزلات على انتاج هذه الانزيمات وبنسبة (١٥%) اتفقت النتيجة مع العديد من الدراسات ومنها دراسة الباحثين Podschun و Ullmann (١٩٩٨) والباحثين Subha و Ananthan (٢٠٠٢) الذين اشاروا الى قدرة عزلات *K. pneumoniae* المعزولة من اصابات الجهاز التنفسي على انتاج انزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف وبنسبة (٦,٦%).ان انتاج انزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف تعد احد اهم اليات المقاومة التي تمتلكها الجرثومة ضد المضادات الحيوية اذ تعمل هذه الانزيمات على تحطيم الجيل الثالث من السيفالوسبورينات مثل Ceftazidime و Cefotaxime (Sekowska *etal.*, 2002).

ان الاستخدام المتزايد والعشوائي لمضادات الجيل الثالث من السيفالوسبورينات ادى الى ظهور سلالات مقاومة لانزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف والتي تشفر بواسطة البلازميدات القابلة للانتقال بطريقة الاقتران Transferable conjugative plasmids والتي تشفر ايضاً بجينات المقاومة لمضادات حيوية اخرى مثل الامينوكلايكوسيدات وهذه البلازميدات هي المسؤولة عن انتشار المقاومة بين الانواع البكتيرية السالبة لصبغة كرام في المستشفيات والمجتمع (Subha and Ananthan, 2002). واشار العديد من الباحثين الى ان العزلات السريرية لجرثومة *K. pneumoniae* المنتجة لانزيمات البيتالاكتاميز واسعة الطيف acid و Gentamycin وغيرها من المضادات (Domenech-Sanchez *etal.*, 2000; Subha and Ananthan, 2002; Sekowska *etal.*, 2002).

يوضح الجدول (2) ان عزلات *S. aureus* المعزولة من حالات التهاب الانف اظهرت حساسية لكل من المضادات Trimethoprim-sulfamethoxazole، Vancomycin، Gentamycin وبالنسب (٨٤%)، (٨٦,٣)، (٧٧,٢) على التوالي.

الجدول (٢) نتائج اختبار الحساسية للمضادات الحيوية المستخدمة في الدراسة *على بكتيريا S. aureus*

المضاد الحيوي	رمزه	التركيز مايكروغرام/قرص	العزلات الحساسة العدد (%)	العزلات متوسطة الحساسية العدد (%)	العزلات المقاومة العدد (%)
Amoxicillin-Clavulnic acid	AMC	30	(50) 22	(6.8) 3	(43.1) 19
Amoxicillin	AMX	30	(20.4) 9	(4. 5) 2	(75) 33
Cephalothin	KF	30	(68.1) 30	(2.2) 1	(29.5) 13
Clindmycin	DA	2	(68.1) 30	(9) 4	(22.7) 10
Erythromycin	E	15	(40) 18	(13.6) 6	(45.4) 20
Gentamycin	CN	10	(77.2) 34	(6.8) 3	(15.9) 7
Methicillin	ME	5	(13.6) 36	(4) 2	(81.8) 36
Trimethoprim-sulfamethoxazole	SXT	30	(84) 37	(4.5) 3	(11.3) 5
Vancomycin	VA	30	(86.3) 38	(11.3) 5	(15.9) 7

Amoxicillin-Clavulnic acid (R≤19,MS15-17,,S≥20) ,Amoxicillin (R≤18,MS15-17, ,S≥22), Cephalothin (R≤14, ,MS15-17, S≥18), Clindmycin (R≤19,MS 12-14 ,S≥20), Erythromycin(R≤13,MS14-22, S≥23) , Gentamycin(R≤12,MS13-14, , S≥15), Methicillin(R≤9,MS10-13, S≥14),Trimethoprim-sulfamethoxazole(R≤10,MS11-15,S≥16), Vancomycin (R≤10,MS 11-12, S≥15).

نستنتج من نتائج هذه الدراسة ان هذه المضادات الثلاثة هي افضل المضادات الحيوية في علاج حالات التهاب الانف التي تسببها جرثومة *S. aureus* وهذا يتفق مع دراسة الباحث Kim واخرين (٢٠٠٤) الذي وجد بان عزلات *S. aureus* المعزولة من اخماج الجهاز التنفسي كانت حساسة لمضادات Trimethoprim-sulfamethoxazole، Vancomycin، Gentamycin وبالنسب (٩٠%)، (١٠٠%)، (٧٢%) على التوالي واظهرت العزلات قيد الدراسة حساسيتها لمضادات Clindamycin، cephalothin وبنسبة (٦٨,١%) لكلاهما واتفقت النتيجة مع دراسة الباحثتين Chinwe و Ezeronye (٢٠٠٣) اللذان اشارا الى ان عزلات *S. aureus* من التهاب التجويف الانفي كانت حساسة لهذه المضادات وبنسبة (٥٥%).

ان سبب انخفاض تاثير هذين المضادين على جرثومة *S. aureus* يعزى الى الاستخدام الواسع والعشوائي لهذه المضادات وبدون استشارة الطبيب مما يساعد الجرثومة

على اكتساب المقاومة تدريجياً لامتلاكها بلازميدات المقاومة او نتيجة الطفرات الكروموسومية التي تغير موقع الارتباط على الوحدة (50 S) للرايبوسوم (Brooks *etal.*, 2001).

وأظهرت العزلات حساسيتها لمضاد Erythromycin وبنسبة (٤٠%) وجاءت النتيجة متفقة مع دراسة الباحثان Chiwne و Ezeronye (٢٠٠٣) الذين اشاروا الى ان عزلات *S. aureus* كانت حساسة وبنسبة (٤٣%) للارثرومايسين وان سبب انخفاض تاثير المضاد على الجرثومة يعزى الى امتلاك الجرثومة جينات المقاومة (ermc) والتي تحور الهدف نتيجة لاضافة مجموعة المثيل على وحدة (23S) لحامض النووي الرايبوزي (Berg *etal.*, 2004).

واظهرت العزلات مقاومتها لمضاد Amoxicillin وبنسبة (٧٥%) وان سبب هذه المقاومة يعود الى الاستخدام الواسع لهذه المضادات مقارنة بالمضادات الاخرى ولقدرة الجرثومة على انتاج انزيمات β-lactamaces التي تحطم حلقة البيتا-لاكتام لمضادات البنسيلينات.

واظهرت العزلات حساسيتها وبنسبة (٥٠%) لمضاد Amoxicillin-Clavulanic acid وان سبب زيادة القدرة التثبيطية لمضاد Amoxicillin مع Clavulanic acid مقارنة مع مضاد Amoxicillin لوحده يعود الى دور حامض Clavulnic acid في الارتباط غير الرجعي بالجرثومة وتثبيط قدرتها على انتاج انزيمات β-lactamaces بالاضافة الى زيادة قدرة المضاد Amoxicillin على اختراق اغشية الانف والجيوب والوصول بتراكيز كفوءة الى الخلية الهدف.

واظهرت العزلات قيد الدراسة مقاومتها لمضاد Methicillin وبنسبة (٨١,٨%) اتفقت النتيجة مع دراسات (Denis *etal.*, 2002; Liu and Chambers, 2003) الذين اشاروا الى قدرة جرثومة *S. aureus* العالية على مقاومة مضاد Methicillin. ان مقاومة المكورات العنقودية للمثيسيلين تكون بسبب امتلاكها لبروتين رابط للبنسلين مغاير PBP2a والذي يشفر من خلال الجين mecA وهذا البروتين الرابط المتغير يكون ذي الفة واطئة للارتباط بمضادات البيتالاكتام والذي يسبب المقاومة لهذا الصنف من المضادات الحيوية (Bannerman, 2003) بسبب عدم ثبات وجود علاقة كمية بين هذه البروتينات الخلوية و MIC للمثيسيلين فقد اقترحت ميكانيكية ثانية هي انتاج كميات كبيرة من انزيمات β-lactamase قد يساهم في هذه المقاومة للسلالات التي تكون اوطأ في مقاومتها للمثيسيلين (McDougel and Thornsberry, 1986).

وقد أشار Tomasz وآخرون (١٩٨٩) الى وجود الية ميكانيكية ثالثة مستقلة عن الاليتين وهي تتضمن تحور في بعض البروتينات الرابطة للبنسلين الاخرى غير PBP2a وهي PBP1, 2, 4 اذ لم يكشف عن وجود PBP2a في العزلات السريرية.

إنّ معظم المكورات الذهبية المقاومة للمثيسيلين تكون ذات مقاومة متعددة للادوية Multidrug resistant فتمتلك مقاومة عالية للمضادات الحيوية المضادة للمكورات Antistaphylococcal Antimicrobials كالبنسيلينات المقاومة للبنسلين والارثرومايسين والجنتاميسين والكلورامفينكول والـ Fluroquinolones وحتى الفانكومايسين وان سبب ذلك يعود الى الاستخدام غير العقلاني والعشوائي دون استشارة طبية لهذه المضادات (Qureshi *etal.*, 2004)

إنّ المحاولات المستمرة للسيطرة على الامراض التي تسببها المكورات الذهبية من خلال الاستعمال الواسع للمضادات الحيوية أدى إلى زيادة المقاومة التي تمتلكها المكورات الذهبية وإنّ مقاومة الجرثومة للمضادات الحيوية المختلفة تكون من خلال امتلاكها لجينات المقاومة المتعددة للادوية المحمولة على البلازميدات والتي تكون سريعة الانتشار بين الانواع البكتيرية المختلفة للمكورات الذهبية.

درست قابلية جرثومة *S. aureus* على انتاج انزيم β-lactamase واظهرت النتائج قدرة العزلات على انتاج انزيم بيتا-لاكتاميز وبنسبة (٧٥%) وهذا يتفق مع العديد من الدراسات التي اشارت الى ان معظم سلالات *S. aureus* المعزولة من الحالات السريرية كانت مقاومة للبنسلين وان هذه المقاومة قد تعود الى انتاج انزيم البيتا- لاكتاميز المشفر من قبل جينات محمولة على البلازميد (Baron *etal.*, 1994; Neu and Gootz, 2000).

إنّ العزلات السريرية للمكورات الذهبية المقاومة للمثيسلين (MRSA) أصبحت تعزل بأعداد أكبر مما يعود الى مشاكل صحية في المستشفيات (عدوى المستشفيات) وهذه السلالات المقاومة على الرغم من انها قد تبدي حساسية تجاه مضادات البيتالاكتام مثل السيفالوسبورينات و Imipenem مع مضادات حاوية على مثبطات الانزيم المحطم لكن لا يمكن علاجها بشكل فعال لذا من الافضل التحري عن وجود مثل هذه السلالات المقاومة اذ ان اصاباتها في المرضى تؤثر على حالتهم الصحية وتكون اصابتهم اشد وتحتاج الى فترات علاج اطول. لذا تجرى دراسات حول عملية القضاء عليها من خلال الحاملين لها وباستعمال مراهم حاوية على Mupirocin و Lysostaphin (Baron *etal.*, 1994).

المصادر:

Atlas, R. M., (1995). Principles of Microbiology. 1st ed. Mosby-Year Book, Inc. 30 – 42.

Bagattini.M,Civarov,Di.Popolo A, Gentile,Searcella. A,Triassi M,et al.Molecular epidemiology of extended-spectrum a-lactamase producing Klebsiella pneumonia in neonatal intensive care unit.J.Antimicrob.Chemother.2006;57:979-82

Bannerman, T. L. (2003). *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. In Murry, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, M., A. Pfaller, R. H., Yolken (eds.), Manual of Clinical Microbiology 8th ed. ASM Press, Washington, D. C.

Baron, E. J., Peteerson, L. and Fingold, S. M. (1994). Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th ed. Hoffman Press, USA. pp. 112 – 153.

Bauer, A. W., Kirby, W. A. M., Sherris, J. S. and Turk, M., (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standarized single disk method. Am. J. Clin. Pathol., 45 : 493 – 496.

Berg, H. F., Tjhie, J., H. T. Scheffer, G. J., Peeters, M. F., Van Keulen, D. H. J., Kluytmans, J. A. J. W. and Stobberingh, E. E. (2004). Emergence and persistence of macrolide. Resistance in oropharyngeal flora and elimination of Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* after therapy with slow-release. Clarithromycin : a Randomized double blind, Placelo-Controlled study. J. Antimicrob. Chemother., 48 (11) : 4183.

Brooks, G.F., Butel, J.S. and Morse, S.A. (2001). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 22nd ed. Lange Medical Books. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 53 – 55.

Chambers HF,deleo.FR.Waves of resistance:*Staphylococcus aureus* in the antibiotic era.NAT Rev Microbiol. 2009;7:629-41

Chinwe, C. O. and Ezeronye, O. U. (2003). Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus* in Abia state of Nigeria. African. J. Biotech., 2 (10) : 374 – 378.

DeFreitas, A.L.P., Machado, D.P., Soares, F de S. C. and Barth, A. L. (2003). Extended-spectrum β-lactamases in *Klebsiella* spp. and *E. coli* obtained in a brazilian teaching hospital : detection,

Denis, O., Nohoff, C., Baudouin, B. Knoop, C., Bobin-Dubreux, S. and Struelens, M. J. (2002). Emergence of vancomycin-intermediate resistance from Belgian hospital : Microbiological & Clinical features. J. Antimicrob. Chemother., 50 : 383 – 390.

Domenech-Sanchez, A., Pascal, A., Suarez, A. I., Alvarez, D., Benedi, V. J. and Martinez-Martinez, L. (2000). Activity of nine antimicrobial agent against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing

extended-spectrum β-lactamases and deficient or not inporins. J. Antimicrob. Chemother., 46 : 847 – 863.

Jacoby, G. A. and Medciores, A. A. (1991). More extended-Spectrum. β-Lactamase. Antimicrob. Agents Chemother., 35 : 1697 – 1704.

Jones, R. N. (1996). Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. Am. J. Med., 100 (suppl. 6A). : 3s – 12s.

Jones.RN,Pathogenes:Trends over the past few years resistence patterns.among nosocomial.Chest.2010;119:397-404.

Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Screckenberger, P. C. and Winn, W. C. (1997). Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology. 5th ed, Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, USA, pp. 171 – 220.

Lennette, E. H., Balow, A., Hasler, W. J. and Sandom, H. J. (1985). Manual of Clinical Microbiology. 4th ed., American Society for Microbiology, Washington, D. C. pp. 1051 – 1107.

Liu, C. and Chambers, H. F., (2003). *Staphylococcus aureus* with heterogenonus resistance to vancomycin epidemiology, clinical significant and critical assessment of diagnostic methods. J. Antimicrob chemother. 47 (10) : 3040 – 3045.

Madigan, M. T., Martinko, J., M., and Parker, J. M. (2003). Brock Biology of Microorganism. 10th ed. Ptearson Education, Inc. pp. 80 – 82.

McDougal, L. K., Thornsberry, C. (1986). Clin. Microbiol., Hospital Strians of Staphylococcus aureus with particular reference to methicillin – resistant Strains, 23 : 832 – 839.

Moungthong, G., Suwas, A., Jaruchida, S., Chantaratchada, S., Phonphok, Y. and Rangsin, R. (2005). Prevalence of etiologic bacteria and β-lactamase-producing bacteria in acute and chronic rhinosinusitis at phramongkutklao Hospital. J. Med. Assoc. Thai., 88 (4) : 478 – 483.

Murray, B. E. (1984). Emergence of diseases caused by bacteria resistant to antimicrobial agent. In : Steele, J. N. and Beran, G. W. (eds). Handbook series in zoonosis. Vol. 1, CRC press, INC., Boca Raton, Florida. pp. 50 – 51.

Murray, W., Nota-Kirby, B., Patrick-Dunalavey, E., Rothberg, A. (2000). Acute rhinosinusitis in adults. Information maintaiued by the UMHS Clinical care available at :

National Committee for Clinical Laboratory Standards,NCCLS (2004). "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility

Testing;14th Informational Supplement". M100-S14, Vol.24, No. 1NCCLS, wayne,PA,U.S.A.

Neu, H. C., and Gootz, T. (2000). Chapter 11 : Bacterial resistance. Baron's Medical Microbiology, 4th ed. University of Texas. Medical Branch. Available at : www.fb4d.com

Paparella, M. M. Holt, G. R. and Otto, R. A., eds. (2001). The Year Book of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Mosby. Inc. St-Louis, Missuorij.

Paulo, B. D., Maria, C. M., Maria, L. M., Nuno pharm, S. and Augusto, G. (2000). Sinus tissue pharmacokinetics after oral administration of Amoxicillin/Clavulanic acid. Laryngoscope. 110 (6) : 1050 – 1055.

Poschun, R. and Ullmann, U. (1998). Klebsiella spp as Nosocomial pathogens : Epidemiology, Taxonomy, Typing methods, and pathogenicity factors. Clin. Microbiol. Rev., 11 (4) : 589 – 603.

prevalence and molecular typing. Brazil J. Microbiol., 34 : 344 – 348.

Qureshi, Att, Rafi, S. Qureshi, S. M. and Ali, A. M. (2004). The current susceptibility patterns of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to conventional antistaphylococcus antimicrobials at rawalpindi. Pak. J. Med. Sci., 20 (4) : 361 – 464.

Sekowska, A., Janicka, G., Klyszejko, C., Wojda, M., Worblewski, M. and Szymankiewicz, M. (2002). Resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum bata-lactamase) type enzymes to selected non-beta-lactam antibiotics. Med. Sci. Monit., 8 (3) : BR 100 – 104.

Subha, A. and Ananthan, S. (2002). Extended spectrum beta lactamase (ESBL) mediated resistance third generation cephalosprins among *Klebsiella pneumoniae* in Chennai. Indian J. Med. Microbial., 20 (2) : 92 – 95.

Tomasz, A., Drugeon, H. B., deLencastre, H. M., Jabes, D. A., McDougall, L. and Bille, J. (1989). New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* : clinical isolates that lack the PBP2a gene and contain normal penicillin-Binding proteins with modified penicillin-binding capacity. Antimicrobi agents and chemother, 33 (11) : 1869 – 1814.

Vandepitte, J., Engbaek, K., Piot, P. and Heuck, C. C. (1991). Basic Laboratory Procedure in Blinical Bacteriology. W. H. O., Geneva.

Yagi, T., Kurokawa, H., Shibata, H, Shibayama, N. and Arakawa, Y. (2000). A preliminary survey of extended-spectrumbeta lactamaces (ESBLs) in clinical isolates of *klebsiella pneumoniae* and *Echerichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett., 184 : 53 – 56.

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.