

دراسة ميدانية عن حملة المكورات العنقودية المذهبة (المقاومة للميتسلين) في قسم العناية المشدة في مشفى اللاذقية الجامعي

هيثم يازجي^{*}، يوسف منصور^{**}، أروى مراد^{***}

^{*}(كلية الصيدلة، جامعة المنارة البريد الإلكتروني: haissam.yazigi@tishreen.edu.sy)

^{**}(كلية الصيدلة، جامعة المنارة البريد الإلكتروني: youssefman244@gmail.com)

^{***}(كلية الصيدلة، جامعة المنارة البريد الإلكتروني: Arwa.murad.am@gmail.com)

الملخص:

جراثيم العنقودية المذهبة، جراثيم موجبة الغرام، تنمو في الأوساط البوانية واللاهوائية، وتشكل 2% من النبات الميكروبي الطبيعي في جسم الإنسان، وتعد عامل انتهازي يسبب العديد من الأ xmax; لالإنسان وتنبع هذه الأ xmax; من عدو الجلد والدمامل والبثور إلى حالات خطيرة مثل الهاپ شغاف القلب، وقد تصل إلى الدرجة المميتة مثل إثبات الدم، طورت هذه الجراثيم مقاومةً على البنسلينات، ويستخدم غالباً الفانكومايسين للقضاء على العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين، قدمت دراستنا لحةً مختصرةً عن مدى انتشار العنقودية المذهبة والعنقودية المذهبة المقاومة للميتسلين عند الكادر الطبي في مشفى اللاذقية الجامعي وذلك بإجراء المسحات الأنفية ثم العزل وتحديد السلالة باستعمال أقراص السييفوكسيتين بطريقة الانتشار القرصي.

كلمات مفتاحية: العنقوديات المذهبة، العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين، المقاومة على الصادات

Abstract:

Staphylococcus aureus, Gram-positive bacteria, grow aerobically and anaerobically, and constitute 2% of the normal flora in the human body, and is an opportunistic agent that causes many human infections. These infections range from skin infections, boils and pustules to serious conditions such as endocarditis, and may reach a fatal degree such as sepsis. These bacteria have developed resistance to penicillins, and vancomycin is often used to eliminate methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Our study provided a brief overview of the prevalence of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus among the medical staff at Lattakia University Hospital by conducting nasal swabs, then isolating and identifying the strain using cefoxitin tablets using the disk diffusion method.

Key words: *Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, antibiotic resistance*

I. المقدمة:

الموطن الطبيعي للمكورات العنقودية المذهبة لدى البشر هو الجلد والبلعوم الأنفي. يمكن أن تسبب مجموعة واسعة من الالتهابات التي تشمل الجلد والأنسجة الرخوة والأعضاء الداخلية. لا تزال المكورات العنقودية المذهبة تمثل عاملاً ممراضًا مهمًا في المجتمع وفي المستشفيات، مما يتسبب في ارتفاع معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات. الموضع الرئيسية للعدوى لدى مرضى المستشفى هي الجروح الجراحية والأجهزة الطبية الساكنة. وفي الحالة الأخيرة، قد تستعمر البكتيريا الجهاز المزروع مما يسبب ضررًا موضعياً أو يمكن أن ينتشر. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يحدث التسمم الغذائي بعد تناول طعام ملوث بالسموم المعوية. تسبب المكورات العنقودية المذهبة أيضًا التهاب الضرع المختبر ذي الأهمية الاقتصادية. تم تخصيص جزء كبير من هذا الفصل لمراجعة بنية ووظيفة عوامل الفوهة المحتلة والأدلة على تورطها في التسبب في المرض. تم تقديم الميتسيلين في عام 1959 م لعلاج الالتهابات التي تسببها المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين. في عام 1961، كانت هناك تقارير من المملكة المتحدة عن عزلات المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين (المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين) سرعان ما تم العثور على عزلات مماثلة للمكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين في دول أوروبية أخرى، وفي وقت لاحق من اليابان وأستراليا والولايات المتحدة الأمريكية. اليوم، تعد المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين سبباً رئيسياً للعدوى المكتسبة من المستشفيات، ومشكلة خطيرة للصحة العامة. في هذا البحث النظري، نقدم وجهات نظر مختلفة من جميع أنحاء العالم لفهم تعقيد المشكلة بشكل أفضل، وفحص التحديات التي تواجهها البلدان الفردية في محاولة السيطرة على انتشار المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين وسنقدم في هذا البحث دراسة عملية عن مسحات المكورات العنقودية المذهبة في مستشفى اللاذقية الجامعي (كادر طبي) وتحديد مدى انتشار الحمل الأنفي للجرثومة العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيلين بين عمال الرعاية الصحية العاملين اللاعرضيين بشبعة العناية المشددة بمستشفى اللاذقية الجامعي.[1]

II. أشيع الأمراض المُسببة بالمكورات العنقودية المذهبة:

تتوارد بكتيريا العنقودية المذهبة (بشكل مؤقت عادةً) في أنوف 30% وعلى بشرة 20% من الأشخاص الأصحاء. يزداد احتمال وجود الجراثيم عند المرضى المنومين في المستشفيات أو موظفي الرعاية الصحية. يمكن أن تنتشر العدوى من شخص لآخر عن طريق التماس المباشر، سواءً من خلال الأشياء الملوثة (مثل معدات الصالة الرياضية، أو الهواتف، أو مقابض الأبواب، أو أجهزة التحكم عن بعد، أو أزرار المصعد)، أو في كثير من الأحيان عن طريق استنشاق قطرات العطاس أو السعال الحاوية على البكتيريا. يُطلق على الأشخاص الذين يحملون العدوى دون أن تظهر عليهم أعراضها اسم حاملي العدوى CARRIERS. الناقلون الذين ينقلون الجراثيم من أنوفهم إلى أجزاء أخرى من الجسم بواسطة أيديهم، مما يؤدي أحياناً إلى العدوى. يُعد الأشخاص الذين يعملون في المستشفيات أو المرضى الذين يقيمون في المستشفيات أكثر ميلاً لأن يكونوا حملةً للبكتيريا تتراوح شدة عدوى العنقودية المذهبة STAPHYLOCOCCUS AUREUS بين البسيطة إلى الشديدة المهددة للحياة. [2] تمثل هذه الجراثيم لأن تُصيب الجلد، وغالباً ما تُسبب الخراجات. وقد تنتقل الجراثيم من خلال المجرى الدموي (تجرثيم الدم) وتصيب أي موقع في الجسم، وخاصة الصمامات القلبية (التهاب الشغاف)، والعظام (التهاب العظم والنقي) كما تميل الجراثيم لأن تتجمع على الأجهزة الطبية الموجودة داخل الجسم، مثل الصمامات القلبية أو المفاصيل الاصطناعية، والناظمات القلبية HEART PACEMAKERS، والقثطرات الوعائية الدموية. في حال انتشرت عدوى العنقودية المذهبة STAPHYLOCOCCUS AUREUS 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. عدوى الرئة (الالتهاب الرئوي): عند إصابة الشخص بالأنفلونزا (خاصة) أو عدوى في مجرى الدم، أو عند تناول الستيرويدات القشرية أو الأدوية الكابحة للمناعة، أو عند دخول الشخص

المستشفى بسبب حاجته لتثبيب رغامي وتتفس اصطناعي (تدعى الالتهاب الرئوي المكتسب في المستشفى). التهاب الجربات هو العدوى الأقل خطورة. يُصاب جذر الشعرة؛ مما يُسبب ظهور بثرة صغيرة ومؤلمة قليلاً في قاعدة الشعرة. القوباء IMPETIGO، وتكون من بثارات ضحلة مليئة بالسوائل، تتمزق لاحقاً مخلفة قشوراً ذات لون عسلي. يمكن للقوباء أن تكون حادة أو مؤلمة. الخراجات أو الدمامل، وهي تجمعات دافئة ومؤلمة من القيح تحت الجلد مباشرة. التهاب النسيج الخلوي CELLULITIS، وهو عدوى تصيب الجلد والأنسجة الواقعة تحته تماماً. يمكن لالتهاب النسيج الخلوي أن ينتشر، مسبباً الألم والاحمرار. تقرن الأنسجة المتموتة البشرية التسممی SCALDED SKIN SYNDROME TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS ومتلازمة الجلد المسموط، عند حديثي الولادة، وهي حالات عدوى خطيرة. تؤدي كلتا الحالات إلى تقرن الجلد على نطاق واسع. عدوى الصدر (التهاب الثنی) والتي قد تتضمن التهاباً في النسيج الخلوي وخرجات، وقد تحدث بعد 1-4 أسابيع من الولادة. تكون المنطقة المحيطة بحلمة الثنی حمراء ومؤلمة. غالباً ما تُحرر الخراجات أعداداً كبيرة من الجراثيم في حليب الأم المرضع. يمكن للبكتيريا أن تنتقل إلى الطفل الرضيع وتشتبه له العدوى. غالباً ما يُسبب الالتهاب الرئوي حمى شديدة، وضيقاً في التنفس، وسعالاً مُنتحجاً للقشع قد يكون مختلطًا بالدم. قد تحدث خراجات رؤوبة. وقد تكبر الخراجات، وتتأتي على الأغشية المحيطة بالرئة، وفي بعض الأحيان تؤدي إلى تجمع القيح (شمي ذيلية). يمكن لهذه المشاكل أن تزيد من صعوبة التنفس أكثر وأكثر. يُعد تجرثم الدم من الأسباب الشائعة للوفاة عند المصابين بحرق شديدة. تتضمن الأعراض عادةً حمى شديدة مستمرة، والصدمة في بعض الأحيان. [3]

III. المقاومة للمضادات الحيوية:

كانت المقاومة للمضادات الحيوية لدى البكتيريا العنقودية المذهبة غير شائعة عند تقديم البنسلين لأول مرة في عام 1943. في الواقع، لاحظ صحن بيري الأصلي (الوسط الذي تختير فيه البكتيريا)، الذي لاحظه ألكسندر فلينجم من إمبريال كوليدج لندن أن النشاط المضاد للبكتيريا من فطر البنسليلوم كان ينمي مستعمرات من البكتيريا العنقودية المذهبة بحلول عام 1950، كانت 40% من عازلات البكتيريا العنقودية المذهبة مقاومة للبنسلين. بحلول عام 1960 م، ارتفع هذا إلى 80%. [4]. يستخدم عادةً الفانكومايسين، وهو مضاد حيوي في حالات البكتيريا العنقودية المذهبة المقاومة لجميع أنواع البنسلين. يتم تحديد مقاومة المياثيسيلين في المكورات العنقودية بواسطة MEC، المكون من 50 كيلو بait أو أكثر من الحمض النووي الموجود فقط في السلالات المقاومة للمياثيسيلين يحتوي MEC على MECA، الجين الخاص ببروتين ربط البنسلين 2 (PBP 2A)؛ A و MECR1، الجينات التنظيمية التي تتحكم في تعبير MECA؛ والعديد من العناصر الأخرى ومحددات المقاومة. السمة المميزة لمقاومة المياثيسيلين هي تعبيرها غير المتجانس. ترتبط المقاومة الحدية، وهي نوع منخفض المستوى من المقاومة للمياثيسيلين تظهره السلالات التي تفتقر إلى MECA، بالتعديلات في PBPS الأصلية، أو فرط إنتاج بيتا لاكتاماز، أو ربما مياثيسيليناز. يتأثر النمط الظاهري للمقاومة بعدة عوامل، بما في ذلك العناصر التنظيمية MEC و (BLA) BETA-LACTAMASE، وعوامل FEM، ولم يتم تحديد موقع الكروموسومات بعد. الطبيعة غير المتجانسة لمقاومة المياثيسيلين تربك اختبار الحساسية. المنهجيات المعتمدة على اكتشاف MECA هي الأكثر دقة. الفانكومايسين هو الدواء المفضل لعلاج العدوى الناجمة عن السلالات المقاومة للمياثيسيلين يمنع 2A PBP مقاومة متصالبة لمعظم المضادات الحيوية بيتا لاكتام المتوفرة حالياً. تبدو العوامل البحثية التي تربط 2A PBP بتركيزات منخفضة واحدة ولكن لم يتم اختبارها على البشر. بدائل الفانكومايسين قليلة بسبب المقاومة المتعددة للأدوية التي تتميز بها المكورات العنقودية المقاومة للمياثيسيلين [5]

IV. العلاجات المتوفرة:

تم الإبلاغ عن أن سلالات المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للمياثيسيلين مسؤولة عن 30-62% من حالات عدوى جري الدم بالمكورات العنقودية المذهبة المكتسبة في وحدات العناية المركزة، و20-40% من حالات عدوى المكورات

العنقدية المذهبة في موقع الجراحة. وفي بعض المرافق، تكون نسبة حالات عدوى المكورات العنقدية المذهبة المرتبطة بالرعاية الصحية والتي تسببها المكورات العنقدية المذهبة المقاومة للميتسلين أعلى من ذلك. وقد استمرت سلالات المكورات العنقدية المذهبة المتوسطة المقاومة للميتسلين (mcs) (visa)، والتي تبلغ تركيزاتها المثبتة الدنيا للفانكومايسين (mcs) من 8 إلى 16 مجم/مل، في التسبب في حالات عدوى عرضية مرتبطة بالرعاية الصحية. استجاب المرضى المصابون بسلالات ذات mcs من 1 إلى 4 مجم/مل لعلاج الفانكومايسين بشكل أقل من المرضى المصابين بعدوى ناجمة عن سلالات ذات mcs أقل من 0.5 مجم/مل. 10 وفي بعض الحالات، قد تكون الاستجابات السريرية الضعيفة ناتجة عن سلالات ذات مقاومة غير متجانسة للفانكومايسين - ما يسمى بـ hetero-visa. [6] تشير الاتجاهات المذكورة أعلاه إلى أنه على الرغم من أن الفانكومايسين يظل الدواء المفضل لمعظم الإصابات الخطيرة المرتبطة بالرعاية الصحية بالمكورات العنقدية المذهبة المقاومة للميتسلين، فإن الأطباء في الولايات المتحدة قد يحتاجون إلى النظر في استخدام عوامل أخرى - على سبيل المثال، لينزوليد، أو دابتوميسين، أو تيجيسيلكين - في بعض الحالات السريرية على أساس خصائص السلالة المعدية وموقع الجسم المصايب. في المناطق الجغرافية حيث تنتشر المكورات العنقدية المذهبة المقاومة للميتسلين المكتسبة من المجتمع بشكل نسبي، أصبح العلاج التجاري لمثل هذه العدوى باستخدام الكليندامايسين، أو تريميثوبريم-سلفاميثوكسازول (كوتريموكسازول)، أو الدوكسيسيكلين أو المينوسيلكين، أو لينزوليد أمراً شائعاً. وفي حالة إعطاء الكليندامايسين التجاري، يوصى باختبار عزلات المكورات العنقدية المذهبة المقاومة للميتسلين المكتسبة من المجتمع لمعرفة مدى مقاومة الكليندامايسين باستخدام "اختبار دي". تم إدخال مضادات حيوية أحدث لها نشاط ضد mrsa الكينوبيريسين/الفوربريسين واللينزوليد في 1999-2000، ومؤخراً، تيجيسيلكين ودابتومايسين. يمتلك linezolid تشاطاً جراحيًا ضد mrsa و mssa تتضمن آلية العمل الفريدة تثبيط تخلق البروتين البكتيري من خلال الارتباط بمناطق المجال 7 لجين الرنا الريبياسي 23. في تحليل مجموعة فرعية للمرضى الذين يعانون من عدوى mrsa في الموقع الجراحي، والتهابات الجلد والبنية الجلدية المعقدة والالتهاب الرئوي mrsa، ولكن ليس في المرضى الذين يعانون من تجرثم الدم، أظهر هذا الدواء تفوقاً على الفانكومايسين. [7]. الدابتومايسين هو مضاد حيوي جديد من الببتيد الدهني له نشاط ضد المكورات العنقدية المذهبة (بما في ذلك السلالات المقاومة للميتسلين). آلية العمل فريدة من نوعها حيث أن الدابتومايسين يسبب اضطراباً يعتمد على أيون الكالسيوم في إمكانات غشاء الخلية البكتيرية، مما يؤدي إلى تدفق البوتاسيوم الذي يمنع تخلق الحمض النووي الريبي (rna)، والحمض النووي (dna)، والبروتين. وقد حدث حالات نادرة من المقاومة في التجارب السريرية، على الرغم من أن آلية المقاومة لم يتم تحديدها بعد. تشير العديد من الدراسات الميكروبولوجية إلى أن نقطة توقف الدابتومايسين يجب أن تكون أقل من 1 ميكروغرام/مل بالنسبة لـ mrsa aureus. [8]

أهمية ومبررات الدراسة: V

يشهد العالم في الآونة الأخيرة زيادة ملحوظة في الانتانات الانتهازية وذلك بسبب ارتفاع عدد المضاعفين مناعياً كنتيجة للمعالجة الكيميائية أو للإصابة بالأمراض المضاعفة للمناعة كالقصور الكلوي والسكري وعوز المناعة المكتسب HIV وغيرها. كما تعتبر المقاومة الجرثومية للصادات الحيوية التحدي الذي يواجه المجتمع الطبي في القرن الحادي والعشرين وذلك للسرعة في اكتسابها والزيادة في انتشارها ولما تسببه من ارتفاع معدل المراضة والوفيات بالإضافة لتكلفة الهائلة لعلاج الإصابات بالجراثيم المقاومة والمكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتسيللين MRSA من أشهر الجراثيم بمقاومتها للصادات الحيوية وقدرتها على اكتساب المقاومة المتعددة للصادات (MULTI-DRUG RESISTANCE - MDR) كما بينت عدة دراسات أن كل حالة إصابة بالمكورات العنقودية المذهبة للميتسيللين تكلف المستشفى مبالغ طائلة بين علاج، تعقيم، تشخيص. كما تتعلق

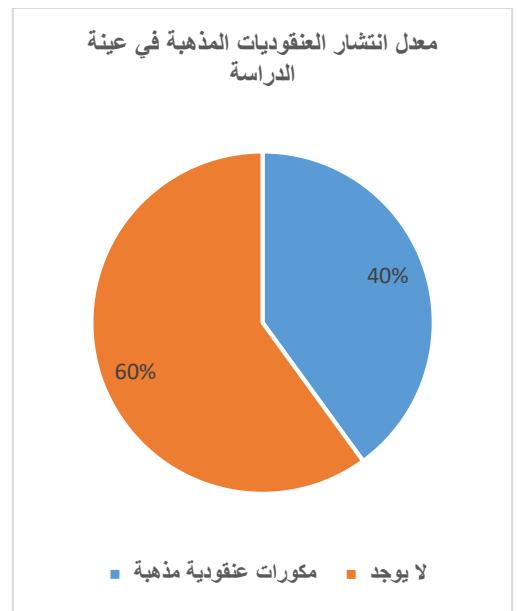
أهمية البحث من تسليط الضوء على ارتباط نقش MRSA في أماكن الرعاية الصحية بإمكانية وجود حملة بين عمال الرعاية الصحية من أطباء، وتمريض والذين هم على تماش مباشر مع المريض وخاصة في وحدات العناية المنشدة.

VI. المواد والطرائق:

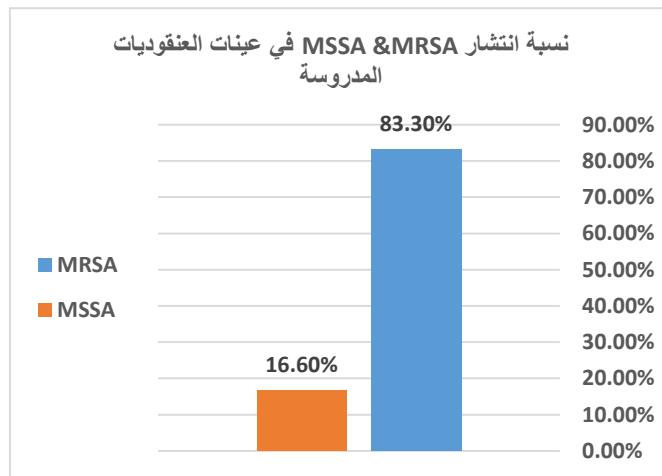
أخذ الموافقة المستنيرة، تم جمع مسحات أنفية من الفتحات الأنفية للألف باستخدام ماسحة قطنية جافة معقمة بعد تنظيف حواف التجويف الأنفي بالكحول 70%， تم إدخال المسحات بعنابة في كل فتحة أنفية بحيث يكون طرفيها على مستوى عظم الأنف (2,5) سم من حافة فتحي الأنف حيث تم لفهما باطف خمس مرات ثم أضيف للمسحات وسط سائل منمي للجراثيم وسط تيوجلوكولات، ووضعت العينات في الحاضنة بدرجة حرارة 37°C لمدة 24 ساعة. تم زرع المسحات على وسط أغار الدم هوائيًا لتحديد المستعمرات الحالة للدم، تم تحديد هوية المكورات العنقودية من خلال مراقبة أشكال المستعمرات وتلوين غرام حيث تبدو بشكل مكورات إيجابية الغرام متجمعة بشكل عناقيد العنبر. لمزيد من الدقة في تشخيص المكورات العنقودية تم إجراء الاختبارات البيوكيميائية (الكاتالاز والكواجيولاز) وزرعت العينات إيجابية الغرام إيجابية الكاتالاز والكواجيولاز الحالة للدم بينما على وسط شابمان لعزل العنقوديات المذهبة حيث تتميز بأنها مخمرة لسكر المانitol مما يؤدي لتحول لون الوسط من الأحمر إلى الأصفر. جرى فحص المقاومة للميتسلين عن طريق إجراء اختبار الحساسية لـ CEFOXITIN بطريقة الانتشار القرصي KIRBY BAUER. توصي CLSI باستخدام سيفوكسيتين بدلاً من أوكساسيلين عند استخدام طريقة انتشار القرصي لتحديد المقاومة ضد الميتسلين للعنقوديات المذهبة. تعتبر نتائج سيفوكسيتين أسهل في التفسير وبالتالي فهي أكثر حساسية للكشف عن المقاومة بوساطة MECT من شالح أوكساسيلين. ويمكن استخدامه لفحص مجموعات MRSA غير المتاجسة. ومع ذلك، مازلنا نستخدم الاختصار MRSA لوصف هذه العزلات بسبب الدور التاريخي للميتسلين. تمت قراءة النتائج عن طريق قياس قطر هالة تثبيط حول القرص. تم تصنيف العزلة حفاظ (R) إذا كان قطر منطقة التثبيط أكبر أو يساوي 21 مم وحساس (S) إذا كان القطر - 22 مم، وفقاً لإرشادات CLSI.

VII. النتائج:

شملت دراستنا 60 مسحة أنفية أخذت من الكادر الصحي العاملين في شعبة العناية المنشدة في مستشفى اللاذقية الجامعي، وهم لا عرضيين بغض النظر عن العمر والجنس، بلغ معدل انتشار المكورات العنقودية المذهبة 40% أي 24 مسحة من أصل 60 مسحة. ومن بين 24 مسحة مكورات عنقودية مذهبة شخصت 20 مسحة بنسبة 83.3% بأنها مكورات عنقودية مقاومة للميتسلين MRSA بينما كان هناك أربع عينات حساسة للميتسلين (MSSA بنسبة 16.6%) وذلك اعتماداً على اختبار الحساسية للسيفوكسيتين.



الشكل 1: معدل انتشار العنقوديات المذهبة في المسحات الأنفية للكادر الطبي



الشكل 2: نسبة انتشار **MRSA&MSSA** في العينات

VIII. توجيهات الدراسة:

معالجة جميع الحملة من الكادر الصحي باستخدام مراهم الكلينداميسين بالألف باعتبار MRSA أكثر حساسية له خوفاً من نقل MRSA للمرضى. وضرورة اتخاذ تدابير وقائية صارمة تحد من نقل MRSA من الحملة من الكادر الصحي إلى المرضى ارتداء قفازات معطف وقناع وجه عند وجود اتصال مباشر مع المريض، منع العمال حملة MRSA من العمل على تطهير المريض. ويجب أن يتم التركيز على غسل اليدين وإجراء جميع عمليات التعقيم والتطهير قبل وبعد التعامل مع المرضى. والتأكد على عدم الاستخدام العشوائي للصادرات الحيوية، كما يجب عزل المرضى المصابين ب MRSA في غرف مفردة، ويجب على الكادر الصحي ارتداء قفازات ومعطف وقناع وجه عند وجود اتصال مباشر مع المريض.

الخلاصة: .IX

المراجع:

- [1]. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jul;28(3):603-61
- [2]. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 1998 Aug 20;339(8):520-32
- [3]. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009 Mar;23(1):17-34.
- [4]. Le KY, Otto M. Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview. *Front Microbiol.* 2015;6:1174
- [5]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Feb 07;52(5):88
- [6]. Drew, R. H. (2007). Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(2), 227-249.
- [7]. Nathwani, D. (2005). *Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning.* *International journal of antimicrobial agents*, 25(3), 185-192.
- [8]. Carpenter, C. F., & Chambers, H. F. (2004). *Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens.* *Clinical infectious diseases*, 38(7), 994-1000