



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I LABORATOREVE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA
DAMIANA OSMALLI – PAÇO
PËR MARRJEN E GRADËS SHKËNCORE

“DOKTOR”

SPECIALITETI : MIKROBIOLOGJI

TEMA :
**PROFILI I REZISTENCËS ANTIMIKROBIKE TË
MRSA**

UDHËHEQËSI SHKËNCOR: PROF. ASC. NAJADA ÇOMO

TIRANË 2016



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I LABORATOREVE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA
DAMIANA OSMALLI – PAÇO
PËR MARRJEN E GRADËS SHKËNCORE

“DOKTOR”

SPECIALITETI : MIKROBIOLOGJI

TEMA :
**PROFILI I REZISTENCËS ANTIMIKROBIKE TË
MRSA**

UDHËHEQËSI SHKËNCOR: PROF. ASC. NAJADA ÇOMO

TIRANË 2016



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I LABORATOREVE**

DISERTACION

**I PARAQITUR NGA
DAMIANA OSMALLI – PAÇO
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

“DOKTOR”

SPECIALITETI : MIKROBIOLOGJI

TEMA :

**PROFILI I REZISTENCËS ANTIMIKROBIKE TË
MRSA**

UDHËHEQËSI SHKENCOR: PROF. ASC. NAJADA ÇOMO

MBROHET NË DATË: 06 / 12 / 2021 , PARA JURISË:

1. PROF. LINDA FUGA KRYETAR
2. PROF. DHIMITËR KRAJA ANËTAR (OPONENT)
3. PROF. VJOLLCA DURO ANËTAR (OPONENT)
4. PROF. ERMIRA KOLA ANËTAR
5. PROF. VERA OSTRENI ANËTAR

Parathënie

Globalizimi e ka bërë botën më të vogël dhe më të qasshme për përhapjen sëmundjeve infektive në nivel mbarëbotëror. Si rezultat i këtyre ndryshimeve, kompanitë farmaceutike janë përballur me sfida të vazhdueshme për të gjetur forma të reja terapeutike për të luftuar mikroorganizmat patogjene përgjegjëse për morbozitetin dhe mortalitetin mbarë botëror. Shfaqja e rezistencës ndaj antibiotikëve në bakteret Gram-pozitive të tilla si *Staphylococcus aureus* ka shtuar në masë të madhe problemin e gjetjes së një trajtimi efektiv. Duke përdorur një apo më shumë mekanizma gjenetike, bakteret rezistente kanë qenë në gjendje të përballojnë dhe të kapërcejnë efektet e frenimit dhe / ose vrasjes ndaj shume agjenteve antimikrobikë.

MRSA, fillimisht i konsideruar si patogjen spitalor, HA-MRSA, është shfaqur edhe në komunitet CA-MRSA me një profil të ndryshëm nga ai spitalor. Dhe së fundmi është shfaqur një grup i tretë i MRSA, LA-MRSA, i cili paraqet një profil të ndryshëm në krahasim me HA- dhe CA-MRSA.

Meticilinë rezistenca tek *S.aureus* shoqërohet me rezistencën edhe ndaj grupeve të tjera të antibiotikëve, gjë që sjell kufizimin e opsioneve terapeutike. Për këtë arsye survejanca e profilit të ndjeshmërisë antimikrobike është e një rëndësie të veçantë për të kuptuar shfaqjen e tendencave të reja për menaxhimin e infeksioneve si spitalore ashtu edhe komunitare.

Survejanca e rezistencës antimikrobike të MRSA mbetet një detyrë shumë e rëndësishme për laboratorët mikrobiologjikë, të cilët duhet të jenë pjesë e rëndësishme e politikëbërjes për përdorimin e antibiotikëve me qëllimin përfundimtar të zvogëlimit të kësaj rezistence.

Identifikimi dhe testimi i saktë i ndjeshmërisë antimikrobike janë mjete të rëndësishme në kufizimin e përhapjes të MRSA

Studimi “Profili i rezistencës antimikrobike të Stafilokokut të artë meticolinë rezistent” jep të dhëna mbi përhapjen e MRSA në mjediset spitalore dhe komunitet, profilin e rezistencës antimikrobike dhe efektshmërinë e metodave të përdorura për identifikimin e tij në laborator.

*Këtë punim ja dedikoj familjes sime,
bashkëshortit dhe dy vajzave të mija*

Lira dhe Viola

Falenderime

Ky studim u krye në Laboratorin Bakteriologjik të Departamentit të Kontrollit të Sëmundjeve Infektive, në Institutin e Shëndetit Publik në periudhën 2011-2014. Falenderoj shefen e laboratorit Prof. As. Silva Bino, për mundësinë që më krijoi për realizimin e këtij studimi duke më mbështetur me mjetet e nevojshme për diagnozën laboratorike pa të cilat ky studim do të ishte i pamundur

Falenderoj udhëheqësin tim shkencor Prof. Asc. Najada Çomo për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën e saj të gjerë. Udhëzimet e saj gjatë gjithë procesit të realizimit të studimit kanë qënë thelbësore në përfundimin e punimit.

Falenderoj dy laborantet Znj. Arta Çoni dhe Znj.Violca Haxhiaj për ndihmën e paçmuar në mbledhjen dhe përpunimin e mostrave klinike, përkushtimin e tyre gjatë gjithë kohës së realizimit të studimit.

Falendrimet të veçanta shkojnë për Dr.Age Hodaj dhe tekniken e laboratorit Znj.Albana Meçuli. Pa dashamirësinë dhe ndihmën e tyre në sigurimin e mostrave spitalore dhe ambulate ky studim do të ishte tejet i veshtirë.

Mirënjohje të thellë për Prof. Vera Çabeli për mbështetjen që më dha në realizimin e studimit duke bërë të mundur dërgimin e mostrave në Institutin e Studimeve Veterinare “ Aldo Moro”-Itali, për konfirmimin gjenetik.

Dua të falenderoj koleget e mia për konsultimet e herpasherëshme dhe këshillat e vlefshme në etapa të ndryshme të realizimit të studimit, Prof.As. Lila Shundi, Dr Tone Sokoli dhe Dr. Majlinda Dhimolea.

Falenderoj Dr Artan Simaku për mbështetjen me përpunimin statistikor të të dhënave.

Falenderoj shoqet dhe koleget e mia me të cilat kam ndarë bashkë si momentet e mira ashtu edhe të vështira, si edhe për inkurajimin që më dhanë gjatë kësaj periudhe.

Jam thellësisht mirënjohëse bashkëshortit tim për dashurinë, inkurajimin, ndihmën konkrete dhe mbështetjen e gjithanëshme ndërkohë që me duhej të punoja për shkrimin e tezës.

Falenderimi më i veçantë është për dy vajzat e mia Lira dhe Viola! Faleminderit për gëzimin që sillni në jetën time dhe dashurinë e pafund.

Shkurtime

ATCC	American Type Culture Collection
BHI	Brain-heart infusion broth
BORSA	Borderline methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
BURST	based upon related sequence types
CA	Community-associated
ccr	cassette chromosome recombinase
CC	Clonal complex
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CFU	Colony forming unit
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CoNS	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMRSA	epidemic methicillin-resistant
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GN	Gentamicin
GISA	Glycopeptide intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
GRSA	Glycopeptide-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
HA	Healthcare-associated
IWG-SCC	International Working Group on the Staphylococcal Cassette Chromosome Elements
J	Joining/junkyard regions
LA	Livestock-associated
MDR	Multidrug-resistant

<i>mecA</i>	gene encoding methicillin resistance in staphylococci
MHA	Mueller-Hinton agar
MIC	Minimum inhibitory concentration
MLST	Multilocus sequence typing
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
OX	Oxacillin
PBP2a	An altered penicillin binding protein
PCR	Polymerase chain reaction
PFGE	Pulsed-field gel electrophoresis
PVL	Panton-Valentine leucocidin
PPV	Positive predictive value
RD	Rifampicin
SCCmec	Staphylococcal cassette chromosome mec
SCV	Small colony variants
Spa	A gene encoding <i>Staphylococcus aureus</i> protein A
ST	Sequence type
TSB	Tryptic soy broth, a general-purpose growth medium
vanA	A gene encoding vancomycin resistance
VISA	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
hVISA	Heteroresistant VISA
VRSA	Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

Përmbajtja

Parathënie.....	iv
Dedikim.....	Error! Bookmark not defined.
Shkurtime.....	vii
Abstrakt.....	xiv
I HYRJE.....	xv
1.1 Historiku.....	xv
1.2 Struktura, faktorët e virulencës dhe patogjeneza.....	xviii
1.3 Faktorët e sipërfaqes qelizore.....	xviii
1.4 Faktorët sekretorë.....	xix
1.5 Citotoksinat.....	xix
1.6 Epidemiologjia globale e MRSA.....	xxii
1.6.1 Epidemiologjia e HA-MRSA.....	xxii
1.7 Rrugët e transmetimit.....	xxiii
1.8 Faktorët e riskut.....	xxiii
1.8.1 Përdorimi i pajisjeve fikse.....	xxiii
1.8.2 Presioni i kolonizimit.....	xxiv
1.8.3 Ekspozimi antimikrobik.....	xxiv
1.10 Faktorët e riskut.....	xxiv
1.11. Përhapja e CA-MRSA në spitale.....	xxv
1.12 LA-MRSA (livestock associated MRSA) MRSA tek bagëtitë.....	xxvi
1.13 Konkluzion epidemiologjik.....	xxvi
1.14 Klinika e infeksioneve stafilokoksike.....	xxix
1.15 Antibiotikorezistenca.....	xxx
1.15.1. Bazat gjenetike dhe mekanizmat e rezistencës antimikrobike.....	xxxi
1.16. Mekanizmat nëpërmjet së cilave bakteret zhvillojnë rezistencën.....	xxxii
1.16.1 Mekanizmat e rezistencës të <i>S.aureus</i>	xxxii
1.16.2 Rezistenca ndaj penicilinës.....	xxxiii
1.16.3 Rezistenca ndaj meticilinës.....	xxxiii
1.16.4 Proteinat Penicilinë Lidhëse (PBP).....	xxxiv
1.16.5 Rezistenca ndaj vankomicinës.....	xxxiv
1.16.6 Rezistenca ndaj aminoglikozideve.....	xxxv
1.16.7 Rezistenca ndaj MLSb).....	xxxv
1.16.8. Rezistenca ndaj tetraciklinës.....	xxxvi
1.16.9 Rezistenca ndaj fluorokinoloneve.....	xxxvi
1.16.10 Rezistenca ndaj trimetoprim-sulfometoksazolit.....	xxxvii

1.16.11 Rezistenca ndaj rifampicinës	xxxvii
1.16.12. Rezistenca ndaj kloramfenikolit	xxxvii
1.16.13 Rezistenca ndaj mupirocinës.....	xxxviii
1.17. Genoma stafilokoksike	xxxviii
1.17.1 Genoma stafilokoksike aksesore	xxxviii
1.18 Kasete kromozomike stafilokoksike	xxxviii
1.18.1 Përberja e kasetës stafilokoksike kromozomike <i>SCCmec</i>	xxxviii
1.19 Kompleksi i geneve <i>ccr</i>	xl
1.20 Kompleksi i geneve <i>mec</i>	xli
1.21 Regjonet J	xlii
1.22 HA-MRSA vs CA-MRSA	xlvi
1.23 Klasifikimi ne bazë të të dhënave epidemiologjike.....	xlvii
1.24 Nomenklatura e MRSA	xlix
1.25 Rëndësia në shëndetin publik	l
1.26 Mjekimi i infeksioneve nga MRSA.....	li
2.1 Qëllimi.....	1
2.2 Objektivat:	1
2.3 Materiali dhe metodologjia	2
2.3.1 Mbledhja e mostrave	3
2.4 Identifikimi i MRSA	4
2.5 Metoda e përcaktimit të PBP2a me lateks aglutinim	7
2.6 Prova e ndjeshmërisë antimikrobike	10
2.6.1 Rezistenca ndaj makrolidëve (D-test).....	11
2.7 Tipizimi gjenetik	12
2.8 Ruajtja e shtameve.....	12
IV REZULTATET.....	14
V DISKUTIM	59
VII BIBLIOGRAFIA.....	77

Lista e Tabelave

Tabela 1. 1 Përmbledhje e faktorëve të virulencës	xxi
Tabela 1. 2 Kompleksi i geneve <i>ccr</i>	xli
Tabela 1. 3 Kompleksi i geneve <i>mec</i>	xlii
Tabela 1. 4 SCC <i>mec</i> types	xliii
Tabela 1. 5 Karakteristikat HA-MRSA vs CA-MRSA.....	xlvi
Tabela 1. 6 Klasifikimi	xlviii
Tabela 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas vitit të testimit.....	14
Tabela 3. 2 Statistika e përmbledhur e moshes.....	17
Tabela 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë dhe vendit të ardhjes	19
Tabela 3. 4 Shpërndarja e llojit të mostres.....	20
Tabela 3. 5 Shpërndarja e llojit të mostrës sipas gjinisë.....	22
Tabela 3. 6 Shpërndarja sipas llojit dhe vendit të marrjes se mostrës	24
Tabela 3. 7 Shpërndarja sipas diagnozës	26
Tabela 3. 8 Shpërndarja e diagnozave të pacientëve ambulatorë	28
Tabela 3. 9 Shpërndarja e e diagnozave të pacientëve spitalorë.....	29
Tabela 3.10 Rezultati i rasteve të testuara	31
Tabela 3. 11 Rezultati i testimit sipas gjinisë	32
Tabela 3. 12 Rezultati i testimit sipas vendit të marrjes se mostrës	33
Tabela 3. 13 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit	34
Tabela 3. 14 Rezistenca dhe ndjeshmëria e shtameve CA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar.....	35
Tabela 3. 15 Rezistenca dhe ndjeshmëria e shtameve HA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar.....	38
Tabela 3. 16 Krahasimi i rezistencës dhe ndjeshmërisë ndërmjet CA-MRSA dhe HA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar	41
Tabela 3. 17 Krahasimi i testeve identifikuese të MRSA.....	43
Tabela 3. 18 Sensitiviteti dhe specificiteti i testeve	43
Tabela 3. 19 Shpërndarja e shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas viteve	46
Tabela 3. 20 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas grup moshave.....	47
Tabela 3. 21 Rezultati i testimit sipas gjinisë për HA-MRSA dhe CA-MRSA.....	48
Tabela 3. 22 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas llojit të mostres	48
Tabela 3. 23 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit të CA-MRSA dhe HA-MRSA ..	49
Tabela 3. 24 Krahasimi i shtameve HA-MRSA dhe CA-MRSA rezistentë ndaj më shumë se tre klasave të antibiotikëve.....	50
Tabela 3. 25 Krahasimi i shtameve HA-MRSA dhe CA-MRSA rezistente ndaj më shumë se pesë klasave të antibiotikëve.....	51
Tabela 3. 26 Rezistenca e shtameve HA-MRSA ndaj pesë apo më tepër klasa antibiotikësh sipas mostrës klinike.	52
Tabela 3. 27 Numri i shtameve HA-MRSA rezistentë sipas numrit të klasave të antibiotikëve të testuar	53
Tabela 3. 28 Rezistenca ndaj makrolideve. D testi për shtamet MRSA eritromicinë rezistente	53
Tabela 3. 29 Rezultatet e rezistencës ndaj makrolideve për HA-MRSA.....	54
Tabela 3. 30 Rezultatet e rezistencës ndaj makrolideve për CA-MRSA.....	55

Tabela 3. 31 Shtamet e testuara për praninë e genit <i>mecA</i>	55
Tabela 3. 32 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA tipat SCC <i>mec</i>	57
Tabela 3. 33 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRS leukocidina PV	57
Tabela 3. 34 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA tipat CC/ST	58

Lista e Figurave

Figura 1.1 Rezistenca e stafilokokut	xvii
Figura 1.2 Faktorët patogjene të <i>S.aureus</i> me produktet sekretore dhe strukturale, të cilët luajnë rol në virulencë.	xx
Figura 1.3 Worldwide prevalence of hospital-acquired meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	xxvii
Figura 1.4 Trend of meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> by European country, 2006–2009.....	xxviii
Figura 1. 5 Rezistenca e MRSA.....	xxxiv
Figura 1. 6 Mekanizmat e rezistencës MLSb të MRSA	xxxvi
Figura 1. 7 Paraqitja skematike e SCC <i>mec</i> , SCC dhe ΨSCC.	xxxix
Figura 1. 8 Kompleksi i geneve <i>ccr</i>	xli
Figura 1. 9 SCC <i>mec</i> si mjet i rezistencës shumëfishe ndaj antibiotikëve (multi-drug resistance)	xliii
Figura 1. 10 Kombinimi i kompleksit të geneve.....	xlv
Figura 1. 11 Krahasimi i kasetave të meticilin-rezistencës, tipike për HA-MRSA dhe CA-MRSA	xlvii
Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë	15
Figura 3. 2 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë	15
Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas vitit të testimit	16
Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas vendit.....	16
Figura 3. 5 Histogrami i moshës	17
Figura 3. 6 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshes	18
Figura 3. 7 Krahasimi i moshes sipas vendit të ardhjes së rasteve	18
Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë dhe vendit të ardhjes.....	19
Figura 3. 9 Shpërndarja e rasteve sipas llojit të mostrës.....	21
Figura 3. 10 Lloji i mostrës sipas moshës.....	21
Figura 3. 11 Shpërndarja e llojit të mostrës sipas gjinisë	23
Figura 3. 12 Shpërndarja sipas llojit dhe vendit të marrjes se mostrës.....	25
Figura 3. 13 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës.....	27
Figura 3. 14 Shpërndarja e diagnozave tek pacientet ambulatorë dhe spitalorë	30
Figura 3. 15 Rezultati i rasteve të testuara	31
Figura 3. 16 Boxplot i rezultatit të testimit dhe moshes se pacientëve.....	32
Figura 3. 17 Rezultati i testimit sipas gjinisë	33
Figura 3. 18 Rezultati i testimit sipas vendit të marrjes se mostrës	34
Figura 3. 19 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit.....	35
Figura 3. 20 Rezistenca dhe sensitiviteti i shtameve CA-MRSA	36
Figura 3. 21 Profili i rezistencës antimikrobike për HA-MRSA	37
Figura 3. 22 Rezistenca dhe sensitiviteti i shtameve HA-MRSA	39

Figura 3. 23 Profili i rezistencës antimikrobike për CA-MRSA	40
Figura 3. 24 Krahasimi i rezistencës ndërmjet CA-MRSA dhe HA-MRSA	42
Figura 3. 25 Prova e ndjeshmërisë ndaj antibiotikëve me metodën e disk difuzionit ..	42
Figura 3. 26 Përcaktimi i meticolin rezistences me metoden e disk difuzionit me FOX dhe OX	43
Figura 3. 27 Përcaktimi i meticolin rezistencës me metoden E-test	44
Figura 3. 28 Skrinimi ne agar me oxacilinë për përcaktimin e meticolin rezistencës ..	44
Figura 3. 29 Përcaktimi i PBP2a me lateks aglutinim	44
Figura 3. 30 Përcaktimi i PBP2a me lateks aglutinim	45
Figura 3. 31 Zbulimi me PCR i genit <i>mecA</i> në pese izolate të <i>S.aureus</i>	45
Figura 3. 32 Shpërndarja e shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas viteve.....	46
Figura 3. 33 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas grup moshave	47
Figura 3. 34 Rezultati i testimit sipas gjinisë për HA-MRSA dhe CA-MRSA	48
Figura 3. 35 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas llojit të mostres.....	49
Figura 3. 36 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit të CA-MRSA dhe HA-MRSA ..	50
Figura 3. 37 Krahasimi i shtameve rezistentë ndaj më shumë se tre klasave të antibiotikëve.....	51
Figura 3. 38 Krahasimi i shtameve rezistente ndaj më shumë se pesë klasave të antibiotikëve.....	52
Figura 3. 39 Rezistenca ndaj makrolidëve. D-testi për shtamet MRSA me eritromicinë rezistente	54
Figura 3. 40 Krahasimi i rezistencës të induktuar ndaj klindamicinës midis shtameve HA-MRSA dhe CA- MRSA	55
Figura 3. 41 Përcaktimi i ndjeshmërisë ndaj makrolidëve me D-test	55

Abstrakt

Hyrje: Stafilokoku i artë meticilinë rezistent (MRSA) është një mikroorganizëm multirezistent. Në varësi të izolatëve spitalorë apo komunitarë ndryshon edhe porofili i rezistencës antimikrobike. Ndërsa shtamet spitalore janë rezistente ndaj shumicës së klasave të antibiotikëve, shtamet komunitare janë të ndjeshëm ndaj shumicës së klasave të antibiotikëve që përdoren tradicionalisht. Identifikimi i saktë dhe përcaktimi i ndjeshmërisë antimikrobike mbetet një detyrë e rëndësishme e laboratorëve mikrobiologjike. Studimi ynë ka qëllim kryesor përcaktimin e rezistencës antimikrobike të shtameve spitalore dhe atyre komunitare.

Materiali dhe metoda: Provat e identifikimit dhe përcaktimi i rezistencës antimikrobike u kryen në bazë të procedurave standarde laboratorike. Për identifikimin e shtameve MRSA u përdor metoda e disk difuzion për cefoxitinën, oxacilinën, metoda e gradientit të koncentrimit Etest, skrinimi në agar me oxacilinë dhe kripë si dhe përcaktimi i PBP2a me latex aglutinim. Një numër shtamesh u dërguan për konfirmim me PCR dhe për karakterizimin e mëtejshëm gjenetik. Ndjeshmëria antimikrobike u krye me metodën e disk difuzionit dhe rezistenca ndaj makrolideve me metodën e D-testit në terrenin Mueller-Hinton.

Rezultate: Nje numër prej 756 shtamesh të *S.aureus* spitalorë dhe komunitarë u përfshinë në studimin tonë nga të cilat 187 rezultuan MRSA. HA-MRSA u gjend në 36.9% dhe CA-MRSA në 18.6%. Të gjitha shtamet MRSA rezultuar rezistentë ndaj penicilinës, oxacilinës, cefoxitinës dhe të ndjeshëm ndaj vankomicinës.

Shtamet spitalorë rezultuan me rezistentë ndaj antibiotikëve të testuar si më poshtë CN 77.0%, CIP 73.8%, TE 63.9%, E 63.9%, RD 55.7%, DA 53.33%, SXT 29.5% dhe C 20.0%. Shtamet komunitarë rezultuan me rezistencë ndaj antibiotikëve të testuar si më poshtë CN 56.1% E 50.9%, CIP 35.1%, TE 29.8 %, SXT 26.3%, DA 24.56%, RD 7.0% dhe C 1.8%. Nga të dhënat e studimit tonë shihet se shtamet HA-MRSA MDR, janë në përqindje shumë më të lartë krahasuar me ato CA- MRSA. Përqindja e lartë e prevalencës 70% rezistente është gjetur në HA-MRSA ndaj tre ose më tepër klasave të antibiotikëve, ku 56.5% e tyre shfaqin rezistencë ndaj pesë apo më tepër klasash antibiotikesh.

Përfundim: Në kontrast me shtamet HA-MRSA të cilët paraqesin multirezistencë, shtamet CA-MRSA janë shpesh rezistentë vetëm ndaj antibiotikëve beta laktamë dhe mund të shprehin heterorezistencë. Për pasojë labororet mikrobiologjike mund të hasin në vështirësi në zbulimin e tyre. Identifikimi i saktë i shtameve MRSA dhe raportimi i tyre mbetet detyrë e rëndësishme e laboratoreve mikrobiologjike.

Fjalë kyç: shtam, rezistencë, *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA

I HYRJE

1.1 Historiku

Staphylococcus aureus ka qënë një nga shkaktarët kryesore të infeksioneve humane që nga kohët që në kemi të dhëna historike. Ndryshimet patologjike të lidhura me osteomielitin stafilokoksik janë gjetur në mumjet egjyptiane dhe në të tjera mbetje të ngjashme të antikitetit. (Crossley K., 2009)

Staphylococcus aureus është një patogjen human i rëndësishëm që u raportua fillimisht në vitin 1881 nga Sir Alexander Ogston (Ogston 1881). Ai e përshkroi sëmundjen stafilokoksike dhe rolin e saj në sepsis dhe abcese. Pas vëzhgimit mikroskopik të infeksioneve qelbëzuese, ai zbuloi grumbuj me qeliza të rrumbullakta në formën e viles së rrushit. Para tij Koch në vitin 1787 kishte vëzhguar baktere sferike në pus dhe Rosenbach, i ndau ato në dy lloje, duke u bazuar në ngjyrën e kolonive *S.aureus* (i artë) dhe *S. albus* (i bardhë). Më vonë *S.albus* u riemërua si *Staphylococcus epidemidis* i cili është koagulaze negativ, nuk fermenton manitolin dhe zakonisht është jopatogjen. (Murray et al., 2003).

Në fillim të viteve 1940 infeksionet nga *S.aureus* ishin fatale, me një mortalitet tek bakteremitë në rreth 80% (Skinner D. et al.,1941). Në mënyrë natyrale, *S.aureus* është i ndjeshëm ndaj çdo antimikrobiku (Chamber HF et al., 2009). Kjo ndjeshmëri çoi Alexander Flemingun drejt zbulimit të penicilinës, e cila në kohën kur u përdor ishte medikamenti i mrekullueshëm që transformoi sëmundjet fatale në sëmundje të kurueshme. Megjithatë, pak vite mbas përdorimit të saj në mesin e viteve 1940, *S.aureus* penicilinë rezistentë u shfaqen në praktikën klinike. Këto shtame prodhonin një penicilinazë të koduar nga një plasmid, i cili hidrolizonte unazën β- laktam të penicilinës e cila është thelbësore për veprimin antimikrobik. Shtamet penicilinë rezistentë shpejt filluan të shkaktonin infeksione në komunitet, dhe në fillim të viteve 50 u bënë pandemike (Chambers HF, et al. 2009).

Këto infeksione si në spital ashtu edhe në komunitet shpesh shkaktoheshin nga një klon i *S.aureus* i quajtur tipi fagik 80/81, dhe nga mesi i vitit 1950, shtamet penicilinë rezistentë u rritën në një shkallë të tillë sa bënë që penicilina mos ishte më një terapi e dobishme për infeksionet stafilokoksike (Oliveira DC et al., 2002). *S.aureus* penicillin-rezistent ishin pandemikë në fund të viteve 1950 dhe në fillim të viteve 1960 (Rountree PM et al.,1955). Shtami 80/81 filloi të pakësohej, pas futjes në përdorim të meticolinës (më parë të quajtur celbeninë), derivati i parë semisintetik i penicilinës i cili është modifikuar kimikisht për ti rezistuar veprimit degradues të penicilinazës (Oliveira DC et al.,2002)

Rasti i parë me MRSA u zbulua në Londër në 1961, dy vjet pas futjes në përdorim të meticolinës (Barber M, 1961, Parker MT et al.,1964). Edhe pse geni specifik përgjegjës për rezistencën ndaj meticolinës *mecA*, i cili kodon proteinat penicilinë-lidhëse më afinitet të ulët PBP2a (gjithashtu të njohura si PBP2') u identifikua më se 20 vjet më

vonë, që në fillim u vlerësua që mekanizmi i rezistencës ishte i ndryshëm nga ai i ndërmjetësuar nga penicilinaza për arsye sepse nuk kishim të bënim me inaktivim të penicilinës. Në ndryshim nga rezistenca e ndërmjetësuar nga penicilinaza, e cila është e spektrit të ngushtë, spektri i rezistencës ndaj meticolinës është i gjërë dhe përfshin rezistencë ndaj të gjithë klasave të antibiotikëve β -laktam të cilat përfshijnë penicilinat, cefalosporinat dhe karbapenemët. Ndër izolatet më të hershëm të MRSA ishte shtami MRSA Col, një pjesëtar i klonit “arkaik” dhe ndoshta shtami më i studiuar, i izoluar nga një pacient në Colindal, UK, në 1960.

Shpërthimet e infeksioneve nga MRSA fillimisht mbetën të kufizuara vetëm në vendet e Europës (Dyke, K. G. H. et al., 1964, Rountree, P. M. et al., 1968) deri në 1968, kur Barret dhe bp, raportuan shpërthimin e parë të madh në Shtetet e Bashkuara (Barrett, F. F. et al., 1968). Në dekadat që pasuan, MRSA vazhdoi të përhapet në gjithë mjediset spitalore, por duke mbetur kryesisht i kufizuar në këto mjedise deri në vitin 1981 (Ayliffe G. et al., 1997). Deri në vitet 1980 shumica e pacientëve me kolonizim apo infeksion nga MRSA kishin pasur një shtrim të mëparshëm në spital apo kontakt me mjediset spitalore si edhe në qendrat e kujdesit shëndetësor. Shtimi i infeksioneve nga MRSA në spitale çoi në rritjen e përdorimit të vankomicinës, antibiotiku i vetëm tashmë ndaj të cilit shtamet ishin të ndjeshëm. Ky presion intensiv selektiv rezultoi në shfaqjen e shtameve vankomicinë - intermediare (VISA), të cilët nuk frenohen *in vitro* në përqëndrime më të ulta se 4-8 $\mu\text{g/ml}$ dhe shtamet vankomicinë-rezistentë, (VRSA) të cilat frenohen vetëm në përqëndrime 16 $\mu\text{g/ml}$ ose më tepër (Chamber HF et al., 2009).

Invazioni i MRSA në komunitet përbën një valë të re në rezistencën antimikrobike. Disa raste të herëshme të infeksioneve nga CA-MRSA u shfaqen në popullatën indigjene të Australisë Perëndimore në fillim të viteve 1990. Këto shtame ishin të dallueshme nga klonet apo genotipat që qarkullonin në të njëjtën kohë në spitalet Australiane nga modeli i tyre me elektroforezën me fushë të pulsuar në xhel (PFGE).

Megjithatë në 1980-1981 në Detroit-Michigan, një shpërthim nga MRSA ishte një përjashtim nga ky rregull duke dhënë alarmin për MRSA e lidhur me komunitetin (CA-MRSA) (Saravolatz LD, Markoëitz N et al., 1982). Shpërthimi në Detroit dhe shpërthime të ngjashme çuan në përdorimin e termit CA-MRSA, MRSA që nuk kanë lidhje të qarta me mjediset spitalore, në kontrast me HA-MRSA që janë shfaqur që në vitet 1961 (Saravolatz LD, Pohlod DJ, et al., 1982). Janë përshkruar raste shpërthimesh tek sportistet, (Kazakova SV, et al., 2005), fëmijët, (Herold BC, et al., 1998), të burgosurit (MMËR October 17, 2003) rekrutet, (Campbell KM et al., 2004), personat me tatuazhe (Dillman A, 2006), përdoruesit e drogave intravenoze (Atkinson SR et al., 2009) dhe meshkujt që kryejnë seks me meshkujt (Szumoëski JD et al., 2009). Ndërsa vazhdon përhapja e CA-MRSA dhe HA-MRSA, ndarja midis tyre po bëhet më e padallueshme. HA-MRSA nuk qëndrojnë vetëm në mjediset spitalore dhe CA-MRSA, po bëhen të zakonshme në këto mjedise.

Ndërsa raportimi i parë për meticolinë rezistencën i takon vitit 1961, geni specifik përgjegjës për meticolinë rezistencën, u identifikua pas më shumë se 20 vitësh. Geni për

metecilinë rezistencën është geni *mec A*, i cili kodon një proteinë penicilinë –lidhëse PBP2a ose PBP2', e cila ka një afinitet të reduktuar për antibiotikët β-laktamë.

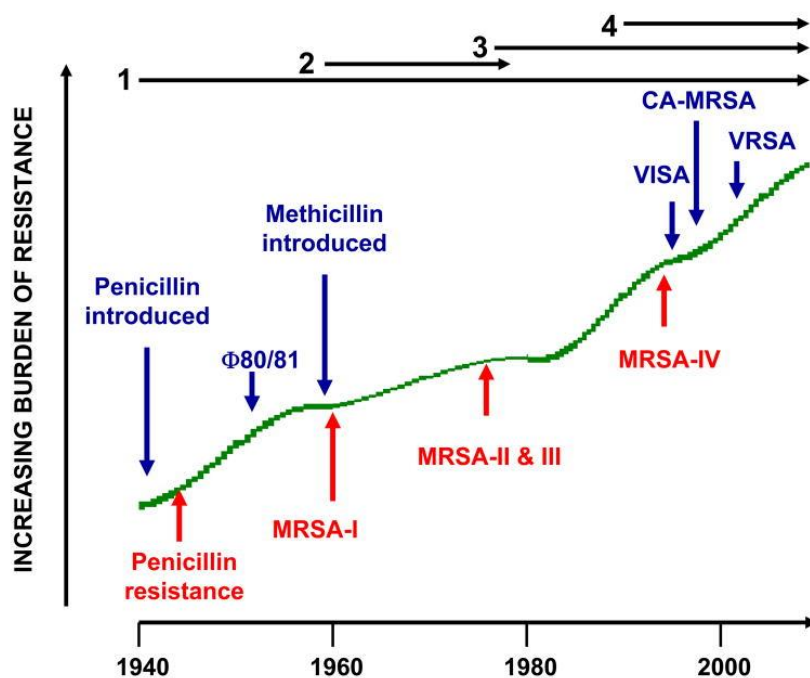


Figura 1.1 Rezistenca e stafilokokut

Rezistenca e stafilokokut ndaj antibiotikëve e shtrirë në afatin kohor mund të paraqitet në katër valë. Vala 1, e cila vazhdon edhe sot, filloi menjëherë pas futjes së penicilinës në praktikën klinike në 1940. Shtamet e para pandemike rezistentë ndaj antibiotikut, të quajtura tipi fagik 80/81, ishin penicilinë rezistentë dhe prodhonin PVL (leukocidinën Panton-Valëntin). Vala 2 filloi pothuajse menjëherë pas futjes së metecilinës në praktikën klinike, me izolimin e MRSA së parë (klonin Arkaik), i cili përmbante tipin I *SCCmec* (MRSA-I) dhe u përhap në vitet 1970 në formën e klonit Iberik. Vala 3 filloi nga mesi deri në fund të viteve 1970 me shfaqjen e shtameve të reja MRSA, të cilët përmbanin *SCCmec* tipi II dhe III (MRSA-II dhe III), duke shënuar në vazhdimësi epidemi në mbarë botën të MRSA në spitale dhe mjediset e kujdesit shëndetësor.

Shtimi i përdorimit të vankomicines për trajtimin e infeksioneve ndaj MRSA përfundimisht çuan në shfaqjen e shtameve të *S. aureus* vankomicin intermediare (VISA). Vala 4, e cila filloi nga mesi deri në fund të 1990, shënon shfaqjen e shtameve MRSA në komunitet. MRSA komunitare ishin të ndjeshëm ndaj shumicës së antibiotikëve të tjerë më përjashtim të beta-laktameve, nuk kishin lidhje me shtamet spitalore, përmbanin një tip tjetër të *SCC mec-IV*, që është më e vogël dhe më e lëvizëshme (MRSA-IV), dhe një shumëllojshmëri të faktorëve të virulencës duke përfshirë PVL. Shtamet *S. aureus* vankomicin-rezistentë (VRSA) nga të cilat 10 apo më shumë janë të izoluar vetëm në mjediset e kujdesit shëndetësor, u identifikuan për herë të parë në 2002 (Chamber HF et al.,2009).

1.2 Struktura, faktorët e virulencës dhe patogjeneza.

Staphylococcus aureus është kok gram-pozitiv, aerob fakultativ, që jeton tek njerëzit dhe tek kafshët si patogjen oportunist. *S. aureus* përmban citozolin apo matriksin citoplazmik, membranën citoplazmike dhe murrin qelizor rrethues. Muri qelizor i *S.aureus* përmban peptidoglikanin, të përbërë nga njësitë përsëritëse të disaharideve N-acetilglukozamina dhe acidi N-acetilmuramik ku lidhen acidet teikoike (Navarre et Scheenwind, 1999). Zinxhirët e glikanit kryqëzohen me tetrapeptidet L-alanine, D-glutamat, L-licine dhe L-alanine nëpërmjet urave të brëndëshme të lidhura më peptidet. Funkzioni kryesor i peptidoglikanit është të sigurojë mbështjellje të qëndrueshme për përmbajtjen qelizore. Peptidoglikani gjithashtu ka veti endotoksike dhe është raportuar që shkakton çrregullime në organet e kafshëve eksperimentale. (Holtfreter et Broker, 2005). Acidet teikoike, një tjetër përbërës i murit qelizor, jo vetëm që ndihmojnë në kolonizimin nazal (Aly et Levit, 1987; Weidenmaier et al., 2004) por gjithashtu luajnë rol së bashku me peptidoglikanin në sepsisin stafilokoksik (De Kimpe et al., 1995). Bashkimi i murit qelizor katalizohet nga enzima bifunksionale me peshë të lartë molekulare, proteinat penicilinë lidhëse PBP (Navarre W et al., 1999). Shumica e shtameve të *S.aureus* prodhojnë një kapsul polisaharidike veshtullore.

Në patogjenezën e infeksionit stafilokoksik ndikojnë përbërësit strukturalë dhe produktet sekretore. Dy tipare të dallueshme të stafilokokëve janë se një nga faktorët e virulencës mund të ketë disa funksione në patogjeneze dhe shume faktorë virulence mund të kryejnë të njëjtin funksion.

1.3 Faktorët e sipërfaqes qelizore

Faktorët e virulencës që ndodhen në murin qelizor të *S.aureus* përfshijnë kapsulën polisaharidike, stafiloksantinën (pigmenti karotenoid) dhe një sërë proteinash sipërfaqësore të quajtura “përbërësit e sipërfaqes mikrobike që njohin molekulat adezive të matriksit” MSCRAMMs. të cilat ndërmjetësojnë përngjitjen me indet. (O’Riordan K, et al. 2004). Funkzioni i kapsulës lidhur me virulencën është të frenojë fagocitozën nga neutrofilet por ajo gjithashtu ndikon në përngjitjen dhe qëndrueshmërinë në sipërfaqët mukoze. Shumica e shtameve të izoluar prodhojnë serotipin CP5 ose CP8 (75% të izolatëve humane). Kapsula zviterionike (e ngarkuar pozitivisht dhe negativisht) ndikon gjithashtu në formimin e abscesit. Mungesa e stafiloksantinës i bën stafilokoket më vulnerabël ndaj sistemit imunitar (Song Y, et al., 2009).

MSCRAM, të tilla si koagulaza, proteinat fibronektin-lidhëse, kolagenazat dhe proteina A luajnë rol në përngjitjen me proteinat e strehuesit. Proteina A, përbërëse e MSCRAMM, lidhet me fragmentin Fc të imunoglobulinave dhe si rrjedhojë mund të pengojë opsonizimin.

Përngjitja e *S.aureus* në indet e hostit është një hap i rëndësishëm në patogjenezë, sikurse edhe në kolonizim (Rachel J. et al., 2008). MSCRAMM lidhet me molekula të tilla si kolageni, fibronektina, fibrinogjeni. MSCRAMM luajnë një rol kyç në fillimin

e infeksioneve endovaskulare, infeksioneve të kockave dhe artikulacioneve dhe infeksionet që pasojnë pajisjet protetike. Shtame të ndryshme të stafilokokut të artë mund të kenë konstelacione të ndryshme të MSCRAMM duke predispozuar kështu të shkaktojnë infeksione të llojeve të ndryshme (Clarke SR et al.,2006).

1.4 Faktorët sekretorë

Në kontrast me rolin mbrojtës dhe pasiv të faktorëve të virulencës të ndodhur në murin qelizor, faktorët sekretues të virulencës luajnë një rol aktiv në çarmatosjen e sistemit imunitar duke shkatërruar qelizat dhe indet dhe duke ndërhyrë në sistemin imun dhe duke ndihmuar përhapjen e bakteveve. *S.aureus* është i aftë të shkaktojë shokun septik, gjendje toksike të ndryshme duke prodhuar superantigene të cilat në ndryshim nga komponentet strukturorë shkaktojnë një sindromë septike duke iniciuar “shtrëngatën e citokinave”.

Këta faktorë sekretorë të virulencës mund të përfshihen në katër kategori: superantigenet, toksinat por-formuese, ekzoenzima të ndryshme dhe proteina të përzjera.

Superantigenet përfshijnë:

- **toksinën e sindromës të shokut toksik (TSS)** e cila bazuar në vëndin e infeksionit mund të ndahet në dy kategori; menstruale dhe jo-menstruale dhe
- **enterotoksinat stafilokoksike** të cilat shkaktojnë një formë të helmimit ushqimor. Njihen gjashtë serotipa të enterotoksinave që shkaktojnë diarre dhe të vjella.

Toksinat eksfoliative shkaktojnë sindromën eksfoliativ. Këto toksina TEA dhe TEB janë një tip proteazash serike por në ndryshim prej tyre, toksinat eksfoliative, indikohen si faktorët madhorë përgjegjës për impetigon buloze dhe sindromin eksfoliativ(Prévost G et al 2003).

1.5 Citotoksinat

Stafilokoku i artë prodhon një sërë toksinash të cilat veprojnë në membranën qelizore si:

α -hemolizina, β - hemolizina, δ - hemolizina, γ - hemolizina.

Përveç këtyre *S.aureus* prodhon leukocidina (lik E) dhe **leukocidinën PV** (lukS/F) që shkatërrojnë leukocitet duke formuar pore në membranë.

Së fundi leukocidina Panton-Valentine (PVL) e koduar nga lukS-PV dhe lukF-PV,ka zgjuar vëmendjen duke u lidhur nga ana epidemiologjike me rastet e infeksioneve nga CA-MRSA(Dufour P et al.,2002) (Lina G et al., 1999).

Injektimi i PVL në lekuren e lepujve shkakton nekrozë dermale (Ward and Turner, 1980), gjë që sugjeron që kjo mund të jetë shkak i infeksioneve të rënda të lëkurës tek njerëzit. Studimet kanë treguar një lidhje midis shtameve MRSA që përmbajnë PVL dhe pneumonisë virulente nekrotizuese (Gillet Y et al., 2002).

Invazioni i indeve të hostit nga stafilokoku përfshin prodhimin e një numri të madh ekzoenzimash si proteaza, lipaza, koagulaza, stafilokinaza, hialuronidaza që e bëjnë atë të aftë të pushtojë dhe të shkatërrojë indet e hostit.

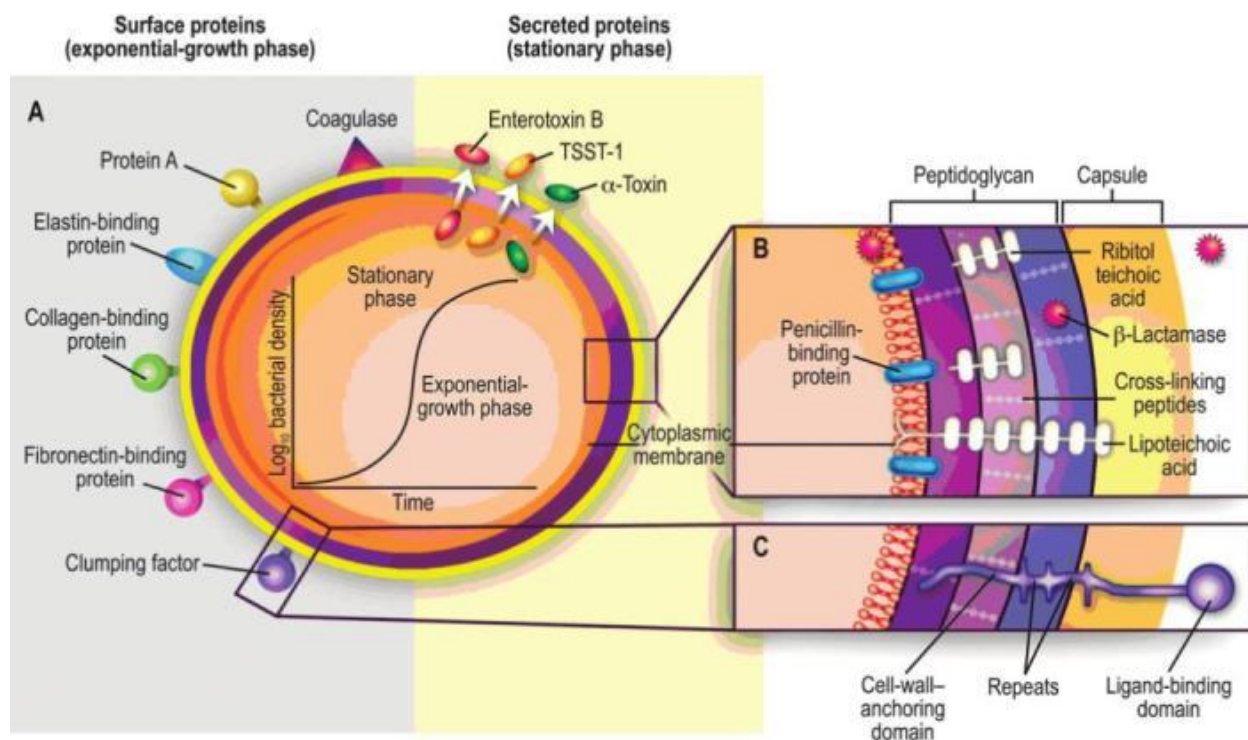


Figura 1.2 Faktorët patogjene të *S. aureus* me produktet sekretore dhe strukturale, të cilët luajnë rol në virulencë.

A. Proteinat sipërfaqësore dhe sekretore
B dhe C, prerje tërthore e mbulesave (zarfit) qelizor
Reprinted from [32], ëith permission from the Massachusetts
Medical Society. Copyright 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Pajisja e *S. aureus* me faktorë të virulencës është e gjerë duke përfshirë si faktorë strukturalë ashtu edhe faktorë sekretorë, të cilët luajnë rol në patogjenezën e infeksionit (Gordon RJ et al., 2008).

Në patogjenezën e infeksionit stafilokoksik shprehja e faktorëve të virulencës luan një rol thelbësor. Për të reduktuar kërkesat metabolike të panevojshme, shprehja e këtyre faktorëve ndodh në mënyrë të koordinuar, vetëm kur kërkohet nga bakteri. Shprehja e MSCRAMMs ndodh gjatë fazës logaritmike, kurse sekretimi i proteinave, si toksinat gjatë fazës stacionare. Gjatë infeksionit shprehja e herëshme e MSCRAMMs lehtëson

kolonizimin, ndërsa prodhimi i mëvonshëm i toksinave lehtëson përhapjen. Genet regullatore aksesore (agr) janë një sistem “quorum-sensing”, që luan një rol kritik në virulencën e stafilokokut (Rachel J. Gordon et al., 2008), (Eric C Carnes et al., 2010). Sapo *S.aureus* përngjitet me indet e hostit apo materialet prostetike ai është i aftë të rritet dhe të persistojë në mënyra të ndryshme. *S.aureus* mund të krijojë biofilma duke ju shmangur mekanizmave mbrojtëse të hostit dhe antimikrobikëve.

S.aureus është gjithashtu i aftë të formojë variantet e kolonive të vogla (SCVs) të cilat luajnë rol në infeksionet persistente dhe rekurente. Këto SCV janë të afta të “fshihen” në qelizat e hostit pa shkaktuar dëmtim të tyre dhe janë relativisht të mbrojtura nga antibiotikët dhe mekanizmat mbrojtëse të hostit. Më vonë ato mund të kthehen në fenotipa më të egër, që mund të çojnë në një rikthim të infeksionit (Kahl B et al., 1998). Faktorët e hostit gjithashtu mund të ndikojnë në ndjeshmërinë ndaj infeksioneve stafilokoksike. Në një studim të gjerë të kryer mbi mbartshmërinë nazale të *S.aureus*, baktereminë që pason dhe vdekshmërinë tek pacientet e hospitalizuar jo kirurgjikalë u vlerësua se tek ata që zhvilluan bakteremi nga *S.aureus*, mortaliteti ishte më i lartë në jo mbartësit në krahasim me mbartësit. Për arsye se shumica e infeksioneve tek mbartësit ndodhin nga shtami kolonizues, kolonizimi mund të japë njëfarë mbrojtje imune në rastin e infeksionit. Antikorpët gjithashtu mbrojnë ndaj shokut toksik i cili shfaqet thujse ekskluzivisht tek personat me mungesë antittrupash (McCormick et al.- 2001).

S.aureus ka një sërë mekanizmash për të shkaktuar sëmundje dhe për të shmangur mekanizmat mbrojtëse të hostit. Megjithatë është e rëndësishme të theksohet se jo të gjitha shtamet e *S.aureus* janë të njëjtë. Shtame të ndryshme mbartin adezina apo toksina të ndryshme apo ndryshojnë në aftësinë e tyre për të krijuar biofilma dhe për ti rezistuar fagocitozës. Shpërndarja e disa faktorëve të virulencës lidhet me tipin klonal, ndërsa prania e të tjerëve nuk ka lidhje me sfondin gjenetik (Peacock SJ et al., 2002).

Tabela 1.1 Përmbledhje e faktorëve të virulencës

Tipi i faktorëve të virulencës	Faktorët	Sindromet klinike
Përfshihen në përngjitje	MSCRAMM	Endokardit, osteomielit, artrit septik, infeksion i pajisjeve prostetike dhe katetereve
Përfshihen në qëndrueshmëri	Biofilmat, variantet e kolonive të vogla	Rikthim të infeksionit, fibrozë cistike dhe Sindromet e mësipërme të lidhur më përngjitjen
Përfshihen në sulmin dhe shkatërrimin e mbrojtjes së hostit	Leukocidinat (PVL) dhe α -toksinat polisaharidi kapsular (p.sh 5 dhe 8), proteinaA etj.	Lezionet invazive të lëkurës , pneumoni nekrotizuese (CA-MRSA), abscese etj
Përfshihen në sulmin dhe depërtimin në inde	Proteaza, lipaza, nukleaza, hialuronidaza, fosfataza etj.	Shkatërrim i indeve dhe infeksione metastatike
Përfshihen në sëmundjet e shkaktuara nga toksinat dhe sepsis	Enterotoksina, toksina e sindromës të shokut toksik, toksina eksfoliative A dhe B α -toksinat, peptidoglikani dhe acidet lipoteikoike	Impetigo buloze, sindrom eksfoliativ, toksiko-infeksione, shok toksik

1.6 Epidemiologjia globale e MRSA

Në kohën e sotme është vlerësuar që 25-30% e njerëzve mbartin *S.aureus* në lëkurë dhe mukoza, që do të thotë që më tepër se dy miliardë njerëz në mbarë botën mbartin *S.aureus*. *S.aureus* është shkaktari numër një i infeksioneve spitalore dhe një pjesë e madhe e tyre shkaktohen nga MRSA (Grundmann H et al., 2010).

1.6.1 Epidemiologjia e HA-MRSA

MRSA është mjaft prevalent në mjediset spitalore në mbarë botën. Vlerat më të larta (>50%) vijnë nga Amerika e Veriut dhe Jugut, Azia dhe Malta. Vlerat mesatare (25-50%) raportohen nga Kina, Australia, Afrika dhe disa vende Europiane (p.sh Portugalia (49%), Greqia (40%), Italia (37%), dhe Rumania (34%). Vendet e tjera Europiane kanë

në përgjithësi prevalencë më të ulët (p.sh Hollanda dhe Vendet Skandinave). Prevalenca e HA-MRSA ka zbritur vitet e fundit në disa vende Europiane si p.sh: Austri, Francë, Irlandë. UK dhe Greqi. Në disa vende të tjera ka mbetur stabël. Vlera shumë të larta të MRSA janë raportuar në Azinë Lindore, veçanërisht në Sri Lanka (86.5%), në Korenë e Jugut (77.6%), në Vietnam (74.1%), në Taivan (65.0%) dhe në Hong Kong (56.8%). Në kontrast vlerat janë shumë më të ulta në Indi (22.6%) dhe në Filipine (38.1%). (Song JH et al. 2011), (European Centre for Disease Prevention and Control 2010), (Mejía C et al. 2010). MRSA CC-të më shpesh të raportuara në gjithë kontinentet nga viti 1961 deri në vitin 2000 janë CC5, CC8, CC22, CC30 dhe CC45. me prevalencë të CC5 dhe CC8. (Campanile F et al. 2010), (Chambers HF et al., 2009).

1.7 Rrugët e transmetimit

Duart e punonjësve të shëndetsisë janë njohur si vektorë të transmetimit të stafilokokëve që nga vitet 1960, ndërkohë që transmetimi nëpërmjet ajrit duket të ketë më pak rëndësi. Në shumë pavjone të spitaleve përfshi pavjonet e përgjithëshme, pavjonet e djegjes, sallat kirurgjikale dhe reanimacionin, kontaminimi mjedisor nga ajri apo dhe sipërfaqët e objekteve është konsideruar si një rrugë efektive e transmetimit (Lidwell OM et al., 1975), (Farrington M et al., 1990), (Hardy KJ. et al., 2006), (Wilson AP et al., 2007), (Rountree PM et al., 1962). Teknikat e avancuara molekulare, kanë vlerësuar se 15-67% e infeksioneve nozokomiale ndodhin nëpërmjet transmetimit të kryqëzuar pacient-pacient ndonëse kjo mënyrë nuk tregon rrugën ekzakte sepse rruga pacient-pacient mund të jetë një transmetim edhe nëpërmjet duarve të personelit shëndetësor ose nëpërmjet mjedisit të kontaminuar. Pra, tre njihen si rrugët kryesore të transmetimit: rruga pacient-pacient, rruga nëpërmjet duarve, dhe rruga nëpërmjet mjedisit.

1.8 Faktorët e riskut

Ndërmjet shumë faktorëve të riskut që predispozojnë pacientet për tu kolonizuar apo për tu infektuar nga MRSA, faktorët më të rëndësishëm janë:

1.8.1 Përdorimi i pajisjeve fikse

Pajisjet invazive të të gjithë llojeve luajnë ndoshta rolin më të rëndësishëm në rritjen e ndjeshmërisë për infeksionë spitalore se sa sëmundjet e rënda. Analizimi i faktorëve të riskut tregon se shumica e infeksioneve spitalore shkaktuar nga këto mikroorganizma rezistentë apo të ndjeshëm, vijnë nga procedurat invazive ose pajisjet invazive. Shumica e bakteremiva nga MRSA janë të lidhura me pajisjet intravaskulare, pneumonitë

ventiluese, infektimit të plagëve kirurgjikale, infeksionet urinare me vendosje të katetereve etj.

1.8.2 Presioni i kolonizimit

Prevalenca e kolonizimit apo infeksioneve me MRSA në spital është një faktor i fuqishëm i riskut për MRSA. Përderisa mekanizmi kryesor për transmetimin e HA-MRSA është nga duart e punonjësve të shëndetësive është e mundshme që një presion i kolonizimit të lartë, i cili bën që duart e punonjësve të shëndetësive të kolonizohen më shpesh do të shoqërohet me marrjen e MRSA.

1.8.3 Ekspozimi antimikrobik

Ekspozimi ndaj antimikrobikeve është një tjetër faktor risku për marrjen dhe transmetimin e MRSA. Një numër antibiotikësh i klasave të ndryshme implikohen si për përdorim të përgjithshëm institucional dhe për përdorim individual të pacientëve, rrisin riskun për MRSA. Mueller et al. përcaktojnë ndikimin e përdorimit institucional dhe individual të antimikrobikëve duke gjetur që përdorimi i penicilinave në nivel spitalor dhe flouorokinoloneve në nivel individual rrisin riskun për MRSA. Ndonse mekanizmi nuk njihet plotësisht ka mundësi që flouorokinolonet të çrenjosin MSSA dhe të rrisin shprehjen e faktorëve të aderencës, dy faktorë këta që ndikojnë në kolonizimin nga MRSA.

Faktorë të tjerë të riskut për HA-MRSA përfshijnë; qëndrimin e gjatë në spital, qëndrimin në qendra të tjera rehabilitimi apo përkujdesje, diabeti melitus, disfunkcionimi i sistemit imun, kontakti me persona të infektuar apo kolonizuar me MRSA.

1.9 Epidemiologjia e CA-MRSA

Bazuar në studimet e kryera në popullatë, prevalenca e kolonizimit nazal nga CA-MRSA është më pak se 1%. (Gorëitz RJ, et al. 2008). Megjithatë shpeshësia e infeksioneve dhe shpërthimeve nga CA-MRSA është duke u rritur vazhdimisht që nga vitet 1980. Shpërthimet nga CA-MRSA kanë ndodhur në ekipet sportive, të burgosurit, qendrat e kujdesit ditor, qendrat ushtarake dhe njerëzve të pastrehë, përdoruesve të drogave, meshkujve që kryejnë seks me meshkuj. CA-MRSA tashmë janë shkaku më i shpeshtë i infeksioneve të indeve të buta tek pacientet e paraqitur në shërbimin shëndetësor (John Turnidge, M.D. et al., 2008).

1.10 Faktorët e riskut

Roli i kolonizimit nga CA-MRSA në transmetimin e infeksionit nga CA-MRSA nuk është i qartë. Studimet kanë treguar se vetëm 31-44% e pacientëve me CA-MRSA ,

ishin mbartës nazale, duke sugjeruar në këtë rast se infeksioni mund të shfaqet edhe pa praninë e kolonizimit të mëparshëm. (Frazee BW et al., 2005), (Zafar U. et al., 2007). Sende të tilla si peshqirët e kontaminuar, rrobat, veshjet atletike, fashot e plagëve mund ta transmetojnë direkt CA-MRSA tek pacientet duke shkaktuar infeksion pa praninë e kolonizimit.

Raportet e CA-MRSA janë më të larta në afroamerikanët, ishujt e Paqësorit, amerikanët indigjenë. Megjithatë nuk ka arsye të qarta pse CA-MRSA ka një parapëlqim të tillë për raca të caktuara apo për grupe etnike të veçanta. Faktorët e riskut që mund të çojnë në shpërthimin e infeksioneve nga CA-MRSA përfshijnë; traumat e lëkurës, higjienën e varfër personale, jetesën në vende me grumbullim të madh personash etj.

Në një survejancë të kryer në ShBA, në 11 spitale 97% të CA-MRSA ishin USA 300 (CC8-ST8), SCCmec tipi IV, PVL+, të ndjeshëm ndaj rifampicinës dhe SXT. Ky fenotip është karakteristik për infeksionet e lëkurës dhe indeve të buta por mund të shkaktojë edhe pneumoni nekrotizuese. (Fridkin SK et al., 2005), (Gillet Y et al. 2007), (Labandeira-Rey M et al. 2007).

Në mjaft vende të Europës, janë raportuar gjithashtu infeksionet e shkaktuara nga kloni USA300/ST8. (Larsen AR et al., 2007), (White W et al., 2007), (Manzur A et al., 2008), (Bartels MD et al., 2007). Megjithatë, përhapja e këtij kloni duket deri diku e limituar në Europë, ku klonet PVL-pozitive, veçanërisht ST80/t044/SCCmec IV, janë klone prevalente. (Deurenberg RH et al. 2007), (Goering RV et al., 2009).

Nga studimet e kryera, përqindja e CA-MRSA në raport me MRSA totale është ndërmjet vlerave 1%-2% në Spanjë dhe në Gjermani dhe 29%-56% në Danimarkë dhe Suedi, duke reflektuar pjesërisht prevalencë e ulët të HA-MRSA në vendet Skandinave. (Larsen AR et al., 2009), (Fang H. et al., 2008).

Tek pacientët ambulatorë me infeksione nga S.aureus, MRSA është gjetur në vlerat 6% në rajonin e Ligurias, Itali, 14% në Gjermani, 18% në France dhe 30% në Greqi (Marchese A et al., 2009, Jappe U et al., 2008), (Thibaut S et al., 2010), (Vourli S et al., 2009).

1.11. Përhapja e CA-MRSA në spitale.

Studimet e fundit japin të dhëna për infiltrimin e CA-MRSA në mjediset spitalore. Numri i HA-MRSA me SCCmec tip IV, tipike për CA-MRSA është rritur nga <20% në >50% nga 1999-2004 në një spital të ShBA. Në një tjetër studim të kryer në një spital në Itali, u konfirmua migrimi i MRSA që mbartin SCCmec tip IV nga komuniteti në spital. Këto shtame ndonse ishin të ndjeshëm ndaj shumicës së antibiotikëve krahasuar me shtamet nozokomiale multirezistente, kanë fituar disa determinantë të rezistencës

(Maree C Let al.2007). Disa klone të CA-MRSA si ST8 (USA 300) ST30, ST59, ST80, janë përhapur më shpejtësi në komunitet dhe po infiltrojnë në mjediset spitalore. Ndryshimet epidemiologjike në MRSA janë kërcënim për shëndetin publik. (Stefani S et al., 2012)

1.12 LA-MRSA (livestock associated MRSA)

MRSA tek bagëtitë.

Së fundi, është gjetur që kolonizimi dhe infektimi nga MRSA përfshin edhe kafshët, veçanërisht bagëtitë. Në Europë, një survejancë e kohëve të fundit publikuar nga EFSA (the European Food Safety Authority), identifikoi MRSA tek derrat në 17 vende antare të BE (EFSA,2008). Kloni MRSA i cili u izolua nga shumica e derrave ishte i patipizueshëm me PFGE dhe i përkiste MLST CC398. Ky shtam veç derrave u zbulua edhe tek gjedhët dhe pulat (Monecke S et al.,2007) (Schëarz S,et al.2008).

LA- MRSA tek njerëzit fillimisht i zbuluar në 2003, i përkiste MRSA CC398. LA-MRSA gjëndet në përqindje të vogël 0-25% tek njerëzit sipas një studimi të kryer në 2007 në 17 vende të Europës. Vlerat më të mëdha 11.9-25.0% janë gjetur në Hollandë, 4.7% Belgjikë 1.6-2.1% Danimarkë, dhe 0-2.7% Austri. Në vendet e tjera vlerat ishin < se 1%. Vlerat më të larta lidhen me numrin e madh të fermave të derrave në këto vende. Infeksionet nga LA-MRSA janë të rralla në Europë. Mbartshmëria e LA-MRSA është e zakonshme tek njerëzit që kanë kontakt të afërt më bagëtitë, ndonse shfaqja e infeksionit ndodh rrallë edhe pse disa raste të SSTI, endokarditit, pneumonisë dhe fascitit nekrotizues janë konstatuar vitet e fundit.

Importimi i MRSA CC398 nga një rezervuar i kafshëve për në spitale, mund të çojë në përhapjen nozokomiale të MRSA në grupet e pacientëve të ndjeshëm dhe mund të shkaktojë infeksione (Bartles MD 2007). Është raportuar transmetimi nozokomial i MRSA CC398 (Wulf MW et al., 2007). Për më tepër ky shtam ka shkaktuar infeksione të rënda tek njerëzit si endokardit, infeksione të indeve të buta, pneumoni të shoqëruar me ventilim (Ekkelenkamp MB et al., 2006) (Pan A et al., 2009) (Witte W et al., 2007). Një tjetër kërcënim potencial për njerëzit lidhet me kontaminimin e ushqimit nga MRSA, gjë e cila dokumentohet nga një studim në vendet nordike. Dy janë shpërthimet tek njerëzit të lidhura me konsumimin e mishit të kontaminuar me MRSA; njëri si intoksikacion klasik nga ushqimi (Jones TF et al.,2002 dhe tjetri me ushqim të kontaminuar si burim i transmetimit nozokomial (Kluytmans Jet al., 1995). Të dy këto shpërthime nuk kishin lidhje me shtamin CC398. Në këtë mënyrë, ushqimi nuk duket të jetë një burim i rëndësishëm për transmetimin e infeksionit nga MRSA

1.13 Konkluzion epidemiologjik

Rastet me MRSA janë rritur ndjeshëm në dekadat e fundit në gjithë botën. MRSA është endemik në mjediset spitalore në shumicën e vendeve. Disa klone të CA-MRSA si ST8 (USA 300) ST30, ST59, ST80, janë përhapur me shpejtësi në komunitet dhe po infiltrojnë mjediset spitalore, ndërsa LA-MRSA është prevalent vetëm në disa grupe të rrezikut të lartë si punonjësit që janë në kontakt direkt me kafshët. Ndryshimet epidemiologjike në MRSA janë kërcënim për shëndetin publik. (Stefania Stefani et al., 2012).

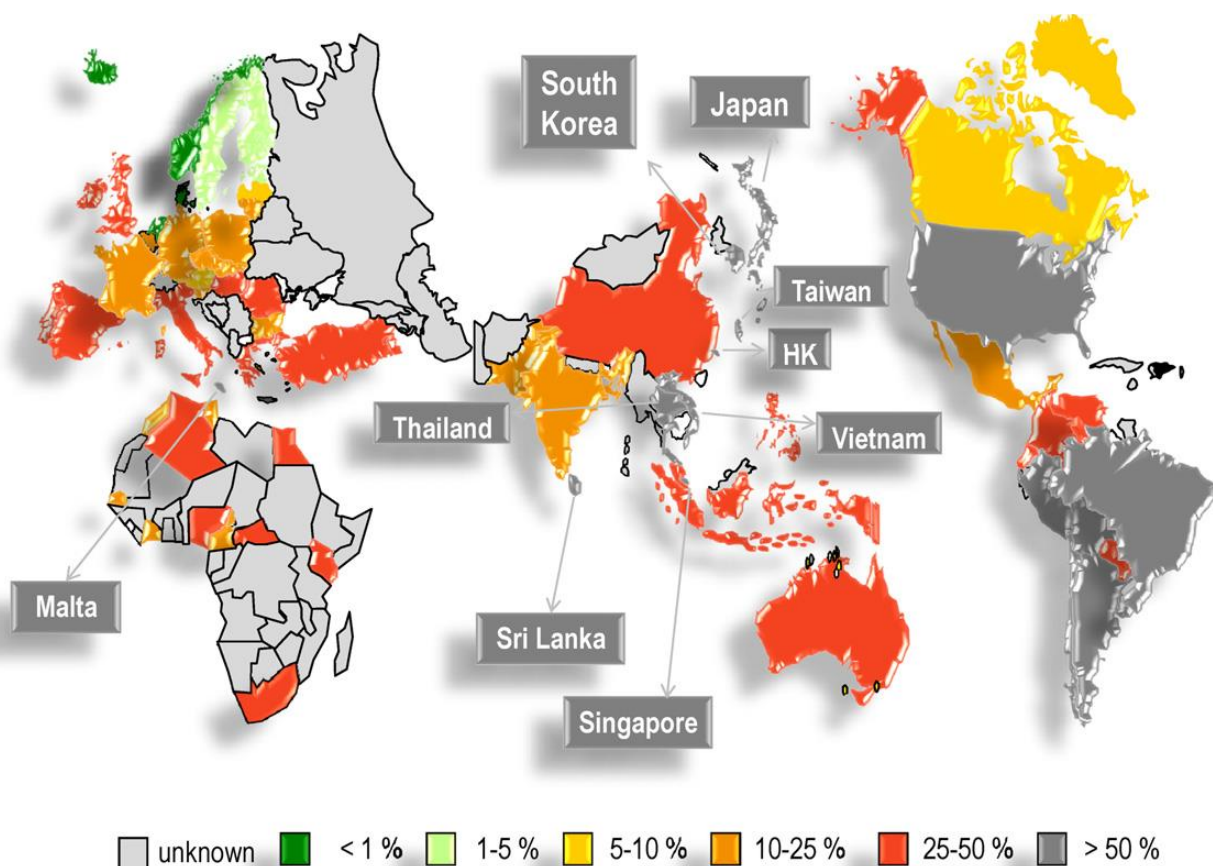


Figura 1.3 Worldwide prevalence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [23,30–32]. HK, Hong Kong.

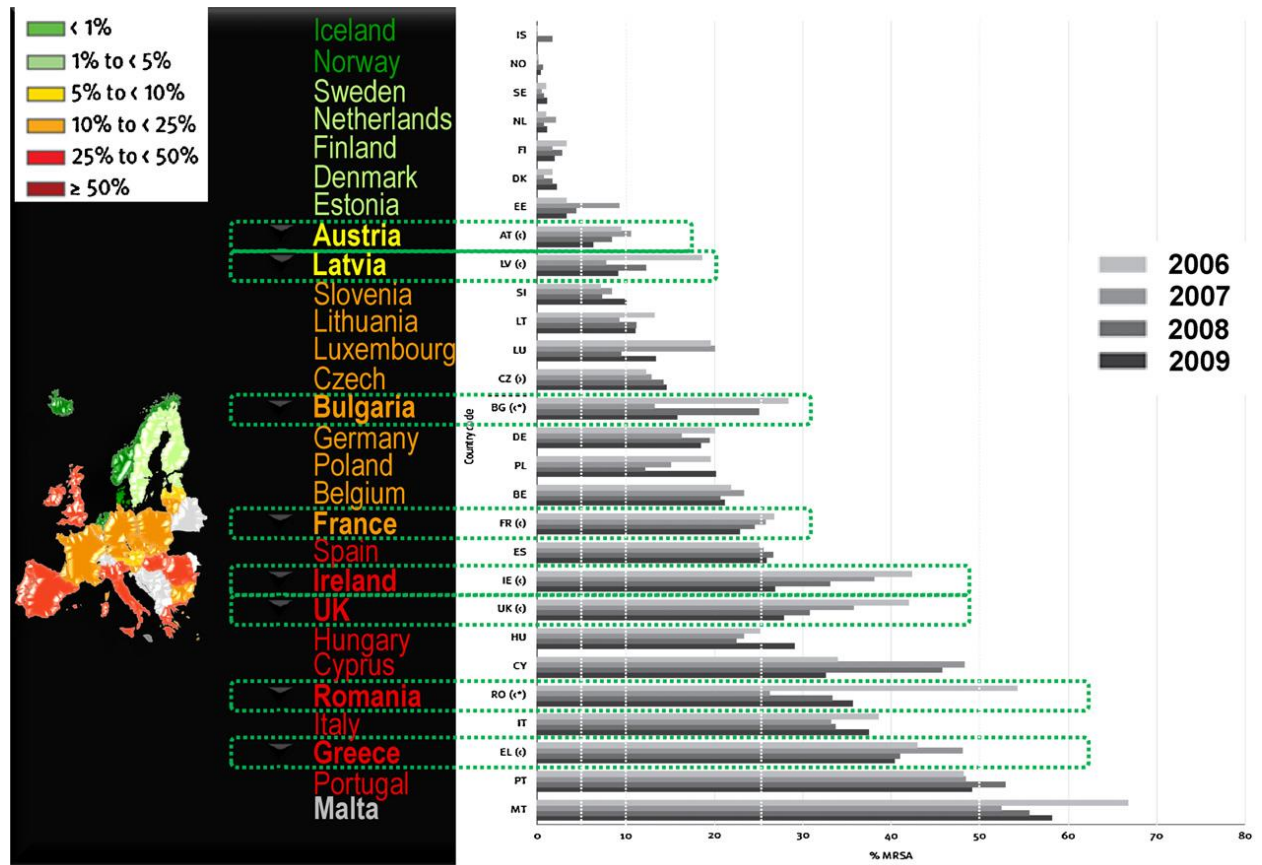


Figura 1. 4 Trend of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* by European country, 2006–2009

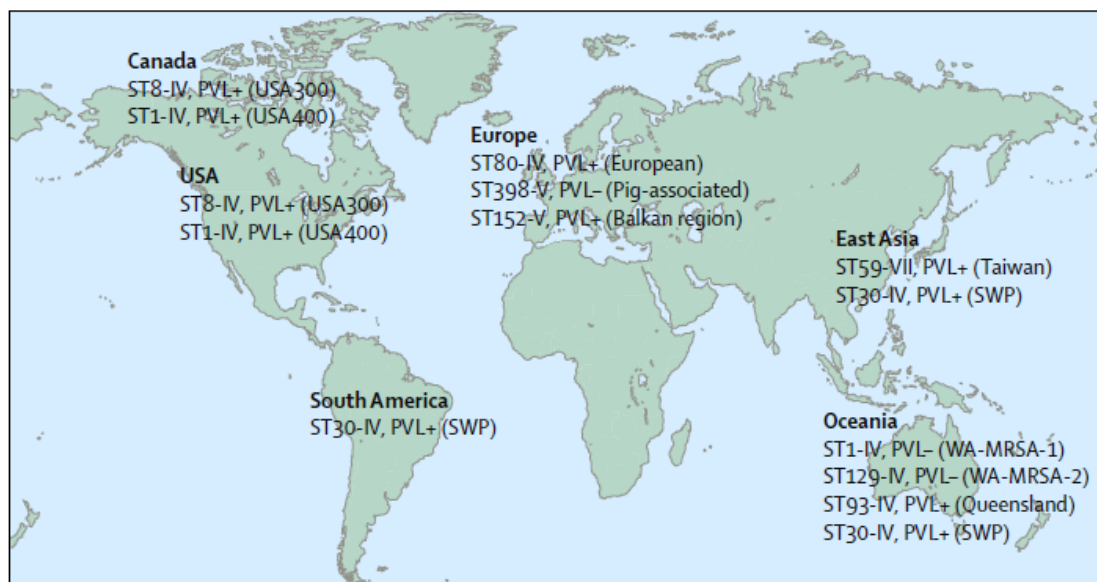


Figure: Global distribution of predominant successful clones of community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*

1.14 Klinika e infeksioneve stafilokoksike

S. aureus është një nga bakteret më të rëndësishme përse i përket sëmundjeve që ai shkakton tek njerëzit. Ai është shkaktari më i shpeshtë i infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta të tilla si absceset, karbunklat, folikulat, furunklat, impetigo, impetigo buloze dhe celulit. Shumica e infeksioneve të lëkurës shërohen pa trajtim brënda disa javësh, ndërsa disa infeksione kërkojnë inçizion dhe drenim ose antibiotikë për të kuruar infeksionin. Infeksionet e lëkurës të patrajuara mund të çojnë në infeksione serioze si bakteremi dhe shok septik. (Lina et al., 1999), (Lindenmayer et al., 1998). *S.aureus* ishte patogjeni më i shpeshtë izoluar nga infeksionet e lëkurës dhe indeve të buta në ShBA, Kanada, Amerikën Latine, Paqësorin Perëndimor, dhe Europë dhe patogjeni i izoluar më shpesh si shkaktar i bakteremive dhe pneumonive në thuajse gjithë zonat gjeografike (Diekema et al., 2001).

S.aureus mund të shkaktojë gjithashtu infeksione serioze të tilla si pneumonia, absceset e thella, osteomjelite, endokardite, flebite, mastite dhe meningite veçanërisht tek persona të dobësuar nga sëmundje kronike, dëmtime traumatike, djegje apo imunosupresion. Variantet me koloni të vogla të *S.aureus* janë subpopullata të cilat shfaqen në mënyrë natyrale dhe rriten ngadalë duke dhënë koloni të vogla në terrenet rutinë. Këto i gjejmë më shpesh tek pacientë me infeksione të pazakonshme si në rastin e fibrozës cistike apo osteomielitit kronik.

Sindromi eksfoliativ shkaktohet nga *S.aureus* që prodhojnë toksinat eksfoliative (ET-A dhe ET-B). Kjo sëmundje zakonisht shfaqet në neonatët dhe infantët. (Koneman et al., 1997).

Sindroma e shokut toksik është një manifestim që i atribuohet infeksionit apo kolonizimit nga *S.aureus*. Shumica e rasteve shkaktohen nga një klon i vetëm. Sindromi i shokut toksik ishte prevalent tek femrat e reja në periudhën menstruale që përdornin një tip tamponash me absorbim të lartë. Por Sindroma e Shokut Toksik mund të haset edhe tek meshkujt dhe tek gratë në raste që nuk lidhen me periudhën menstruale. Sindroma e shokut toksik shkaktohet nga shtame që sekretojnë ekzotoksinë. Kjo ekzotoksinë e cila është një superantigen ka aftësi të stimulojë qelizat T dhe të indukojë faktorin e nekrozës tumorale dhe citokinën interleukinë 1. Simptomat përfshijnë ethe, të përzjera, të vjella, zhveshje të lëkurës zakonisht pëllëmbëve të duarve dhe shputave të këmbëve, ulje të presionit të gjakut, disfunksion të një sërë organesh dhe sistemesh që çon në gjendje shoku kërcënues për jetën. Disa herë lidhet edhe me infeksionin e plagëve kirurgjikale. *S.aureus* toksine-prodhues janë izoluar nga femijë më sëmundje joinvazive sistemike (Dinges et al., 2000).

Enterotoksinat e *S.aureus* janë ekzotoksina të fuqishme gastrointestinale që sintetizohen nga *S. aureus* gjatë gjithë fazës logaritmike dhe kalimit nga kjo fazë në fazën stacionare (Czop J.K., et al.1974.), (Betley M.J., et al.1992).

S.aureus rritet në një shumëllojshmëri ushqimesh sepse ai i reziston një kufiri të gjërë të temperaturave, vlerave të pH dhe përqëndrimit të klorurit të natriumit NaCl. (Le

Loir et al., 2003). Simptomat e helmimit ushqimor të shkaktuara nga *S.aureus* përfshijnë krampe abdominal, nauze dhe të vjella, disa herë të shoqëruara edhe me diarre. Fillimi i shënjavave është i shpejtë, zakonisht pas 30 min- në 8 orë dhe simptomat zakonisht zhduken spontanisht mbas 24 orësh.

S.aureus është shkaktari më i shpeshtë i infeksioneve nozokomiale (Hospital Infections Program NCfID 1999), (Simor A et al.,2009). Infeksionet e shkaktuara nga kateteret dhe infeksionet e plagëve postoperatore, zakonisht shoqërohen nga prania e *S.aureus*. Në të vertetë, infeksionet që lidhen me vendosjen e katetereve janë shkaku kryesor i bakteremive nozokomiale (Eggimann and Pittet, 2002).

Studime të tjera tregojnë që *S.aureus* është shkaktari kryesor i bakteremive nozokomiale (Eisplinghoff H et al.,2004) , (Pittet D et al.,1995). Sipas një studimi të kryer në Angli nga Prilli 1997 deri në Mars 2004, incidenca e bakteremive të shkaktuara nga *S.aureus* ka një rritje të dukshme, para se gjithash nga rritja e bakteremive të shkaktuara nga MRSA (Wyllie DH et al., 2003). Bakteremitë në komunitet prekin përdoruesit e drogave intravenoze ose persona që kanë infeksione në vatra të ndryshme. Rreth një e treta e pacientëve me bakteremi zhvillojnë komplikacione të cilat shfaqen 48 orë pas diagnozës, që përfshijnë shok septik, insuficiencë respiratore akute, koagulim intravazal të diseminuar. Ndërlikimet metastatike shfaqen në artikulacione, veshka, sistemin nervor qendror, lëkurë, disqet intravertebrale, mushkëri, mëlçi, shpretkë, kocka dhe valvolat e zemrës.

Endokarditi infektiv është një komplikacion që shoqëron baktereminë nga *S.aureus* dhe prek zakonisht valvolat e padëmtuara të zemrës. Megjithë diagnozën e hershme dhe terapinë e duhur, endokarditi infektiv shoqërohet me sekela shkatërruese dhe kërcënuese për jetën. Komplikacionet shoqërojnë arrest kardiak, abcese kardiake paravalvulare, manifestime neurologjike dhe emboli sistemike.

S.aureus është një agjent etiologjik sinjifikativ i pneumonive nozokomiale dhe përveç këtyre së fundi e ka vendosur veten si një kërcënues emergjent i pneumonive në komunitet. Janë duke u njohur gjithmonë e më shumë pneumonia nekrotizuese dhe sepsis i shkaktuar nga Shtamet CA-MRSA që mbartin genet për leukocidinën Panton-Valentin (PVL). Pacientet e prekur janë në mënyrë tipike individë që nuk kanë pasur kontakt me shërbimet shëndetsore. Këto infeksione karakterizohen nga përfshirja shumë vatrore e organeve të ndryshëm duke përfshirë mushkëritë, trurin, zemrën, mëlçinë dhe veshkat. Tipari patologjik i mushkërive është nekroza hemorragjike ekstensive e parenkimës pulmonare.

1.15 Antibiorezistenca

Spitalet përballen çdo ditë me përhapjen e shpejtë dhe gjithmonë në rritje të bakteve antibiotik-rezistentë (BAR). Kështu në ShBA mbi 70% e bakteve që shkaktajnë infeksione nozokomiale momentalisht janë rezistentë së paku ndaj një prej antibiotikëve që përdoren zakonisht për mjekimin e këtyre infeksioneve. Në Europë shifrat e prevalencës të rezistencës antimikrobike në spitale variojnë mjaft midis

shteteve të ndryshme. Të dhënat e fundit që vijnë nga EARS-Net 2011 tregojnë që shifrat e MRSA në disa vende të Europës po ulen ose kanë mbetur në të njëjtat vlera, dhe kjo i atribuohet përmirësimit të masave për kontrollin e infeksionit dhe rënies së disa kloneve dominues të MRSA në Europë. Edhe pse këto të dhëna lenë vend për optimizëm, MRSA mbetet një prioritet i shëndetit publik përderisa përqindja e tij është mbi 25% në 8 nga 28 vende Europiane, kryesisht në Europën Lindore (EARS-Net 2011).

Infeksionet e shkaktuara nga BAR janë më të vështira për tu trajtuar dhe shoqërohen me morbiditetet dhe mortalitetet të rritur, kohëzgjatje të qëndrimit në spital dhe kosto më të lartë në krahasim me infeksionet e shkaktuara nga bakteret antibiotik sensitive (BAS) (Noskin GA et al. 2005), (ECDC/EMEA 2010)

1.15.1. Bazat gjenetike dhe mekanizmat e rezistencës antimikrobike

Gjatë dekadave të fundit të kuptuarit dhe njohuritë në lidhje me gjenetikën dhe biokiminë e rezistencës antimikrobike janë rritur në mënyrë progresive. Faktorët e rëndësishëm që luajnë rol në zhvillimin e rezistencës përfshijnë mutacionet në gene, i njohur si evolucioni vertikal, i cili ndodh nga seleksionimi natyral ose marrjen e geneve nga jashtë i njohur si transferimi horizontal i geneve. Mutacionet mund të ndodhin në mënyrë natyrale në çdo lloj bakteri. Një element i mjedisit i cili nuk është i përshtatshëm për bakterin krijon një presion selektiv mbi të rezultuar i të cilit do të jetë pësimi i mutacionit që do të thotë që bakteri zhvillon aftësinë për të bërë ballë mjedisit të papërshtatshëm dhe të jetë i aftë për të mbijetuar më mirë se tipi i egërr (tipi që nuk ka pësuar mutacion). Bakteret që kanë pësuar mutacion do të kenë gjithashtu avantazhin e të pasurit më të përlëndë ushqyese dhe hapësirë të mbetur nga tipi i egërr i cili është eliminuar nga mjedisi. Sa më i madh presioni selektiv i ushtruar mbi bakteret, për shkak të ekspozimit më të madh dhe më të shpeshtë ndaj antibiotikut, aq më i madh do të jetë avantazhi potencial për të zhvilluar mutacione përfituese tek bakteret. Ky avantazh selektiv do të kalojë nga bakteri prind tek pasardhësi (Walsh C.2000).

Mutacionet gjenetike mund të ndodhin gjithashtu gjatë transferimit horizontal nëpërmjet plazmideve dhe transpozoneve, të cilët janë elementë gjenetike ekstrakromozomale. Plazmidet zakonisht kodojnë për funksione shpesh të qelizës si virulenca dhe rezistenca. Transpozonet janë pjesë të vogla ADN të afta për të lëvizur midis ADN dhe plazmideve dhe për tu lidhur nga një vend në një vend tjetër i ADN. Ato mbartin gene të rezistencës duke i transferuar ato horizontalisht brënda të njëjtit lloj të bakterit dhe gjithashtu llojeve të ndryshme brënda gjinisë (Kaye K.S. and Kaye D.2000 and Walsh C.2000). Elementet gjenetike mund të lëvizin nga një qelizë tek tjetra nëpërmjet tre proceseve të quajtura konjugimi, transduksioni dhe transformimi. Mënyra më e shpeshtë e fitimit të rezistencës është nëpërmjet transferimit konjugativ të plazmideve R. Kjo aftësi e bakteve për të pësuar këto ndryshime brënda tyre ka çuar në adaptimin e rezistencës ndaj antibiotikëve të ndryshëm. Bakteret shpesh fitojnë

aftësinë të përdorin më tëpër se një nga këto mekanizma të rezistencës nëpërmjet mutacionit gjenetik dhe transferimit të rezistencës.

1.16 Mekanizmat nëpërmjet së cilave bakteret zhvillojnë rezistencën janë:

- a. Inaktivimi enzimatik i agjentit antimikrobik
- b. Alterimi i objektivit të antimikrobikut (vendit target), për të parandaluar lidhjen
- c. Alterimi i shtegut metabolik, i ndikuar nga medikamenti apo nga një mekanizëm *bypass*
- d. Reduktimi i përqëndrimit të antimikrobikut duke zvogëluar depëtimin e tij në qelizë apo duke rritur efluksin aktiv të tij (duke pompuar antibiotikun nga brënda-jashtë qelizës)

1.16.1 Mekanizmat e rezistencës të *S.aureus*

Për *S.aureus*, inaktivimi enzimatik dhe alterimi i vendeve target janë dy mekanizmat paresorë që shoqërojnë rezistencën ndaj β laktameve (Rotschafer J.C et al., 2009).

Nëpërmjet prodhimit të penicilinazës *S.aureus* shmangu efektin e penicilinës G, nëpërmjet alterimit të PBP2 (PBP-2a) patogjeni mposhti penicilinat gjysëm-sintetike dhe cefalosporinat e gjenerates së parë.

Vankomicina, për afërsisht 50 vite ishte antibiotiku i standardit të artë, për menaxhimin e infeksioneve shkaktuar nga MRSA, deri në momentin e raportimit të *S.aureus* me rezistencë intermediare ndaj vankomicinës (VISA/GISA), *S.aureus* rezistentë ndaj vankomicinës (VRSA) dhe shtameve heteroreziztentë (h-VISA).

Gjatë kohës, *S.aureus* ka zhvilluar një numër mekanizmash apo ndryshimesh gjenetike që e kanë ndihmuar të shmangë efektin e terapisë me antibiotikë të rinj.

Shumë stafilokokë prodhojnë glikokaliks ose biofilm. Glikokaliksi krijon një barrierë shtesë ndaj depërtimit të antibiotikut, duke ngadalësuar, ose kufizuar efektin e dëshiruar të antibiotikut. Glikokaliksi gjithashtu kufizon lëndet ushqyese, duke ngadalësuar ritmin e rritjes metabolike bakterore dhe duke e futur bakterin në fazën stacionare. Meqëse shumica e antibiotikëve funksionojnë si helme metabolike, një reduktim i rritjes bakterore do të kompromentonte apo eliminonte efektin e antibiotikut. Glikokaliksi gjithashtu ndërvepron me leukocitet fagocituese duke mbuluar receptorët sipërfaqësorë të qelizës bakteriale (Rotschafer J.C et al., 2009).

Variantet me rritje të ngadalshme që formojnë mikrokoloni të stafilokokut, janë raportuar në infeksione të tilla si oteomieliti, të cilat janë më pak të ndjeshme ndaj antibiotikut. Sabath dhe bp vite më parë raportuan fenomenin e tolerancës (Sabath et al.,1977). Megjithë efektin e pritshëm të lizës bakterore, për arsye të veprimit të antibiotikëve mbi murin qelizor , si penicilina ose vankomicina, bakteret vazhdojnë të mbijetojnë. Teoritë e hershme sugjerojnë se tolerance është rezultat i një mbiprodhimi të frenuesve të autolizinave që parandalojnë stafilokoket të fillojnë autolizen mbas demtimit të murit qelizor nga antibiotikët.

1.16.2 Rezistenca ndaj penicilinës

Në ditët e sotme *S.aureus* është bërë rezistent ndaj shumë antibiotikëve që përdoren zakonisht. Alexander Fleming zbuloi efektshmërinë e penicilinës ndaj bakterit në 1929 (Fleming A., 1929) Penicilina vepron duke frenuar proteinat penicilinë lidhëse (PBP) brënda murit qelizor, duke frenuar në këtë mënyrë formimin e lidhjeve të kryqëzuara të peptidoglikanit, gjë e cila çon në dobësim të murit qelizor. Frenimi i PBP do të thotë që bakteri të vdesë nga osmoza (Fleming 1929). Megjithatë, infeksionet spitalore të shkaktuara nga *S.aureus* penicilinë-rezistent u raportuan që në 1944, duke çuar në një alarm të rritjes së rezistencës ndaj penicilinës në 1950 (Kirby EM. 1944). Rezistenca e stafilokokut ndaj penicilinës ndërmjetësohet nga prodhimi i penicilinazës (β laktamazes) që hidrolizon unazën β laktam të molekulës së penicilinës (Eallmark G. 1954). Penicilinaza është një enzimë ekstracelulare që sintetizohet kur stafilokokët ekspozohen ndaj antibiotikëve β laktamë dhe kodohet nga geni blaZ. Hidroliza e unazës β laktam i bën antibiotikët me bazë penicilinën si Cephalosporinat dhe Carbapenemët të paefektshëm (Lowy F D 2003). Në këtë moment më pak se 5% e izolatëve janë të ndjeshëm ndaj penicilinës.

1.16.3 Rezistenca ndaj meticilinës

Shtamet meticilin-rezistentë shfaqin dy tipa të rezistencës; heterogjene dhe homogjene. Në rezistencën heterogjene vetëm një numër i vogël qelizash 1 në 10^4 - 10^8 shprehin tipare të rezistencës dhe rriten në prani të përqendrimeve të larta të medikamentit ($50\mu\text{g}$ të meticilinës, për ml). Shumica e qelizave janë të ndjeshme në përqendrime relativisht të ulta të përdorura në terapi (1-5 mg / litër). Këta shtame heterogjene konsistojnë në dy popullata-relativisht të ndjeshme dhe shumë rezistente. Minoriteti homogjen i qelizave janë uniforme në shprehjen e rezistencës dhe mund të rriten në përqëndrim të lartë të medikamentit.

Një tjetër tip i meticilin-rezistencës është rezistenca në kufi (borderline) e karakterizuar nga MIC, në kufi apo mbi *break point* të ndjeshmërisë (p.sh MIC për oxacilinen 4-8 mg/l. Shtamet borderline ndahen në dy grupe në varësi të pranisë apo jo të genit *mecA* : Shtamet borderline që përmbajnë genin *mecA* janë jashtëzakonisht heterogjene dhe shtamet *mecA* negative, ia atribuojnë rezistencën hiperprodhimit të β laktamazës.

Janë identifikuar disa gene kromozomale që dallojnë nga *mec*, që janë të nevojshëm për shfaqjen e plotë të rezistencës. Këta « fem » (faktor expression for meticiline) janë të pranishëm në shtamet rezistentë dhe ato të ndjeshme. Njihen gjashtë gene « fem » femA, femB, femC, femD, femE, femF (Chambers 1988).

Meticilina vepron duke frenuar PBP që përfshihen në sintezën e peptidoglikanit. Meticilin rezistenca ndodh për arsye të shprehjes të një β laktamaze meticilin-hidrolizuese dhe shprehjes të 76kDa PBP2a. PBP2a është një PBP rezistente ndaj veprimit të meticilinës dhe mund të marrë përsipër reaksionet e transpeptidimit. PBP2a kodohet nga një pjesë e një ADN të huaj (40-60Kb) të quajtur *mecA*. *S.aureus* e fiton

genin *mecA*, i cili shpreh PBP2 nga *Staphylococcus sciurii* (Wu et al. 2001). Geni *mecA* i cili mbartet në kasetën kromozomike stafilokoksike (SCC) *mecA* është pjesë e një elementi gjenetik të madh, të lëvizshëm, kasetës kromozomike stafilokoksike (SCC*mec*).

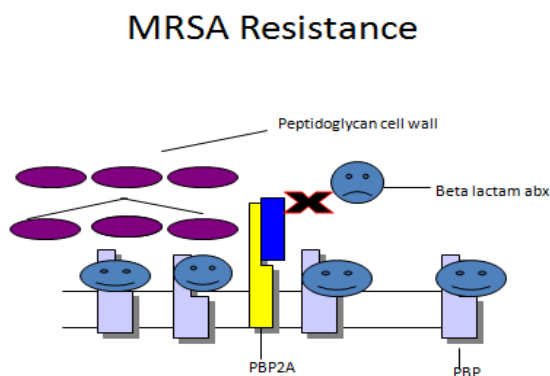


Figura1. 5 Rezistenca e MRSA

1.16.4 Proteinat Penicilinë Lidhëse (PBP)

Stafilokoku është i mbështjellë nga peptidoglikani (një strukturë si rrjetë) 20-40 nm. Peptidoglikani ndërtohet nga një sërë zinxhirësh të shkurtër të glikanit të cilët janë target për antibiotikë të tillë si penicilina dhe meticilina të klasës së β -laktamazave. Lidhjet e kryqëzuara fillojnë nga sipërfaqja e jashtme e membranës citoplazmike nga një reaksion i katalizuar prej PBP (proteinat penicilinë lidhëse). *S.aureus* ka katër klasa të PBP-ve. PBP1, PBP2, PBP3 dhe PBP 4. PBP-të kanë dy domene proteinikë; njëri merr pjesë në formimin e lidhjeve të kryqëzuara (transpeptidim), dhe tjetri në zgjatjen e zinxhirëve të glikanit (transglikozilim). Ato funksionojnë si transpeptidaza, endopeptidaza dhe karboksipeptidaza. Antibiotikët β laktam janë substrate analoge që në mënyrë kovalente lidhen me PBP-të, duke i inaktivuar enzimat në përqëndrime që janë afërsisht të njëjta me MIC. (Chambers 1988). Ndërsa këto katër PBP janë të ndjeshme ndaj modifikimit nga antibiotikët β -laktam, gjë që çon në vdekjen e qelizës bakterore, PBP2a ose PBP2' është refraktare kundrejt veprimit të të gjithë antibiotikëve β -laktam. PBP2a është e aftë të marrë përsipër funksionet e katër PBP tipike të *S.aureus* (Lim D et al., 2002). Kjo bën të mundur aktivitetin e transpeptidazave edhe në prani të β -laktameve, në përqëndrime normalisht letale, duke bërë të mundur sintezën e murit qelizor. (Fuda C. et al., 2004).

1.16.5 Rezistenca ndaj vankomicinës

Deri vonë vankomicina ishte i vetmi antibiotik i efektshëm ndaj MRSA. Vankomicina u zbulua në 1956, nga organizmi *Streptomyces orientalis*. Vankomicina nuk ka qënë asnjëherë në linjën e parë të trajtimit të *S.aureus* për disa arsye : përdorimit të saj intravenoz, përdorimit të penicilinave semi-sintetike β-laktamazë rezistente, toksicitetit që paraqet për veshkat dhe veshët (Lowy 2003).

VRSA të vërtetë reziztentë janë relativisht të rrallë. Mekanizmi i rezistencës lidhet me aftësinë e *S.aureus* për të asimiluar një plazmid vankomicinë-rezistent nga enterokoku, zakonisht *vanA*, i cili e bën patogenin rezistent ndaj efektit të vankomicinës duke alteruar dy aminoacidet terminale (D-ala-D-ala) që përdoren për formimin e pentapeptideve. *S.aureus* i përdor pentapeptidet për të formuar lidhjet e kryqëzuara të murit qelizor (Pootoolal J. et al., 2002). Ky alterim redukton lidhjen e vankomicinës, duke shkaktuar rezistencë.

Mekanizmi i rezistencës intermediare ndaj vankomicinës ose glikopeptideve (VISA/GISA) nuk është i qartë por duket se ka lidhje me trashjen e murit qelizor gjë që mendohet se sjell reduktimin e depërtimit të vankomicinës ose ngecjen e antibiotikut në pjesën e brendëshme të murit qelizor (Hiramatsu K et al., 1997), (Cui L. et al., 2006).

1.16.6 Rezistenca ndaj aminoglikozideve.

Gentamicina, netilmicina dhe tobramicina janë aminoglikozidet më aktive kundër stafilokokeve. Nuk përdoren si agjentë të veçuar sepse mund të shfaqet rezistenca. Tobramicina në veçanti ka mundësi të bëhet e paefektshme për arsye se geni *aadD* që kodon rezistencën ndaj tobramicinës është i pranishëm në *mec*. Mekanizmi kryesor i rezistencës ndaj aminoglikozideve është inaktivimi i antibiotikut. MRSA prodhon enzima modifikuese të aminoglikozideve (AME-s) të cilat inaktivijnë antibiotikun duke i shtuar atij grupet fosforile, adenile ose acetile. Rezistenca e koduar prej plazmideve ndaj gentamicinës është gjithashtu e zakonshme.

1.16.7 Rezistenca ndaj Makrolideve, Streptograminës dhe Linkozamideve (grupi MLSb)

Stafilokokët i rezistojnë veprimin të makrolideve dhe linkozamideve në tre mënyra. (1) Duke modifikuar vendet – target nëpërmjet metilimit apo mutacioneve që parandalojnë lidhjen e antibiotikut në ribozomin target. (2) Nëpërmjet efluksit të antibiotikut. (3) Nëpërmjet inaktivimit të medikamentit. Nga këto metilimi ribozomal është mekanizmi më i përhapur i rezistencës ndaj makrolideve dhe linkozamideve.

Një enzimë që metilon një adenine në 23S rARN dhe mundëson rezistencën ndaj grupit MLSb është ARN metilaza. Adenina e metiluar vendoset në një regjon që shërben si vend lidhës për të tre klasat e antibiotikëve. Në këtë mënyrë, marrja e një geni të vetëm të rezistencës akordon rezistencën ndaj tre klasave të dallueshme strukturalisht të antibiotikëve. Enzima metilazë kodohet nga genet *erm* ku variantet predominuese tek stafilokoku janë *ermC* ose *ermA*. Rezistenca ndaj Streptograminës arihet nëpërmjet

acetil transferazave që inaktivojnë Streptograminën të koduara prej geneve *vat* dhe *sat*. Një mekanizëm tjetër është një sistem efluksi i varur prej ATP që pompon makrolidet dhe streptograminën jashtë qelizës (Leclercq R.et al., 2002)

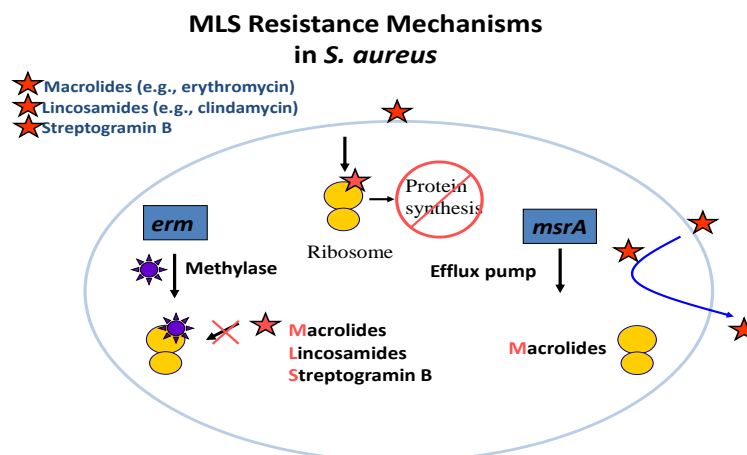


Figura1. 6 Mekanizmat e rezistencës MLSb të MRSA

1.16.8. Rezistenca ndaj Tetraciklinës

Shumë antibiotikë frenojnë sintezën e proteinave. Këta antibiotikë hyjnë në citoplazmën qelizore dhe grumbullohen në një përqëndrim të mjaftueshëm për t'u lidhur me ribozomet. Një strategji e bakterit që parandalon antibiotikun të arrijë përqëndrim të lartë në citoplazmë është ta pompoje atë jashtë citoplazmës menjëherë sapo ai hyn. Këto pompa proteinike quhen pompat efluksi dhe mekanizmi efluksi që u zbulua i pari ishte ai që mundësonte rezistencën ndaj tetraciklinave. Proteina e rezistencës është një proteinë e membranës citoplazmike që katalizon transportin e tetraciklinave jashtë bakterit. Përderisa tetraciklina largohet sapo hyn në qelizë, përqëndrimi i saj intraqelizor është shumë i ulët për të frenuar sintezën e proteinave. Genet që kodojnë rezistencën ndaj tetraciklinave në bakteret Gram pozitive janë *tetK*, *tetL*. Përveç mekanizmit efluksi tipi më i përhapur i rezistencës është mbrojtja e vendeve target. Është zbuluar një enzimë që përdor modifikimin kimik për të inaktivuar tetraciklinat. Geni që kodon këtë rezistencë është geni *tetX*. Një tjetër tip i rëndësishëm i rezistencës quhet mbrojtja e ribozomeve dhe i atribuohet një proteine që kur ndodhet në citoplazmë parandalon lidhjen e tetraciklinës me ribozomet. Genet që kodojnë këtë tip rezistencë janë *tetM*, *tetO* dhe *tetQ* (Hiramatsu et al., 2005).

1.16.9 Rezistenca ndaj Fluorokinoloneve

Ciprofloksacina, pefloksacina dhe ofloksacina kanë veprim të mirë ndaj stafilokokëve për t'u marrë në konsideratë për trajtimin e infeksioneve të rënda të shkaktuara nga ky mikroorganizëm. Objektivi apo vendi target i fluorokinoloneve tek stafilokokët është topoizomeraza IV, e cila ndan fijet e bashkuara të ADN. Rezistenca ndaj kinoloneve tek *S.aureus* u shfaq herët më e dallueshme tek MRSA dhe zhvillohet si rezultat i një mutacioni spontan kromozomal në topoizomerazën IV ose ADN girazën ose nga induksioni i pompës efluks ndaj shumë antibiotikëve. Kur kinolonet përdoren për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara nga patogjene të tjerë, subjektet që janë të kolonizuara me *S.aureus* ekspozohen ndaj përqëndrimeve subterapeutike të antibiotikut dhe për këtë arsye janë në rrezik të kolonizohen nga mutantë rezistentë, të cilët do të bëhen rezervuar për infeksionet e ardhëshme.

1.16.10 Rezistenca ndaj Trimetoprim-sulfometoksazolit

Rezistenca ndaj SXT ndodh nga mutacionet në enzima. Dihydrofolatreduktaza (DHFR), frenohet nga ky antibiotik. Forma mutante e enzimës nuk lidhet më me antibiotikun me afinitet më të lartë se substrati i tij natyror. Mutacionet që akordojnë rezistencën ndaj sulfamideve ose trimetoprimës ndodhin shpesh por mutacionet dyfishe që akordojnë rezistencën ndaj të dy tipave të antibiotikëve ndodhin rrallë dhe për këtë arsye përdoret kombinimi i këtyre dy antibiotikëve.

1.16.11 Rezistenca ndaj Rifampicinës

Rifampicina është një agjent i fuqishëm baktericid ndaj stafilokokut me MIC 0.05µg/ml ose më pak. Ajo bllokoi sintezën e proteinave duke bllokuar ARN polimerazën. Rifampicina depërton mirë në brendësi të indeve dhe abscesëve, të cilat depërtohen pak nga shumica e antibiotikëve të tjerë antistafilokoksike. Nëse MRSA është e ndjeshme ndaj të dy antibiotikëve, një kinoloni dhe rifampicinës, përdorimi i këtij kombinimi do të parandalonte shfaqjen e rezistencës ndaj fluorkinoloneve. Rezistenca shfaqet në vlera të larta ndaj rifampicinës kur ky antibiotik përdoret i vetëm për arsye të mutacionit pikëzror në subunitetin-β të targetit ARN polimeraze që redukton afinitetin e kësaj enzime për antibiotikun (Chambers 1997).

1.16.12. Rezistenca ndaj Kloramfenikolit

Kloramfenikoli, frenon sintezën e proteinave duke u lidhur në mënyrë të parikthyeshme me komponentin peptidil transferazë në subunitetin 50S të ribozomit dhe parandalon procesin e reaksionit të transpeptidimit të zgjatjes së zinxhirit të peptideve. Mekanizmi i rezistencës të kloramfenikolit është nëpërmjet një enzime e cila shton një grup acetyl tek kloramfenikoli, duke e inaktivuar atë. Enzima quhet acetyl transferazë.

1.16. 13 Rezistenca ndaj Mupirocinës

Mupirocina është një acid pseudomonik, një produkt natyror i *Pseudomonas fluorescens*. Mupirocina frenon dhe vret stafilokokët duke frenuar enzimën isoleucil tARN sintetaze. Përdoret vetëm për aplikim lokal dhe indikohet për çrënjosjen e bartshmërisë nazale të MRSA.

1.17 Genoma stafilokoksike

Genoma e *S.aureus* përbëhet nga një përzierje komplekse genesh. Genoma paraqet një ruajtje të përgjithëshme si të sekuencave ashtu edhe strukturës, edhe pse kjo përbërje ndërpritet nga xhepa të vegjël heterogjene (Lindsay 2010). Pjesa konservative e genomës konsiston nga gene që janë përgjegjës për funksionet e përditëshme dhe të zakonshme të bakterit, dhe zakonisht quhen si genoma thelbësore “core”. Sekuencat jothelbësore dhe elementet gjenetike të lëvizëshme që ndodhen brënda genomës quhen genoma shtesë “aksesore”. Janë pikërisht këto ndryshime dhe përfshirje në genomë që sjellin variacionet si fenotipike ashtu edhe genotipike (Koruda et al., 2001).

1.17.1 Genoma stafilokoksike aksesore

Genoma aksesore është ajo që jep shumicën e variacioneve gjenetike midis llojeve. Ajo përbëhet nga elementë ekzogjene të lëvizëshme gjenetike, transmetimi horizontal i të cilëve është themelor për evolucionin e *S.aureus*. Këta elementë përfshijnë bakterofaget, ishujt genomike, ishujt e patogjenitetit, transpozonet, plazmidet dhe sekuencat e insercioneve (Kuroda et al.2001).

1.18 Kasete kromozomike stafilokoksike

1.18.1 Përberja e kasetës kromozomike stafilokoksike SCCmec

Elementet SCCmec, të zbuluar thuajse në gjithë shtamet MRSA, i përkasin një tipi të veçantë të elementëve gjenetike të levizëshme stafilokoksike që kodojnë për rezistencën ndaj metilicilinës dhe përshkruhen si kasete kromozomike stafilokoksike mec (Katayama et al., 2000). Në shtamet e *S.aureus* elementet SCCmec gjithmonë integrohen në mënyrë sekuencë specifike në një vend unik attBsc (nga bacterial chromosomal attachment site). attBsc është lokalizuar pranë origjinës së replikimit në fundin 3' të orfX, i cili kodon për një strukturë X me një funksion të panjohur të mirë konservuar si tek shtamet MRSA dhe shtamet MSSA (Hiramatsu et al., 2001; Ito et al., 1999; Ito et al., 2001). Vendi i përngjitjes përmban një kore prej 15-bp sekuencash të quajtur sekuenca e vendit të integritimit (ISS), e cila është e nevojshme për rikombinimin

e ndërmjetësuar nga *ccr* (IWG-SCC, 2009), (Katayama et al., 2000). Elementë të ndryshëm *SCCmec* ndajnë njësi strukturale të ngjashme që konsistojnë në: 1.kompleksin *mec*, 2.kompleksin e geneve *ccr*, 3. tre regjone që kufizojnë komplekset *ccr* dhe komplekset *mec*, të përshkruara si regjonet e bashkimit J. Përberja e thujse të gjithë elementëve *SCCmec* të identifikuar deri tani tek *S.aureus* mund të paraqitet si më poshtë (*orfX*)-J3-*mec*-J2-*ccr*-J1 (Chongtrakool et al., 2006),(Hiramatsu et al., 2002). Përjashtim bën *SCCmecVII* dhe një *SCCmec* i zbuluar së fundmi që është *SCCmecIX*., me kompleksin e geneve *ccr* të pozicionuara midis J3 dhe J2 dhe kompleksin e geneve *mec* midis J2 dhe J1 (Berglund et al., 2008), (Li et al., 2011).

Mbas zbulimit të *SCCmec* në kromozomet e MRSA, elementë të ngjashëm që mbartin kompleksin e geneve *ccr*, por jo kompleksin e geneve *mec* u zbuluan në kromozomin e llojeve të ndryshme të stafilokokëve. Këta elementë integrohen në të njëjtin vend ISS dhe ndajnë të njëjtat tipare me *SCCmec* si praninë e kompleksit të geneve *ccr*, përsëritjen karakteristike të nukleotideve në drejtim direkt dhe drejtim të kundërt në të dy ekstremitetet. Kjo çoi në përfundimin se *SCCmec* është një prej shumë klasave të elementëve SCC të lëvizshëm të afta për të mbartur gene të shumëllojshme me funksione të ndryshme si psh. gene për formimin e kapsulës, gene për rezistencën ndaj acidit fuzidik, gene për rezistencën ndaj merkurit etj. Interesant është fakti i gjetjes tëelementëve SCC në disa stafilokoke të cilët nuk përmbajnë kompleksin e geneve *ccr* por vetëm nukleotidet direktë dhe invertë të integruara në ISS që konsiderohen si pararendës apo mbetje të SCC, dhe përshkruhen si Ψ SCC.

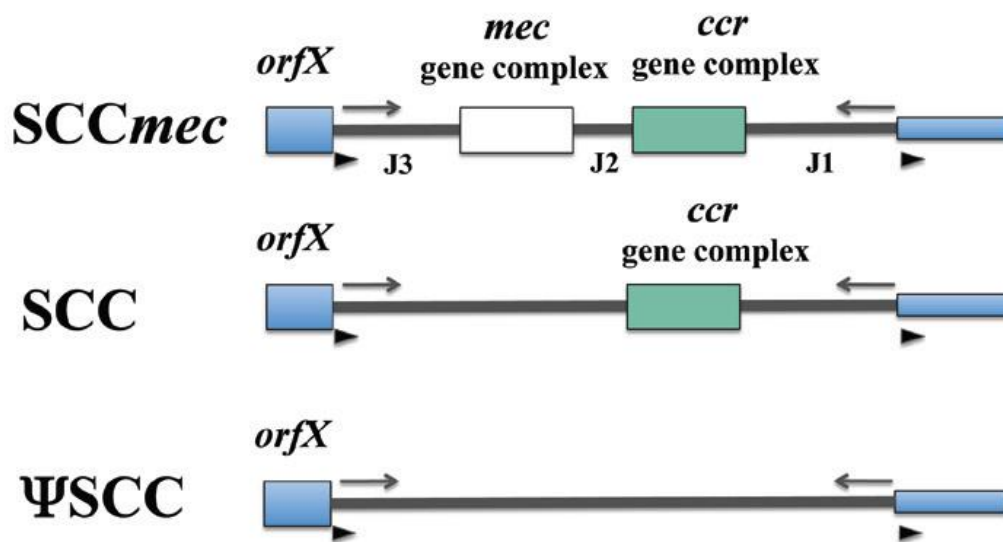
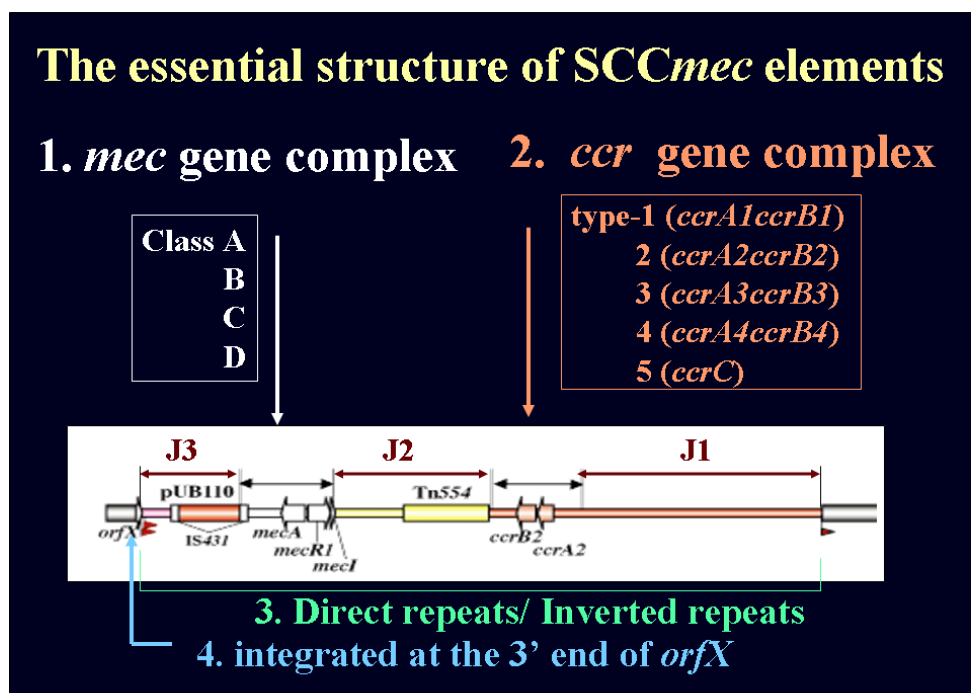


Figura1. 7 Paraqitja skematike e *SCCmec*, SCC dhe Ψ SCC.

Kokat e shigjetave tregojnë lokalizimin e ISS, shigjetat tregojnë lokalizimin dhe përsëritjet inverse. Regionet J (regjionet lidhëse), janë J3, J2 dhe J1 (Ito Teruyo et al., 2014).



1.19 Kompleksi i geneve *ccr*

Kompleksi *ccr* ndihmon shkëputjen vend-spezifike sikurse edhe integrimin e SCC_{mec} në *orfX*, lokalizuar pranë origjinës së replikimit (Ito et al., 2003). Deri tani janë identifikuar tre lloj genesh *ccr* të dallueshme filogjenetikisht, *ccrA*, *ccrB* dhe *ccrC*, me sekuenca ADN të ngjashme më pak se 50%.

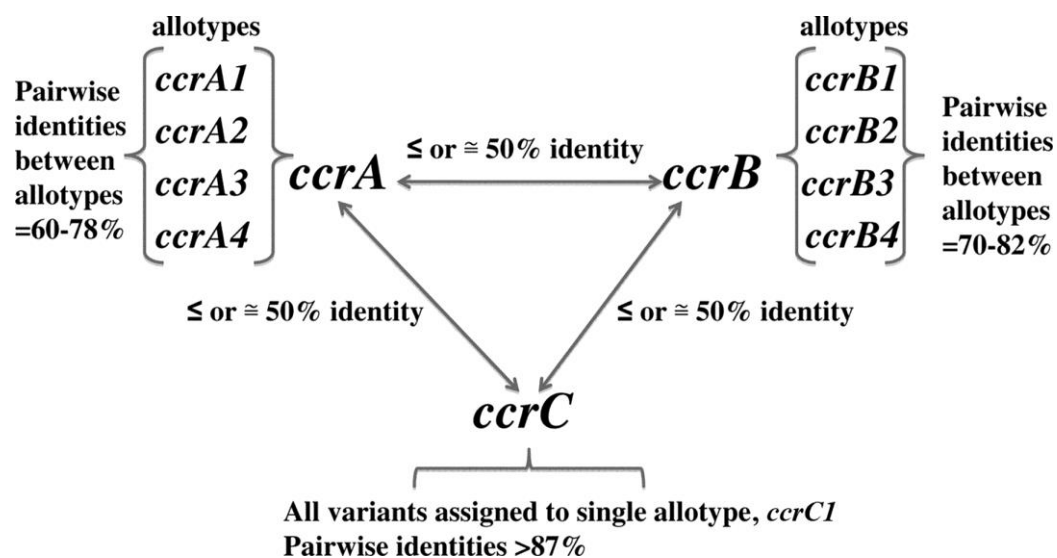


Figura1. 8 Kompleksi i geneve *ccr*

IWG-SCC

Genet *ccrA* dhe *ccrB* janë klasifikuar në katër alotipa. Në përgjithësi, genet *ccr* me identitet të nukleotideve më të përbër se 85% janë përshkruar në të njëjtin alotip, ndërsa genet *ccr* me identitet nukleotidesh ndërmjet 60% deri 82% ju përkasin alotipave të ndryshëm për këtë arsye ka vetëm një alotip *ccrC*. Genet *ccrA* dhe *ccrB* të identifikuar deri tani tek shtamet e *S.aureus* klasifikohen në katër dhe pesë alotipa respektivisht, që rezultojnë në gjashtë tipa të komplekseve të geneve *ccr*, të përshkruara si tipi1 (*ccrA1B1*), tipi 2 (*ccrA2B2*), tipi3 (*ccrA3B3*), tipi4 (*ccrA4B4*), tipi7 (*ccrA1B6*) dhe tipi8 (*ccrA1B3*). Gjithë variantet e identifikuar si *ccrC* kanë ngjashmeri të madhe të nukleotideve dhe përshkruhen si një alotip, *ccrC1*, i cili i përket tipit 5 të kompleksit të geneve *ccr* (Chongtrakool et al.,2006; IEG-SCC,2009)(<http://www.SCCmec.org/>).

Tabela1. 2 Kompleksi i geneve *ccr*

<i>ccr</i> gene complexes	<i>ccr</i> genes	SCC <i>mec</i> types carrying the <i>ccr</i> gene complexes
Type 1	A1B1	I, IX
Type 2	A2B2	II, IV
Type 3	A3B3	III
Type 4	A4B4**	VI, VIII
Type 5	C1	V, VII
Type 6	A5B3	
Type 7	A1B6	X
Type 8	A1B3	XI

1.20 Kompleksi i geneve *mec*.

Kompleksi i geneve *mec* është përbërë prej *mecA*, geneve rregulatore dhe sekuencat e insercioneve shoqëruese.

Kompleksi i geneve të klasës *mecA* është kompleksi prototip, i cili përmban *mecA*, *mecR1* komplet dhe *mecI*, genet rregulatore në drejtim të kundërt me *mecA*, dhe regjionin hipervariabël HVR dhe sekuencën e insercionit IS431 në të njëjtin drejtim me *mecA*.

Kompleksi i geneve të klasës *mecB*, përbëhet nga *mecA*, një cung të *mecR1*, që rezulton nga inserimi i IS1272 në rrjedhë të kundërt me *mecA*, dhe HVR dhe IS431 në rrjedhë të *mecA*.

Kompleksi i geneve të klasës *mecC* përmban *mecA*, cungun e *mecR1* nga inserimi i IS431, në rrjedhë të kundërt me *mecA* dhe HVR dhe IS431 në rrjedhë të *mecA*. Ka dy klasa të dallueshme të geneve *mecC*, klasa *mecC1* dhe klasa *mecC2*.

Në varësi të diversitetit strukturor të regjoneve *mecI-mecR1*, janë përcaktuar pesë klasa madhore të komplekseve të geneve *mec* nga IGW-SCC (IGW-SCC, 2009).

Klasa A, e cila përmban kompleksin e paprekur të geneve *mec*: **IS431-*mecA*-*mecR1*-*mecI***

Klasa B, ku *mecR1* është cunuar nga sekuenca e inseruar IS1272: **IS431-*mecA*- Δ *mecR1*-IS1272**

Klasa C1, ku *mec R1* është cunuar nga sekuenca e inseruar IS431 që ka të njëjtin drejtim si IS431 në rrjedhë të kundërt me *mecA*: **IS431-*mecA*- Δ *mecR1*-IS431**.

Tabela1. 3 Kompleksi i geneve *mec*

<i>mec</i> gene complexes		SCC <i>mec</i> types carrying the <i>mec</i> gene complexes
class A	IS431- <i>mecA</i> - <i>mecR1</i> - <i>mecI</i>	II, III, VIII
class B	IS431- <i>mecA</i> - Δ <i>mecR1</i> -IS1272	I, IV, VI
class C1	IS431- <i>mecA</i> - Δ <i>mecR1</i> -IS431(tëo IS431s ëere arranged in the same direction)	VII,X
class C2	IS431- <i>mecA</i> - Δ <i>mecR1</i> -IS431 (tëo IS431s ëere arranged in the opposite direction)	V, IX
class D	IS431- <i>mecA</i> - Δ <i>mecR1</i>	
class E	<i>blaZ</i> - <i>mecALGA251</i> - <i>mecR1LGA251</i> - <i>mecILGA251</i>	XI

Klasa C2, ku *mec R1* është cunuar nga futja e sekuencës së inseruar IS431, që ka drejtim të kundërt me IS431, në rrjedhë të kundërt me *mecA*: **IS431-*mecA*- Δ *mecR1*-IS431**

Klasa D, ku *mecR1*ku *mec R1* është pjesërisht i fshirë por nuk ka elementë IS në rrjedhë të kundërt me Δ *mecR1*: **IS431-*mecA*- Δ *mecR1***. Kjo klasë është gjetur vetëm në *S.caprae* (Turlej A et al., 2011).

1.21 Regjonet J

Përveç komplekseve të geneve *mec* dhe *ccr*, elementi SCC*mec* gjithashtu përmban tre të ashtuquajtur regjonet J të cilat përbëjnë komponentë jo thelbësore të kasetës. Këto regjione mund të përmbajnë përcaktues shtesë të rezistencës antimikrobike. Termi regjonet J i referohet fjalës regjione lidhëse (joining region) më tëpër se termit të përmëndur më parë “junkjard”

J1 është regjioni ndërmjet bashkimit të kromozomit djathtas dhe kompleksit *ccr*, J2 ndodhet midis geneve *ccr* dhe geneve *mec*, dhe J3 ndërmjet kompleksit *mec* dhe bashkimit të majtë kromozomal. Variacionet në regjionet J brenda të njëjtit kompleks *mec-crr* përdoren për klasifikimin e SCC*mec* në subtipa.

Këto regjione paraqesin interes nga ana epidemiologjike sepse shërbejnë si target për plazmidet dhe transpozonet, duke mbartur determinantë të rezistencës ndaj antibiotikëve dhe metaleve të rënda.

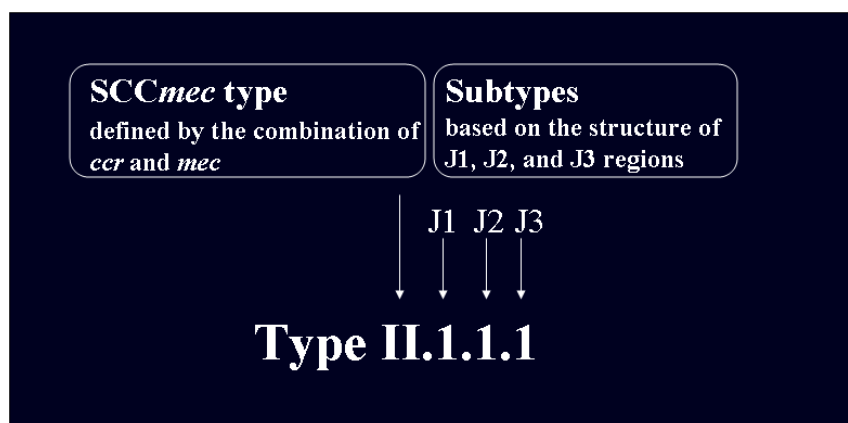


Figura1. 9 SCC*mec* si mjet i rezistencës shumëfishe ndaj antibiotikëve (multi-drug resistance)

Elementet SCC*mec* të identifikuar deri tani tek *S.aureus* janë klasifikuar në 11 tipa bazuar në kombinimin e kompleksit të geneve *mec* dhe kompleksin e geneve *ccr*. Tipat nga I-VIII të SCC *mec* janë identifikuar tek stafilokokët e izoluar tek njerëzit. Tipat IX, X dhe XI të SCC*mec* dhe tipi V janë identifikuar tek MRS atë izoluar tek bagëtitë (LA-MRSA) që së fundmi janë shfaqur dhe përhapur gjerësisht. Nën-regjionet si ato J1J2 dhe J3 mbartin gene që janë të pranishëm si kopje të integruara të plazmideve dhe transpozoneve dhe kodojnë për rezistencën ndaj antibiotikëve si plazmidet që kodojnë për rezistencën ndaj kanamicinës dhe tobramicinës, plazmide që kodojnë për rezistencën ndaj tetraciklinës, transpozone që kodojnë për rezistencën ndaj eritromicinës dhe spektinomicinës dhe plazmide që kodojnë rezistencën ndaj kadmiumit. Po kështu gene që ndodhen të integruara në Elementet SCC kodojnë për rezistencën ndaj metaleve të rënda, ndaj zhivës, zinkut, bakrit, arsenikut.

Tabela 1. 4 SCC *mec* types

Profili i Rezistencës Antimikrobike të Stafilokokut të Artë Meticilinë Rezistent (MRSA)

SCCmectypes	<i>ccr</i> gene complexes	<i>mec</i> gene complexes	strains
I	1 (A1B1)*	B	NCTC10442, COL
II	2 (A2B2)	A	N315, Mu50, Mu3, MRSA252, JH1, JH9
III	3 (A3B3)	A	85/2082
IV	2 (A2B2)	B	CA05, MË2, 8/6-3P, 81/108, 2314, cm11, JCSC4469, M03-68, E-MRSA-15, JCSC6668, JCSC6670
V	5 (C1)	C2	ËIS(ËBG8318), TSGH17, PM1,
VI	4 (A4B4)	B	HDE288
VII	5 (C1)	C1	JCSC6082
VIII	4 (A4B4)	A	C10682, BK20781
IX	1(A1B1)	C2	JCSC6943
X	7(A1B6)	C1	JCSC6945
XI	8(A1B3)	E	LGA251

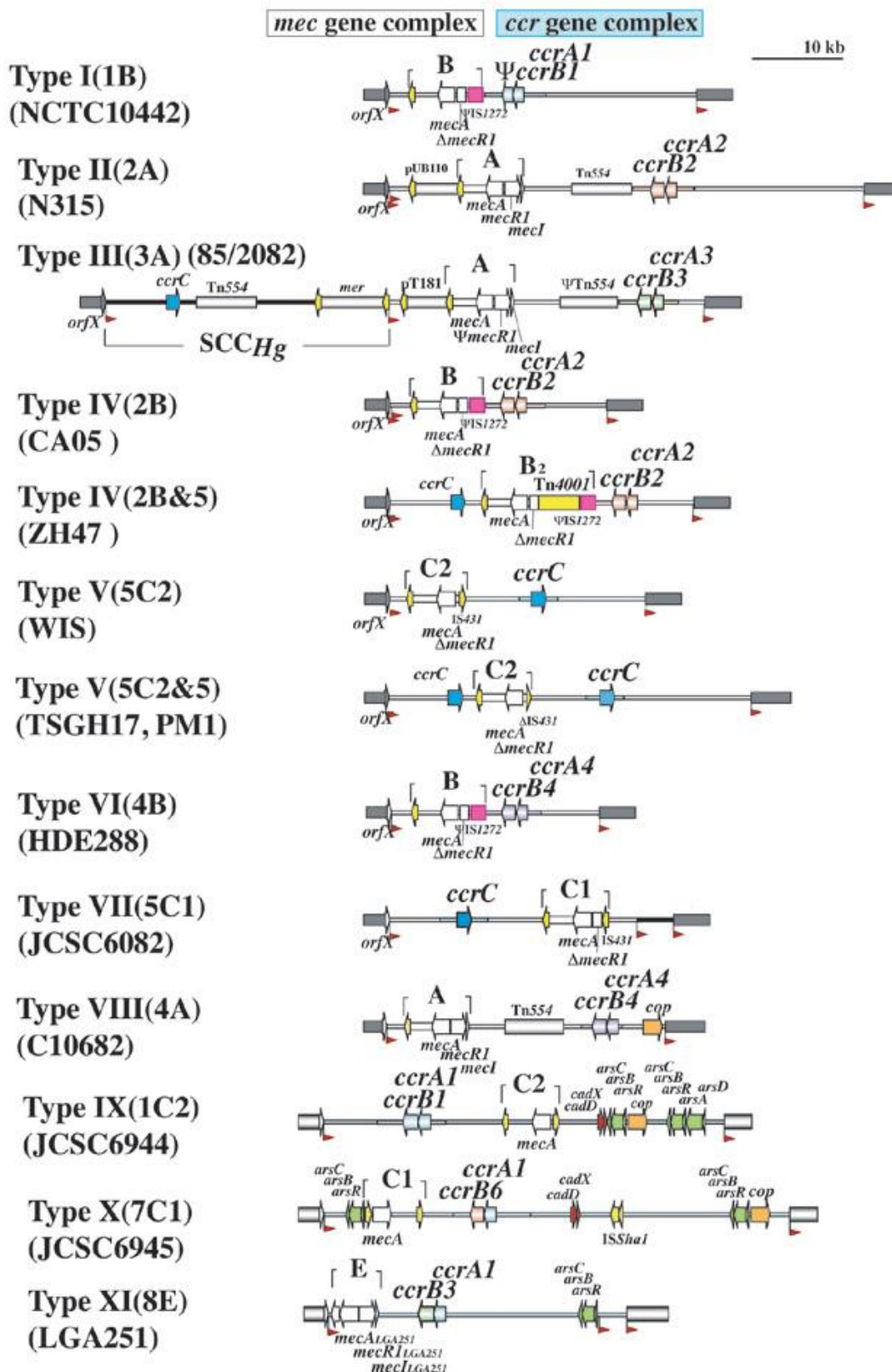


Figura 1. 10 Kombinimi i kompleksit të geneve

1.22 HA-MRSA vs CA-MRSA

Prej shumë vitesh MRSA shoqëronte vetëm infeksionet spitalore. Proçedurat invazive si kateteret urinare, kateteret intra-arteriale, apo kateteret intra-venoze, përdorimin e antibiotikëve, apo kontaktin me punonjës të shëndetsisë njihen si faktorë risku për HA-MRSA. Për ketë arsye iu dha edhe emri HA-MRSA (hospital-acquired) (Zeller et al. 2011)

Por tashme MRSA nuk shoqëron vetëm infeksionet spitalore, por edhe komunitetin. (CA-MRSA). Janë përshkruar një sërë shpërthimesh tek sportistët, femijët, të burgosurit, ushtarët, personat me tatuazhe, dhe së fundi përdoruesit e drogave i/v, si edhe meshkujve që bëjnë seks me meshkuj (Sefdar N. et al., 2007)

Tabela 1. 5 Karakteristikat HA-MRSA vs CA-MRSA

Karakteristikat	(HA-MRSA)	(CA-MRSA)
Rasti i pare	1961	1981
Rezistenca antimikrobike	Rezistentë ndaj shumë klasave të antibiotikëve	Vetëm ndaj beta-laktameve
Manifestimet klinike	Më invazive (p.sh, pneumonia, bakteremia si dhe infeksione të plagëve kirurgjikale, implanteve	Më pak invazive (p.sh lekura dhe indet e buta por edhe pneumoni nekrotike
Mosha e pacientëve	Më e madhe	Më e re
Metodat e tipizimit molecular		
Elektroforeza me fushë të pulsuar në xhel. (PFGE)	USA 100*, USA200, USA800	USA 300*, USA 400
Tipi SCC _{mec}	II* I, III, IV	IV*, V, VI
Tipi Spa	t002*, t018	t008*, t128
Tipizimi me sekuencimin multi-locus (MLST)	ST35*, ST36	ST8*, ST1
Kompleksi klonal	CC5*, CC30	CC8*, CC1

*Më të shpeshta [<http://ëëë.antimicrobe.org/b237-index.as>]

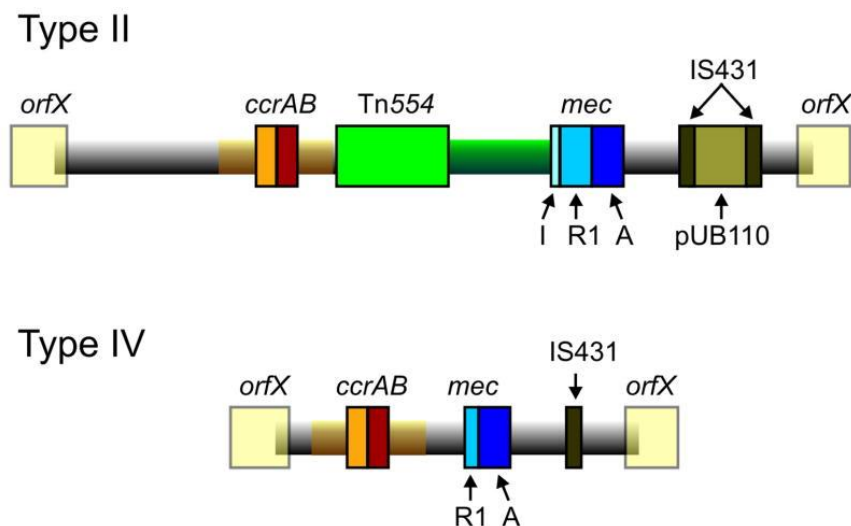


Figura 1. 11 Krahasimi i kasetave të meticilin-rezistencës, tipike për HA-MRSA dhe CA-MRSA

Tipi II *mec* (SCC*mec*II) është tipik për Shtamet spitalorë, ndërsa Tipi IV *mec* (SCC*mec*IV) është tipik për Shtamet komunitare. Transpozoni Tn554 kodon rezistencës ndaj MLSb dhe streptomices. SCC*mec*II kodon rezistencë ndaj shumë klasave të antibiotikëve, ndërsa SCC*mec*IV kodon rezistencën vetëm ndaj meticilinës (Nat Rev Microbiol. Sep 2009; 7(9): 629–641.)

1.23 Klasifikimi ne bazë të të dhënave epidemiologjike

CDC në 2007, përcaktoi një sistem të ri klasifikimi për MRSA (Klevens et al. 2007). Infeksionet nga MRSA klasifikohen në HA-MRSA dhe CA- MRSA në bazë të të dhënave epidemiologjike

Sipas klasifikimit të infeksioneve spitalore nga organizma multirezistente përfshirë ketu edhe stafilokokun e artë meticilinë rezistent të rekomanduar nga Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) dhe Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), infeksionet që shoqërojnë mjediset spitalorë përfshijnë infeksionet e vendosura (të mara) në spital dhe infeksionet e vendosura (të mara) në komunitet. Infeksionet e identifikuar 48-72 orë mbas shtrimit ose 48-72 orë mbas daljes nga spitali përkufizohen si nozokomiale në mungesë të të dhënave për një infektion aktiv apo të fshehtë në pranim. Infeksionet nozokomiale konsiderohen si “të mara në spital “HO” dhe janë vetëm një nënndarje e infeksioneve që lidhen me spitalet “HA”. Infeksionet e vendosura në komunitet tek persona që kanë pasur një ekspozim të mëparshëm ndaj mjedisve spitalore quhen “ infeksione me vendosje në komunitet” që shoqërojnë infeksionet e lidhura me spitalin. Ky klasifikim ka mangesitë e veta përderisa kolonizimi mund të zgjasë me muaj dhe vite dhe pacientët

gabimisht mund të klasifikohen me infeksione që lidhen me spitalin, ndërkohë që janë infektuar nga shtame endogjene të marra në komunitet. Gjithashtu pacientë me një histori të mëparshme të infeksionit nga MRSA mund të etiketohen me një infektion rekurent HA-MRSA ndërkohë që infeksioni mund të jetë mare në komunitet. (Pilpat 2008).

Tabela 1. 6 Klasifikimi

Klasifikimi	Përkufizimi
Kohor HO- MRSA	Mostra është marrë >3 ditë kalendarike pas shtrimit. Të gjitha HO-MRSA janë konsideruar si HA-MRSA
CO-MRSA	Mostrat janë marrë para kohës së përcaktuar si periudha e shtrimit për të reflektuar më mirë se patogjeni është marre ose në komunitet (institucione apo shtëpi) ose gjatë një shtrimi të mëparshëm. Përkufizimi i rekomanduar bazohet në mostrat e mbledhura në < se 3 ditë kalendarike. Një nënndarje e CO-MRSA mund të jete HACO (më vendosje në komunitet të lidhura me mjediset spitalorë). Pacientët në këtë rast kanë një ose më tepër faktorë rrisht si shtrim të mëparshëm, kirurgji, dialize qëndrim të gjatë në institucione kujdesi ose praninë e një kateteri vaskular < se 2 ditë para mbledhjes së kultures së parë.

Klasifikimi	
Klinik HA-MRSA	Kategorizimi në këtë grup kërkon si të dhënat klinike ashtu edhe kohën e marrjes së mostrës për kulturre. Pacienti ka një lidhje të identifikuar me spitalet si shtrim në spital, katetere venoze, qëndrim i gjatë në institucione kujdesi apo rehabilitimi, nderhyrje kirurgjikale, dialize. Këto mënyra të ndryshme të ekspozimit ndaj mjedisve spitalore mund të variojnë. Kur të dhënat janë të vlefshme CO-MRSA mund të kategorizohen si të lidhura me mjediset spitalore, për të kuptuar më mirë rolin që luajnë mjediset spitalorë në transmetimin e multirezistencës antimikrobike
Nozokomial	Kategorizimi kërkon vlerësim të të dhënave klinike të pacientit sikurse dhe kohës së marrjes së mostrës për kulturë. Infeksioni mërret gjatë ditëve të qëndrimit në spital, pa të dhëna që infeksioni mund të ishte i pranishëm apo në inkubacion para pranimit
CA-MRSA	Kategorizimi kërkon vlerësimin e të dhënave klinike të pacientit, sikurse dhe kohën e marrjes së mostrës klinike për kulturre. Pacienti nuk paraqet faktorë të rrisht të dokumentuar dhe nuk ka lidhje midis pacientit dhe mjedisve spitalore

1.24 Nomenklatura e MRSA

Nomenklatura e shtameve të *S.aureus* nuk është plotësisht e standardizuar; ka së paku tre teknika gjenetike që përdoren për klasifikim. Për këtë arsye një izolati mund ti jepen disa emra. Teknikat që përdoren sot për klasifikimin dhe emërimin e MRSA përfshijnë PFGE, MLST dhe sekuencimin e ADN në regjionin X të genit të proteins A (tipizimi spa). Bazuar në teknikën e PFGE emrat përfshinin; Arkaik, Brazilian, Berlin, Iberian dhe Neë York-Tokio. CDC vendosi një Sistem nomenklature bazuar në PFGE që listonte tetë izolatë USA100 deri tek USA 800. E ngjashme me të ishte edhe metoda e përdorur në Kanada ku Shtamet emërohen CMRSA1 deri në CMRSA10. Një klasifikim i ngjashëm është EMRSA (MRSA epidemike) që përdoret në UK, që përshkruan Shtamet më prevalente në Angli nga EMRSA1-EMRSA 14.

MLST dhe tipizimi spa u popullarizuan kohët e fundit. Mënyra konvencionale sipas kësaj metode është (sequence type) ST i ndjekur nga një numër p.sh ST398. Ndërsa tipi spa shkruhet “t” e ndjekur nga një numër p.sh. t011.

MLST përdoret gjithashtu për të grupuar MRSA në komplekse klonale p.sh CC398 që përmbajnë tipa ST që kanë lidhje gjenetike. Komplekset klonale përmbajnë organizma të të njëjtit tip ST (p.sh CC8 përmban izolatë ST8 por mund të përmbaje edhe izolatë që i përkasin tipave të tjerë ST. Në një zonë zakonisht dominojnë një ose dy komplekse klonale. Tipizimi spa është i dobishëm sepse jep një diferencim më të mirë midis izolateve krahasuar me PFGE ose MLST. Një tip i vetëm PFGE ose MLST mund të përmbaje disa tipa të ndryshëm spa. (Center for Food security and Public Health **2011**)

1.25 Metodat molekulare të zbulimit të MRSA për studime epidemiologjike.

Metodat genotipike apo metodat e bazuara në ADN janë tashmë metodat e zgjedhura për tipizimin e MRSA. Teknikat genotipike më të zakonshme për zbulime epidemiologjike të MRSA janë PFGE dhe MLST, por së fundi shkencëtarët kanë vlerësuar përdorimin e teknikave të reja si AP-PCR, tipizimi i genit të proteins A (spa).

PFGE (Elektroforeza në xhel me fushë të pulsuar) bazohet në shkrirjen e DNA bakteriale me endonukleazën e restriksionit me relativisht pak vende të restriksionit që gjenerojnë më pak fragmente por në përmasa më të mëdha se ato që gjenerohen nga elektroforeza konvencionale në agarozë –xhel me fushë konstante. Në PFGE orientimi i fushës elektrike ndryshon në menyre periodike (pulson), duke lejuar fragmentet e DNA të ndahen sipas madhësisë. Kjo teknikë përdoret gjerësisht për studime epidemiologjike të izolateve spitalore dhe komunitare.

MLST (Tipizimi me sekuencimin multilocus) është duke u vlerësuar nga kërkuesit, veçanërisht për studimet e shfaqjes dhe evolucionit të kloneve MRSA. Është metodë që bazohet në sekuencimin e nukleotideve për karakterizimin, subtípizimin dhe klasifikimin e MRSA. Në MLST shtatë lokuse që përfaqësojnë mbajtëset e geneve për *S.aureus* amplifikohen me PCR. Produkti i PCR më pas sekuencohet dhe krahasohet

me allele të njohura, për të përfutur profilin alelik. Ky profil konsiston në një varg prej shtatë numrash.

AP-PCR. Tipari thelbësor i PCR është të replikojë një sekuencë të veçantë të DNA për të përfutur shumë kopje të sekuencës së shënuar. Ndërmjet metodave të tipizimit të PCR, AP-PCR ose polimeraza e rastësishme e amplifikuar e ADN, përdoret për analizat gjenetike të *S.aureus*. Kjo teknikë përfshin amplifikimin e një sekuence të rastësishme të ADN kromozonike duke përdorur një praimer të vogël (10 bp) me një sekuence arbitrare që nuk drejtohet në një regjon specifik të ADN target por të aftë për tu hibridizuar në vende të rastësishme të kromozomit. Kjo metodë ka fuqi me të pakta dalluese së PFGE për tipizimin e shtameve MRSA por në sajë të thjeshtësisë së përdorimit, përdoret për diferencimin e shpejtë gjatë shpërthimeve.

Tipizimi spa

Kjo teknikë përfshin sekuencimin e regjonit X polimorfik ose regjonet e sekuencave të shkurtra përseritëse të genit të proteins A. Keto regjone kanë një shkallë të lartë polimorfizmi dhe për këtë arsye janë potencialisht të përshtatshëm për të diferencuar gjatë hetimit të shpërthimeve. Tipizimi i spa është i shpejtë dhe më i lehtë për tu kryer dhe interpretuar në krahasim me metodat e tjera molekulare. (Yinduo Ji.,2007)

1.25 Rëndësia në shëndetin publik

Shpejt pas shfaqjes së MRSA në UK në 1961, këto shtame u përhapën në vende të tjera të Europës dhe më vonë në Japoni, Australi dhe në USA. Aktualisht, MRSA është patogjeni antibiotiko-rezistent i identifikuar më shpesh në spitalet e USA dhe përqindja e tij në pavjonet e kujdesit intensiv është rritur dyfish. Të dhënat tregojnë se vdekshmëria tek pacientët me bakteremi nga MRSA është afërsisht dy herë më e lartë se vdekshmëria e shkaktuar nga *S.aureus* meticilinë-sensitiv. Për më tepër, infeksionet nga MRSA, janë përgjegjëse për zgjatjen e ditëqëndrimit në spital dhe rritjen e kostos. Të dhënat tregojnë kosto dhe ditë qëndrimi ekstra po kështu kosto më të madhe të antibiotikëve të shpenzuar dhe diagnostikimeve laboratorike.

Në përgjithësi vendet me masa të rrepta kontrolli raportojnë incidencë të ulët të MRSA. Politika “gjurmë dhe shkatërro”, e aplikuar në vendet Nordike dhe Hollandë, kërkon që gjithë pacientët në rrezik për mbartshmëri të MRSA, të izoloohen dhe kontrollohen para pranimit në spital. (EARSS, 2006). Për të njohur shpërthimet, për të reduktuar infeksionet dhe si rrjedhojë sëmundshmërinë, për të përmirësuar kujdesin dhe për të reduktuar koston në mjediset e kujdesit shëndetësor, kërkohet vendosja e një sistemi survejance. Mbledhja e të dhënave në mënyrë sistematike nga instancat pjesëmarrëse në këtë sistem survejance, analizimi i të dhënave epidemiologjike dhe laboratorike, dhe një informacion feed-back tek instancat që sigurojnë këto të dhëna janë hapat kyç për një sistem survejance të efektshme. Këto survejanca mund të kryen në nivel lokal,

kombëtar dhe ndërkombëtar dhe mund të kufizohen në pavjone të caktuara. Kështu Sistemi European i Survejancës së Rezistencës së Antibiotikëve (EARSS), kryen survejancë të vazhdueshme për shtatë nga patogjenët më të rëndësishëm që shkaktojnë infeksione invazive dhe monitoron variacionet në rezistencën antimikrobike në kohe dhe në vende të ndryshme. (www.earss.rivm.nl). Programi i Survejancës Antimikrobike SENTRY, mbledh të dhënat e rezistencës antimikrobike për bakteret që shkaktojnë bakteremi, infeksione të lëkurës dhe indeve të buta dhe pneumoni. (Diekema et al.,2001).

Veç të qenit një problem spitalor MRSA shkakton infeksione në komunitet. Shtimi i numrit të infeksioneve nga MRSA tek personat që nuk kanë lidhje me mjediset e shërbimit shëndetsor, janë raportuar tashmë në të gjithë botën.

Edhe pse këto shtame marrin origjinën nga komuniteti, është parë se ato po shfaqen si shkaktarë të infeksioneve spitalorë. Veç kësaj shfaqja e CA-MRSA në mjediset spitalorë, dekadën e fundit është raportuar nga shtame MRSA që vijnë nga kafshët apo gjedhët dhe që kanë shkaktuar shpërthime në spitale

Fenomeni i CA-MRSA që kanë hyre tashmë në mjediset spitalorë ka disa implikime të rëndësishme.

Së pari përzjerja e shtameve komunitare dhe spitalorë rrit rezervën (pool) e popullatës të ndjeshmë e cila përfshin jo vetëm pacientet e moshuar dhe më sëmundje kronike por gjithashtu punonjësit e shëndetsisë, vizitorët dhe kontaktet e tyre në komunitet

Së dyti, të pasurit e shtameve CA-MRSA në mjediset shëndetsore, do të thotë që këto shtame relativisht më të ndjeshmë të ekspozohen ndaj një presioni më të madh të antibiotikëve, do të influenconte në të ardhmën në profilin e tyre të rezistencës.

Se treti, përzjerja e këtyre shtameve do të ekspozontë Shtamet CA-MRSA prodhues të PVL tek pacientet e hospitalizuar, gje që mund të çontë në rritjen e sëmundshmerise në infeksionet nozokomiale nga MRSA. (Plipat Nottasorn.,2012)

1.26 Mjekimi i infeksioneve nga MRSA

Antibiotikët përshkruhen shpesh për trajtimin e infeksioneve të lëkurës nga MRSA, ose vetem ose së bashku me procedurat e drenimit të infeksionit.

Antibiotikët janë gjithashtu terapia mjekësore standard për infeksionet e brendëshme nga MRSA. Terapia antimikrobike përshkruhet shpesh për infeksionet e mëposhtme:

Infeksionet e lëkurës, të tilla si furunklat ose abceset, që nuk i pergjigjen incizionit dhe drenimit.

Infeksionet sistemike apo të brendëshme, si infeksionet e kockave mushkërive, implanteve.

Infeksionet e rënda lokale.

Infeksionet e rënda sitemike që kërkojnë kirurgji për largimin e indeve të infektuara. Njerëzit me **imunitet të kompromentuar**.

Antibiotikët e përdorur për infeksionet e lekurës, të shkaktuara nga CA-MRSA.

1. Clindamycin

Përdoret gjerësisht dhe me sukses për trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta të shkaktuara nga MRSA, sikurse dhe infeksionet e kockave, artikulacioneve dhe abceset. Studimet tregojnë një rritje të rezistences ndaj këtij antibiotiku.

2. Linezolid

I aprovuar nga FDA në vitin 2000, për trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta të shkaktuara nga MRSA. Përkrahshëm shpesh për pneumoninë nga CA-MRSA, dhe në veçanti për pneumoninë nga HA-MRSA. Jepet në të gjithë moshat dhe është një nga opsionet më të kushtueshme të trajtimit.

3. Mupirocin

Zakonisht përdoret si pomadë lokale për infeksionet e lehta të lëkurës si nga *Staphylococcus aureus* dhe MRSA. Pomada me mupirocinë aplikohet për reduktimin apo eliminimin e kolonizimit nazal nga MRSA tek mbartësit. Përdoret gjithashtu para procedurave kirurgjikale për të parandaluar infeksionin e plagës nga MRSA.

4. Trimethoprim-Sulphamethoxazole

Nuk është antibiotik i aprovuar nga FDA për trajtimin e infeksioneve stafilokoksike përfshi edhe ato nga MRSA. Megjithatë, testet laboratorike kanë treguar se shumica e CA-MRSA janë të ndjeshëm dhe ky antibiotik është një opsion trajtimi për këto infeksione. Përdoret zakonisht për infeksionet e lëkurës dhe plagëve, infeksionet urinare, infeksionet e mushkërive, infeksionet e veshit, septicemisë etj.

5. Tetracyclines (Doxycycline)

Të dhënat sugjerojnë se këta antibiotikë janë të efektshëm në trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta, por jo për infeksionet e thella dhe të rënda. (Esposito, Silvano, et al. 2009)

Antibiotiket që përdoren për infeksionet sistemike apo të rënda nga MRSA.

Pacientët spitalorë me forma të rënda të infeksionit zakonisht trajtohen me antibiotikët e poshtëshënuar. Në keto infeksione përfshihen infeksionet e thella të indeve të buta, infeksionet kirurgjikale, abceset e thella, infeksionet e pacientëve me plagë djegje. Shpesh një antibiotik me spektër të gjerë mund të jepet i kombinuar me antibiotikët e mëposhtëm. Zakonisht këta antibiotikë aplikohen intra/venozë. (IV)

1. Vancomycin (IV)

Vankomicina konsiderohet si zgjedhja e fundit për MRSA, edhe pse rezistenca ndaj këtij antibiotiku është rritur. Injektohet IV dhe mund të japë efekte të rënda anësore. Trajtimi mund të zgjasë javë deri muaj. Depërtimi në inde është i ndryshëm dhe ka depertim të kufizuar në kocka. Shpesh përshkruhet për trajtimin e pneumonive si nga HA-MRSA edhe nga CA-MRSA.

2. Linezolid oral ose IV

(si më sipër)

3. Daptomycin IV

Eshtë antibiotik i aprovuar nga FDA për të rriturit me bakteremi, endokardit dhe disa forma të infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta. Siguria dhe efikasiteti i këtij antibiotiku tek fëmijët nuk është përcaktuar ende.

4. **Tigecycline IV**

Antibiotik i aprovuar nga FDA. Eshtë antibiotik me spektër të gjerë që vepron ndaj aeroebeve, anaeroebeve, baktereve gram-pozitive, gram negative perfshi ata që mbartin plazmidet që kodojnë për ESBL. Eshtë aprovuar përdorimi në infeksionet e rënda të lëkurës dhe indeve të buta, infeksionet intraabdominale dhe pneumoninë e fituar në komunitet.

CDC dhe studime të tjera nuk konsiderojnë antibiotikët e poshtëshënuar si zgjedhje e mirë sepse MRSA zhvillojnë shpejt rezistencën ndaj tyre.

- a. **Fluoroquinolonet** si ciprofloxacina dhe levofloxacina
- b. **Macrolidet** si erythromycin, clarithromycin dhe azithromycine

❖ **Antibiotikë të rinj për MRSA:**

Këta antibiotikë veprojnë mbi bakteret Gram pozitive, perfshi MRSA dhe përdoren për trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta.

1. **Tedizolid phosphate.** I aprovuar për përdorim në 2014 për trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta të shkaktuara nga mikroorganizmat Gram pozitive. Vazhdon faza e vleresimit të këtij antibiotiku për mjekimin e pneumonive. Përdoret nga goja ose IV
2. **Dalbavancin.** E aprovuar në 2014 për përdorim tek të rriturit me infeksione te lekures dhe indeve te buta nga patogjenet Gram positive. Perdorimi IV
3. **Oritavancin.** Eshte aprovuar nga FDA ne 2014 per perdorim tek të rriturit me infeksione të lëkurës dhe indeve të buta shkaktuar nga Gram pozitivët. Përdorimi IV.
4. **Telavancin.** Aprovuar në 2013 nga FDA për mjekimin e HA-MRSA. Përdoret për mjekimin e infeksioneve të rënda të lëkurës dhe indeve të buta dhe pneumonisë spitalore perfshirë dhe pneumonisë që shoqëron ventilimin
5. **Ceftobiprol.** Aprovuar nga FDA në 2009. Eshtë cefalosporinë e gjeneratës së pestë me spektër të gjerë që vepron ndaj baktereve Gram pozitive perfshi MRSA, baktereve Gram negative perjashto ESBL dhe disa anaerobëve Gram pozitive. Eshtë provuar efektshmeria e tij për kurimin e infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta dhe pneumonisë të fituar në komunitet.

Ceftaroline. Aprovuar në 2010 nga FDA. Eshtë një cefalosporinë me spektër të gjerë që vepron ndaj mikroorganizmave Gram pozitive multirezistente sikurse edhe një sërë bakteresh enterike Gram negative dhe disa anaerobe Gram pozitive. Përdoret për trajtimin e infeksioneve të rënda të lëkurës dhe indeve të buta dhe pneumoninë e fituar në komunitet. (Liu C., et al., 2011), (Micek, S. T. et al., (2007).

2. Qëllimi dhe objektivat e studimit

2.1 Qëllimi

Qëllimi i këtij studimi është të përshkruajë tendencën e rezistencës antimikrobike të Stafilokokut të artë Meticilinë Rezistent (MRSA)

2.2 Objektivat:

1. Të evidentojë prevalencën e MRSA spitalore dhe komunitare
2. Të përcaktojë rezistencën antimikrobike të HA-MRSA dhe CA-MRSA
3. Të krahasojë rezistencën antimikrobike midis dy grupeve të studimit
4. Të krahasojë efikasitetin e metodave të përdorura për identifikimin e MRSA në laborator
5. Të kryejë identifikimin e genit *mecA* me metoda gjenetike
6. Të japë të dhëna për komplekset klonale CC, tipat ST tipat SCC*mec*, dhe spa që qarkullojnë në vendin tonë

2.3 Hipotezat e studimit

1. Prevalenca e HA-MRSA është më e lartë se ajo e CA-MRSA
2. Izolatët spitalorë prekin zakonisht mosha më të mëdha krahasuar me izolatet komunitare, ndërsa nuk ka ndryshime të dallueshme përsa i përket gjinisë.
3. Stafilokoku i artë meticolinë rezistent i izoluar në mjediset spitalore shfaq rezistencë më të lartë ndaj shumë klasave të antibiotikëve në krahasim me stafilokun e arte meticolinë rezistent të izoluar në komunitet.
4. Metodatat fenotipike të përdorura në rutinë në laboratorët e diagnozës mikrobiologjike janë të besueshme për izolimin e MRSA.

2.3 Materiali dhe metodologjia

1. Marrja e mostrës
2. Te dhënat klinike
3. Kultivimi në terren
4. Ngjyrimi sipas Gram
5. Testi i katalazës
6. Testi i koagulazës (Lateks aglutinimi)
7. Përcaktimi i MRSA me diskun e Oksacilinës
8. Përcaktimi i MRSA me diskun e Cefoksitinës
9. Përdorimi i E test për ndjeshmërine ndaj Oksacilinës
10. Përdorimi i terrenit selektiv për MRSA
12. Përcaktimi i PBP2a me provën e Lateks aglutinimit.
13. Antibiograma
14. Përcaktimi i rezistencës së MLSb (D-test)
15. Ruajtja e shtameve
16. Përcaktimi i genit *mecA* me PCR
17. Karakterizimi gjenetik i *SCCmec*, CC, ST, tipat spa

2.3.1 Mbledhja e mostrave

Marrja e mostrave u krye gjatë periudhës kohore 2010- 2013. Për manipulimin me to, u zbatuan teknikat standarde mikrobiologjike.

Studimi u krye në Laboratorin Bakteriologjik pranë Institutit të Shëndetit Publik. Mostrat përfshinin sputum, aspirim bronkial, urinë, sekrecione vaginale, sekrecione uretrale, tampona nga syri, hunda, gryka, veshi, tampona nga plagët, gjaku etj.

Për përcaktimin e rastit si spitalor apo komunitar u morrën në konsideratë kriteret e CDC. Sipas këtyre kriterëve diagnoza e CA-MRSA duhet bërë në pacientë ambulatorë ose në kultura që tregojnë praninë e MRSA brenda 48 orëve të pranimit në mjediset spitalore. Pacientët nuk duhet të kenë pasur shtrim në spital, dializë, ndërhyrje kirurgjikale, në periudhën një vit para infeksionit si dhe nuk duhet të kenë katetere apo instrumenta të tjera në trup.

❖ Të dhënat klinike

Të dhënat klinike të cilat përfshinë diagnozën klinike, moshën, gjininë, datën e pranimit u morën nga kartelat dhe rregjistrat e të sëmurëve. Të gjithë izolatët u analizuan për të përcaktuar në se ata ishin me origjinë spitalore apo komunitare

❖ Marrja e mostrës

Mostrat e marra në studim janë të ndryshme për këtë arsye mënyra e marrjes së tyre është bërë në bazë të procedurave standarde të rekomanduara për marrjen e mostrës.

❖ Identifikimi i *S.aureus*.

-Kultivimi

Mostrat e marra u mbollën ne terrenin agar-gjak 5 %, bazuar në teknikat standarde të mbjelljes së materialit klinik dhe u inkubuan në termostat ne temperaturë 35°C-37°C për 18-24 orë. Pas inkubimit u veçuan kolonitë e dyshimta në bazë të karakteristikave specifike.

-Ngjyrimi sipas Gram.

Nga kolonitë e dyshuara për stafilokokë u përgatit një preparat i ngjyrosur sipas Gram. Në ngjyrimin sipas Gram, stafilokokët paraqiten si koke Gram pozitive të vendosura në grumbuj

-Prova e katalazës

Prova e katalazës u krye sipas teknikës në xham, për të diferencuar stafilokokun nga streptokoku. Ky test kryet sepse të dy mikroorganizmat kanë karakteristika morfologjike të ngjashme dhe janë Gram pozitivë. Ky test jep rezultat pozitiv për stafilokokun dhe rezultat negativ për streptokokun.

Procedura; Me ansë marrim një koloni 18-24 orëshe dhe e vendosim në një lamë të pastër. Me një pipetë Pasteur hedhim një pikë 3% peroksid hidrogjeni dhe i përziejmë me ansë.

Interpretimi; Shfaqja e menjëhershme e bulzave tregon rezultat pozitiv.

-Prova e lateks aglutinimit

Pastorex[®] Staph Plus është një test i shpejtë lateks aglutinimi për zbulimin njëkohësisht të proteinës A, faktorit të koagulimit (koagulazës) dhe polisaharidit kapsular të *Staphylococcus aureus*. Në studimin tonë përdorëm kitin Pastorex[®] Staph Plus të firmës BIO-RAD.

-Procedura

Pasi identifikuam nepërmjet ngjyrimit Gram dhe provës së katalazës stafilokoket e suspektuar, kryem provën e lateks-aglutinimit duke hedhur një pikë lateksi në një nga rrathët e kartonit ku kryet reaksioni. Në një rreth tjetër hedhim një pikë të kontrollit negativ. Emulsionojmë 1 deri 3 koloni në lateksin e testit për 10 sekonda. Të njejtin veprim kryejmë edhe për reagentin e kontrollit negativ. Tundim kartonin për 30 sekonda dhe vëzhgojmë për praninë e aglutinimit.

-Interpretimi

Testi pozitiv: Aglutinimi brënda 20 sekondash vetëm me pjesëzat e lateksit të testit.

Testi negativ: Nuk ndodh aglutinim në asnjë nga latekset

2.4 Identifikimi i MRSA

- ❖ Metoda e disk difuzionit për përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj Oxacilinës (OX)

Metoda e disk difuzionit për përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj Oksacilinen u krye në terrenin agar Mueller-Hinton me 2% NaCl duke përdorur diskun e oksacilinës (OX) 1µg . Suspension mikrobik 0.5 MacFarland i shtamit 18-24 orësh të *S.aureus* u mboll në terrenin e sipërpërpërmendur dhe mbi të u vendos disku i OX. Pjatat u inkubuan në 35⁰C për 24 orë dhe rezultatet u lexuan 24 orë pas inkubimit. Izolatet konsiderohen si rezistentë kur diamëtri i zonës së frenimit është ≤10 mm, të ndërmjetëm

kur diametri i zonës së frenimit është 11-12 mm dhe i ndjeshëm kur diametri është ≥ 13 mm

❖ **Kriteret e interpretimit për testin e disk difuzionit të Oxacilines**

	I ndjeshëm	I ndërmjetëm	Rezistent
S.aureus	≥ 13 mm	11-12mm	≤ 10 mm

Shtamet me diametër të zonës së frenimit ≤ 10 mm konsiderohen si shtame MRSA

- ❖ Metoda e skrinimit me disk difuzion për oxacillinën për identifikimin e MRSA nuk rekomandohet nga EUCAST

❖ **Metoda e disk difuzionit për përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj Cefoxitinës (FOX)**

Metoda e disk difuzionit për përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj Cefoksitinës (FOX), u krye në terrenin Mueller –Hinton duke përdorur diskun e Cefoksitinës 30 μ g sipas rekomandimeve të CLSI. Suspension mikrobik 0.5MacFarland i shtamit 18-24 orësh të *S.aureus* u mboll në terrenin Mueller-Hinton dhe mbi të u vendos disku i FOX 30 μ g. Pjatat u inkubuan në 35⁰C për 24 orë dhe rezultatet u lexuan 24 orë pas inkubimit. Izolatet konsiderohen si rezistentë kur diametri i zonës së frenimit është ≥ 22 mm dhe të ndjeshmë kur diametri i zonës së frenimit është ≤ 21 mm.

❖ **Kriteret e interpretimit për testin e disk difuzionit me Cefoksitinë (FOX)**

	I ndjeshëm	Rezistent
<i>S.aureus</i>	≥ 22	≤ 21

Shtamet më diametër të zonës së frenimit ≤ 21 mm konsiderohen si shtame MRSA.

Nuk ka kategori të ndërmjetme në testin e disk difuzionit me cefoksitinë.

❖ **Metoda E-test;**

E-testi është një teknikë që kombinon së bashku konceptin e hollimit në bujon dhe të difuzionit në agar, dhe përcakton direkt ndjeshmërinë antimikrobike në vlera diskrete të përqëndrimit minimal frenues (MIC). Metodatat standarde me hollime për përcaktimin e përqëndrimit minimal frenues (MIC) bazohen në hollimet seriale dyfishe të shkëputura. Në kontrast, përqëndrimi minimal frenues tek E-test kanë vlera të

vazhdueshme të gradientit të përqendrimit të antibiotikut dhe për këtë arsye janë vlera më preçize.

E-testi konsiston në një shirit të hollë pllastik inert 50mm. Një anë e shiritit përmban shkallën e leximit të vlerave MIC në mikrogram për mililitër dhe kodin që tregon emrin e antibiotikut. Një gradient eksponencial i përcaktuar i antibiotikut është trupëzuar në anën tjetër të sipërfaqës së shiritit.

Terreni i përdorur për E-testin për oksacilinën për zbulimin fenotipik të shtameve MRSA është terreni agar Mueller-Hinton i pasuruar më 2% NaCl.

Suspensionimi mikrobik u përgatit në solucion fiziologjik me turbullirë 0.5-1.0 sipas standardit McFarland. Një suspension më i dendur preferohet për të përmirësuar zbulimin në nivele të ulta të heterorezistencës.

Mbjellja e suspensionit mikrobik u krye në terrenin agar Mueller Hinton sipas teknikave standarde dhe u aplikua shiriti i E-testit mbi sipërfaqen e mbjellë. Pjatat u inkubuan për 24 orë në 35°C.

❖ Kriteret e interpretimit

Pas kohës së plotë të inkubimit, MIC i E-test-it lexohet aty ku skajet e ndërprerjes së elipsit presin shkallën MIC të shiritit të Etest-it. Për interpretimin e vlerës kufi për të përcaktuar ndjeshmërinë u përdorën rekomandimet e CLSI për interpretimin e E-test-it. Për vlerat e ndërmjetme midis dy shkallëzimeve të shiritit E-test u rrumbullakos në vlerën më të afërt të mësipërme.

Në se vlerat MIC të Oksacilinës $\leq 2\mu\text{g/ml}$, *S.aureus* konsiderohet i ndjeshëm

Në se vlerat MIC të Oksacilinës $\geq 4\mu\text{g/ml}$, *S.aureus* konsiderohet rezistent

I ndjeshëm	I ndërmjetëm	Rezistent
$\leq 2 \mu\text{g/ml}$	-	$\geq 4/ \mu\text{g/ml}$

❖ Metoda e skrinimit në agar me oksacilinë dhe kripë

Procedura e skrinimit në pjata me agar me oksacilinë dhe kripë u krye në pjatat me agar Mueller-Hinton që përmbajnë 4% NaCl dhe 6 $\mu\text{g/ml}$ oksacilinë. Për këtë u përgatit një suspension i shtamit mikrobik ekuivalent me 0.5 McFarland dhe u mboll direkt me tampon në një zonë 10-15 mm diametër ose me ansë duke mbjellë një çerek të pjatës me agar. Pjata më pas u inkubua në temperaturë 35°C për 24 orë. Mbas 24 orësh pjatat vëzhgohen me kujdes për praninë e rritjes. Kolonitë e vogla apo rritja në formën e një filmi të hollë janë tregues të pranisë së *S.aureus* rezistent ndaj oksacilinës (MRSA)

❖ Interpretimi

Çfardo rritje mbas 24 orësh interpretohet si MRSA

2.5 Metoda e përcaktimit të PBP2a me lateks aglutinim

Për përcaktimin e PBP2a me mëtođen e lateks aglutinimit u përdor kiti komercial ((Oxoid penicillin binding Protein PBP2a latex agglutination test)

Metoda që përdoret për përcaktimin e PBP2a përfshin, ekstraktimin e PBP2a nga suspension i kolonive dhe zbulimin nëpërmjet lateks aglutinimit. Kiti përmban pjesëza të lateksit të sensibilizuara me antitrupa monoklonale kundrejt PBP2a. Aglutinimi i dukshëm tregon rezultat pozitiv dhe prani të PBP2a, produkt i genit *mecA*.

Procedura për përcaktimin e PBP2A

1. Ekstraktimi

- A. Shënojmë mikrotubin për çdo shtam që do të testohet dhe/ose kontroll
- B. Shtojmë 4 pika të Reagentit 1 te ekstraktimit në mikrotub
- C. Duke përdorur një ansë plastike 5µl marrim disa koloni duke e mbushur plot ansën, rreth 1 mm lartësi që mbulon diametrin e jashtëm të ansës
- D. Përzjejmë mikroorganizmat që kemi marre me ansë në mikrotubat
- E. Tundim (vortex) suspensionin.
Shënim; Suspensioni duhet të jetë shumë i dendur.
- F. Nxehim tubat në 95° C për 3 minuta në ngrohës ose e zjejmë në ujë të valë për 3 min.
- G. Heqim tubat dhe i lemë te ftohen në temperaturën e ambjentit
- H. Shtojmë një pikë Reagent ekstraktimi 2 në tub dhe e perzjejmë mirë
- I. E centrifugojmë me 1500 rpm për 5 minuta. Përdorim supernatantin për testin

2. Lateks aglutinimi

- A. Shënojmë dy rrathë në kartonin ku do të kryet prova; një për testin dhe një për kontrollin
- B. Përzjejmë reagentët e lateksit mirë
- C. Pipetojmë 50µl të supernatantit në secilin rreth (testi dhe kontrolli)
- D. Shtojmë një pikë të lateksit të testit dhe të kontrollit në secilin rreth korespondues të kartonit
- E. Përzjejmë lateksin dhe supernatantin në secilin rreth me shkopin përzierës
- F. Tundim me dorë kartonin për mbi 3 minuta dhe vëzhgojmë aglutinimin.
Aglutinimi shihet me sy të lirë në kushte normale të ndriçimit.
- G. Flakim kartonin në konteinierin e mbetjeve biologjike.

❖ Interpretimi;

Reaksioni pozitiv ndodh atëhere kur brenda 3 minutash kemi aglutinim të dukshëm me sy të lire.

Reaksioni negativ konsiderohet kur nuk kemi formim të grimcave që tregojnë reaksionin e aglutinimit dhe demonstron me një suspension homogjen me një pamje si të qumështit.

❖ Shtamet e kontrollit;

Shtami meticilinë sensitiv i *S.aureus* (MSSA) ATCC 25923 u përdor si kontroll negativ Shtami meticilinë rezistent (MRSA), ATCC 43300 u përdor si kontroll pozitiv

❖ Metoda gjenetike për përcaktimin e genit *mecA*

30 shtame nga të cilat 17 HA-MRSA dhe 13 CA-MRSA u dërguan në Institutin e Studimeve Veterinare “Aldo Moro” në Bari-Itali, për karakterizimin gjenetik

❖ Protokoli i karakterizimit të shtameve MRSA

Shtamet e identifikuar si MRSA me metodat fenotipike fillimisht u kaluan në terrenin agar manitol-kripë për të verifikuar vetinë e tyre për të fermentuar ose jo manitolin. U inkubuan në temperaturë 37° C për 24 orë. Më pas u kaluan në terrenin TSB(triptikazë sojë bujon) + 7.5% NaCl dhe u inkubuan sërish në 37° C për 24 orë deri në shfaqjen e turbullirës. Nga secila kulturë bujonike u morën 200µl, më pas u zhyten në ujë që vlon për 30 minuta, u centrifuguan me 8000rpm për katër minuta, dhe së fundi u mor supernatanti. U krye PCR duplex për gjetjen e *Staphylococcus aureus mecA*.

PCR për genin *mecA* u krye sipas metodikës të përshkruar nga Murakami et al., 1991. Amplifikimi gjenik me metodën PCR (Polymerase Chain Reaction) për gjenin *mecA* u krye sipas metodikës të përshkruar nga Murakami et al., 1991.

• Ekstraktimi i ADN-së

ADN u ekstraktua sipas teknikës së njohur për bakterit Gram pozitive (York et al., 1996). Shtamet u mbollën në bujon ushqyes (NB, Liofilchem) dhe u inkubuan gjatë natës në kushte aerobioze në 37°C. 1ml e kulturës së lëngët u centrifugua dhe precipitimi i përfutur u shpla 2 herë me rradhë. Mbas centrifugimit me 1000 xhiro për 10 min. Ekstrakti i përfutur u përdor si template për provën e PCR (Corrente e coll., 2003).

Si kontroll pozitiv u përdor shtami ATCC 33591 i *S. aureus* meticilin-rezistent (Biogenetics Padova).

- Proçedura për ekstraktimin e ADN-së së kampioneve në testim
 1. Disa koloni të izoluara kalohen në 180µl tampon ALT
 2. Shtohet 20 µl lizozime
 3. Inkubohen në temperaturën 37°C për rreth 30 minuta
 4. Shtohet 25 µl proteinazë K, 200 µl tampon AL dhe vorteksohen.
 5. Lizati inkubohet në 56°C për 30 minuta (nëse është e nevojshme, patogjenët mund të lizohen në 95°C)
 6. Shtohen 200 µl etanol i pastër dhe vorteksohen.
 7. Përbërja e mesipërme transferohet në kolonë spin dhe centrifugohet me 8000 rpm për 1 minutë
 8. Ndërrohet tubi mbledhës
 9. Shtohet 500 µl tampon AW1 dhe centrifugohen me 8000 rpm për 3 minuta
 10. Vendoset kolona spin në një tub mbledhës të pastër dhe
 11. Shtohen 500 µl tampon AW2 dhe centrifugohet me 13000 rpm për 3 minuta
 12. Ndërrohet tubi mbledhës, hapet me kujdes kapaku i kolonës spin dhe shtohet 200µl Bufer AE.
 13. Inkubohet në temperaturë dhome për 1 minutë. Më pas centrifugohet me 8000rpm për 1 minutë dhe mblidhet ADN-ja

- **PCR për gjenin mecA**

Përgatitja e përzierjes për reaksionin PCR (MasterMix), u krye sipas proçedurës së mëposhteme:

MasterMix:

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| • MgCl ₂ 1.5 mM | 4 µl |
| • PCR buffer (10X) | 5 µl |
| • DNTPs (200 µM) | 4 µl |
| • mecA F (0.1 mM) | 0,5 µl |
| • mecA R (0.1 mM) | 0,5 µl |
| • Amplitaq gold Polymerase (2.5U) | 0,25 µl |
| • H ₂ O | 30,75 µl |

Sasia totale e MasterMix-it u llogarit në bazë të numrit të kampioneve në testim
Per 1 kampion duhen 45 µl MasterMix dhe 5 µl ADN e ekstraktuar.

Programi i amplifikimit:

1 cikël denatyrimi fillestar: 94°C për 10 min.

40 cikle { denatyrim 94°C për 1min.
hibridizim 55°C për 1min.
shtrirje 72°C për 1min.

Shtrirja finale në 72°C për 10 min.

Si primer-a u përdorën :

Primer mecA 1 5' - AAA ATC GAT GGT AAA GGT TGG C - 3'

Primer mecA 2 5 - AGT TCT GCA GTA CCG GAT TTG C - 3'

Produkti i amplifikimit të genit *mecA* është një fragment prej 533 çifte bazash (çb).

Reaksioni PCR u krye në një volum final prej 50 µl duke përdorur aparatën ADN Thermal Cycler Gene Amp 9600 (Perkin Elmer Cetus, Norwalk, CT, USA).

Produktet e PCR u analizuan në elektroforezë me xhel agarozë 2% të ngjyrosur me bromur etidiumi.

Si marker i peshës molekulare u përdor Gene Ruler™ 100bp ADN ladder plus (MBI Fermentans GMBH, St. Leon-Rot. Germany).

2.6 Prova e ndjeshmërisë antimikrobike

Antibiograma. Prova e ndjeshmërisë antimikrobike u krye sipas metodës së disk-difuzionit duke zbatuar teknikat standarde për kryerjen e antibiogramës ku specifikohen terreni i kultivimit, përgatitja e suspensionit mikrobik, dhe kushtet e inkubimit. Kjo provë jep rezultate cilësore.

Parimi i provës; Letrat e filtrit të ngopura me antibiotikun përkatës vendosen mbi sipërfaqen e pjatës së agarit më parë të inokuluar më mikroorganizmin përkatës. Antibiotiku fillon të difuzojë në agar sapo vendoset mbi pjatë. Një gradient përqëndrimi formohet rreth çdo disku. Përqëndrimi i antibiotikut është më i lartë afër diskut dhe gradient i tij zvogëlohet ndërsa i largohemi distancës nga disku. Rritja ndodh kur përqëndrimi është mjaft i ulët.

Terreni; Terreni i përdorur është terreni agar Mueller Hinton i përgatitur në ISHP. Në antibiogramat që kryem përdorëm pjata plastike me diametër 100 mm.

Disqet; Disqet e përdorur ishin të firmës Liofilchem dhe Oxoid Ato u mbajtën në kushte frigoriferimi të mbyllur me desikant dhe para përdorimit u lanë në

temperaturën e dhomës për të parandaluar kondensimin. Antibiotikët e përdorur për të përcaktuar ndjeshmërinë e shtameve MRSA jenë paraqitur ne tabelën më poshtë:

Tabela 2. 1 Antibiotiket e përdorur për ndjeshmërinë antimikrobike

Antibiotiku	Simboli	Përqëndrimi
Penicillin	P-10	10 units
Oxacillin	OX-1	1 mcg
Cefoxitin	FOX-30	30 mcg
Tetracycline	Te-30	30 mcg
Ciprofloxacin	CIP-5	5 mcg
Rifampin	RD-5	5 mcg
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	SXT	23.75/1.25 mcg
Chloramphenicol	C-30	30 mcg
Clindamycin	DA-2	2 mcg
Gentamicin	CN-10	10 mcg
Erythromycin	E-15	15 mcg
Vancomycin	Va-5	5 mcg

Standardi McFarland është një standard i turbullirës që u përdor si referencë kur përgatitëm suspensionin mikrobik. Turbullira e standardit prej 0.5 McFarland është ekuivalente me turbullirën e suspensionit mikrobik me përqëndrim 1.5×10^8 .

Inokulum; Për përgatitjen e inokulumit zgjidhëm disa koloni nga kultura 18-24 orëshe dhe i inokuluam në 0.5 ml solucion fiziologjik për të përfutur turbullirën ekuivalente me 0.5 McFarland.

Proçedura; Pjatat e thara dhe të ngrohura në temperaturën e dhomës u mbollën me tampon sipas teknikave standarde të mbjelljes. Disqet e antibiotikëve u aplikuan brënda 15 minutave të mbjelljes dhe u vendosën në termostat në temperaturë $35-37^{\circ} \text{C}$ për 18-24 orë.

Leximi dhe Interpretimi; Leximi i zonave të frenimit u bë duke matur diametrin në milimetra. dhe interpretimi i tyre u bë në bazë të tabelave standarde të CLSI, ku nje izolat karakterizohet si i ndjeshëm, i ndërmjetëm dhe rezistent në bazë të diametrit të zonës së frenimit.

2.6.1 Rezistenca ndaj makrolidëve (D-test)

D-testi u krye për të përcaktuar rezistencën e induktuar ndaj klindamicinës, iMLSb. Për këtë në terrenin agar Mueller Hinton, paraprakisht të mbjellë me suspensionin mikrobik 0.5 McFarland të shtamin MRSA që do testohet, vendosen të dy

disqet: eritromicina (15µg) dhe klindmicina (2µg) në një largësi 15 mm nga njëri tjetri. Pjata inkubohet në 35-37⁰ C për 18-24 orë. Shfaqja e një zone të rafshtë midis eritromicinës dhe klindamicinës në formën e shkronjës D konsiderohet si pozitive për rezistencën induktive të klindamicinës (iMLSb).

Tre fenotipa janë vlerësuar dhe janë interpretuar pas testimit.

Ky interpretim është bërë vetëm për shtamet MRSA eritromocinë-rezistentë.

- a. **Fenotipi induktiv** MLSb (iMLSb) - Stafilokokët që shfaqin rezistencë ndaj Eritromicinës, ndërkohë që janë të ndjeshëm ndaj klindamicinës dhe japin një zone inhibimi në formën e shkronjës D rreth klindamicinës , me zonen e rafshtë kundrejt eritromicinës etiketohen në këtë fenotip.
- b. **Fenotipi konstitutiv** MLSb (cMLSb) - Ky fenotip u etiketohet atyre stafilokokëve të cilët shfaqin rezistencë ndaj të dy antibiotikëve eritromicinës dhe klindamicinës
- c. **Fenotipi MS** - Stafilokokët që shfaqin rezistencë ndaj eritromicinës. ndërkohë që janë të ndjeshëm ndaj klindamicinës janë të etiketuar në këtë fenotip

Tabela 2. 2 Rezistenca ndaj makrolideve

Fenotipi iMLSb	Eritromicina R	Klindamicina D+
Fenotipi cMLSb	Eritromicina R	Klindamicina R
Fenotipi MS	Eritromicina R	Klindamicina S

2.7 Tipizimi gjenetik

Një total prej 20 shtamesh MRSA spitalorë dhe komunitarë u dërguan për karakterizim gjenetik në laborëtorin Bakteriologjik të Spitalit Hidovre në Danimarkë. Izolatet u testuan për praninë e genit *mecA*, genit *nuc*, genit *spa* dhe leukocidines Panton Valentine (PVL)

Tipizimi i regjonit *spa* u krye për të gjithë izolatet që me PCR rezultuan *spa*PCR pozitive. Tipat *spa* u përcaktuan duke përdorur Ridom Staph Typer. (Ridom GmbH, Wurzburg, Germany). Tipat *spa* u përcaktuan sipas algoritmeve BURP (Based Upon Repeat Pattern). Multilocus sequence typing (ST) dhe komplekset klonale CC për çdo tip *spa* janë pëcaktuar kur ato ishin të pranishme në Ridom SpaServer Results. Izolatet u konsideruan si HA-MRSA apo CA-MRSA në bazë të të dhënave të marra nga pacientët.

2.8 Ruajtja e shtameve;

Për ruajtjen e shtameve përdorëm dy metoda;

- a. Metoda e ruajtjes së shtameve në temperaturë -70⁰C ne teren me glicerinë

Sipas kësaj mënyre çdo shtami MRSA të izoluar, iu krye subkultura në terrenin agar-gjak dhe inkubimi në termostat në 37⁰C për 18-24 orë. Më pas në tubat e përgatitur me terrenin BH infusion (infuzion tru-zemër) + glicerinë, u përgatit një suspension i dendur mikrobik nga kolonitë e mara nga subkultura. Suspensionimi më pas u shpërnda në mënyrë aseptike në kriotuba të cilat u vendosen menjëherë në ngrirje -70⁰C. Në këtë mënyrë shtamet qëndrojnë të gjalla për një periudhë më tepër se një vit.

b. Metoda e ruajtjes së shtameve në terrenin triptikazë-sojë-agar (TSA)

Sipas kësaj metode një koloni e shtamit MRSA nga terreni agar-gjak preket me ansë shtizë dhe mbillet më shpim në tubat me terrenin TSA. Tubat e mbjellë në këtë mënyrë më pas inkubohen në termostat në 35⁰ C për 18-24 orë. Pas inkubimit u parafinuan. Me këtë metode shtamet mund të ruhen në temperaturën e dhomës, larg dritës direkte të diellit për më se një vit.

IV REZULTATET

Në periudhën kohore Janar 2011- Dhjetor 2013 janë marrë për tu analizuar 756 mostra klinike nga të cilat 501 raste nga të sëmurët ambulatorë dhe 255 raste nga të sëmurët spitalorë.

Tabela 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas vitit të testimit

Variablat	N	%	P
Gjinia			
Femra	369	48.8	0.5
Meshkuj	387	51.2	
Mosha, (M SD)	37.0 (18.4)		
Grupmosha, vite			
<10	71	9.4	<0.01
10-19	69	9.1	
20-29	101	13.4	
30-39	190	25.1	
40-49	148	19.6	
50-59	83	11.0	
>60	94	12.4	
Vendi i marrjes			
Ambulatorë	501	66.3	<0.01
Spitalorë	255	33.7	
Vitet			
2011	200	26.5	<0.01
2012	234	31.0	
2013	322	42.5	

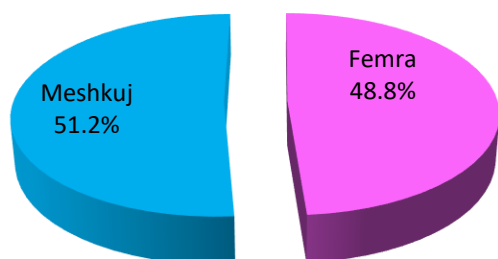


Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë

387 (51.2 %) prej pacientëve janë meshkuj dhe 369 (48.8%) femra dhe pa ndryshim statistikiqsh të rëndësishëm ndërmjet tyre (mospërputhje e intervalit të besimit 95% CI).

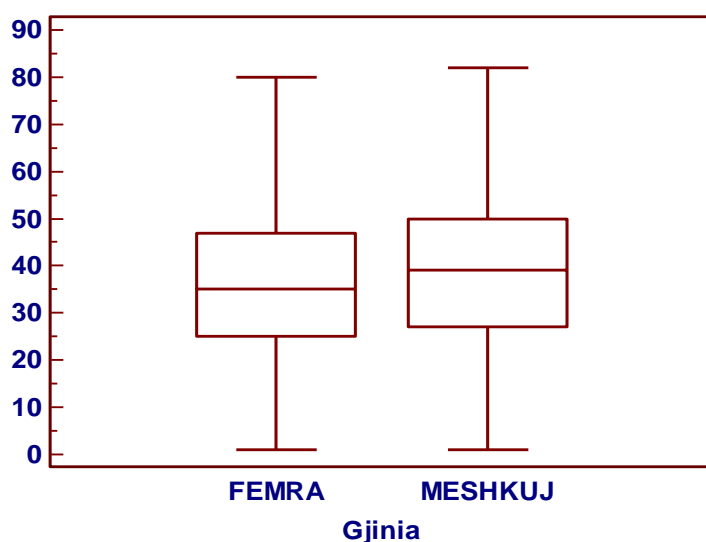


Figura 3. 2 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë

Mosha mesatare e pacienteve ne studim është 37.0 (± 18.4) vjeç
Mosha mesatare e meshkujve është 38.1 ± 18.5 vjeç ndërsa mosha mesatare e femrave është 34.8 ± 17.5 vjeç më ndryshim statistikiqsh të rëndësishëm ndërmjet tyre (Kruskal-Ëallis Test, $H=5.4$, $p=0.02$)

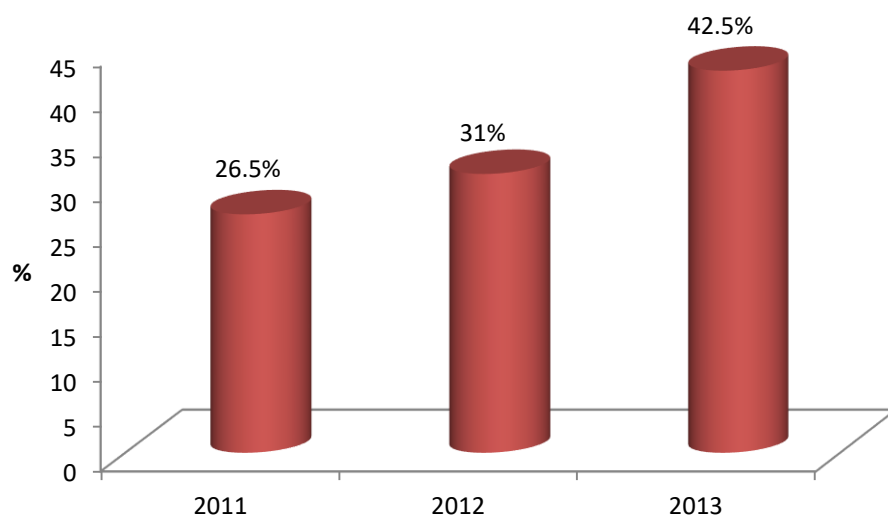


Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas vitit të testimit

Gjatë periudhes 2011-2013 janë testuar 756 mostra, nga të cilat 200 ose 26.5% janë testuar ne vitin 2011, 234 ose 31.0% janë testuar ne vitin 2012 dhe 322 ose 42.5% janë testuar ne vitin 2013 më ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2_{\text{goodness of fit}} = 140.0$ $p < 0.01$)

Vërehet se 501 raste ose 66.3% janë raste ambulatorë dhe 255 ose 33.7% e rasteve janë spitalorë më ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre $p < 0.01$

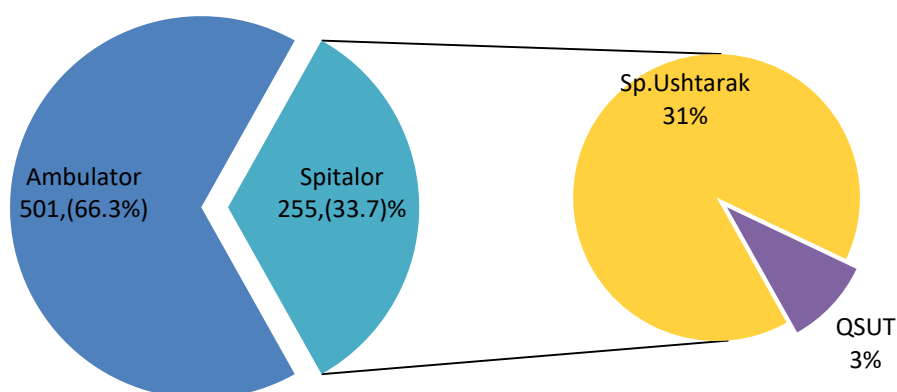


Figura 3. 4 Shpërndarja e rasteve sipas vendit

Vërehet se nga 255 raste spitalorë, 230 raste ose 90.2% e tyre janë nga Qendra Spitalore e Traumës, përkundrajt 25 rasteve ose 9.8% e tyre që janë nga QSUT.

Tabela 3. 2 Statistika e përmbledhur e moshes

Nr i rasteve	756
Mosha më e vogël	1.0
Mosha më e madhe	82.0
Mosha mesatare	36.5
95% CI për mesataren	35.2 – 37.8
Median	37.0
95% CI për medianen	35.0 – 38.0
Varianca	327.9
Deviacion standard	18.1

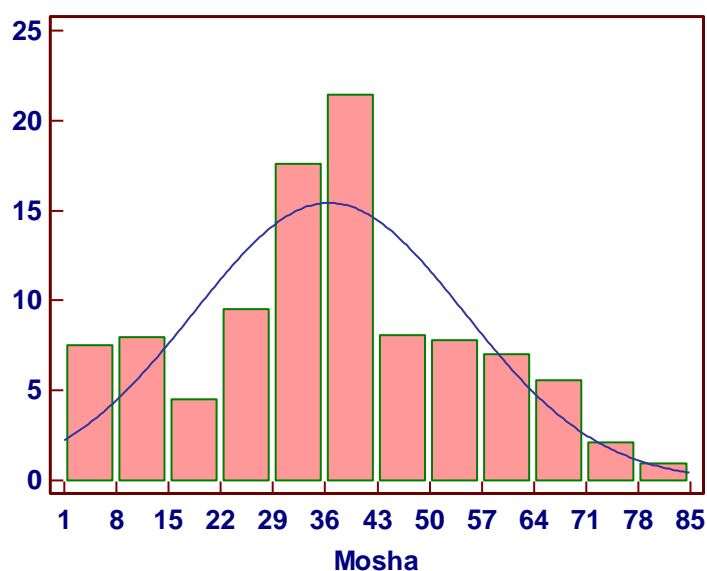


Figura 3. 5 Histogrami i moshës

Mosha mesatare e rasteve të testuar është 36.5 ± 18.1 vjeç, mosha më e vogël është 1 vjeç, mosha më e madhe është 82 vjeç dhe mediana është 37 vjeç. Mosha nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale, Kolmogorov-Smirnov $p=0.02$.

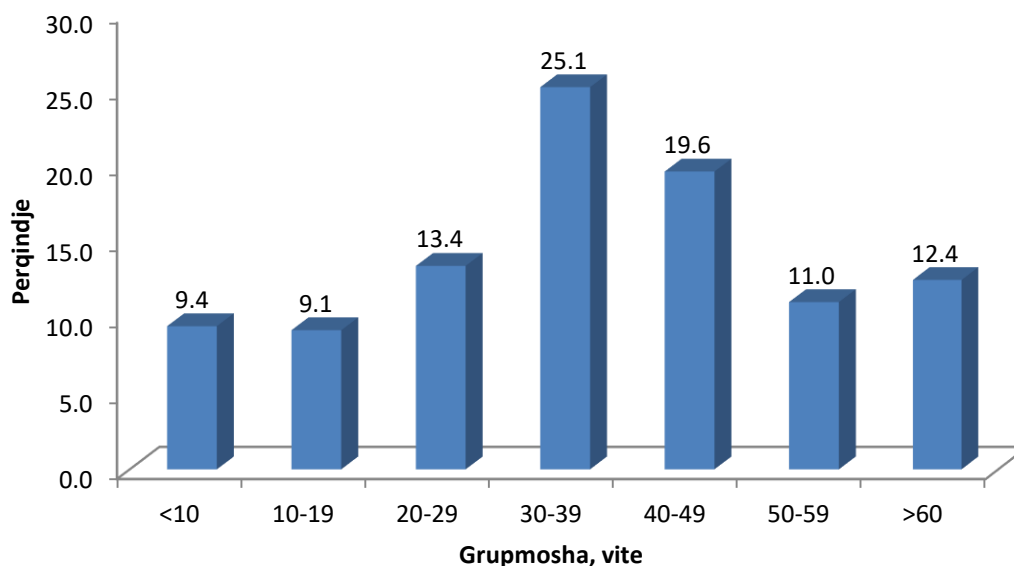


Figura 3. 6 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshes

Mosha është paraqitur në kategori prej 10 vitësh. Me moshë më të vogël se 10 vjec janë gjithësej 71 ose 9.4 % raste të testuar, me moshë 10 – 19 vjec janë gjithësej 69 raste ose 9.1 % e tyre, me moshë 20 – 29 vjec janë gjithësej 101 ose 13.4 % e rasteve të testuara, me moshë 30 – 39 vjec janë gjithësej 190 ose 25.1 % e rasteve të testuara, me moshë 40 – 49 vjec janë gjithësej 148 ose 19.6 % e rasteve të testuara, me moshë 50 – 59 vjec janë gjithësej 83 raste ose 11.0 % e tyre, me moshë mbi 60 vjec janë gjithësej 94 raste ose 12.4 % e tyre .

Nga të dhënat e mësipërme vërehet që në rastet e testuara mbizotëron grupmosha 30-39 vjec me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ($\chi^2_{\text{goodness of fit}} = 111.8$ $p < 0.01$)

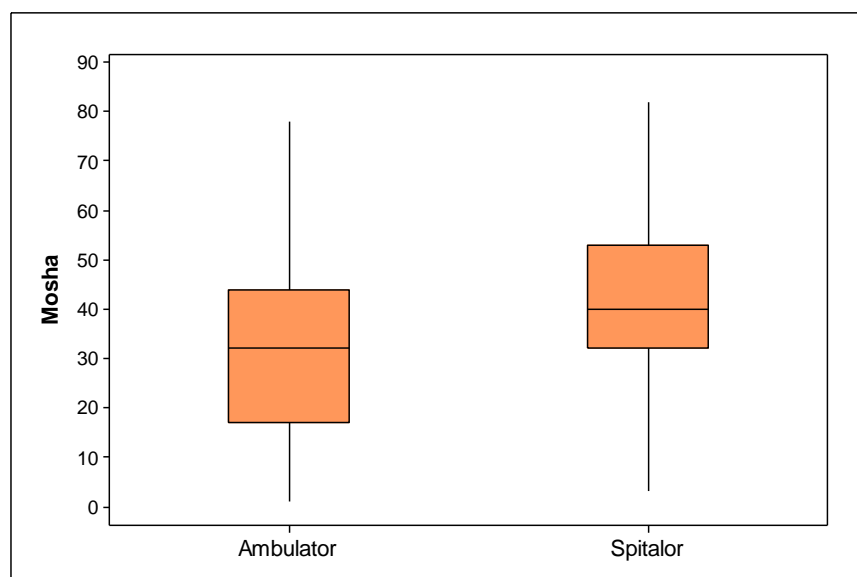


Figura 3. 7 Krahasimi i moshes sipas vendit të ardhjes se rasteve

Verehet se mosha mesatare e rasteve ambulatorë është 32.9 ± 18.7 vjeç ndërsa mosha mesatare e rasteve spitalorë është 43.4 ± 14.5 vjeç. Verehet se pacientet spitalor kanë moshe mesatare më të madhe se rastet ambulatorë më ndryshim statistikisht i rëndësishëm ndemjet tyre. (Kruskal-Ëallis Test, $H=53.1$, $p<0.0$)

Tabela 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë dhe vendit të ardhjes

Gjinia	Ambulatorë	Spitalorë	Totali
Femra	287 (57.3)	82 (32.2)	369
Meshkuj	214 (42.7)	173 (67.8)	387
Totali	501 (66.3)	255 (33.7)	756

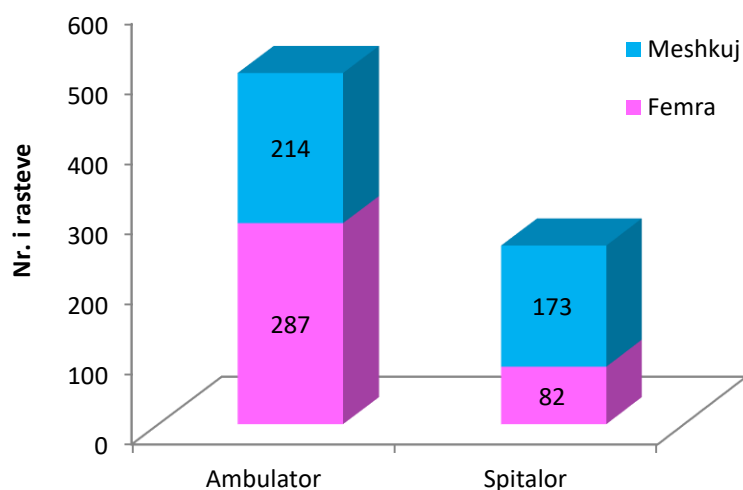


Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë dhe vendit të ardhjes

Vërehet se 287 ose 57.3% e rasteve ambulatorë janë femra përkundrejt 214 ose 42.7% e rasteve meshkuj. Nga 255 raste spitalor 82 ose 32.2% e tyre janë femra dhe 173 ose 67.8% janë meshkuj, ($p<0.01$).

Tabela 3. 4 Shpërndarja e llojit të mostres

Lloji i mostres	N	%
Gjak	62	8.2
Lavazh bronkial	1	0.1
Pus	299	39.6
Qumësht gjiri	3	0.4
S. Fyti	10	1.3
S. Nazale	84	11.1
S. Syri	14	1.9
S. Uretrale	21	2.8
S. vaginale	63	8.3
S. veshi	15	2.0
Spermë	11	1.5
Sputum	114	15.1
Urine	59	7.8
Total	756	100.0

($\chi^2_{\text{goodness of fit}} = 1339.1$ $p < 0.01$)

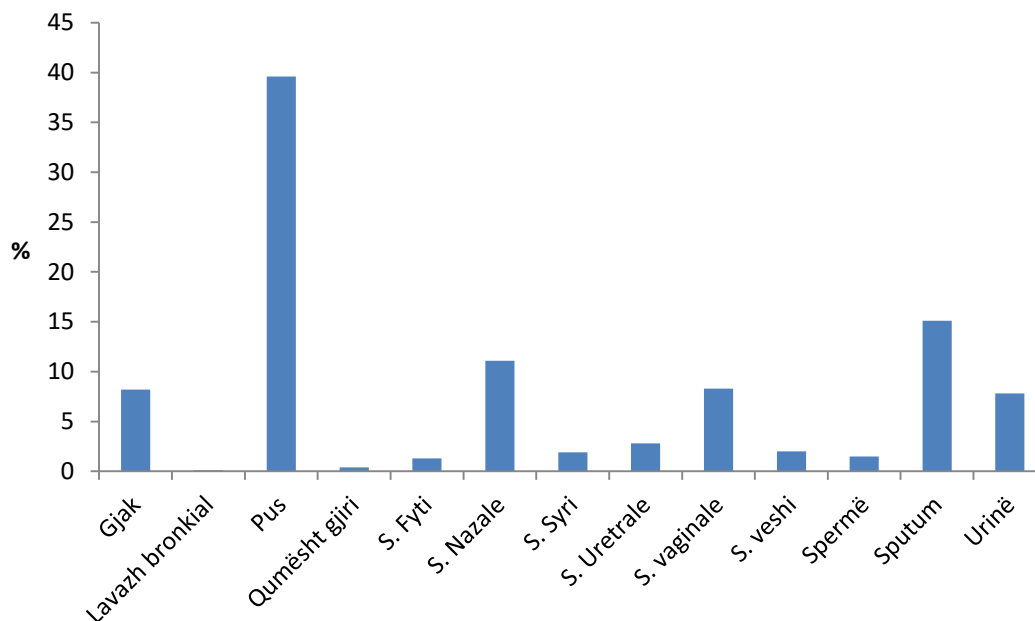


Figura 3. 9 Shpërndarja e rasteve sipas llojit të mostres

Vërehet se ne 62 ose 8.2% të rasteve është marre gjak, ne 1 rast ose 0.1% është marre lavazh bronkial, në 299 ose 39.6% të rasteve është marre pus, në 3 raste ose 0.4% është marre mostër qumësht gjiri, në 10 ose 1.3% të rasteve është testuar sekrecion fyti, në 84 ose 11.1% sekrecion nazal, në 14 ose 1.9% sekrecion syri, ne 21 ose 2.8% sekrecion uretral, në 63 ose 8.3% sekrecione vaginale, në 15 ose 2.0% sekrecione veshi, në 11 ose 1.5% të rasteve është kryer spermokulture, në 114 ose 15.1% është testuar sputum dhe ne 59 ose 7.8% e rasteve është kryer urokultura.

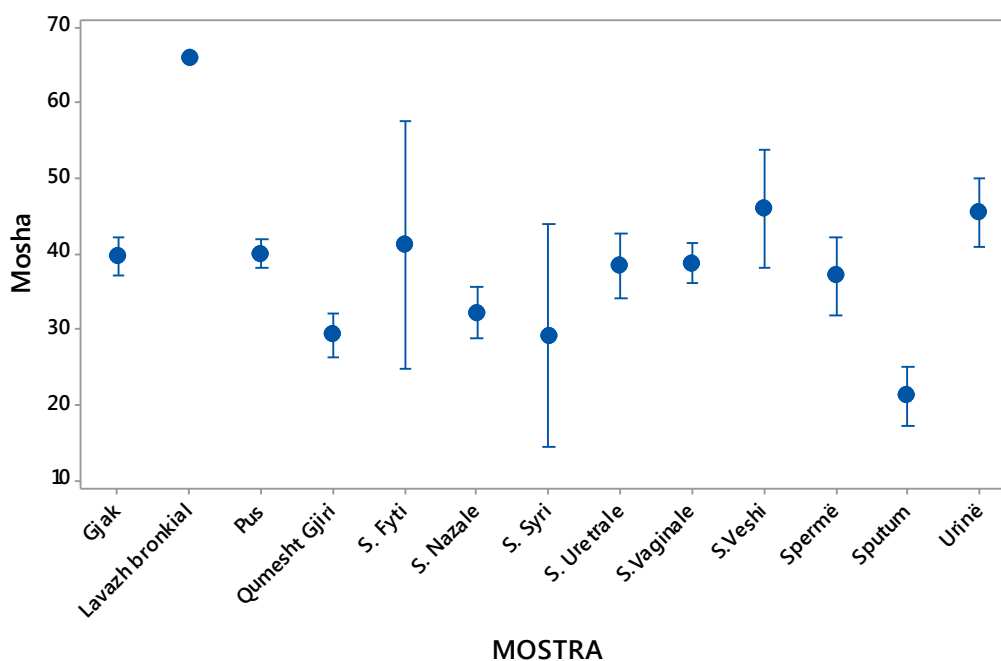


Figura 3. 10 Lloji i Mostrës sipas moshës

Vërehet se mosha mesatare është më e madhe në pacientët që është marre mostër veshi (M=45.9 ± 14.1 vjeç) dhe urokulture (M=45.7 ± 17.3 vjeç) më ndryshim statistikisht të rëndësishëm më llojet e tjera të mostres (Kruskal-Ëallis Test, H=113.9, p<0.01)

Tabela 3. 5 Shpërndarja e llojit të mostrës sipas gjinisë

Lloji i mostres	Total	Femra n (%)	Meshkuj n (%)
Gjak	62	6 (1.6)	56(14.5)
Lavazh bronkial	1	1(0.3)	0
Pus	299	138 (37.4)	161(41.6)
Qumësht gjiri	3	3(0.8)	0
S. Fyti	10	6(1.6)	4(1.0)
S. Nazale	84	45(12.2)	39(10.1)
S. Syri	14	6(1.6)	8(2.1)
S. Uretrale	21	0	21(5.4)
S. vaginale	63	63(17.1)	0
S. veshi	15	11(3.0)	4(1.0)
Spermë	11	0	11(2.8)
Sputum	114	59(16.0)	55(14.2)
Urinë	59	31(8.4)	28(7.2)
Totali	756	369 (100)	387 (100)

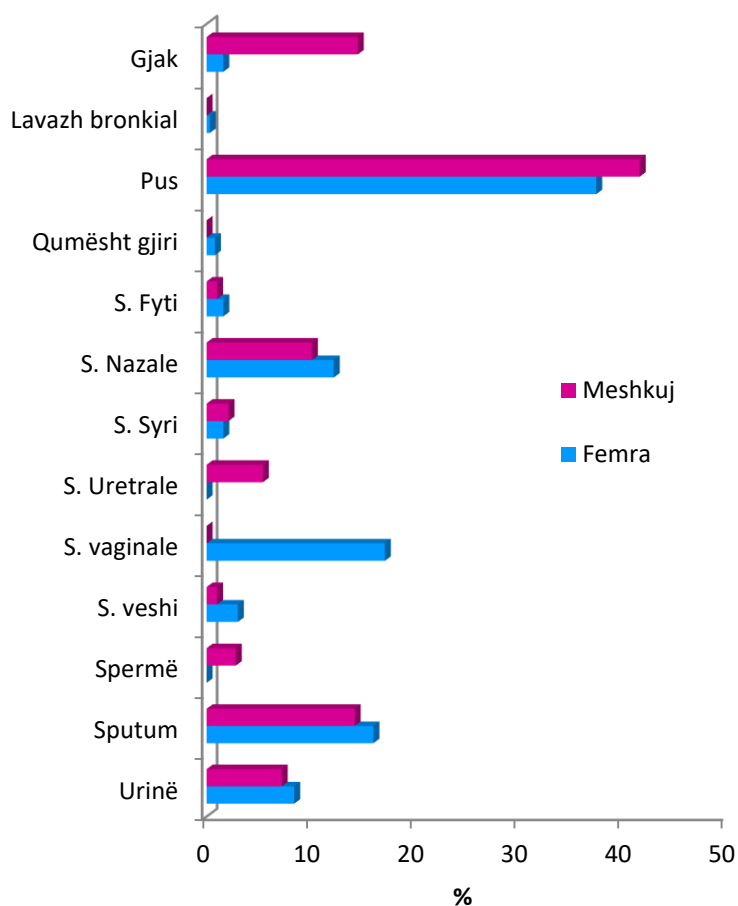


Figura 3. 11 Shpërndarja e llojit të mostrës sipas gjinisë

Nga 369 raste femra të testuara në 6 ose 1.6% të tyre është kryer hemokulturë, në 1 ose 0.3% e tyre është marrë lavazh bronkial, në 138 ose 37.4% pus, në 3 ose 0.8% është testuar qumështi i gjirit, në 6 ose 1.6% sek.fyti, në 45 ose 12.2% sek.nazal, në 6 ose 1.6% sek.syri, në 63 ose 17.1% sek.vaginal, në 11 ose 3.0% sek.veshi, në 59 ose 16.0% sputum dhe në 31 ose 8.4% e rasteve femra është kryer urokulture.

Nga 387 raste meshkuj të testuar ne 56 ose 14.5% të tyre është kryer hemokulture, ne 61 ose 41.6% pus, ne 4 ose 1.0% sek. fyti, ne 39 ose 10.1% sek.nazal, ne 8 ose 2.1% sek.syri, ne 21 ose 5.4% sek.uretrale, në 4 ose 1.0% sek.veshi, në 11 ose 2.8% të meshkujve është kryer spermokulturë, në 55 ose 14.2% është marre sputum dhe në 28 ose 7.2% e rasteve meshkuj është kryer urokulture.

Vërehet ndryshim statistikiisht i rëndësishëm llojit të mostrës sipas gjinisë. ($\chi^2= 145.4$ p<0.01)

Tabela 3. 6 Shpërndarja sipas llojit dhe vendit të marrjes se mostrës

Lloji i mostrës	Ambulatorë n (%)	Spitalorë n (%)
Gjak	0	62 (100)
Lavazh bronkial	0	1 (100)
Pus	124 (45.5)	175 (58.5)
Qumësht gjiri	3 (100)	0
S. Fyti	10 (100)	0
S. Nazale	78 (92.9)	6 (7.1)
S. Syri	14 (100)	0
S. Uretrale	16 (76.2)	5 (23.8)
S.vaginale	62 (98.4)	1 (1.6)
S.veshi	13 (86.7)	2 (13.3)
Spermë	11 (100)	0
Sputum	114 (100)	0
Urinë	56 (94.9)	3 (5.1)
TOTALI	501 (66.3)	255 (33.7)

($\chi^2= 364.4$ p<0.01)

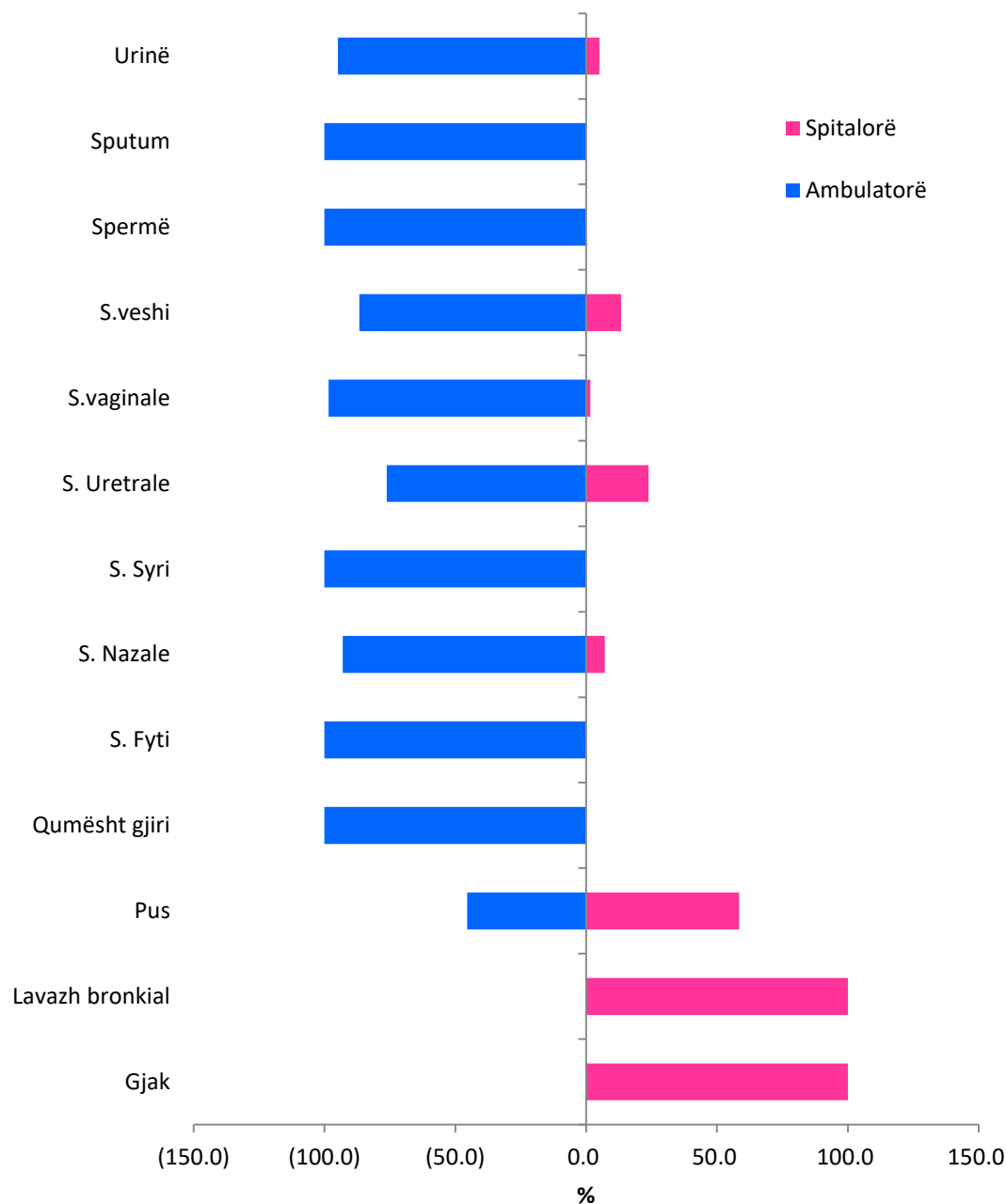


Figura 3. 12 Shpërndarja sipas llojit dhe vendit të marrjes se mostrës

Vërehet se të gjithë pacientet te cileve i është marre gjak dhe lavazh bronkial janë pacientë spitalorë. Nga 299 mostra pus të testuara, 124 ose 45.5% e tyre janë raste ambulatorë përkundrejt 175 ose 58.5% e rasteve spitalorë. Nga 84 mostra sekrecione nazale të testuara 78 ose 92.9% e tyre janë nga pacientë ambulatorë dhe 6 ose 7.1% janë nga pacientë spitalorë. 16 ose 76.2% e mostrave sekrecione uretrale të testuara janë nga pacientë ambulator përkundrejt 5 ose 23.8% raste spitalorë. Nga 63 mostra sek.vaginale të testuara 98.4% janë nga pacientet ambulator dhe 1 rast është spitalor. Nga 15 mostra sek.veshi të testuara, 86.7% e tyre janë nga pacientë ambulator dhe vetëm 2 raste ose

13.3% janë nga pacientë spitalor. Nga 59 mostra urine të testuara, 94.9% e tyre janë nga pacientë ambulatorë dhe vetëm 3 raste ose 5.1% janë nga pacientë spitalorë.

Të gjitha mostrat e testuara, qumësht gjiri, sek.fyti, sek. syri, sputum dhe spermë janë mostra nga pacientet ambulatorë.

Tabela 3. 7 Shpërndarja sipas diagnozës

Diagnoza	N	%
Abces	14	1.9
Amputacion	1	0.1
Ca	4	0.4
Combustio	9	1.2
Conjunctivitis	14	1.9
Dekubitus	1	0.1
Dermatit	3	0.4
Ethe	64	8.4
Faringit	10	1.3
Furunkul	52	6.8
Iktër mekanik	1	0.1
Impetigo	4	0.5
ITU	90	11.9
Këmbë diabetike	1	0.1
Mastit	4	0.5
Otit	22	2.9
Panaricium	6	0.8
Plagë kirurgjikale	187	24.4
Pneumoni	113	14.9
Prostatit	2	0.2
Rinit	15	2.0
Sindrom landry	2	0.3
Sinuzit	69	9.1
Trauma	5	0.7
Ulçër venoze	1	0.1
Vaginit	63	8.3
Total	756	100.0

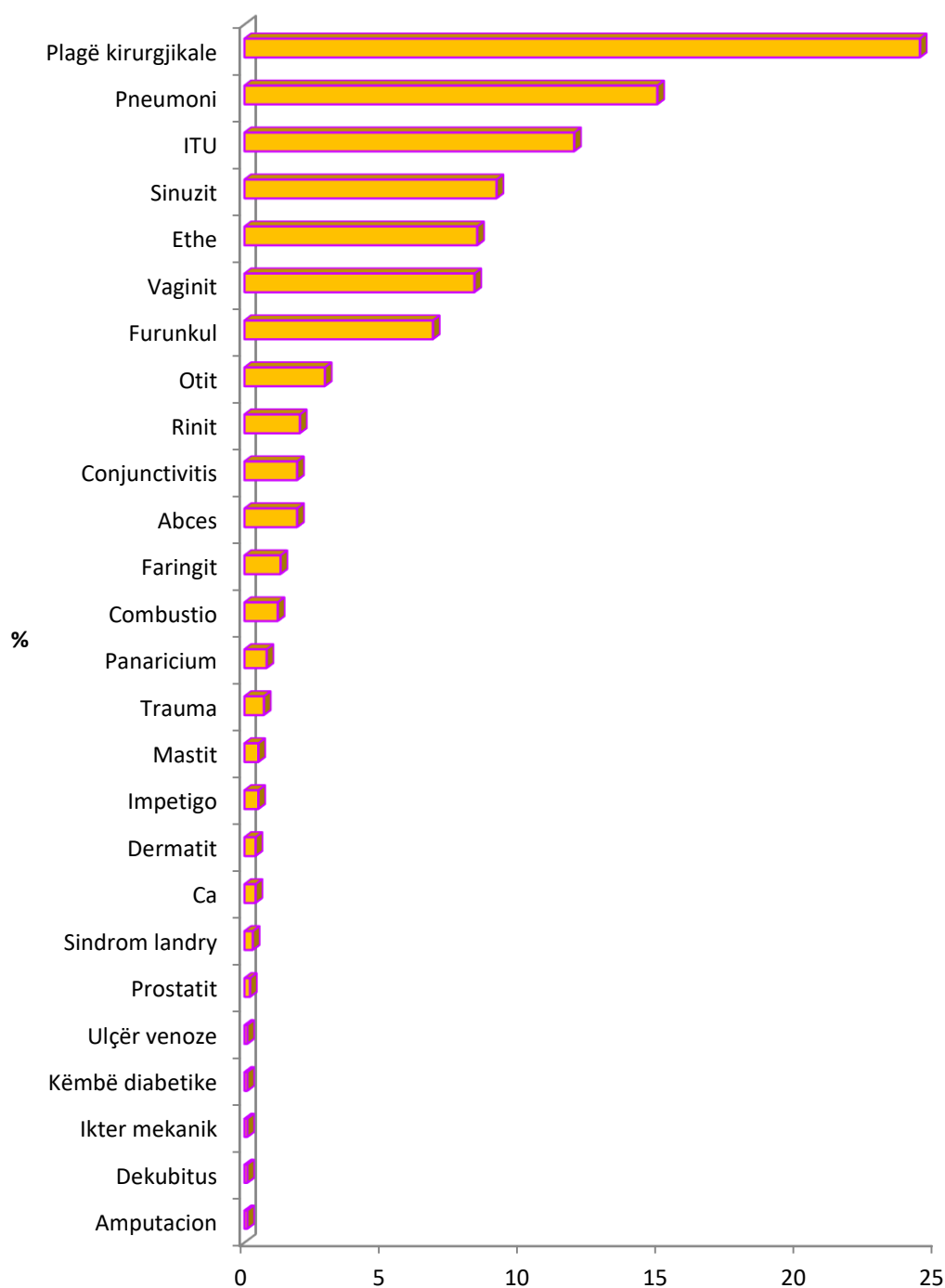


Figura 3. 13 Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës

Në shpërndarjen e rasteve sipas diagnozës vërehet që mbizotërojnë diagnozat:

Plagë kirurgjikale 187 (24.4%), Pneumoni 113(14.9%), ITU 90 (11.9%), Sinuzit 69 (9.1%), Ethe 64(8.4%), Vaginit 63 (8.3%), Furunkul 52 (6.8%), Otit 22 (2.9%), Rinit15 (2%), Abces 14 (1.9%), Conjunctivitis 14 (1.9%, Faringit 10 (1.3%), Combustio 9 (1.2%),.

Diagnozat më pak të shpeshta janë:

Panaricium 6 (0.8%), Trauma 5(0.7%), Ca 4 (0.4%), Impetigo 4 (0.5%), Mastit 4 (0.5%), Dermatit 3 (0.4%), Prostatit 2 (0.2%), Sindrom landry 2(0.3%),

Amputacion, Dekubitus, Ikter mekanik, Këmbë diabetike dhe Ulçer venoze janë gjetur në përkatësisht nga 1 (0.1%) pacientë.

Tabela 3. 8 Shpërndarja e diagnozave të pacientëve ambulatorë

Diagnoza	N	%
Abces	5	5.5
Conjunctivitis	2	2.2
Ethe	2	2.2
Folikulit	9	9.7
Impetigo	1	1.1
ITU	12	12.9
Otit	4	4.3
Panaricium	2	2.2
Plage	18	19.5
Pneumoni	19	20.4
Rinit	1	1.1
Sinuzit	10	10.8
Ulçer venoze	1	1.1
Vaginit	7	7.5
Totali	93	100

Diagnozat më të shpeshta të pacientëve ambulatorë janë:

Pneumoni 19 (20.4%), Plagë 18 (19.5%), ITU 12 (12.9%), Sinuzit 10(10.8%), Folikulit 9 (9.7%), Vaginit 7 (7.5%), Abces 5 (5.5%), Otit 4 (4.3%).

Conjunctivitis, Ethe post trauma dhe Panaricium janë gjetur ne përkatësisht nga 2 (2.2%) pacientë.

Impetigo, Rinit dhe Ulçer venoze janë gjetur ne përkatësisht nga 1 (1.1%) pacientë.

Tabela 3. 9 Shpërndarja e e diagnozave të pacientëve spitalorë

Diagnoza	N	%
Abces	2	2.1
Amputacion	1	1.1
Ca	2	2.2
Combustio	7	7.4
Dekubitus	1	1.1
Dermatit	3	3.2
Ethe	28	29.9
Folikulit	1	1.1
Kembë diabetike	1	1.1
Plaga	46	49.3
Sindrom landry	1	1.1
Totali	94	100.0

Diagnozat më të shpeshta të pacientëve spitalorë janë:

Plaga 46 (49.3%), Ethe 28 (29.9%), Combustio 7 (7.4%), Dermatit 3 (3.2%), Abces 2 (2.2%), Ca 2 (2.2%).

Amputacion, Dekubitus, Folikulit, Kembë diabetike, Sindroma Landry dhe Trauma janë gjetur në përkatësisht nga 1 (1.1%) pacient.

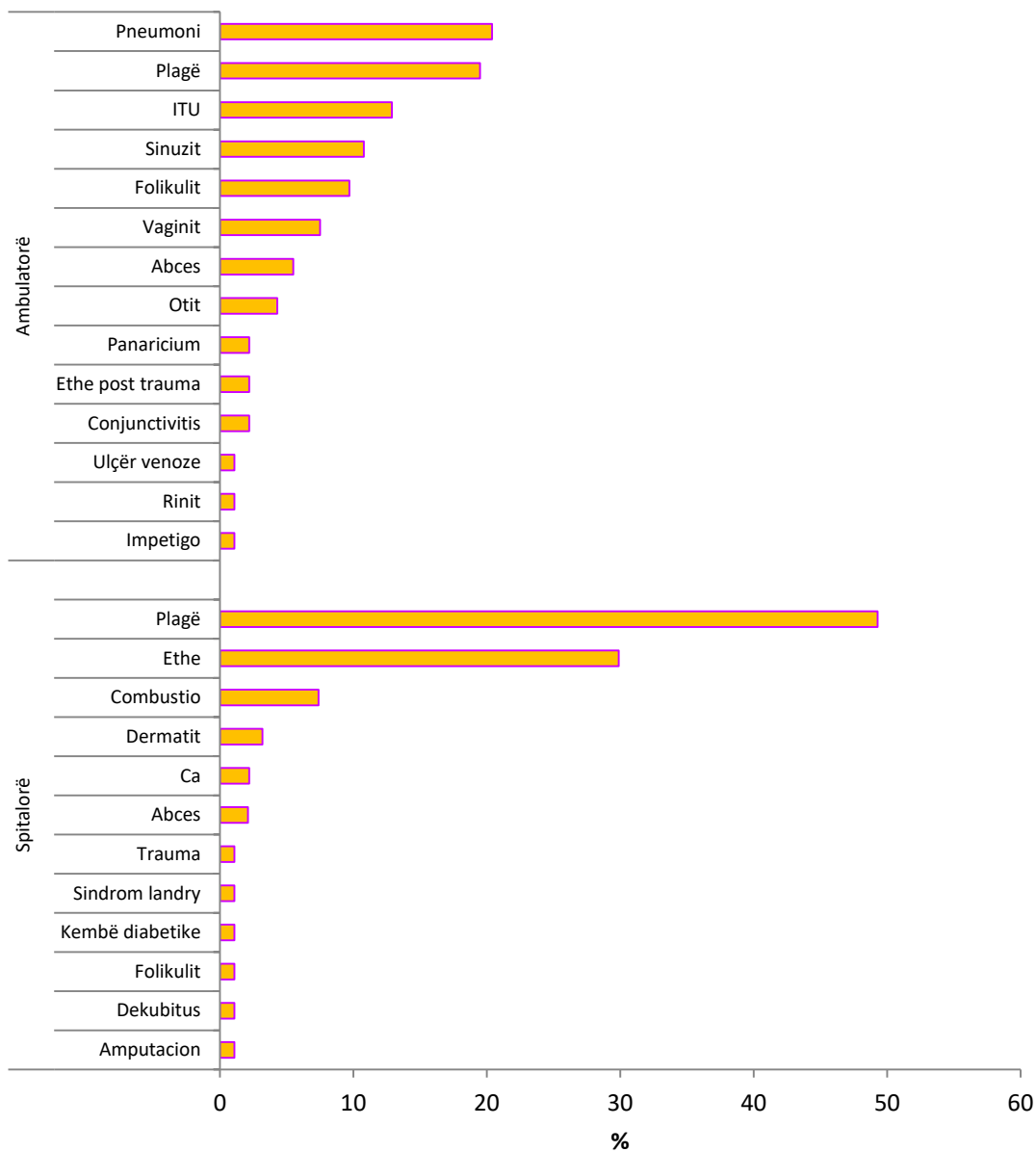


Figura 3. 14 Shpërndarja e diagnozave tek pacientet ambulatorë dhe spitalorë

Vërehet ndryshim statistikiqsh i rëndësishëm Ndërmjet llojit të diagnozave sipas tipit dhe vendit të marrjes se mostrës ($\chi^2= 274.2$ $p<0.01$)

Tabela 3.10 Rezultati i rasteve të testuara

	N	%	95%CI
CoNeg	13	1.7	0.9 – 2.9
MRSA	187	24.7	21.7 – 27.9
MSSA	556	73.5	70.2 -76.6
Total	756	100.0	

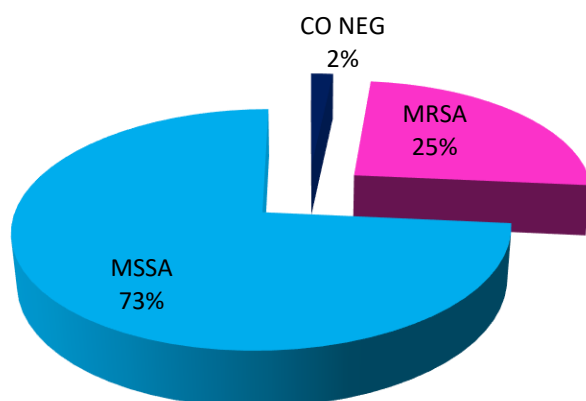


Figura 3. 15 Rezultati i rasteve të testuara

Verehet se nga 756 rastet e testuara 13 ose 1.7% e tyre janë CoNeg (stafilokok koagulazë negativ) (95%CI 0.9-2.9), 187 ose 24.7% janë MRSA (95%CI 21.7-27.9) dhe 556 ose 73.5% janë MSSA (70.2-76.6) më ndryshim statistikisht të rëndësishëm Ndërmjet tyre ($\chi^2_{\text{goodness of fit}} = 610.1$ $p < 0.01$)

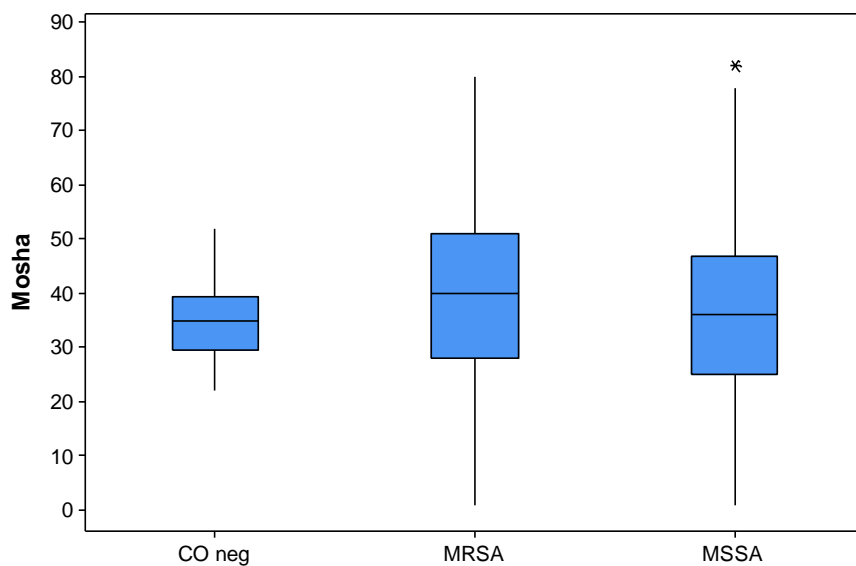


Figura 3. 16 Boxplot i rezultatit të testimit dhe moshes se pacientëve

Verehet se moshë mesatare e rasteve që kanë rezultuar stafilokokë Co neg është 34.5 ± 7.5 vjeç, moshë mesatare e rasteve që kanë rezultuar MRSA është 39.7 ± 19.2 vjeç ndërsa moshë mesatare e rasteve që kanë rezultuar MSSA është 35.5 ± 17.7 vjeç më ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (Kruskal-Ëallis Test, $H=7.8$, $p=0.02$)

Tabela 3. 11 Rezultati i testimit sipas gjinisë

	Femra N(%)	Meshkuj N(%)	Totali
CO Neg	6 (46.2)	7 (53.8)	13
MRSA	79 (42.2)	108 (57.8)	187
MSSA	284 (51.1)	272 (48.9)	556
Totali	369 (48.8)	387 (51.2)	756

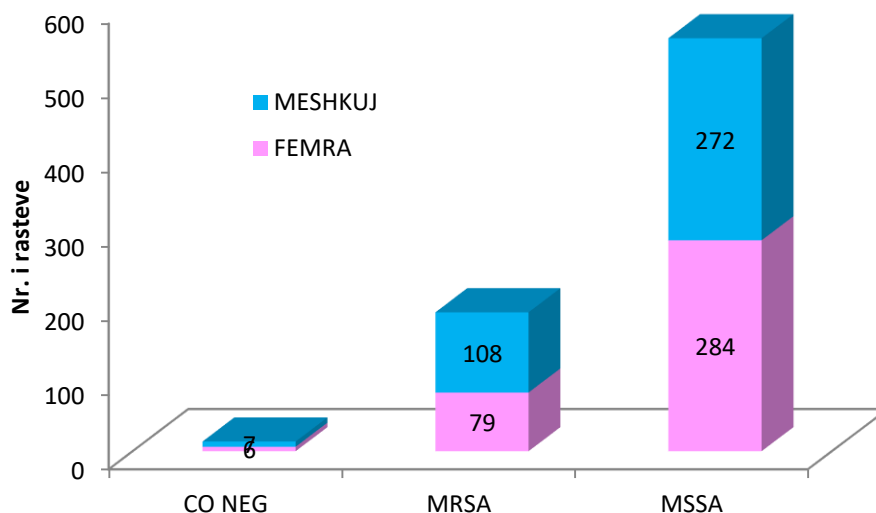


Figura 3. 17 Rezultati i testimit sipas gjinisë

Verehet se nga 13 raste Co negative, 6 ose 46.2% janë femra përkundrejt 7 ose 53.8% të rasteve meshkuj. Nga 187 raste MRSA 79 ose 42.2% e tyre janë femra dhe 108 ose 57.8% janë meshkuj dhe nga 556 raste MSSA 284 ose 51.1% janë femra dhe 272 ose 48.9% janë meshkuj pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2= 4.4$ p=0.1)

Tabela 3. 12 Rezultati i testimit sipas vendit të marrjes se mostrës

	Ambulator	Spitalor	Totali
CO Neg	3 (0.6)	10 (3.9)	13
MRSA	93 (18.6)	94 (36.9)	187
MSSA	405 (80.8)	151 (59.2)	556
Totali	501 (100.0)	255 (100.0)	756

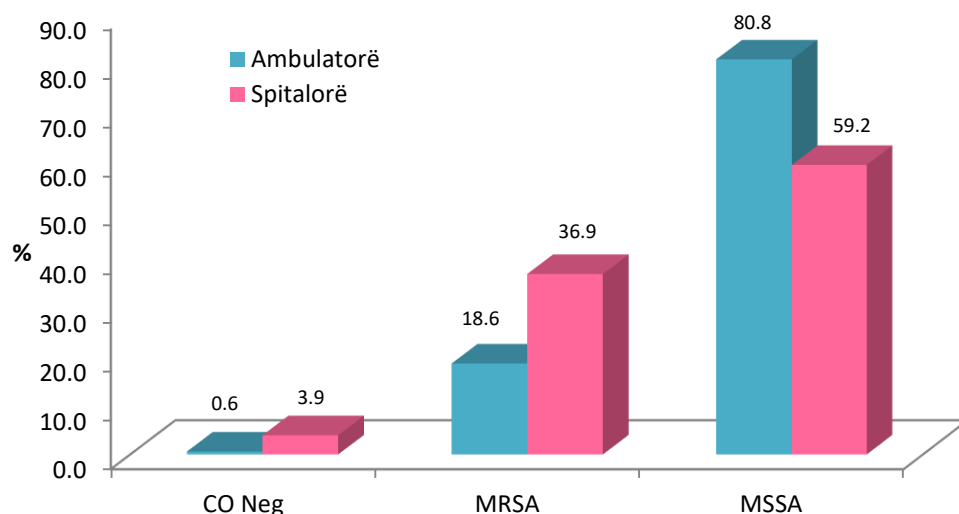


Figura 3. 18 Rezultati i testimit sipas vendit të marrjes se mostrës

Verehet që nga rastet ambulatorë 3 ose 0.6% e tyre janë stafilokokë CoNeg, 93 (18.6%) janë MRSA dhe 405 (80.8%) janë MSSA, ndërsa nga rastet spitalorë verehet që 10 (3.9%) e tyre janë CoNeg , 94 (36.6%) janë MRSA dhe 151 (59.2%) janë MSSA; Shumica e rasteve të MRSA janë tek pacientet spitalorë më ndryshim statistikiisht të rëndësishëm Ndërmjet më pacientet ambulatorë ($\chi^2= 44.4$ $p<0.01$).

Shpërndarja sipas vendit të infeksionit

Vendi i infeksionit u përcaktua në bazë të diagnozës të marrë nga kartela apo regjistri, si dhe tipi i mostrës dhe të dhënat klinike të pacientit. Janë listuar gjashtë kategori madhore: Infeksione të qarkullimit të gjakut (IGj), Infeksione të traktit respirator (ITR), Infeksione të traktit urinar (ITU), Infeksione të lëkurës dhe indeve të buta (ILIB), Infeksione të traktit gjeneral (ITG) dhe infeksione të veshit, hundës, grykës dhe syrit (IVHGS) dhe Infeksione të përziara (IP).

Tabela 3. 13 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit

Sistemi	Nr	%
ITR	113	14.95
ITU	90	11.90
ILIB	289	38.23
ITG	65	8.60
IVHGS	130	17.20
IGj	64	8.47
IP	5	0.66

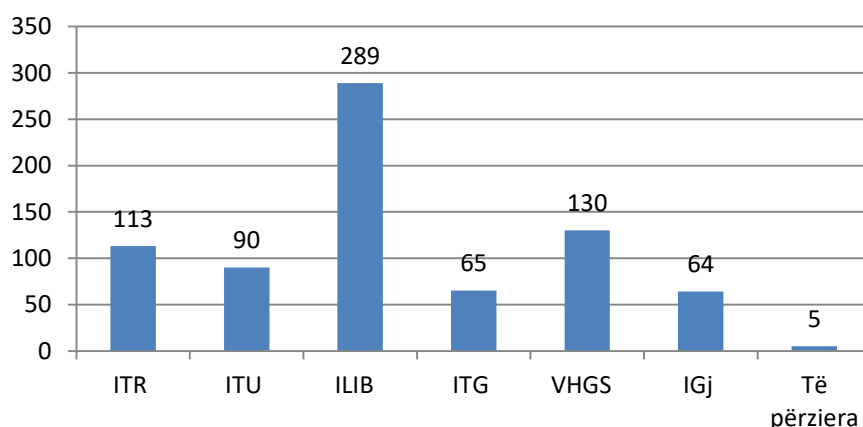


Figura 3. 19 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit

Nga të dhënat shihet se mbizotërojnë infeksionet e lëkurës dhe indeve të buta me 289 raste (38.23%), pasuar nga infeksionet e vesh-hundë-grykë-sy me 130 raste (17.20%) dhe infeksionet e traktit respirator me 113 raste (14.95%), infeksionet e rrugëve urinare me 90 raste (11.90%). infeksionet e gjakut dhe rrugëve gjenitale ishin përkatësisht 64 (8.47%) dhe 65 (8.60%). 5 raste (0.66%) u konsideruan si të përziera, ($p < 0.01$)

Rezultatet e antibiogramës

Në studimin tonë u testuan për ndjeshmërinë antimikrobike me metodën e disk difuzionit 61 raste spitalore dhe 57 raste komunitare.

Tabela 3. 14 Rezistenca dhe Sensitiviteti i shtameve CA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar.

Antibiotiku	R (%)	S (%)	P
P	57 (100)	0	<0.01
OX	57 (100)	0	<0.01
FOX	57 (100)	0	<0.01
TE	17 (29.8)	40 (70.2)	<0.01
CIP	20 (35.1)	37 (64.9)	0.03
RD	4 (7.0)	53 (93.0)	<0.01
SXT	15 (26.3)	42 (73.7)	<0.01
C	1 (1.8)	56 (98.2)	<0.01
DA	14 (24.6)	43 (75.4)	<0.01
VA	0	57 (100)	<0.01
CN	32 (56.1)	25 (43.9)	0.4*
E	29 (50.9)	28 (49.1)	0.9*

*ndryshim jo sinjifikant

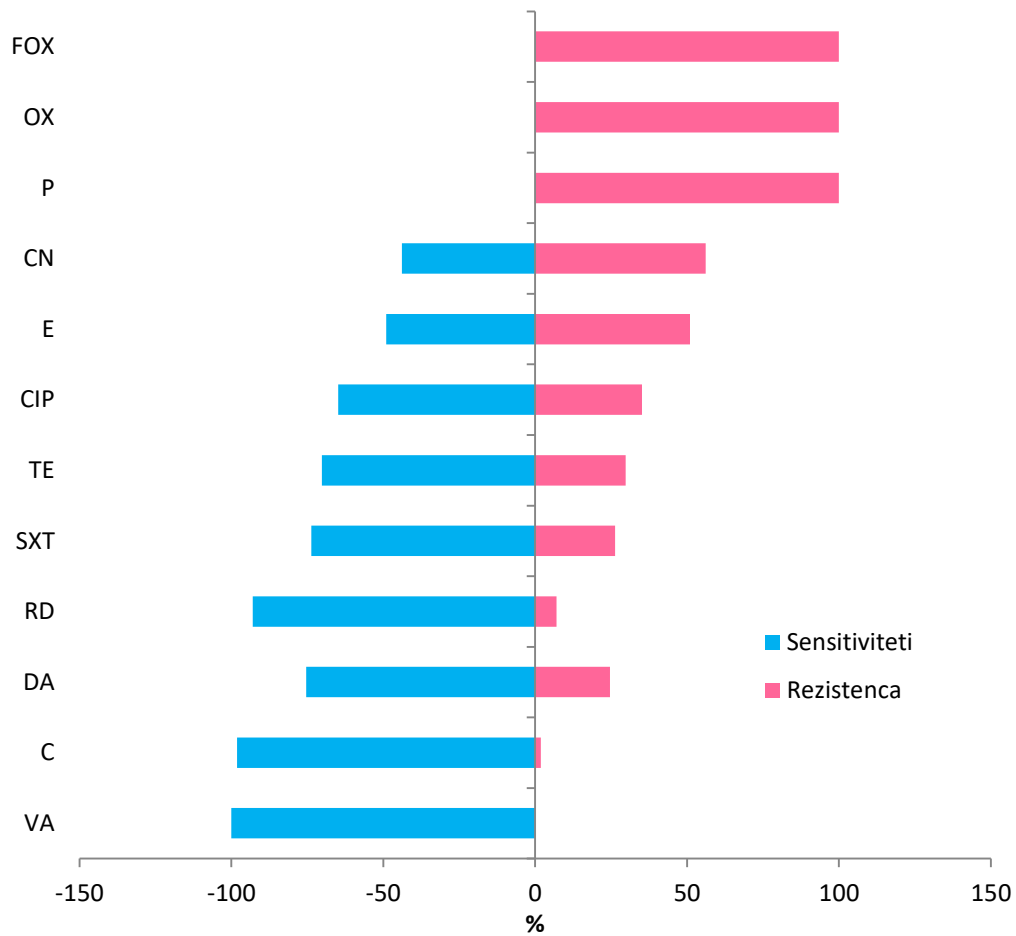


Figura 3. 20 Rezistenca dhe Sensitiviteti i shtameve CA-MRSA

Profili i Rezistencës Antimikrobike të Stafilokokut të Artë Meticilinë Rezistent (MRSA)

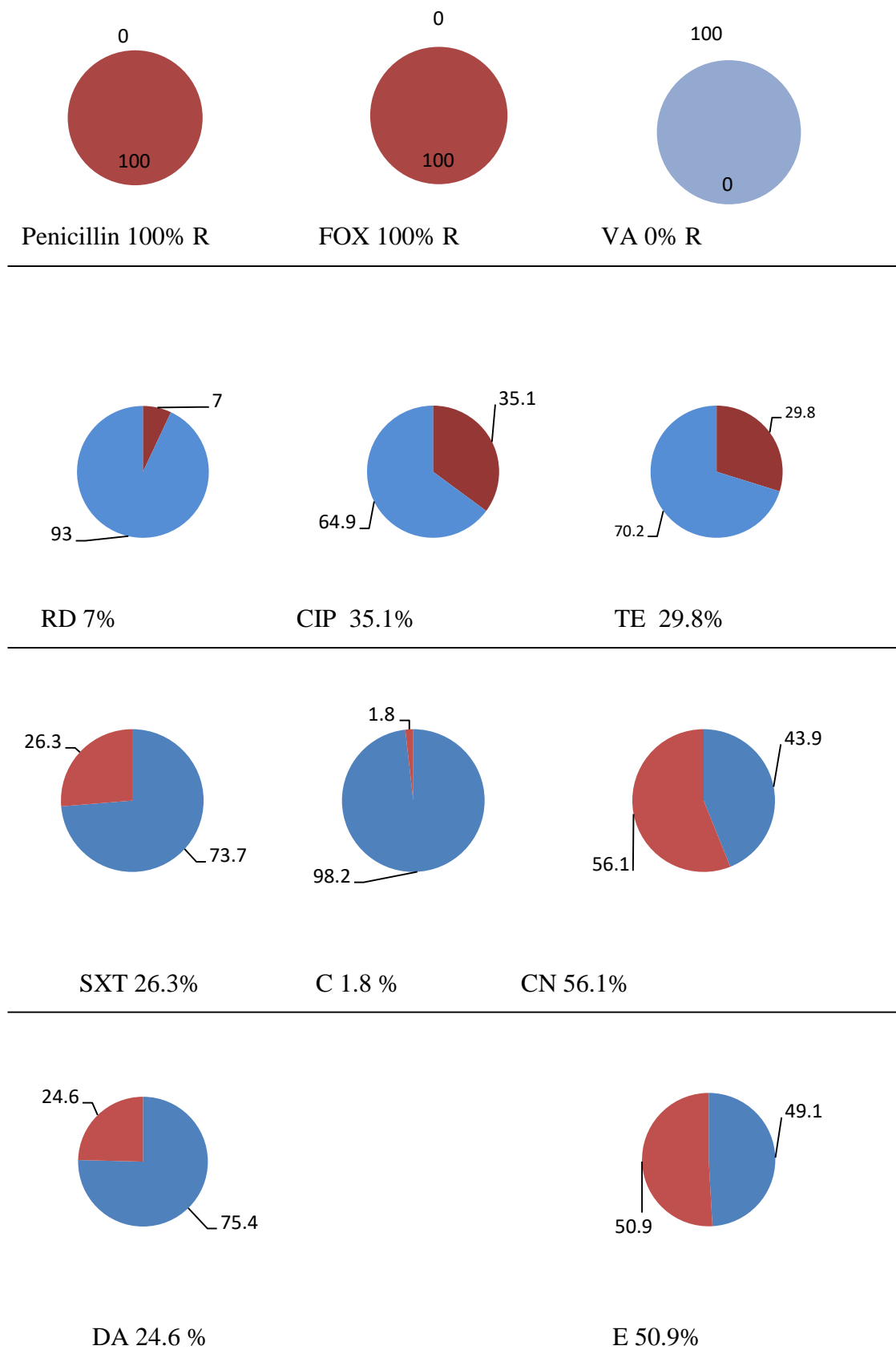


Figura 3. 21 Profili i rezistencës antimikrobike për CA-MRSA

Profili i rezistencës antimikrobike për CA-MRSA u paraqit si më poshtë:

Të gjitha shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R

Gjithë shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.

Përsa i përket rezistencës ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 56.1% R dhe E 50.9% ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga CIP 35.1%% R, TE 29.8 R, SXT 26.3%, DA 24.56%.

Rezistenca më e ulët u gjet ndaj RD 7.0% R dhe C 1.8%R.

Tabela 3. 15 Rezistenca e HA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar

Antibiotiku	R (n,%)	S (n,%)	P
P	61 (100)	0	<0.01
OX	61 (100)	0	<0.01
FOX	61 (100)	0	<0.01
TE	39 (63.9)	22 (36.1)	0.04
CIP	45 (73.8)	16 (26.2)	<0.01
RD	34 (55.7)	27 (44.3)	0.4*
SXT	18 (29.5)	43 (70.5)	<0.01
C	12 (20.0)	49 (80.0)	<0.01
DA	33 (53.3)	28 (46.7)	0.6*
VA	0	61 (100)	<0.01
CN	47 (77.0)	14 (23.0)	<0.01
E	39 (63.9)	22 (36.1)	0.04

*ndryshim jo sinjifikant

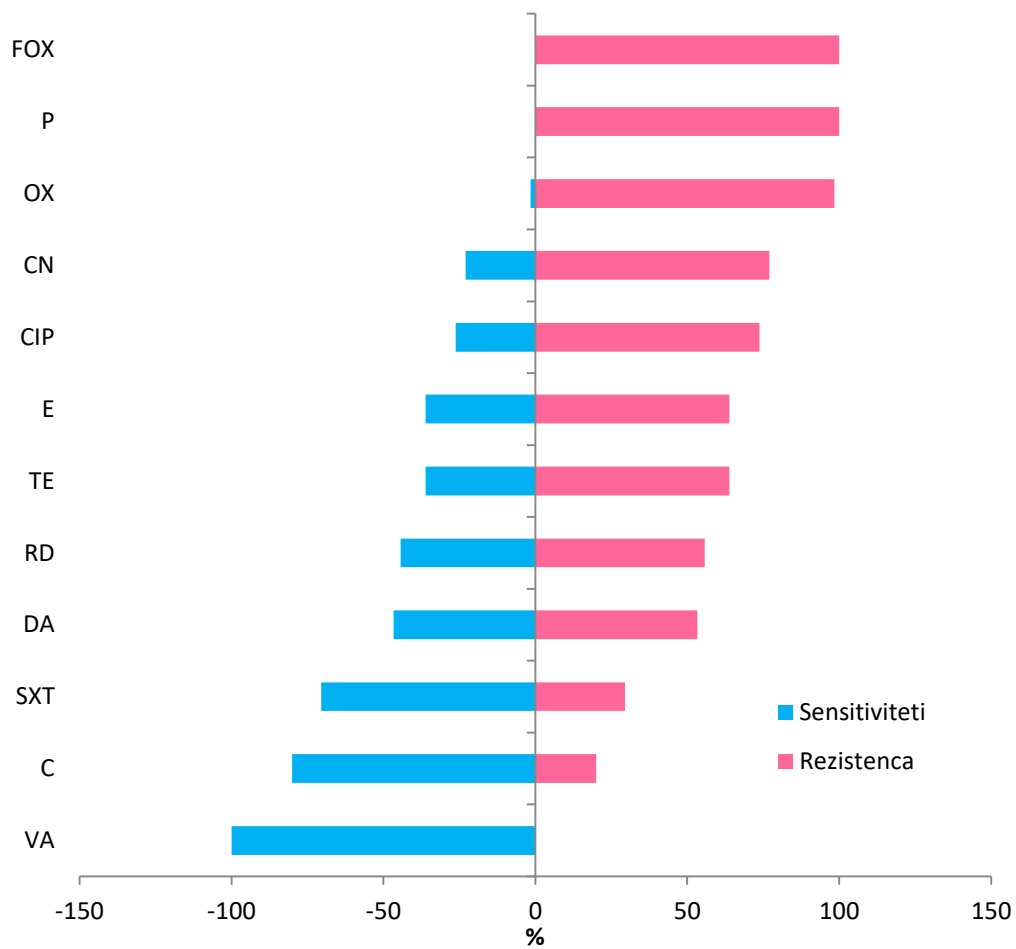


Figura 3. 22 Rezistenca dhe Sensitiviteti i shtameve HA-MRSA

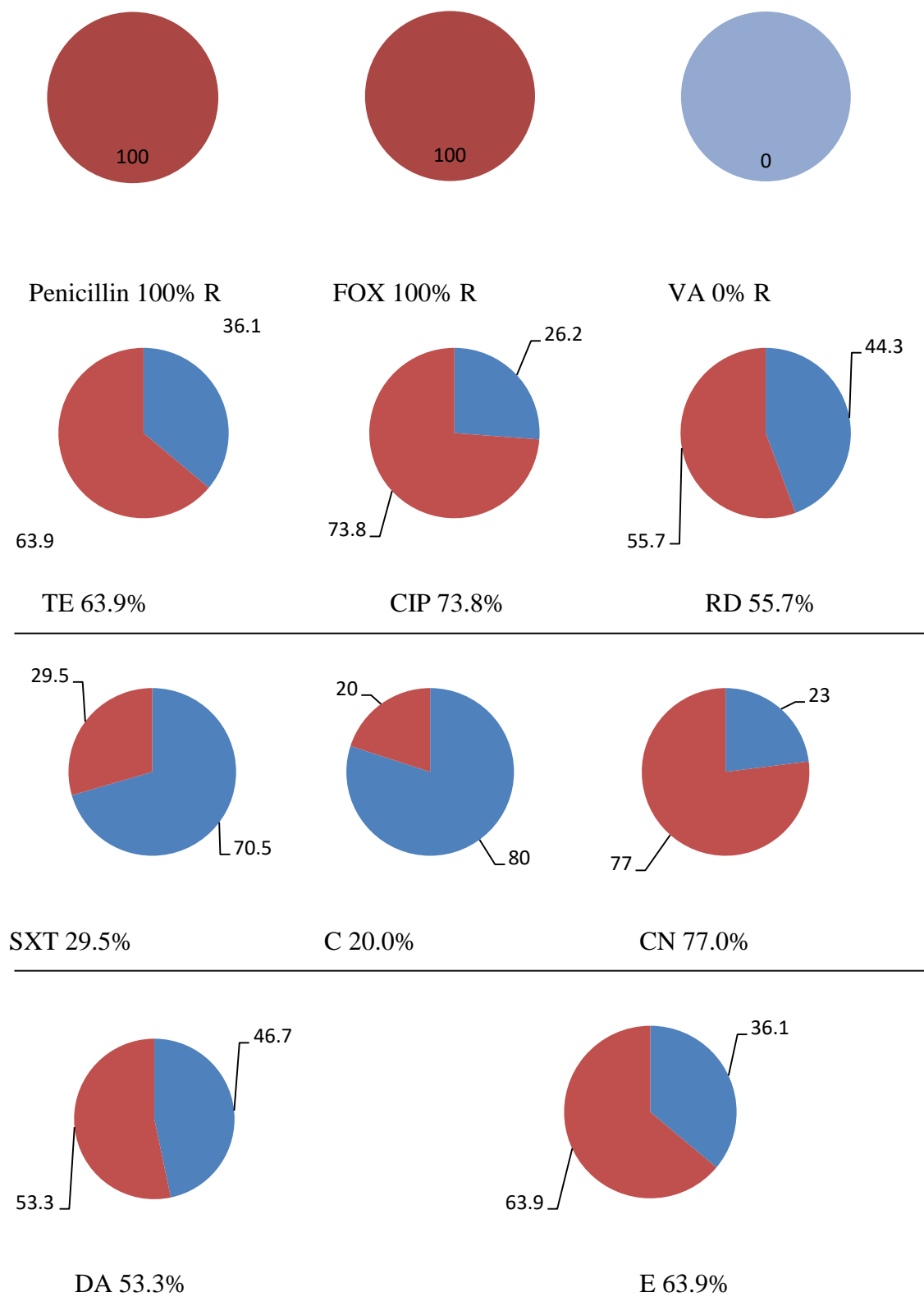


Figura 3. 23 Profili i rezistencës antimikrobike për HA-MRSA

Në studimin tonë u testuan për ndjeshmërinë antimikrobike me metodën e disk difuzionit 61 raste spitalore dhe 57 raste komunitare.

Profili i rezistences antimikrobike për HA-MRSA u paraqit si më poshtë.

Të gjitha shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R

Gjithë shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.

Përsa i përket rezistencës ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 77.0% R dhe CIP 73.8% ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga TE 63.9% R dhe E 63.9% R,

Rezistenca ishte ndaj RD 55.7% R dhe ndaj DA 53.3%.

Tabela 3. 16 Krahasimi i Rezistencës dhe ndjeshmërisë Ndërmjet CA-MRSA dhe HA-MRSA për secilin nga antibiotikët e testuar

Antibiotiku	CA-MRSA	HA-MRSA	CA-MRSA	HA-MRSA	P
	Rezistenca (%)		Ndjeshmëria (%)		
P	100	100	0	0	0.5*
OX	100	100	0	0	0.5*
FOX	100	100	0	0	0.5*
TE	29.8	63.9	70.2	36.1	<0.01
CIP	35.1	73.8	64.9	26.2	<0.01
RD	7	55.7	93	44.3	<0.01
SXT	26.3	29.5	73.7	70.5	0.8*
C	1.8	20.0	98.2	80	<0.01
DA	24.6	53.3	75.4	46.7	<0.01
VA	0	0	100	100	0.5*
CN	56.1	77.0	43.9	23	0.02
E	50.9	63.9	49.1	36.1	0.2*

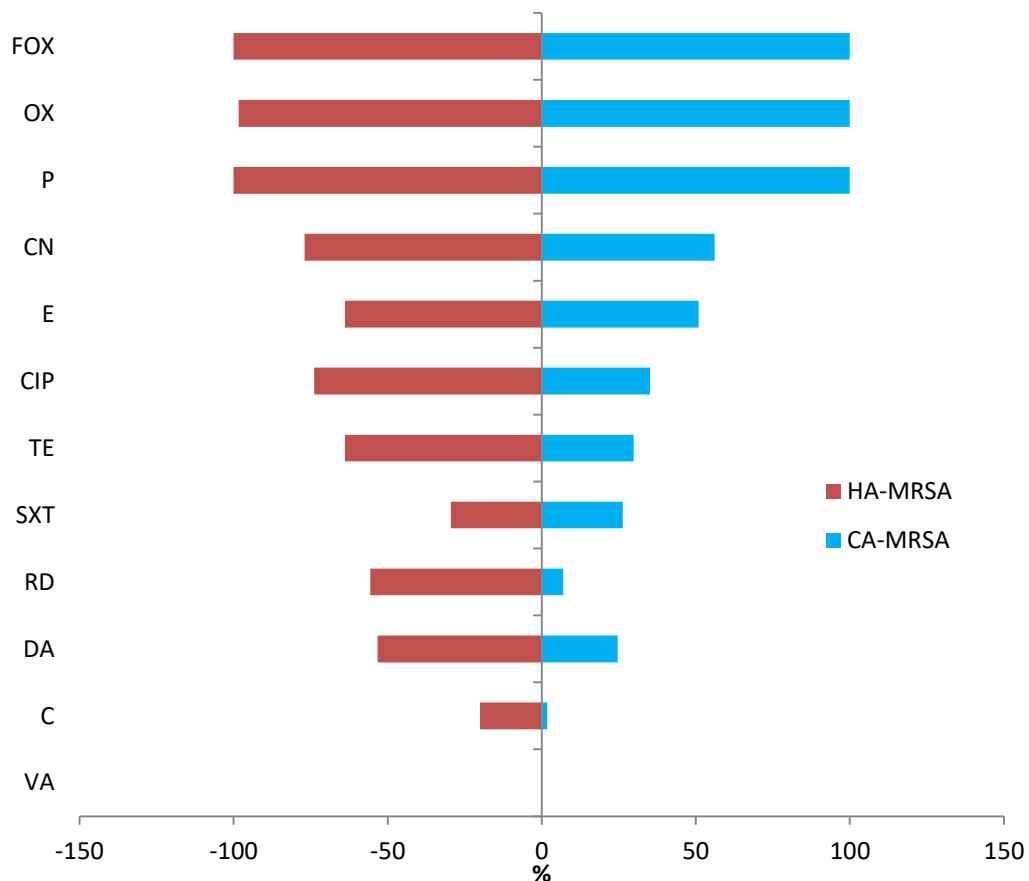


Figura 3. 24 Krahasimi i Rezistencës Ndërmjet CA-MRSA dhe HA-MRSA

Nga krahasimi i rezistencës dhe ndjeshmërisë vërehet që Shtamet HA-MRSA janë më rezistentë ndaj shumicës së klasave të antibiotikëve përjashtojë antibiotikët beta laktamë

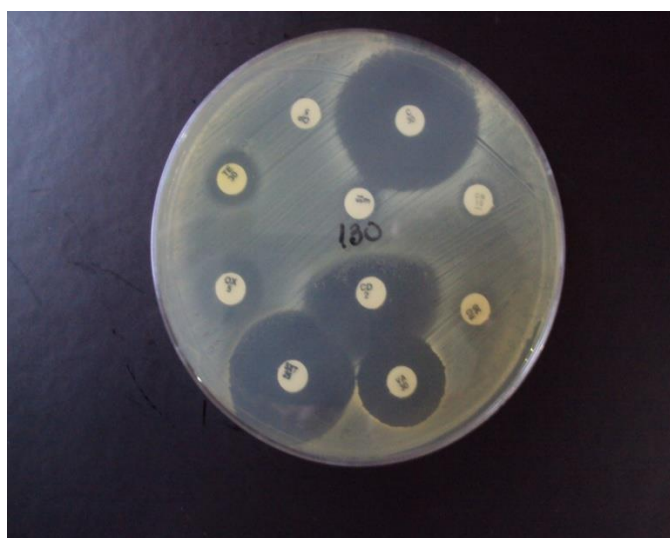


Figura 3. 25 Prova e ndjeshmërisë ndaj antibiotikëve me metodën e disk difuzioni

Tabela 3. 17 Krahasimi i testeve identifikuese të MRSA

Testet	Numri	Pozitive te verteta TP	Pozitive false FP	Negative te verteta TN	Negative false FN
Oxacillin DD	140	59	14	61	6
Cefoxitin DD	140	63	3	74	0
Oxacillin Etest	140	61	4	73	1
Oxacillin screen agar	140	56	18	57	9
PBP2a Latex aglutinim	140	64	0	76	0

Tabela 3. 18 Sensitiviteti dhe specificiteti i testeve

Testet	Sensitiviteti	Specificiteti	Positive predictive value % (PPV)	Negative predictive value % (NPV)
Oxacillin DD	90.77	81.33	80.82	91.04
Cefoxitin DD	100.00	96.10	95.45	100.00
Oxacillin Etest	98.39	94.81	93.85	98.65
Oxacillin screen agar	86.15	76.00	75.68	86.36
PBP2a Latex aglutinimi	100.00	100.00	100.00	100.00

Vërehet që krahasuar me metodën e latex aglutinimit për përcaktimin e PBP2a , nga metodat fenotipike sensitivitet dhe specificitet më të lartë paraqet metoda e disk difuzionit me diskun e Cefoxitinës, 100% dhe 96.10% pasuar nga Etesti i Oxacilinës, disk difuzioni me diskun e oxacilinës dhe sensitivitet dhe specificitet më të ulët paraqet metoda skrinuese me agar oxacilinë dhe kripë.



Figura 3. 26 Përcaktimi i meticolin rezistences me metoden e disk difuzionit me FOX dhe OX

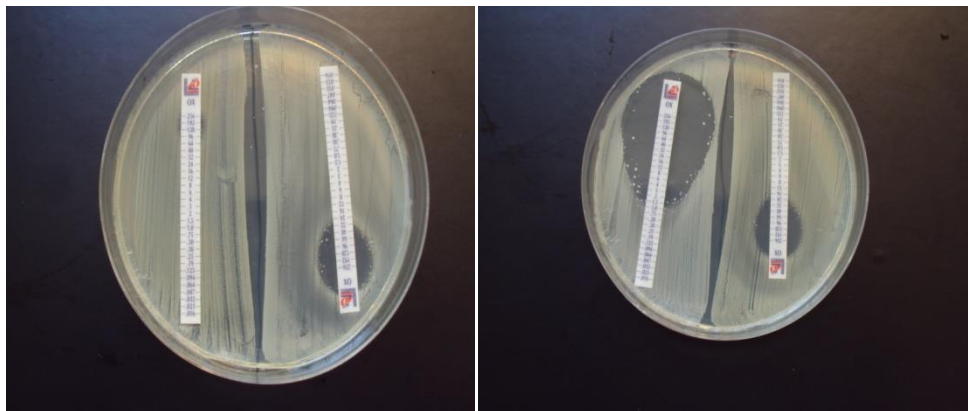


Figura 3. 27 Pëcaktimi i meticilin rezistencës me metoden E-test



Figura 3. 28 Skrinimi ne agar me oxacilinë dhe kripë për përcaktimin e meticilin rezistencës



Figura 3. 29 Percaktimi i PBP2a me lateks aglutinim.



Figura 3. 30 Percaktimi i PBP2a me lateks aglutinim

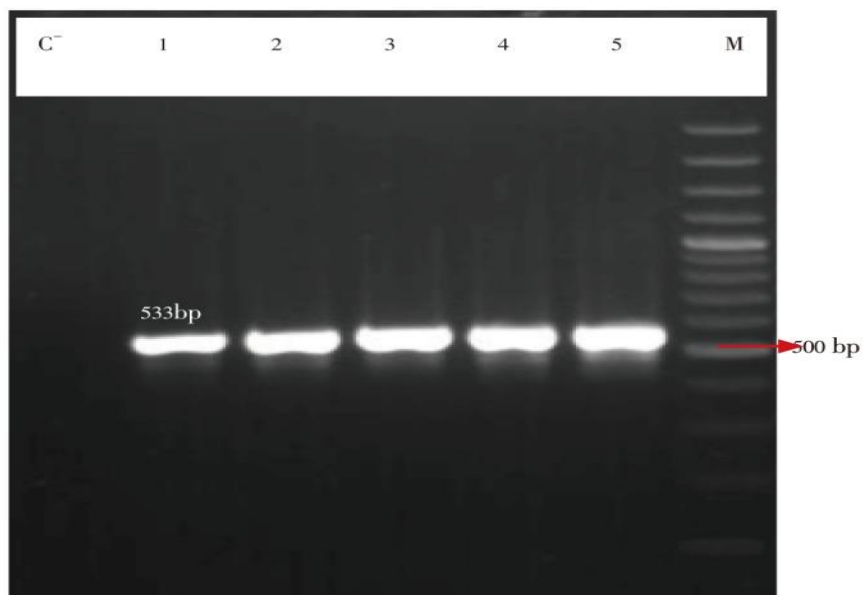


Figura 3. 31 Zbulimi me PCR i genit *mecA* në pese izolate të *S.aureus*

Linja C⁻: *S. aureus mecA* negativ;

Linja 1-5: shtame pozitive për genin *mecA* (533 bp);

M: marker i peshës molekulare 100 bp.

Tabela3. 19 Shpërndarja e shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas viteve

Vitet	CA-MRSA (n,%)	HA-MRSA (n,%)
2011	44 (22.0%)	31 (15.5%)
2012	26 (11.1%)	28 (11.9%)
2013	23 (7.1%)	35 (10.8%)



Figura3. 32 Shpërndarja e shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas viteve

Në vitin 2011 u mblodhën 200 izolate *S. aureus* nga të cilat u izoluan 44 CA-MRSA (22.0%), në vitin 2012 u mblodhën 234 *S. aureus* nga të cilët u izoluan 26 CA-MRSA (11.1%), në vitin 2013 u mblodhën 322 *S. aureus* nga të cilët u izoluan 23 CA-MRSA (7.1%).

Në vitin 2011 u mblodhën 200 izolate *S. aureus* nga të cilat u izoluan 31 HA-MRSA (15.5%), në vitin 2012 u mblodhën 234 *S. aureus* nga të cilët u izoluan 28 HA-MRSA (11.9%), në vitin 2013 u mblodhën 322 *S. aureus* nga të cilët u izoluan 35 HA-MRSA (10.8%).

Nuk Vërehet ndryshim ndërmjet numrit të shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas viteve ($\chi^2= 5.7$ $p=0.1$).

Tabela 3. 20 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas grup moshave

Grupmosha	CA-MRSA	HA-MRSA
<10	13 (14.0%)	1 (1.1%)
10-19	16 (17.2%)	
20-29	9 (9.7%)	11 (11.7%)
30-39	19 (20.4%)	25 (26.6%)
40-49	18 (19.4%)	19 (20.2%)
50-59	8 (8.6%)	17 (18.1%)
>60	10 (10.8%)	21 (22.3%)
Total	93 (100.0)	94 (100.0)

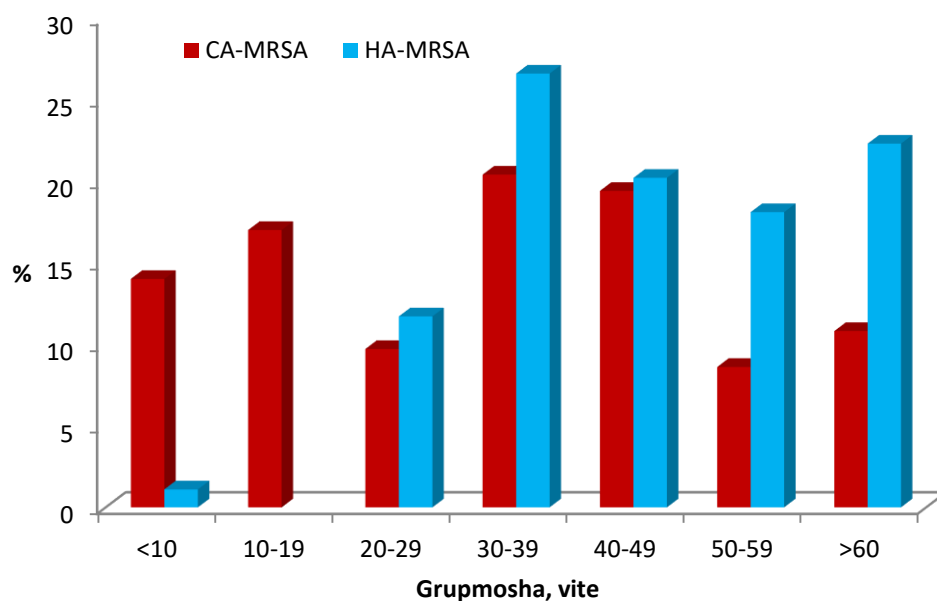


Figura3. 33 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas grup moshave

Vërehet ndryshim statistikisht i rëndësishëm i shpërndarjes së shtameve MRSA sipas grupmoshës ($\chi^2= 34.4$ $p<0.01$).

Shtamet HA-MRSA janë gjetur më shpesh në grupmoshat mbi 30 vjeç ndërsa shtamet CA-MRSA në grupmoshat <30 vjeç.

Tabela 3. 21 Rezultati i testimit sipas gjinisë për HA-MRSA dhe CA-MRSA

	Femra N(%)	Meshkuj N(%)
HA-MRSA	22 (23.4)	72 (76.6)
CA-MRSA	51 (54.8)	42 (45.2)

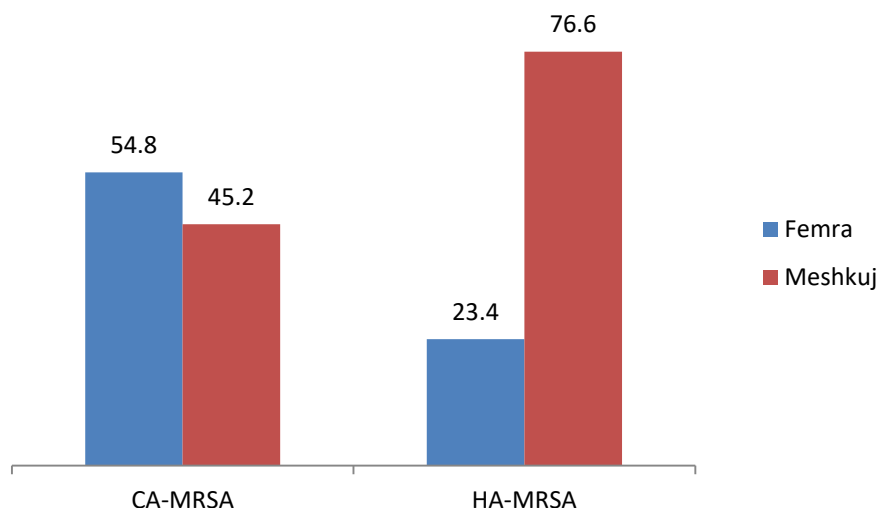


Figura 3. 34 Rezultati i testimit sipas gjinisë për HA-MRSA dhe CA-MRSA në %

Vërehet që në 94 raste HA-MRSA, kemi 22 femra dhe 72 meshkuj, përkatësisht 23.4% dhe 76.6%. Në 93 raste CA-MRSA kemi 51 femra dhe 42 meshkuj përkatësisht 54.8% dhe 45.2%, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($p < 0.01$)

Tabela 3. 22 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas llojit të mostres

Mostra	Ambulatorë	Spitalorë
Gjak	1 (1.1)	27 (28.8)
Pus	39 (41.9)	66 (70.2)
S. Nazale	10 (10.8)	
S. Uretrale	2 (2.2)	
S.nazale	1 (1.1)	
S.syri	2 (2.2)	
S.vaginale	7 (7.5)	
S.veshi	2 (2.2)	
Spermë	5 (5.4)	
Sputum	20 (21.5)	
Urinë	4 (4.3)	
Lavazh bronkial		1 (1.1)

Total	93 (100.0)	94 (100.0)
--------------	-------------------	-------------------

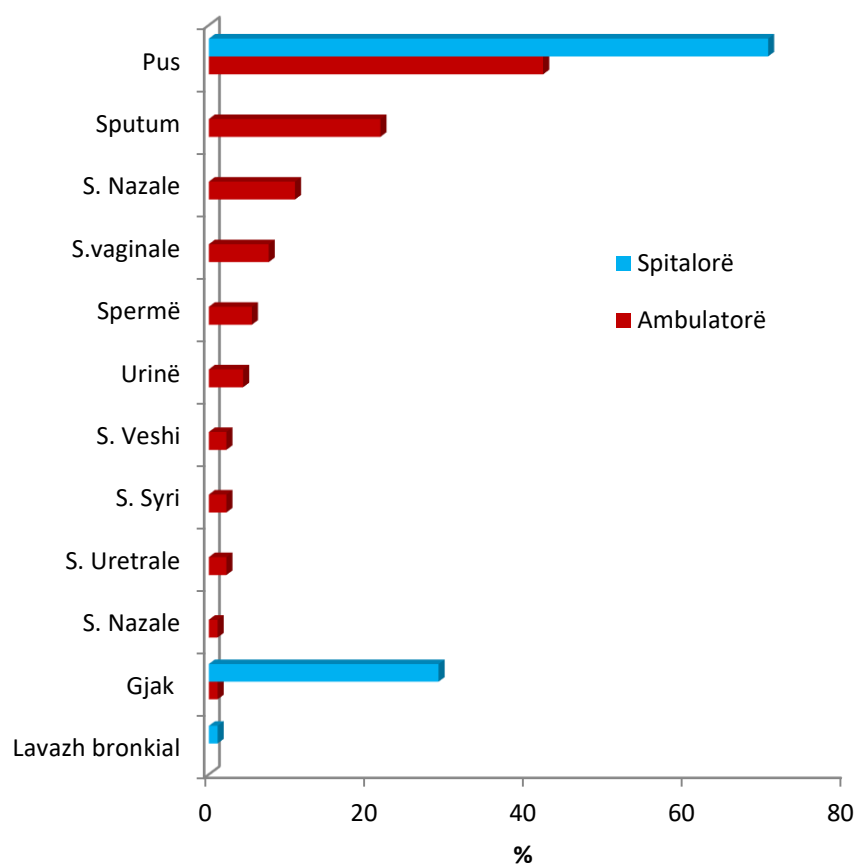


Figura 3.35 Shpërndarja e HA-MRSA dhe CA-MRSA sipas llojit të mostres

Gjak për hemokulture dhe pus janë marre më shpesh përkatësisht në 27 (28.%) dhe 66 (70.2%) pacientë të shtruar në spital ndërsa tek pacientet ambulatorë është kryer vetëm 1 (11%) hemokulture dhe janë marre 39 (41.9%) mostra pusi më ndryshim statistikisht të rëndësishëm me pacientet e shtruar, ($p < 0.05$).

Tabela 3.23 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit të CA-MRSA dhe HA-MRSA

SISTEMI	CA-MRSA		HA-MRSA	
	Nr	%	Nr	%
ITR	19	20.43	0	0
ITU	12	12.90	0	0
ILIB	38	40.86	65	69.15
VHGS	17	18.28	0	0
ITG	7	7.53	0	0
I Gj	0	0	28	29.79
IP	0	0	1	1.06

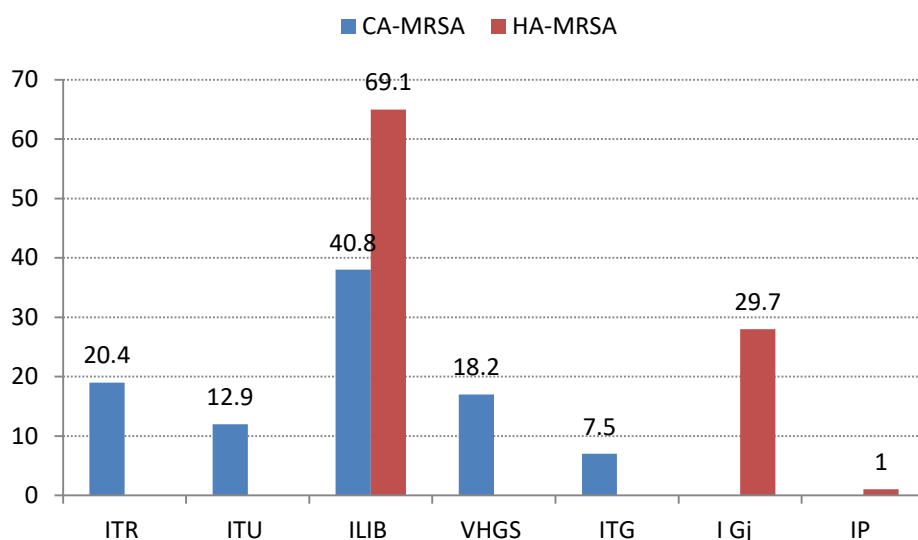


Figura 3. 36 Shpërndarja sipas vendit të infeksionit të CA-MRSA dhe HA-MRSA në %

Siç shihet nga të dhënat përqindjen më të madhe të CA-MRSA e përbëjnë Infeksionet e lekurës dhe indeve të buta me 38 raste (40.8%) të ndjekura nga Infeksionet e traktit respirator me 19 raste (20.4%), infeksionet e veshit, humdës grykës dhe syrit më 17 raste (18.2%), Infeksionet e traktit urinar me 12 raste (12.9%) dhe ato të traktit gjenital me 7 raste (7.53%).

Ndërsa nga të dhënat e mësipërme HA-MRSA është gjetur në 65 raste të infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta, kryesisht të plagëve kirurgjikale (69.1%) dhe 28 raste (29.7%) të hemokulturave. Një rast që i përket një mostre nga lavazhi bronkial është konsideruar në ndarjen e mostrave të përziera.

Verehet ndryshim statistikisht i rëndësishëm ndërmjet vendit të infeksionit të CA-MRSA dhe HA-MRSA, ($p < 0.01$).

Tabela 3. 24 Krahasimi i shtameve rezistentë ndaj më shumë se tre klasave të antibiotikëve

Shtamet rezistente ndaj më shumë se tre klasave të antibiotikëve			
HA-MRSA		CA-MRSA	
NR	%	NR	%
43	70%	27	47.3%

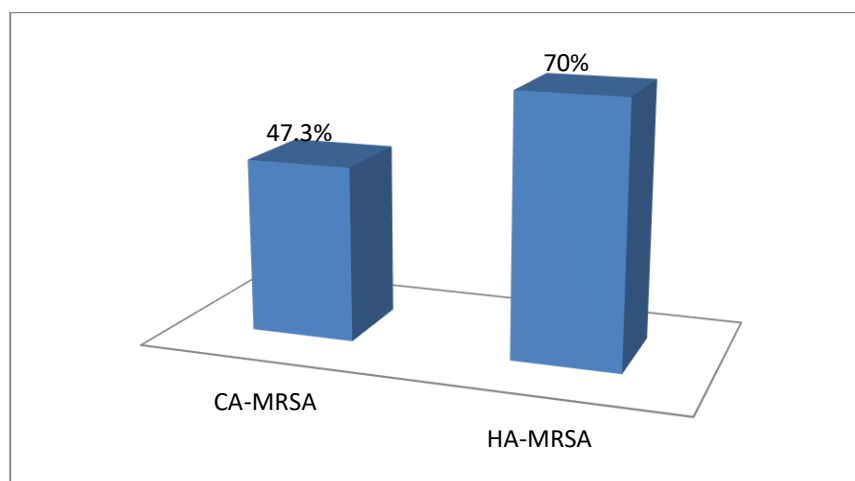


Figura 3. 37 Krahasimi i shtameve rezistentë ndaj më shumë se tre klasave të antibiotikëve

Janë testuar 119 shtame MRSA nga të cilat 62 HA-MRSA dhe 57 CA-MRSA. Kanë rezultuar rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve, përjashto klasën e beta laktamëve 43 (70%) shtame HA-MRSA dhe 27 (47.3%) CA-MRSA. Vërehet që shtamet HA-MRSA kanë 2.5 here më tepër gjasa për të qenë rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve jo beta laktamë krahasuar me shtamet CA-MRSA, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre: (OR=2.5 95%CI 1.19 – 5.32 p=0.01).

Tabela 3. 25 Krahasimi i shtameve rezistente ndaj më shumë se pesë klasave të antibiotikëve

Shtamet rezistente ndaj më shumë se pesë klasave të antibiotikëve			
HA-MRSA		CA-MRSA	
NR	%	NR	%
35	56.5%	4	7 %

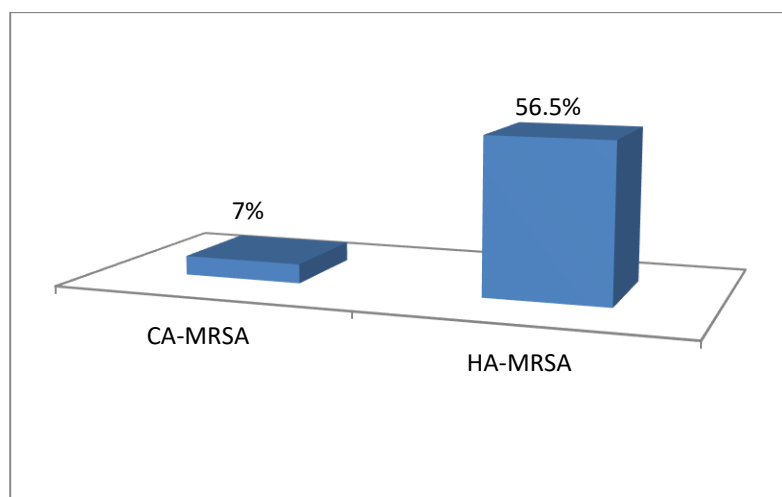


Figura 3. 38 Krahasimi i shtameve rezistente ndaj më shumë se pesë klasave të antibiotikëve

Kanë rezultuar rezistentë ndaj pesë ose më shumë se pesë klasave të antibiotikëve 35 (56.5%) shtame HA-MRSA dhe 4 (7%) CA-MRSA. Vërehet që përqindja e shtameve HA-MRSA rezistentë ndaj pesë apo më tepër klasave të antibiotikëve jo betalaktamë është më e lartë se tek shtamet CA-MRSA: (OR=17.1 95%CI 5.5 – 53.4 p<0.01).

Tabela 3. 26 Rezistenca e shtameve HA-MRSA ≥ pesë klasa antibiotikësh sipas mostrës klinike.

HA-MRSA			
Pus nga plagët		Hemokultura	
NR	%	NR	%
24	68.5%	11	31.5 %

Vërehet që numrin më të madh të shtameve spitalore HA-MRSA multirezistente ndaj pesë ose më tepër klasash të antibiotikëve e përbëjnë infeksionet e plagëve 68.5% të pasuara nga bakteremitë më 31.5%, (p=0.04).

Numri i shtameve CA-MRSA rezistentë ndaj ≥ pesë klasash të antibiotikëve ishte 4, ku dy ishin mostra sputumi, një urokulturë dhe një spermokulturë.

Tabela 3. 27 Numri i shtameve HA-MRSA rezistentë sipas numrit të klasave të antibiotikëve të testuar

HA-MRSA	
Numri i klasave të antibiotikëve	Numri i shtameve rezistente
5	8
6	19
7	3
8	5

Vërehet se 8 shtame janë rezistentë ndaj \geq se pesë klasave të antibiotikëve, 19 shtame janë rezistentë ndaj 6 klasave të antibiotikëve, 3 shtame ndaj shtatë klasave të antibiotikëve dhe 5 shtame ndaj tetë klasave të antibiotikëve, ($p < 0.01$).

Tabela 3. 28 Rezistenca ndaj makrolideve. D testi për shtamet MRSA me Eritromicinë rezistente

D testi	Total	CA-MRSA (n,%)	HA-MRSA (n,%)
iMLSb D+	30	15 (50.0)	15 (50.0)
cMLSb	14	5 (35.7)	9 (64.3)
fenotipi MS	24	9 (37.5)	15 (62.5)

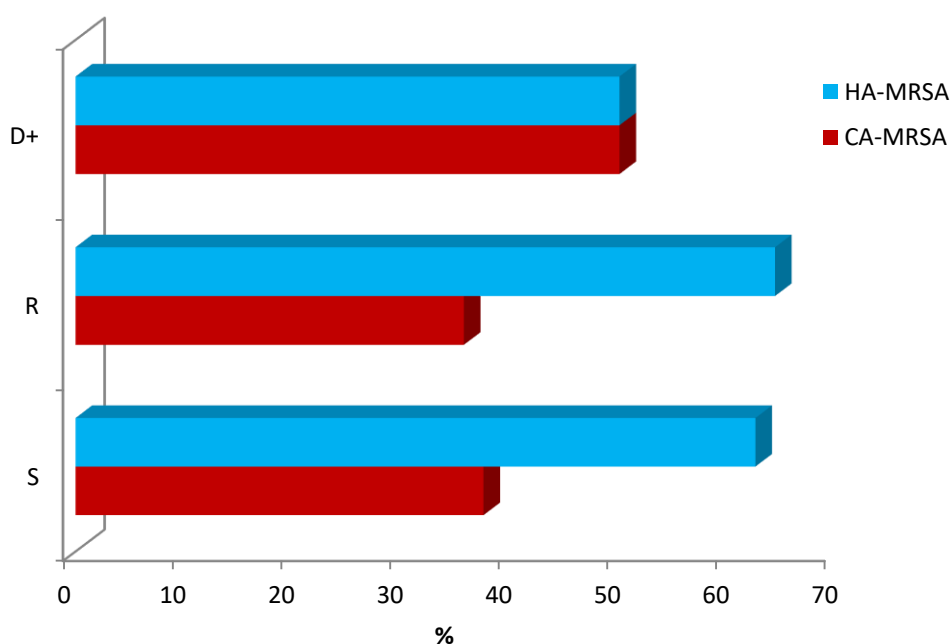


Figura 3.39 Rezistenca ndaj makrolidëve. D-testi për Shtamet MRSA (me eritromicinë rezistente)

Ne total për testin D janë ekzaminuar 67 (36.4%) shtame eritromicinë rezistente nga 187 shtamet MRSA nga të cilat kanë rezultur: D+ 30 (44.1%) shtamë, R 14 (20.6%) dhe S 24 (35.3%). Rezultatet për diskut e klindamicinës janë:

iMLSb (D+): 15 (50%) shtame ishin CA-MRSA dhe 15 (50%) HA-MRSA
 cMLSb : 5 (35.7%) shtame ishin CA-MRSA dhe 9 (64.3%) HA-MRSA
 fenotipi MS: 9 (37.5%) shtame ishin CA-MRSA dhe 15 (62.5%) HA-MRSA

Nuk Vërehet ndryshim Ndërmjet numrit të shtameve CA-MRSA dhe HA-MRSA sipas D testit ($\chi^2= 1.2$ p=0.5).

Tabela 3.29 Rezultatet e rezistencës ndaj makrolidëve për HA-MRSA

	MRSA Eritromicinë rezistent	HA-MRSA		
		iMLSb	cMLSb	MS
Nr	68	15	9	15
%		22.0%	13.2%	22.0%

Tabela 3. 30 Rezultatet e rezistencës ndaj makrolideve për CA-MRSA

	MRSA Eritromicinë rezistent	CA-MRSA		
		iMLSb	cMLSb	MS
Nr	68	15	5	9
%		22.0%	7.3%	13.2%

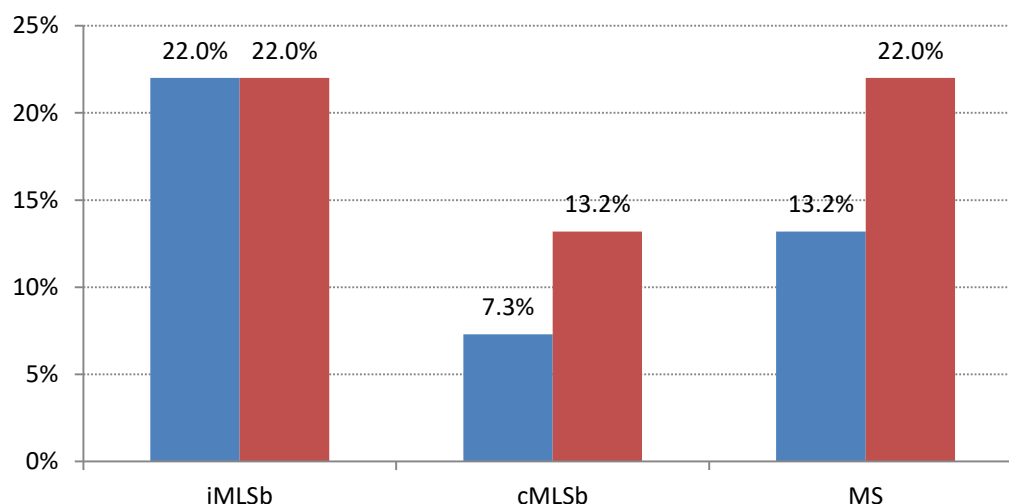


Figura 3. 40 Krahasimi i rezistencës të induktuar ndaj klindamicinës midis shtameve HA-MRSA dhe CA-MRSA

Nga të dhënat e mësipërme vërehet se nuk ka ndryshim për sa i përket iMLSb ndërmjet HA-MRSA dhe CA-MRSA. Në të dy grupet numri i shtameve që shfaqin rezistencën e induktuar është 15 (22.0%). Rezistenca konstitutive tek shtamet HA-MRSA u gjet në 9 izolatë (13.2%) ndërsa tek shtamet CA-MRSA u gjet në 5 shtame (7.3%). Rezistenca fenotipike ishte 15 (22.0%) për HA-MRSA dhe 9 (13.2%) për CA-MRSA, (p=0.5).



Figura 3. 41 Percaktimi i ndjeshmërisë ndaj makrolidëve me D-test

Tabela 3. 31 Shtamet e testuara për praninë e genit *mecA*

Profili i Rezistencës Antimikrobike të Stafilokokut të Artë Meticilinë Rezistent (MRSA)

N R	Nr i shtamit	Mostra	Gjinia	Mosha	MSA	S. aureus	MecA	MRSA
1	CA 9	pus folokulit	F	14	+	+	+	+
2	CA 10	pus furunkël	F	40	+	+	+	+
3	CA 24	sputum	F	12	+	+	+	+
4	CA 75	sekrecione syri	F	43	+	+	+	+
5	CA 103	pus furunkël	M	4	+	+	-	-
6	CA 104	pus paronihia	M	70	+	+	-	-
7	CA 113	urine	F	50	+	+	+	+
8	CA 413	sputum	M	10	+	+	+	+
9	HA 105	pus plagë/kirurgji	F	75	+	+	+	+
10	HA 106	pus plagë/kirurgji	M	68	+	+	+	+
11	HA 113	urine /kirurgji	F	50	+	+	+	+
12	HA 130 1	pus plagë kirurgji	M	68	+	+	-	-
13	HA 130 2	pus plagë /kirurgji	M	63	+	+	+	+
14	HA 172	pus plagë/ ortopedi	M	31	+	+	+	+
15	HA 190	pus plagë/ ortoped	M	32	+	+	+	+
16	HA 222	pus plagë / ortopedi	M	39	+	+	+	+
17	HA 234	pus kateter /kirurgji	M	69	+	+	+	+
18	HA 421	pus plagë / ortopedi	M	80	+	+	+	+
19	HA 451	pus plagë / ortopedi	M	22	+	+	+	+
20	HA 479	gjak/hemokulture	M	39	+	+	+	+
21	HA 544	pus plagë / ortopedi	M	51	+	+	+	+
22	HA 547	abces/ kirurgji	M	58	+	+	+	+
23	HA 550	gjak/hemokulturë	M	51	+	+	+	+
24	HA 700	gjak/hemokulturë	M	28	+	+	+	+
25	HA 715	pus plagë/ dermatologji	F	60	+	+	+	+
26	CA 156	urinë	F	35	+	+	+	+
27	CA 164	pus plagë	F	48	+	+	+	+
28	CA 184	sputum	F	64	+	+	+	+
29	CA 227	folikulit	F	32	+	+	+	+
30	CA 235	sekrecione nazale	M	30	+	+	-	-

30 shtame MRSA nga të cilët 13 CA-MRSA dhe 17 HA-MRSA u testuan me PCR për praninë e genit *mecA*.

Të gjitha shtamet u rritën në terrenin MSA (manitol kripë agar).

Të gjithë shtamet rezultuan *S.aureus*.

Prania e genit *mecA* u identifikua në 26 prej 30 shtameve *S.aureus*.

Mungesa e genit *mecA* u konstatua në 3 CA-MRSA dhe 1 HA-MRSA. Me metodën molekulare të identifikimit të MRSA për praninë e genit *mecA* u konfirmuan 26 shtame MRSA (86.6%).

Sikurse është përmendur më sipër, në krahasimin e metodave për identifikimin e MRSA, moskonfirmimi i 4 shtameve si MRSA mund të jetë rezultat i eprërsisë së metodës molekulare për identifikimin e MRSA kundrejt metodave të tjera por mund të

shpjegohet edhe me kohen dhe kushtet e ruajtjes së shtameve para testimit . Geni *mecA* mund të humbë nga shtamet MRSA gjatë ruajtjes në temperaturën -80°C. Ruajtja e shtameve në laboratorët mikrobiologjike ka rëndësi të veçantë për kontrollin e cilësisë, procesin mësimor dhe për kërkime shkencore. Ngrirja është një metodë shumë e përdorshme për ruajtjen e mikroorganizmave. Ndonse ka studime për qëndrueshmërinë e mikroorganizmave pas një periudhe të caktuar kohe, pak vemendje i është kushtuar ndikimit të kushteve të ruajtjes, në karakteristikat e mikroorganizmave të tilla si ndjeshmëria antimikrobike. Kjo kërkon një kujdes të veçantë në menaxhimin e bankave të shtameve. (Griethuysen A. et al., 2005.)

Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA

Tabela 3. 32 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA, tipat SCCmec

tipat spa	CO-MRSA	HA-MRSA	Tipi SCCmec
t030		1	III
t062	1		IV
t127	1	1	IV
t355	5		V
t1921		3 (2-III, 1-NT)	III /NT
spa neg.	1(NT)	3 (III)	NT/III

Ndërmjet 16 izolatëve të testuara u gjetën 5 tipa spa: t030, t062, t127, t355, t1921 dhe katër izolatë spa PCR negative. Nga këta, 8 janë CO-MRSA dhe 8 HA-MRSA. Nga Shtamet CO-MRSA, 2 izolatë i përkasin SCCmec tip IV, 5 i përkasin SCCmec tip V, dhe 1 izolat ishte NT për SCCmec.

Nga Shtamet HA-MRSA 6 i përkasin SCCmec tip III, 1 i përket SCCmec tip IV dhe 1 është NT për SCCmec.

Izolartet (NT) ishin të patipizueshem për SCCmec më PCR multiplex, megjithatë ata kishin ose genin *mecI* ose IS1272.

Komplekset klonal CC dhe tipat ST të përcaktuara në bazë të Ridom Staph server ishin si më poshtë:

Tabela 3. 33 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA, prania e leukocidines PV

tipat spa	Numri i izolatëve	CC	PVL positive ne %
-----------	-------------------	----	-------------------

t030	1	ST239/8	0%
t062	1	5	0%
t127	2	1	0%
t355	5	ST152/377	100%
t1921	3	30	0%
spa neg.	4		

Ne tabelen e mësipërme verhet se 5 shtame ishin pozitive për leukocidinen PV. Të pesë shtamet ishin CA-MRSA. Këto shtame i përkisnin që të gjitha spa t355, ST152/377. Të gjithë shtamet e tjera CO-MRSA dhe 8 shtamet HA-MRSA ishin PVL negative.

Bazuar në tipin spa të izolatëve ato ju përkasin tre komplekseve klonale CC përkatësisht CC5, 1 izolat, CC1, 2 izolatë, CC30, 3 izolatë dhe tipave të sekuencimit ST përkatësisht ST239 1 izolat, ST152 dhe ST377 5 izolatë. Katër izolatë ishin spa të patipizueshem. Dy izolatë spa negative kishin variantin *mecA* LGA250.

Tabela 3. 34 Karakterizimi gjenetik i shtameve MRSA, tipat CC/ST

tipat spa	Tipi SCC <i>mec</i>	CC
t030	III	ST239
t062	IV	5
t127	IV	1
t355	V	ST152/377
t1921	III /NT	30
spa neg.	NT/III	

Për sa i përket SCC*mec*, tek izolatet e testuar u gjetën SCC*mec* III, SCC*mec* IV, SCC*mec*V dhe 2 izolatë NT më PCR multiplex. Tipit SCC*mec* III i përkiste ST239, CC30 dhe CC NT, tipit SCC*mec* IV i përkiste CC5 dhe CC1 ndërsa tipit V ST152 dhe ST377.

Dy izolatë spa neg kishin variantin e përshkruar se fundmi të *mecA*, *mec* ALGA250.

V DISKUTIM

Në kohët moderne globalizimi e ka bërë botën më të vogël dhe më të qasshme për përhapjen sëmundjeve infektive në nivel mbarëbotëror. Si rezultat i këtyre ndryshimeve, kompanitë farmaceutike janë përballur me sfida të vazhdueshme për të gjetur forma të reja terapeutike për të luftuar mikroorganizmat patogjene përgjegjëse për morbozitetin dhe mortalitetin mbarë botëror. Shfaqja e rezistencës ndaj antibiotikëve në bakteret Gram-pozitive të tilla si *Staphylococcus aureus* ka shtuar në masë të madhe problemin e gjetjes së një trajtimi efektiv. Duke përdorur një apo më shumë mekanizma gjenetike, bakteret rezistente kanë qenë në gjendje të përballojnë dhe të kapërcejnë efektet e frenimit dhe/ose vrasjes ndaj shume agjenteve antimikrobikë. MRSA, fillimisht i konsideruar si patogjen spitalor, HA-MRSA, është shfaqur edhe në komunitet CA-MRSA me një profil të ndryshëm nga ai spitalor. Dhe së fundmi është shfaqur një grup i tretë i MRSA, LA-MRSA, i cili paraqet një profil të ndryshëm në krahasim me HA- dhe CA-MRSA.

Survejanca e rezistencës antimikrobike të MRSA mbetet një detyrë shumë e rëndësishme për laboratorët mikrobiologjikë, të cilët duhet të jenë pjesë e rëndësishme e politikë - bërjes për përdorimin e antibiotikëve me qëllimin përfundimtar të zvogëlimit të kësaj rezistence.

Ky studim u krye për të vlerësuar profilin e rezistencës antimikrobike të stafilokokut të artë meticolinë rezistent.

Studimi u krye gjatë periudhës 2011-2013. Në studim u përfshinë 756 shtame të stafilokokut të artë, nga të cilat në 255 raste ose 33.7% u evidentua *S.aureus* në kushte spitalore si dhe në 501 raste (66.3%), ku u izolua *S.aureus* përfshinin raste të komunitetit.

51.2% prej pacientëve janë meshkuj dhe (48.8%) femra. Moshë mesatare e meshkujve në studim është 38.1 ± 18.5 vjeç ndërsa moshë mesatare e femrave është 34.8 ± 17.5 vjeç me ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre (Kruskal-Ëallis Test, $H=5.4$, $p=0.02$)

Krahasimi midis rasteve spitalore me ato komunitare përbënin një ndryshim të rëndësishëm statistikor ($p<0.01$). Duke analizuar 255 rastet spitalorë, u vu re se 230 raste ose 90.2% janë të Spitalit Universitar i Traumës përkundrejt 25 rasteve ose 9.8% e tyre që janë nga QSUT. Në studimin e shtameve të stafilokokut u identifikuan 94 shtame HA-MRSA si dhe 93 shtame me CA-MRSA.

Prevalenca e shtameve spitalore u gjet në vlerat 36.9%. Sipas raportimeve të ECDC vlerat më të larta për MRSA spitalore >50% vijnë nga Amerika e Veriut dhe Jugut, Azia dhe Malta. Vlerat mesatare 25-50% raportohen nga Kina, Australia, Afrika dhe disa vende Europiane p.sh Portugalia 49%, Greqia 40%, Italia 37%, dhe Rumania 34%. Vendet e tjera Europiane kanë në përgjithësi prevalencë më të ulët (p.sh Holanda dhe Vendet Skandinave). Prevalenca e HA-MRSA ka zbritur vitet e fundit në disa vende

Europiane si p.sh: Austri, Francë, Irlandë, UK dhe Greqi. Në disa vende të tjera ka mbetur stabël. Megjithatë sipas raportimeve të ECDC 2015, MRSA mbetet më e lartë se 25% në shtatë shtete nga 29 vende raportuese, kryesisht në Jug dhe Lindje të Europës. Vlera shumë të larta të MRSA janë raportuar në Azinë Lindore, veçanërisht në Sri Lanka (86.5%), në Korenë e Jugut (77.6%), në Vietnam (74.1%), në Taivan (65.0%) dhe në Hong Kong (56.8%). Në kontrast vlerat janë shumë më të ulta në Indi (22.6%) dhe në Filipine (38.1%). (Song JH et al., 2011), (ECDC Surveillance Report 2010, 2014), (Mejía C et al., 2010).

Duke analizuar prevalencën e shtameve komunitare në studimin tonë u gjet në vlerat 18.6%. Duke krahasuar këtë prevalencë me autorë të studimeve të vendeve të ndryshme u vu re se në studimet (të Naimi TS et al 2003) prevalenca e CA-MRSA në komunitet u gjet në shifrat 12.0%. Sipas një vlerësimi të autorëve (R Köck et al., 2014) përcaktimi i ngarkesës së përgjithshme të CA-MRSA në vendet e Europës dhe krahasimi i raportit të CA-MRSA me MRSA në përgjithësi bëhet i vështirë nga ndryshimet në përkufizimet që përdoren për MRSA. Megjithatë raporti i CA-MRSA në raport me MRSA totale varion ndërmjet 1% dhe 2% në Spanjë dhe Gjermani dhe 29-56% në Danimarkë dhe Suedi, pjesërisht duke reflektuar kështu prevalencën e ulët të HA-MRSA në vendet Skandinave. Midis pacientëve ambulatorë me infeksione të shkaktuara nga *S.aureus* MRSA përbënte 6% në regjionin e Ligurias, Itali, 14% në Gjermani, 18% në Francë dhe 30% në Greqi.

Në një studim të kryer nga (Li S et al., 2014) prevalenca e CA-MRSA në Azi, Europë dhe Amerikën e Veriut varionin në shifrat 23.1% (12-39.8%), 37.4% (21.1-56.4%) dhe 47.4% (35.8 -59.4%).

Prevalenca e MRSA në komunitet ndryshon në mënyrë të konsiderueshme nga një shtet tek tjetri. Në USA, MRSA janë izoluar në më tepër se 59% të pacientëve me infeksione të fituara në komunitet. Në një studim të kryer nga V Chini et al., 2006 prevalenca është në përgjithësi e ulët në Europë, por në Greqi është gjetur në vlerat 45%.

Sipas një tjetër studimi të kryer nga Neeraj Goel, 2010 shfaqja e kloneve CA-MRSA është raportuar në shumë vende të Europës si Francë, Gjermani, Spanjë, UK, Belgjikë, Slloveni, Austri, Suedi, Zvicër, Danimarkë dhe Hollandë. Gjithashtu kloni USA 300 me SCCmec tip IV me gene PVL dhe ST8 janë raportuar nga vende të ndryshme të Europës. Në Spanjë CA-MRSA llogaritet në 28%. Në Indi në popullatën urbane CA-MRSA raportohet në 12.3%.

Sipas ANSORP (Network for Surveillance of Resistant Pathogens), nga 30 studime në 9 shtete Aziatike, CA-MRSA përbën 15.6% të MRSA. Prevalenca e MRSA ndërmjet infeksioneve nga *S.aureus* u gjet më e lartë në Taiwan 40.5%, Sri Lanka 38.8%, Filipine 30.1%, Vietnam 28.2% dhe Kore 20.5%

Mosha mesatare e rasteve ambulatorore është 32.9 ± 18.7 vjeç ndërsa mosha mesatare e rasteve spitalorë është me e madhe, 43.4 ± 14.5 vjeç. Mosha mesatare e rasteve që kanë rezultuar MRSA (39.7 ± 19.2 vjeç) është me e larte krahasuar me moshen mesatare te rasteve që kanë rezultuar MSSA (35.5 ± 17.7 vjeç). Autorë të ndryshëm kanë konstatuar se infeksionet me MRSA, janë observuar në cdo moshë. Neonatët si dhe mosha e mesme kanë qënë më të prekuar së sa mosha e tretë. Por ka dhe mjaft studime që kanë referuar raste të MRSA, edhe në moshat më të vjetra se 65 vjec. Shtamet HA-MRSA janë gjetur më shpesh në grupmoshat mbi 30 vjeç ,shtamet CA-MRSA në grupmoshat <30 vjeç.

Autorë të ndryshëm kanë konstatuar se infeksionet me MRSA, janë vërejtur në cdo moshë. Neonatët si dhe mosha e mesme kan qënë më të prekuar së sa mosha e tretë, (20). Por ka dhe mjaft studime që kanë referuar raste të MRSA, edhe në moshat më të vjetra se 65 vjec. (20-23).

Në studimin e Medani, raportohet se MRSA haset në të gjithë grup moshat, por thuajse gjysma, 45.9% e pacientëve ishin në grupin e moshave ekstreme (<1 ose > 60) Në studimin e Ahmad S, përqindja më e madhe e rasteve i takon grup moshës 20-39 vjec (30.0%) pasuar nga grupmosha > se 50 vjec (25.0%)

Nga 187 raste MRSA 79 ose 42.2% e tyre janë femra dhe 108 ose 57.8% janë meshkuj dhe nga 556 raste MSSA 284 ose 51.1% janë femra dhe 272 ose 48.9% janë meshkuj pa ndryshim ndërmjet tyre. Të njëjta të dhëna si në studimin tonë, në raport me seksin, japin edhe autorëtë në studime të ndryshme .

Në 94 raste HA-MRSA, kemi 22 femra dhe 72 meshkuj, përkatësisht 23.4% dhe 76.6%. Në 93 raste CA-MRSA kemi 51 femra dhe 42 meshkuj përkatësisht 54.8% dhe 45.2%. Në studimin e Ahmad S, 2013 , nuk raportohet dallim në raportin përqindjes së MRSA meshkuj/femra. ku këta raporte ishin 25.0%/25.4% respektivisht. Edhe në studimin e Medani nuk vërehen dallime të prevalencës në varësi të gjinisë.

Gjak për hemokulture është marrë në 62 raste ose 8.2%, në 1 rast ose 0.1% është marre lavazh bronkial, në 299 ose 39.6% të rasteve është marre pus, në 3 raste ose 0.4% është marre mostër qumësht gjiri, në 10 ose 1.3% të rasteve është testuar sekrecion fyti, në 84 ose 11.1% sekrecion nazal, në 14 ose 1.9% sekrecion syri, në 21 ose 2.8% sekrecion uretral, në 63 ose 8.3% sekrecione vaginale, në 15 ose 2.0% sekrecione veshi, në 11 ose 1.5% të rasteve është bërë spermokulture, në 114 ose 15.1% është testuar sputum dhe në 59 ose 7.8% e rasteve është kryer urokultura.

Mosha mesatare është më e madhe ne pacientet që është marre mostër veshi (M=45.9 ± 14.1 vjeç) dhe urine (M=45.7 ±17.3 vjeç) më ndryshim më llojet e tjera të mostres.

Nga 369 raste femra të testuara në 6 ose 1.6% të tyre është kryer hemokulture, ne 1 ose 0.3% e tyre është marre lavazh bronchial,ne 138 ose 37.4% pus,ne 3 ose 0.8% është testuar qumështi i gjirit,ne 6 ose 1.6% sek. fyti, ne 45 ose 12.2% sek.nazal,ne 6 ose 1.6% sek. syri, ne 63 ose 17.1% sek.vaginal, ne 11 ose 3.0% sek.veshi, ne 59 ose 16.0% sputum dhe ne 31 ose 8.4% e rasteve femra është kryer urokulture.

Nga 387 raste meshkuj të testuar ne 56 ose 14.5% të tyre është kryer hemokulture, ne 61 ose 41.6% pus,ne 4 ose 1.0% sek.fyti, ne 39 ose 10.1% sek.nazal, ne 8 ose 2.1% sek.syri, ne 21 ose 5.4% sek. uretrale, ne 4 ose 1.0% sek.veshi, ne 11 ose 2.8% të

meshkujve është kryer spermokulture, ne 55 ose 14.2% është marre sputum dhe ne 28 ose 7.2% e rasteve meshkuj është kryer urokulture. U gjet ndryshim llojit të mostres sipas gjinisë. Verehet se të gjithë pacientet që kanë kryer hemokulture dhe lavazh bronikal janë pacientë spitalorë. Nga 299 mostra pus të testuara, 124 ose 45.5% e tyre janë raste ambulatorë përkundrejt 175 ose 58.5% e rasteve spitalorë. Nga 84 mostra sekrecione nazale të testuara 78 ose 92.9% e tyre janë nga pacientë ambulator dhe 6 ose 7.1% janë nga pacientë spitalor. 16 ose 76.2% e mostrave sekrecione uretrale të tësuara janë nga pacientë ambulator përkundrejt 5 ose 23.8% raste spitalorë. Nga 63 mostra sek.vaginale të tësuara 98.4% janë nga pacientet ambulatorë dhe 1 rast është spitalorë. Nga 15 mostra sek.veshi të testuara, 86.7% e tyre janë nga pacientë ambulator dhe vetëm 2 rasteose 13.3% janë nga pacientë spitalor. Nga 59 mostra urokulture të testuara, 94.9% e tyre janë nga pacientë ambulator dhe vetëm 3 rasteose 5.1% janë nga pacientë spitalor.

Të gjitha mostrat e testuara, qumësht gjiri, sek. fyti, sek. syri, sputum dhe spermokulture janë mostra nga pacientet ambulator.

Ne shpërndarjen e rasteve sipas diagnozës verehet që mbizotërojnë diagnozat:

Plagë kirurgjikale 187 (24.4%), pneumoni 113 (14.9%), ITU 90 (11.9%), sinuzit 69 (9.1%), ethe 64 (8.4%), vaginit 63 (8.3%), furunkulozë 52 (6.8%), otit 22 (2.9%), rinit 15 (2%), abces 14 (1.9%), konjunktivit 14 (1.9%), faringit 10 (1.3%), kombustio 9 (1.2%).

Diagnozat më pak të shpeshta ne studim janë:

Panaricium 6 (0.8%), trauma 5 (0.7%), Ca 4 (0.4%), impetigo 4 (0.5%), mastit 4 (0.5%), dermatit 3 (0.4%), prostatit 2 (0.2%), sindrom landry 2 (0.3%),

amputacion, dekubitus, ikter mekanik, këmbë diabetike dhe ulçer venoze janë gjetur ne përkatëisht nga 1 (0.1%) pacientë.

Diagnozat më të shpeshta të pacientëve ambulatorë janë:

Pneumoni 19 (20.4%), plage 18 (19.5%), ITU 12 (12.9%), sinuzit 10 (10.8%), folikulit 9 (9.7%), vaginit 7 (7.5%), abces 5 (5.5%), otit 4 (4.3%).

Konjunktivit, ethe post trauma dhe panaricium janë gjetur ne përkatëisht nga 2 (2.2%) pacientë.

Impetigo, rinit dhe ulçer venoze janë gjetur ne përkatëisht nga 1 (1.1%) pacientë.

Diagnozat më të shpeshta të pacientëve spitalorë janë:

Plagë 46 (49.3%), ethe 28 (29.9%), kombustio 7 (7.4%), dermatit 3 (3.2%), abces 2 (2.2%), Ca 2 (2.2%).

Amputacion, dekubitus, folikulit, kembë diabetike, sindrom landry dhe trauma janë gjetur në përkatësisht nga 1 (1.1%) pacient.

U gjet ndryshim ndërmjet llojit të diagnozave sipas tipit dhe vendit të marrjes së mostrës.

Gjak për hemokulture dhe pus janë marrë më shpesh përkatësisht në 27 (28.%) dhe 66 (70.2%) pacientë të shtruar në spital ndërsa tek pacientet ambulatorë është kryer vetëm 1 (11%) hemokulture dhe janë marrë 39 (41.9%) mostra pusi më ndryshim statistikisht të rëndësishëm më pacientet e shtruar.

Nga 756 rastetë testuara 13 ose 1.7% e tyre janë stafilokokë CO Neg (95%CI 0.9-2.9), 187 ose 24.7% janë MRSA (95%CI 21.7-27.9) dhe 556 ose 73.5% janë MSSA (70.2-76.6) më ndryshim ndërmjet tyre. Nga rastet ambulatorë 3 ose 0.6% e tyre janë Co negative, 93 (18.6%) janë MRSA dhe 405 (80.8%) janë MSSA, ndërsa nga rastet spitalore vërehet që 10 (3.9%) e tyre janë MCO negative, 94 (36.6%) janë MRSA dhe 151 (59.2%) janë MSSA;

Shumica e rasteve të MRSA janë tek pacientet spitalore më ndryshim me pacientet ambulatorë.

Ndjeshmëria antimikrobike në studimin tonë u testua me metodën e disk difuzionit. Rastet ku u analizua ndjeshmëria antimikrobike u realizua në 61 raste spitalore dhe 57 raste komunitare.

Duke analizuar profilin e rezistencës antimikrobike për HA-MRSA u konstua se të gjitha shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R, si dhe gjithë shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.

Përsa i përket rezistencës ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 77.0% R dhe CIP 73.8% R ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga TE 63.9% R dhe E 63.9% R. Rezistenca ishte ndaj RD 55.7% R dhe ndaj DA 53.33%. rezistenca më e ulët u gjet ndaj SXT 29.5% R dhe C 20.0%R. Në një studim të kryer nga Mohanasoundaram K.M et al., 2008 vlera të larta të rezistencës gjenden për CN 88%, CIP 97%,TE 82%, E 85 %, ndërsa për RD 21%, C 18%.

Ndërsa autorë të tjerë rezistencën ndaj antibiotikëve e hasën në shifra përkatësisht E 55.4%, DA 72.4%,CIP 29.8%. (Data P. et al., 2011) si dhe rezistenca e HA-MRSA ishte për E 93.4%, DA 83.6%, CN 60.7%, TE 68.9%, CIP 78.8%. (Campanile F, et al., 2009)

Në studimin e (Hasan M et al., 2008), rezistenca e shtameve HA-MRSA është e krahasueshme me vlerat e gjetura në studimin tonë ku vlera të larta të rezistencës raportohen për CN 88%, CIP 96%, E 83.7%, DA 75.0%. Vlera më të ulta në këtë studim raportohen për TE 17.0%, RD 21.0%, SXT 8.5%.

Sipas një studimi të kryer nga Bustamante N D 2012, profile i rezistencës së HA-MRSA për vendet e Europës jepet në shifrat e poshtëshënuara E 87%, CN 72%, CIP 90% DA 74%, C 9.4%, RD 44%, TE 57% ndërsa për USA vlerat paraqiten : E 92%, CN 35%, CIP 88%, DA 79%, C 4.7%, RD 7.7% TE 15.7% . Vendet Nordike paraqesin nivele me të ulta të rezistencës për antibiotikët e sipër përmendur ndërkohë që për vendet e Europës Jugore këto vlera janë më të larta

Në studimin tonë shihet rezistencë e lartë ndaj TE, GE, E, CIP. Këto të dhëna përkojnë me studimet e kryera për profilin e rezistencës antimikrobike në vendet e Europës jugore. Këto shifra mund të shpjegohen me përdorimin e gjere të këtyre antibiotikëve në vendin tonë. Në dallim nga vendet e zhvilluara, ku trajtimi i infeksioneve bazohet në përcaktimin e ndjeshmërisë antimikrobike, antibiotikët e përdorur në vendet më pak të zhvilluara kryesisht bazohen në trajtimin empirik pa kryer provën e ndjeshmërisë. Antibiotikët gjithashtu jepen për simptoma të përgjithëshme si ethe, dhimbje muskulare, dhimbje koke, dhimbje fyti, të përzjera apo për sëmundje virale. Shpesh antibiotikët mund të mos jepen në dozën apo kohëzgjatjen e duhur.

Profili i rezistencës antimikrobike në studimin tonë për CA-MRSA u evidentua që të gjithë shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R. Gjithe shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.

Përsa i përket rezistencës ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 56.1% R dhe E 50.9% ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga CIP 35.1%R, TE 29.8 %R, SXT 26.3%, DA 24.56%. Rezistenca më e ulët u gjet ndaj RD 7.0% R dhe C 1.8%R. Vërehet një ndryshim i dukshëm përsa i përket rezistencës së lartë të shtameve spitalore ndaj atyre komunitare.

Sipas një studimi të Shenoy MS et al., 2010, profile i rezistencës së CA-MRSA tregoi që 55.42% ishin të ndjeshëm ndaj të dy antibiotikëve, Eritromicinës dhe Klindamicinës, 87.95% ishin të ndjeshëm ndaj Tetraciklinës dhe 44.57 ndaj SXT. Sipas një studimi të kryer nga Naimi T et al. 2013 rezistenca ndaj antibiotikëve paraqitej si më poshtë; eritromicina 27%, klindamicina 6%, ciprofloksacina 3%, tetraciklina 5%, SXT 3%, gentamicina 2%, rifampina 0%, vankomicina 0%.

Njëkohësisht në studimin tonë janë testuar 119 shtame MRSA nga të cilat 62 HA-MRSA dhe 57 CA-MRSA. Kanë rezultuar rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve, përjashtoj klasën e beta laktamëve 43(70%) shtame HA-MRSA dhe 27(47.3%) CA-MRSA. Vërehet që përqindja e shtameve HA-MRSA rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve jo beta laktamë është më e lartë se tek shtamet CA-MRSA

Kanë rezultuar rezistentë ndaj pesë ose më shumë se pesë klasave të antibiotikëve 35 (56.5%) shtame HA-MRSA dhe 4 (7%) CA-MRSA. Vërehet që përqindja e shtameve HA-MRSA rezistentë ndaj pesë apo më tepër klasave të antibiotikëve jo beta laktamë është më e lartë se tek shtamet CA-MRSA (OR=17.1 95%CI 5.5 – 53.4 p<0.01).

Nga të dhënat e studimit tonë shihet se shtamet HA-MRSA MDR janë në përqindje shumë më të lartë krahasuar me ato CA-MRSA. Përqindja e lartë e prevalencës (70%) rezistente është gjetur në HA-MRSA ndaj tre ose më tepër antibiotikëve, ku 56.5% e tyre shfaqin rezistencë ndaj pesë apo më tepër antibiotikesh. Në një studim të kryer nga Raju S et al., 2010, raporton 80% të izolatëve MDR ndaj më tepër se tetë antibiotikëve, prej të cilëve 35% ishin MRSA. Ndërsa në një studim tjetër të Pillar Chres M. et al 2008, MRSA spitalore MDR u hasën në 55.7% dhe MRSA komunitarë 30.7%. Sipas një studimi të Rajadurairpandi K. et al., 2013, 6% te MRSA spitalorë ishin MDR. Në studimin e kryer nga Samson O.O. et al., 2013. MRSA MDR u gjendën në vlerat 83.5%. Klindamicina është një opsion shumë i mirë në trajtimin e MSSA dhe MRSA për arsye të depërtimit të saj të mirë në inde dhe kocka dhe efekteve të fuqishme antitoksike. Nga të dhënat e mësipërme vërehet se nuk ka ndryshim përsa i përket iMLSb ndërmjet HA-

MRSA dhe CA-MRSA. Në të dy grupet numri i shtameve që shfaqin rezistencën e induktuar është 15 (22.0%). Rezistenca konstitutive tek shtamet HA-MRSA u gjet në 9 izolatë (13.2%) ndërsa tek shtamet CA-MRSA u gjet në 5 shtame (7.3%). Rezistenca fenotipike ishte 15 (22.0%) për HA-MRSA dhe 9 (13.2%) për CA-MRSA. Në studimin e Navidina M et al., 2015 prevalenca e MRSA u gjet në vlerat 45.9% nga të cilët iMLSb u gjet në vlerat 37.1%, cMLSb në vlerat 16.6%, fenotipi MS në vlerat 22.8%. Në studimin e Mukesh P. et al., 2006, iMLSb u gjet si në shtamet HA-MRSA ashtu edhe në shtamet CA-MRSA respektivisht në vlerat 56% dhe 33%. Ndërsa autorët e Mokta K Kiran et al. 2015, 23.42% ishin MRSA. iMLSb u gjetën vlerat 28.39%, cMLSb 29.62%, dhe MS fenotip në 13.58%. Në studimin e Kanwal Deep Singh Lyall et al. fenotipi iMLSb u gjet në 53.3%, cMLSb në 21.9% dhe fenotipi MS në 44.8%.

Në studimin tonë 756 shtame *S.aureus* u testuan për identifikimin e shtameve MRSA. Nga metodat e përdorura, metoda e ndjeshmërisa ndaj diskut të cefoksitinës dhe oxacilinës u përdor për të gjitha shtamet *S.aureus*. Metodatat e tjera të zbulimit të MRSA si E-testi, PBP2a dhe skriningu në agar me oxacilinë dhe NaCl u përdor për një numër më të kufizuar shtamesh, përkatësisht 140 shtame u testuan me metodën MIC me oxacilinë E-test, 140 shtame me PBP2a latex dhe 140 shtame me metodën e skriningut për rritjen në agar me oxacilinë dhe kripë.

40 shtame spitalore dhe komunitare të identifikuar me metodën e disk difuzionit me FOX dhe OX u dërguan në Laboratorin Aldo Moro Bari-Itali për identifikimin e MRSA nëpërmjet zbulimit të pranisë të genit *mecA*.

20 izolatë nga të cilët 10 HA-MRSA dhe 10 CA-MRSA u dërguan në Spitalin Hidovre Danimarkë për karakterizim gjenetik

Diagnoza e hershme dhe e saktë për rezistencën ndaj meticolinës në menaxhimin e pacientëve me infeksione të shkaktuara nga *S.aureus* është jetike. Edhe pse përdoren një sërë metodash fenotipike për të arritur këtë objekt, sensitiviteti i tyre në izolimin e MRSA mund të mos sigurojë trajtimin e duhur dhe në kohë të infeksioneve nga MRSA. Standardi i arte për izolimin e MRSA është zbulimi dhe identifikimi i genit *mecA*. Megjithatë përdorimi i metodave molekulare në praktikën e përditëshme laboratorike rutinë mund të mos jetë i realizueshëm në institucionet me një buxhet të kufizuar. Për këtë arsye duhet të gjendet një metodë fenotipike e saktë, e shpejte dhe kost-efektive për zbulimin e MRSA. Metodatat fenotipike për zbulimin e MRSA janë të lehta për tu kryer dhe për tu interpretuar. Këto metoda kanë kufizime në zbulimin e rezistencës borderline BORSA dhe heterorezistencës, për arsye se këto lidhen me faktorë të tillë si madhësia e inokulumit, koha e inkubimit, temperatura e inkubimit, terreni, pH, përqëndrimi i kriprave, CLSI në 2006 rekomandoi zvendësimin e diskut të Oxacilinës dhe metodës së skriningut me agar, me diskut të Cefoxitinës 30µg si marker standard për identifikimin e MRSA. EUCAST 2015 nuk rekomandon përdorimin e diskut të oxacilinës për identifikimin e MRSA

Në studimin tonë me metodën me DD me oksacilinë u identifikuan 59 raste, me DD me cefoksitinë 63 raste, me MIC me E test 61 raste, me rritjen në agar me oksacilinë dhe kripë 56 raste. Duke iu referuar si standard metodës së latex aglutinimit për zbulimin e genit *mecA* e cila zbuloi 64 raste MRSA nga 140 izolate *S.aureus*.

Për përcaktimin e sensitivitetit dhe specificitetit u përdorën formulat e mëposhtme statistikore.

$$\text{Sensitiviteti} = \text{TP}/(\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{Specificiteti} = \text{TN}/(\text{FP} + \text{TN})$$

$$\text{Vlerat positive prediktive} = \text{TP}/(\text{TP} + \text{FP})$$

$$\text{Vlerat negative prediktive} = \text{TN}/(\text{TN} + \text{FN})$$

Në lidhje me metodat e disk-difuzionit me cefoxitinën dhe oxacilinën për zbulimin e MRSA disku i cefoxitinës kishte sensitivitetin 100% specificitetin 96.10%, ndërsa disku i oxacilines kishte sensitivitetin 99.77% dhe specificitetin 81.33%. Në studime të ndryshme është treguar që metoda me diskun e cefoxitinës është më sensitive se ajo me diskun e oxacilinës për zbulimin e MRSA. Sensitiviteti më i lartë i cefoxitinës mund të shpjegohet me rritjen e shprehjes të proteinave PBP2a të koduara nga geni *mecA*, të induktuar nga cefoxitina. Edhe në studimin tonë cefoxitina ka epersi ndaj oxacilinës për zbulimin e meticolin rezistencës.

Metoda e DD me oxacilinë u gjet inferiore në krahasim me atë të DD me cefoxitinë, kur këto krahasohen me provën e latex aglutinimit. Rezultate të ngjashme citohen nga Kaur R. et al., 2012 sensitiviteti dhe specificiteti i metodës me DD për cefoxitinën raportohet 100% dhe 96.23% dhe për oxacilinën 93.18% dhe 77.36%. Frahani A. et al., 2013 raportojnë sensitivitetin dhe specificitetin për metodën e DD me cefoxitinë 94.7% dhe 98.9% ndërsa për DD me oxacilinë 100% dhe 73.6%.

Ne një studim të kryer nga Anand et al. sensitiviteti dhe specificiteti perkonin me vlerat respektive 87.5% dhe 100%. Sipas një studimi tjetër të kryer nga Datta et al. sensitiviteti është gjetur në vlerën 91.4% dhe specificiteti në vlerën 99.2%.

14 shtame rezultuan rezistente me DD e oxacilinës, ndërkohë që vetëm 3 shtame janë të rezistente me DD e cefoxitinës probablisht mund të jenë BORSA që kanë hiperprodhim të betalaktamazës dhe ndërsa duken si oxacilinë rezistent, nuk kanë mekanizmin gjenetik të zakonshëm për këtë rezistencë. Kjo shprehet edhe në faktin që gjithë këta izolatë që ishin rezistent ndaj oxacilinës ishin negative për zbulimin e PBP2a me lateks aglutinim. Datta et al., 2011 në studimin e tyre raportojnë sensitivitetin dhe specificitetin me DD e oxacilinës në vlerat 91.4% dhe 99.2% ndërsa me DD e cefoxitines në vlerat 98.5% dhe 100%. Sagnetha G. et al. 2012 japin vlerat 100% të sensitivitetit dhe 100% specificitetit për metodën e disk difuzionit me cefoxitinë. Sensitiviteti me diskun e oxacilinës sipas këtij studimi u gjet në vlerat 85%, ndërsa specificiteti 100%. skrinimi me agar me oksacilinë 90%. Sipas një studimi tjetër të Boutiba-Ben Boubaker et al., 2004, specificiteti dhe sensitiviteti i cefoxitinës u gjet përkatësisht 100% dhe 96.5% krahasuar me oxacilinën 99.1% me 90.4%.

Cefoxitina zbulon vetëm shtamet MRSA me mekanizëm rezistence të ndermjetësuar nga geni *mecA*. Ka një koment në dokumentat e CLSI që përmendin këtë kufizim të cefoxitinës si zëvendësues të oxacilinës. Megjithatë, *S.aureus* me rezistencë ndaj meticolinës që nuk induktohet nga geni *mecA* janë të rrallë. Ndonse ka këtë kufizim, zona e frenimit të diskut të cefoxitinës është shumë më e lehtë për tu interpretuar në krahasim me zonën e frenimit të oxacilinës sepse shpesh rreth diskut të oxacilinës krijohet një zonë e mjegullt, e cila shpesh mund të sjellë keqinterpretimin si e dhënë për ndjeshmeri ndaj oxacilinës. Kjo ndjeshmëri false është gjetur në shifrat 4.45 në disa studime ndërkohë që CLSI rekomandon si të pranueshëm limitin $\leq 1.5\%$. Leximi i

rezultatit të oxacilinës gjithashtu duhet të bëhet me dritë të transmetuar direkte, në ndryshim nga antibiotikët e tjerë perfshi cefoxitinën, për të perfuar një interpretim korrekt.

Rezultatet konfliktuale në ndjeshmërine e oksacilinës dhe cefoksitinës me metodën e disk difuzionit ka gjasa të ndodhin tek izolatet me ndjeshmeri të reduktuar ndaj oksacilinës nga një mekanizëm që nuk ndërmjetësohet nga geni *mecA* ose nga izolate *mecA* të cilet janë tepër heterorezistentë. Fenomeni i heterorezistencës u zbulua shpejt pas zbulimit të MRSA ku në një kulturë vetem një numër i vogël zakonisht 10^3 deri në 10^6 shfaqin rezistencë të lartë ndërsa shumica shprehin nivelin e rezistencës afër asaj të shtameve të ndjeshëm.

Përsa i përket metodës së skrinimit të MRSA me agar oxacilinë dhe kripë në studimin tonë sensitiviteti dhe specificiteti u gjeten përkatësisht në vlerat 86.15% dhe 76.00%. Këto parametra i gjejmë në vlerat 77.27% dhe 79.25% në studiuës të tjerë (Kaur et al. 2012), 97.10% dhe 100% (Datta et al., 2011) 87.1% dhe 89.3% (Manju M Pillai, et al., 2012). Në studimin e Rahbar Mohamed et al., 2006, sensitiviteti i kësaj metode u gjet në vlerën 96% dhe specificiteti në vlerën 95%. Në një tjetër studim të kryer nga Kircher S et al., 2004 sensitiviteti ishte 96% dhe specificiteti 83%

Ndërsa në një studim të kryer nga Valeasco et al., 2005, sensitiviteti me ORSA ishte 96.0% dhe specificiteti 100%. Sensitiviteti dhe specificiteti i kësaj metode në studimin tonë ishte në vlera më të ulta në krahasim me metodat e tjera fenotipike të përdorura. Sipas Cekovska Z. et al 2011 sensitiviteti ishte 96.8% dhe specificiteti 91.3%. Ndërsa në studimet e autorëve të tjerë, Mathews A. et al., 2010, sensitiviteti ishte 97.5% dhe specificiteti 75%. Sagnetha G. et al. 2012 japin vlerat 90% për sensitivitetin dhe 100% për specificitetin.

Ndonse kjo teknikë është e lehtë për tu aplikuar dhe kost-efektive sensitiviteti dhe specificiteti i ulët bën që kjo metodë mos përdoret e vetme për të identifikuar meticilinë rezistencën e *S.aureus*. Ky pakësim i sensitivitetit për zbulimin e popullatës heterogjene të MRSA mund ti atribuohet variabilitetit të lartë të shprehjes së PBP2a. Vetem subpopullata të pakta të qelizave bakterore që kanë shumë të shprehur PBP2a mund të rriten në agarin skrinues me Oxacillin.

E testi me oxacilinë për identifikimin e MRSA në studimin tonë kishte sensitivitet 98.39% dhe specificitet 94.81%.

Në studimin e Rahbar M et al., 2011, sensitiviteti dhe specificiteti ishin 100% dhe 100%. Po kështu në studimin e Sasirekha et al. 2012 ishin te 100% dhe 100%. Sipas studimit të Velsco et al., sensitiviteti u gjet në vlerën 94.1% specificiteti 100%

Në studimin tonë E testi nuk dha nivel më të lartë të sensitivitetit dhe specificitetit në krahasim me metodëb e DD me Cefoxitinë. Metoda MIC me Etest ka përparësinë se është e lehtë për tu aplikuar sikurse dhe metoda me disk difuzion dhe jep një rezultat në formën e MIC.

Kjo metodë ndikohet nga një sërë faktorësh. Ka disa raporte që krahasojnë Etest me metoda të tjera si hollimin në agar dhe PCR që japin rezultate të favorshme në varësi të kombinimit të terrenit me kushtet e inkubimit. Rezultatet më të mira merren kur përdoret terreni Mueller Hinton me 2% NaCl, dhe inokulumit me densitet 0.5-1.0

McFarland i inkubuar në 35°C për 24 orë. Rezultatet me metodën E test ndikohen dukshëm nga kushtet e kryerjes së testit. (Brown D.F. et al., 2005)

E-test është një metodë alternative e besueshme për zbulimin e MRSA megjithatë është e kushtueshme për tu përdorur në testet rutinë dhe marrja e rezultateve kërkon më tepër kohë në krahasim me PBP2a lateksin. (Akpaka, P.E. et al., 2006) Në studimin tonë metoda e E testit nuk zbuloi 3 shtame të cilat mbartnin genin *mecA*. Kjo mund të shpjegohet nga mungesa e shprehjes apo shprehja e reduktuar e proteinës PBP2a e koduar nga geni *mec*.

Në studime të ndryshme është treguar se PBP2a latex aglutinimi për skrinimin e MRSA është metoda më e shpejtë në krahasim me testet e tjera konvencionale. Rezultatet e krahasuara me PCR tregojnë 100% specificitetet. (Gosbell IB et al., 2001). Koha e marrjes së rezultatit është e shpejtë dhe jep rezultate të shkëlqyera për sa i përket sensitivitetit dhe specificitetit pa kërkuar pajisje shtesë. Me këtë metodë mund të zbulohen edhe nivelet e ulta të PBP2a të cilat mund të humbasin me metodat rutinë me disk difuzion. Megjithatë kjo është një metodë e kushtueshme për përdorimin në rutinë. Duke e marrë si standard për krahasimin e metodave të tjera sensitiviteti dhe specificiteti u konsideruan 100%. Sipas studimit të Rahbar M. et al., 2006 kjo metode ka sensitivitet 94% dhe specificitet 93% krahasuar me PCR. Në studimin e Kircher S. et al., 2004 keto të dhëna janë respektivisht 99.5% dhe 98%. Sipas Velasco et al., 100% dhe 96%. Ndërsa në studimet e Datta P. et al. 2011, sensitiviteti u gjet në vlerën 100% dhe specificiteti në vlerë 92.2%. Sipas Anand K.B et al., 2012 sensitiviteti dhe specificiteti i kësaj metode u gjet në shifrat 100% dhe 100%.

Zbulimi i genit *mecA* me PCR konsiderohet si standardi i artë dhe performanca e metodave të tjera krahasohet me të. Në studimin tonë, 30 shtame MRSA të identifikuar paraprakisht me metodën e disk difuzionit me Cefoxitine dhe Oxacilinë u dërguan për konfirmimin e genit *mecA* me PCR. Të gjitha shtamet u rritën në tërrenin MSA (manitol kripë agar). Të gjithë shtamet rezultuan *S.aureus*. Prania e genit *mecA* u identifikua në 26 prej 30 (86.6%) të shtameve *S.aureus*

Sikurse është përmendur më sipër, në krahasimin e metodave për identifikimin e MRSA, moskonfirmimi i 4 shtameve si MRSA mund të jetë rezultat i epërësisë së metodës molekulare për identifikimin e MRSA kundrejt metodave të tjera por mund të shpjegohet edhe me kohën dhe kushtet e ruajtjes së shtameve para testimit. Geni *mecA* mund të humbë nga shtamet MRSA gjatë ruajtjes në temperaturën -80°C. Ruajtja e shtameve në laboratorët mikrobiologjike ka rëndësi të veçantë për kontrollin e cilësisë, procesin mësimor dhe për kërkime shkencore. Ngrirja është një metodë shumë e përdorshme për ruajtjen e mikroorganizmave. Ndonse ka studime për qëndrueshmërinë e mikroorganizmave pas një periudhe të caktuar kohe pak vemendje i është kushtuar ndikimit të kushteve të ruajtjes, në karakteristikat e mikroorganizmave të tilla si ndjeshmëria antimikrobike. Kjo kërkon një kujdes të veçantë në menaxhimin e bankave të shtameve. (Van Griethuysen A. et al., 2005.)

Në këtë studim të kryer nga Griethuysen et al. 2005, është gjetur që 14.4% izolatë MRSA kanë humbur genin *mecA* gjatë një periudhe dy vjeçare. Një pjesë e shtameve

të dërguar për identifikimin e *mecA* me PCR janë mbajtur për një periudhë më të gjatë se dy vjet në -80°C në bujon tru- zemër.

Ndërmjet 16 izolatëve të testuara u gjetën 5 tipa spa:t030, t062, t127, t355,t1921 dhe katër izolatë *spa* PCR negative. Nga këta, 8 janë CA-MRSA dhe 8 HA-MRSA. Nga Shtamet CA-MRSA, 2 izolatë i përkasin SCC*mec* tip IV, 5 i përkasin SCC*mec* tip V, dhe 1 izolat ishte NT për SCC*mec*.

Nga shtamet HA-MRSA 6 i përkasin SCC*mec* tip III, 1 i përket SCC*mec* tip IV dhe 1 është NT për SCC*mec*.

Izolatat (NT) ishin të patipizueshem për SCC*mec* më PCR multiplex, megjithatë ata kishin ose genin *mecI* ose IS1272.

5 shtame ishin pozitive për leukocidinën PV. Të pesë shtamet ishin CA-MRSA. Këto shtame i përkisnin që të gjitha spa t355, ST152/377. Të gjithë shtamet e tjera CA-MRSA dhe 8 shtamet HA-MRSA ishin PVL negative.

Bazuar në tipin spa të izolatëve ato ju përkasin tre komplekseve klonale CC përkatësisht CC5 1 izolat, CC1 2 izolatë, CC30, 3 izolatë dhe tipave të sekuencimit ST përkatësisht ST239 1 izolat, ST152/377 5 izolatë.

Katër izolatë ishin spa të patipizueshem.

Për sa i përket SCC*mec*, tek izolatet e testuar u gjetën SCC*mec* III, SCC*mec* IV, SCC*mec*V dhe 2 izolatë NT më PCR multiplex. Tipit SCC*mec* III i përkiste ST239, CC30 dhe CC NT, tipit SCC*mec* IV i përkiste CC5 dhe CC1 ndërsa tipit V ST152 dhe ST377. Dy izolatë spa neg kishin variantin e përshkruar se fundmi *mecA*_{LG250}.

Përsa i përket karakterizimit gjenetik pak të dhëna ekzistojnë në vendet e Ballkanit, Shqipëri, Kosovë, Maqedoni dhe Mal i Zi. Në një studim të kryer nga Bartels M D et al., 2012 për karakterizimin e shtameve spitalore dhe komunitare të MRSA në këto katër shtete të Ballkanit u gjet një diversitet i lartë i tipave *spa*. Vetëm t030 që përkon me CC 239/8 i cili përkon me klonin madhor HA-MRSA (Brazilian/Hungarian Clon) u gjet në Shqipëri, Kosovë dhe Maqedoni. Ndërsa t041(ST228, Southen German clone) dhe t969 (i lidhur me t030) nuk është gjetur në Shqipëri, ndërkohë që është i pranishëm në dy nga shtetet fqinjë. Tipat e tjere spa ishin të ndryshëm për katër shtetet Ballkanike.

MRSA ST239 është kloni më predominues në infeksionet spitalore. Klone të ndryshme të MRSA ST239 janë raportuar si kloni Hungarez, Brazilian, Portugez, Vinez. MRSA ST239 është një klon invaziv MDR që prodhon ekzotoksina të fuqishme që shkakton një sërë infeksionesh kërcënuese për jetën. Është raportuar që shtamet MRSA ST239 nga vendet Aziatike janë rezistente ndaj më shumë klasave të antibiotikëve krahasuar me vendet perëndimore (Abimanyu et al. 2012)

ST 239-MRSA është gjetur në 53.9% të izolateve në Stamboll dhe është kloni madhor pandemik që izolohehet shpesh në Turqi, Iran, Arabi Saudite, Hong Kong dhe Kinë. Ai i përket kompleksit klonal 8 (CC8) dhe rezulton nga transferimi i nje fragmenti afërsisht 600-kb të genomës së ST30 në shtamin prindëror CC8 (Oksuz L. et al.,2013)

Sipas studimit të Conceicao T., et al.2007 kloni Hungarez i karakterizuar si ST239-III është lidhur ngushtë me klonin Brazilian i cili gjendet i shpërndarë gjerësisht në Europë.

Amerikën e Jugut dhe në Azi. Ky klon është përshkruar gjithashtu në Poloni dhe Hungari.

Në studimin tonë u gjetën 5 shtame ST152/377. Ky shtam nuk është gjetur në tre vendet e tjera Ballkanike. Në studimin e Perez-Roth, E., et al.2010 është gjetur që ST 152 është i lidhur gjenetikiisht ngushtësisht me ST377. Izolatet ST152/ST377 janë veçuar nga abceset dhe kjo tregon që këto klone të *S.aureus* kanë një sfond genomik, që i akordon atij një predispozitë virulence për të shkaktuar këto tipa infeksionesh. Në ditët e sotme, ST 152 është një klon CA-MRSA epidemik PVL pozitiv i cili është përhapur në shumë shtete të kontinenteve të ndryshëm. Përhapja mbarëbotërore e kloneve CA-MRSA PVL pozitive lidhet edhe me udhëtimet ndërkombëtare. Kjo do të thotë që zona që shërbejnë qendra ndërkombëtare të udhetimeve, mund të përbëjnë një burim të diseminimit të këtyre kloneve.

Ky klon është i zakonshëm në Serbi. Rasti i parë i ST 152 i përcaktuar me MLST u izolua nga një pacient danez në 2001 i cili kishte qëndruar në Kosovë. Qysh atëhere, ST152 është shfaqur në raste sporadike midis izolateve CA-MRSA PVL pozitive në të gjithë Europën qendrore, veçanërisht në shtetet e Ballkanit (ish vendet Jugosllave. Në 2005 ST152 u izolua në Slloveni dhe në 1999 dhe 2004 në Zvicër. Shumica e këtyre pacientëve vinin nga ish vendet jugosllave. Ndonse të dhënat nga literatura sugjerojnë që kloni ST152 është relativisht i rrallë, ai është i shoqëruar me praninë e PVL dhe është përhapur nga Ballkani nëpërmjet Sllovenisë, në Austri dhe Gjermani. Ruimy et al., 2008 vërejtën një frekuencë të lartë të ST152 (24%) në popullsinë Maliane dhe sugjerojnë që ST152 PVL *S.aureus* meticilinë sensitive ka origjinën nga Afrika dhe ka migruar drejt veriut për në qendrën e Europës ku ka fituar dhe meticilinë rezistencën. (Cirkovic I. et al., 2013)

Pesë rastet PVL të gjetura në studimin tonë si edhe shtatë raste të tjera në tre vendet Ballkanike nuk i përkisnin tre kloneve madhore me të zakonshme PVL pozitive ndërkombëtare USA300, ST80 (European clone) dhe ST30 (south West Pacific clone). Dy izolatë spa negative janë përshkruar si variant *mecA_{LGA251}*. Ky variant i ri raportohet të ketë përhapje të gjerë në Europë .Ky shtam në studimin e Bartelts M.D. et al., u gjet edhe në Kosovë. Varianti *mecA_{LGA251}* ose *mecC* klasifikohet në kasetën kromozomike tip XI.

Sipas studimit të Paterson G. K. et al., 2013, *mecC* MRSA pas zbulimit në UK, Danimarkë, Irlandë si në shtame me origjinë huamane ashtu edhe nga kafshët, janë raportuar më pas edhe në 10 shtete te Europës Perëndimore. Në shumë raste këto raporte paraqesin një numër të vogël izolatesh. Nga të dhënat nuk është e qartë sa të përhapur janë *mecC* MRSA. Në Danimarkë raportohet 2.8% (2011). Ne UK prevalenca u gjet në 0.45%, në një studim në Zvicër nuk u identifikua *mecC* MRSA. *mecC* MRSA është gjetur në shkallë të gjerë në bagëti, në kafshët e egra dhe në kafshët e shoqërimit në shumë vende të Europës. Sipas studimit te Laurent F. et al., 2012, ky variant ka një përhapje të gjerë në Europë. Ai mund të paraqesë kërcënim për shëndetin publik për arsye se testet fenotipike dhe genotipike duken të paafta të zbulojnë këtë mekanizëm të ri të rezistencës.Në studimin tonë u gjet një shtam CC5-IV. Nga studimi i kryer nga (Monecke S. et al.2012) CC5-IV dihet që ky qarkullon në të gjitha vendet e botës

Leukocidina PVL, është e zakonshme në CA-MRSA. Kjo leukocidinë u gjet e pranishme gjithashtu edhe në pesë shtamet CA-MRSA t355.

S.aureus është një nga shkaktarët në të shpeshtë të infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta. Infeksionet e lëkurës dhe indeve të buta si pasojë e ndërhyrjeve kirurgjikale vazhdojnë të jenë burim sëmundshmërie dhe vdekshmërie. Në studimin tonë këto infeksione u gjetën në 69.15% për HA-MRSA. Ky tregues është i lartë kur e krahasojmë me Cekovska et al., 2005 që e raporton në vlerën 44.2% për HA-MRSA, Stenstrom R et al., e raportojnë MRSA në ILIB 54.8%. Ray G.T.et al., 2013 e raportojnë në vlerat rreth 60%.

CA-MRSA në ILIB në studimin tonë u gjet në vlerat 40.86%

Vendin e dytë në studimin tonë për HA-MRSA e zinin bakteremitë me 29.79%. Në studime të tjera Cekovska et al.,2005 raportohet në 11.8%, Cassettari et al., 2005 27%. Në infeksionet respiratore MRSA u gjetën në vlerat 20.43%. Cekovska et al., 2011, raportojnë 30,5%. Në studime të tjera gjejmë vlera më të ulta (Bukhari et al. Francis et al.). Infeksionet urinare u gjetën në vlerën 13% . Bukhari et al. raportojnë 8.1%. Infeksionet gjenitale në studimin tonë u gjetën 7.5% . Bukhari et al i raportojnë në vlera më të ulta 4.4%.

V PËRFUNDIME

- ✓ Në testimin e 756 mostrave klinike të studjuara në periudhën kohore 2011-2013 ishin 255 (33.7%) spitalore dhe 501 (66.3) ambulatorë.
- ✓ Në 756 mostrat e testuar 187 (24.7%) ishin MRSA.
- ✓ Nga 187 raste MRSA 94 (36.9%) ishin HA-MRSA dhe 93 (18.6%) ishin CA-MRSA
- ✓ U testuan për ndjeshmërinë antimikrobike me metodën e disk difuzionit 61 raste spitalore dhe 57 raste komunitare.
- ✓ Në studimin e profilit të rezistencës antimikrobike për HA-MRSA u konstatua se të gjitha shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R si dhe të gjitha shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.
- ✓ Përsa i përket rezistencës ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 77.0% R dhe CIP 73.8% ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga TE 63.9% R dhe E 63.9% R.
- ✓ Rezistenca ishte ndaj RD 55.7% R dhe ndaj DA 53.33%.
- ✓ Profili i rezistencës antimikrobike për CA-MRSA pasqyroj se të gjitha shtamet ishin rezistente ndaj P 100% R, FOX 100% R.
- ✓ Gjithë shtamet ishin të ndjeshëm ndaj VA 100% S.
- ✓ Rezistenca ndaj antibiotikëve të tjerë të testuar rezultoi se CN 56.1% R dhe E 50.9% ishin antibiotikët ku rezistenca u gjet më e lartë pasuar nga CIP 35.1% R , TE 29.8 R, SXT 26.3%, DA 24.56%. Rezistenca më e ulët u gjet ndaj RD 7.0% R dhe C 1.8%R.
- ✓ Janë testuar 118 shtame MRSA nga të cilat 62 HA-MRSA dhe 57 CA-MRSA.
- ✓ Kanë rezultuar rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve, përjashtoj klasën e beta laktamëve 43(70%) shtame HA-MRSA dhe 27(47.3%)shtame CA-MRSA. Vërehet që përqindja e shtameve HA-MRSA rezistentë ndaj tre klasave të antibiotikëve jo beta laktamë është më e lartë se tek shtamet CA-MRSA
- ✓ Kanë rezultuar rezistentë ndaj pesë ose më shumë se pesë klasave të antibiotikëve 35 (56.5%) shtame HA-MRSA dhe 4 (7%) CA-MRSA. Vërehet që përqindja e shtameve HA-MRSA rezistentë ndaj pesë apo më tepër klasave të antibiotikëve jo beta laktamë është më e lartë tek shtamet HA-MRSA se tek shtamet CA-MRSA.
- ✓ Vërehet që numrin më të madh të shtameve spitalore HA-MRSA multirezistente ndaj pesë ose më tepër klasash të antibiotikëve e përbëjnë infeksionet e plagëve 68.5% të pasuara nga bakteremitë më 31.5%.
- ✓ Përsa i përket rezistencës ndaj makrolidëve, nuk ka ndryshim përsa i përket iMLSb ndërmjet HA-MRSA dhe CA-MRSA. Në të dy grupet numri i shtameve që shfaqin rezistencën e induktuar është 15 (22.0%). Rezistenca konstitutive tek shtamet HA-MRSA është u gjet në 9 izolatë (13.2%) ndërsa tek shtamet CA-MRSA u gjet në 5 shtame (7.3%). Rezistenca fenotipike ishte 15 (22.0%) për HA-MRSA dhe 9 (13.2%) për CA-MRSA.

- ✓ Përqindjen më të madhe të CA-MRSA e përbëjnë infeksionet e lekurës dhe indeve të buta me 38 raste (40.86%) të ndjekura nga infeksionet e traktit respirator me 19 raste (20.43%), infeksionet e veshit, humdës grykës dhe syrit më 17 raste (18.28%), Infeksionet e traktit urinar me 12 raste (12.90%) dhe ato të traktit gjenital me 7 raste(7.53%).
- ✓ HA-MRSA është gjetur në 65 raste të infeksioneve të lëkurës dhe indeve të buta, kryesisht të plagëve kirurgjikale (69.15%) dhe 28 raste (29.79%) të Infeksioneve të gjakut (hemokultura. Një rast që i përket një mostre nga lavazhi bronkial është konsideruar në ndarjen e mostrave të përziera.
- ✓ Vërehet që krahasuar me metodën e latex aglutinimit për përcaktimin e PBP2a, nga metodat fenotipike sensitivitetet dhe specificitetet më të lartë paraqet metoda e disk difuzionit me diskun e cefoxitinës, 100% dhe 96.10%, metoda me E-test 98.39% dhe 94.81%, disk difuzioni me diskun e oxacilinës 90.77% dhe 81.33%, metoda skrinuese me agar oxacilinë dhe kripë, 86.15% dhe 76.00%.
- ✓ 30 shtame MRSA nga të cilët 13 CA-MRSA dhe 17 HA-MRSA u testuan me PCR për praninë e genit *mecA*.
- ✓ Prania e genit *mecA* u identifikua në 26 prej 30 shtameve *S.aureus*.
- ✓ Mungesa e genit *mecA* u konstatua në 3 CA-MRSA dhe 1 HA-MRSA. Me metodën molekulare të identifikimit të MRSA për praninë e genit *mecA* u konfirmuan 26 shtame MRSA (86.6%).
- ✓ Vërehet që në 94 raste HA-MRSA, kemi 22 femra dhe 72 meshkuj, përkatësisht 23.4% dhe 76.6%. Në 93 raste CA-MRSA kemi 51 femra dhe 42 meshkuj përkatësisht 54.8% dhe 45.2%.
- ✓ Përqindja e rasteve me HA-MRSA është më e lartë tek meshkujt në krahsim me femrat ndërsa për CA-MRSA vërehet një përqindje më e lartë tek femrat.
- ✓ Moshë mesatare e rasteve që kanë rezultuar MRSA është 39.7 ± 19.2 vjeç. Shtamet HA-MRSA janë gjetur më shpesh ne grupmoshat mbi 30 vjeç ndërsa Shtamet CA-MRSA ne grupmoshat <30 vjeç.
- ✓ Ndërmjet 16 izolatëve të testuara u gjetën 5 tipa spa:t030, t062, t127, t355,t1921 dhe katër izolatë *spa* PCR negative.Nga këta, 8 janë CA-MRSA dhe 8 HA-MRSA. Nga Shtamet CA-MRSA, 2 izolatë i përkasin SCC*mec* tip IV, 5 i përkasin SCC*mec* tip V, dhe 1 izolat ishte NT për SCC*mec*.
- ✓ Nga shtamet HA-MRSA 6 i përkasin SCC*mec* tip III, 1 i përket SCC*mec* tip IV dhe 1 është NT për SCC*mec*.
- ✓ Izolatet (NT) ishin të patipizueshem për SCC*mec* më PCR multiplex, megjithatë ata kishin ose genin *mecI* ose IS1272.
- ✓ 5 shtame ishin pozitive për leukocidinën PV. Të pesë shtamet ishin CA-MRSA. Këto shtame i përkisnin që të gjitha spa t355, ST152/377.Të gjithë shtamet e tjera CA-MRSA dhe 8 shtamet HA-MRSA ishin PVL negative.
- ✓ Bazuar në tipin spa të izolatëve ato ju përkasin tre komplekseve klonale CC përkatësisht CC5, 1 izolat, CC1, 2 izolatë, CC30, 3 izoltë dhe tipave të sekuencimit ST përkatësisht ST239 1 izolat, ST152 dhe ST377 5 izolatë. Katër izolatë ishin spa të patipizueshem.

- ✓ Për sa i përket SCC*mec*, tek izolatet e testuar u gjetën SCC*mec* III, SCC*mec* IV, SCC*mec*V dhe 2 izolatë NT me PCR multiplex. Tipit SCC*mec* III i përkiste ST239, CC30 dhe CC NT, tipit SCC*mec* IV i përkiste CC5 dhe CC1 ndërsa tipit V ST152 dhe ST377.
- ✓ Dy izolatë spa negative kishin variantin *mecA* LGA250.

Ne lidhje me hipotezat:

- Prevalenca e HA-MRSA është më e lartë se ajo e CA-MRSA
- Izolatët spitalore prekin zakonisht mosha më të mëdha krahasuar me izolatet komunitare, ndërsa nuk ka ndryshime të dallueshme për sa i përket gjinisë.
- Stafilokoku i artë meticilinë rezistent i izoluar në mjediset spitalore shfaq rezistencë më të lartë ndaj shumë klasave të antibiotikëve në krahasim me Stafilokun e arte meticilinë rezistent të izoluar në komunitet.
- Metodatat fenotipike të përdorura në rutinë në laboratorët e diagnozës mikrobiologjike janë të besueshme për izolimin e MRSA

VI REKOMANDIME

Parandalimi dhe kontrolli i MRSA është një sfidë globale. Shtamet rezistente janë prevalente si në mjediset spitalore ashtu edhe në komunitet. Parandalimi dhe kontrolli i MRSA është përgjegjësi e të gjithë punonjësve që punojnë në sektorin e shëndetësisë dhe jo vetëm atyre që janë të përfshirë profesionalisht në parandalimin dhe kontrollin e infeksionit. Pëë këtë arsye, rekomandimet e mëposhtme janë paraqitur në bazë të të dhënave të këtij studimi:

1. Identifikimi i shpejtë dhe i saktë i mikroorganizmit dhe ndjeshmërisë së tij antimikrobike

Rekomandohet identifikimi i shpejtë dhe i saktë i mikroorganizmit dhe ndjeshmërisë antimikrobike në mënyrë që të mbështesë në mënyrë efikase terapinë, crrenjosjen e patogjenit dhe uljen e kostos që shoqëron diagnozen fals pozitive për infeksion nga MRSA. Mbrojtja e shëndetit të pacientëve ndaj përdorimit të panevojshëm të vankomicinës, parandalon shfaqjen e shtameve vankomicinë rezistente dhe kursen koston e trajtimit të rasteve MRSA që nuk janë realisht MRSA.

Udhëzimet për ndjeshmërinë antimikrobike për cilëndo nga metodat e përdorura, disk difuzioni apo MIC duhen të zbatohen korrekt.

2. MRSA mund të zbulohet si me metoda që kanë për bazë kulturën ashtu edhe metoda molekulare si PCR. Shumë faktorë duhet të marrim në konsideratë kur përcaktojmë metodën që do të përdoret. (sensitivitetin, specificitetin, kohën deri në marrjen e rezultatit, kapacitetet laboratorike, numrin e mostrave që manipulohen dhe kost-efektivitetin).

Metodat me bazë kulturën kërkojnë një kohë më të gjatë për marrjen e rezultatit ndërkohë që PCR ka përparësinë e marrjes së rezultatit në më pak se dy orë nga marrja e mostrës. Kjo metodë konsiderohet si standard i artë me sensitivitet dhe specificitet më të lartë se metodat me bazë kulturën. Vendosja e metodës molekulare në laboratorët e rëndësishëm të diagnozës është një rekomandim i rëndësishëm i këtij studimi

3. Vendosja dhe zbatimi i rreptë i politikës për përdorimin e antibiotikëve.

Cështjet e mëposhtme duhet të merren në konsideratë për zbatimin e një politike lidhur me përdorimin e antibiotikëve:

- a. Përdorimi i antibiotikëve mbështetur në të dhënat e laboratoreve mikrobiologjike të bazuar në ndjeshmërinë antimikrobike
- b. Përdorimi i antibiotikëve me spektër të ngushtë, kur kjo është e mundur, për mjekimin empirik. Marrja e antibiotikut në dozën e duhur dhe në kohëzgjatjen e duhur.
- c. Shmangja e përdorimit të antibiotikëve për infeksionet virale
- d. Në njësitë e kujdesit intensiv të trajtohet sëmundja dhe jo mikroorganizmi, për këtë arsye diferencimi midis kolonizimit dhe infeksionit është një mjet i rëndësishëm në parandalimin e shfaqjes së MDR.
- e. Kufizimi i përdorimit të antibiotikëve për profilaksi.

4. Hartimi i protokolleve për survejancën e infeksioneve spitalore

Personeli i ngarkuar me kontrollin e infeksionit duhet të ketë të shkruajtura politikat dhe procedurat që përcaktojnë tipin e survejancës që do të ndiqet si edhe të dhënat që do të analizohen dhe përdoren. Mbledhja dhe analizimi i të dhënave të survejancës duhet të jenë të vazhdueshme në përputhje me politikat spitalore. Monitorimi përfshin përdorimin e indikatorëve që lidhen me çështjet e infeksioneve që janë të rëndësishme nga ana epidemiologjike. Rezultatet e monitorimit të infeksionit duhet ti raportohen stafit rregullisht.

5. Programet e vazhdueshme orientuese

Duhet të vendosen Programet e vazhdueshme orjentuese që përfshijnë informimin për survejancën e infeksioneve spitalore, abdetimin e shfaqjes së rezistencës antimikrobike, përdorimin e matur të antibiotikëve

VII BIBLIOGRAFIA

- Abimanyu, N., Murugesan, S., & Krishnan, P. (2012). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239 with high-level mupirocin and inducible clindamycin resistance in a tertiary care center in Chennai, South India. *Journal of clinical microbiology*, 50(10), 3412-3413.
- Adaleti, R., Nakipoglu, Y., Karahan, Z. C., Tasdemir, C., & Kaya, F. (2008). Comparison of polymerase chain reaction and conventional methods in detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2(01), 046-050.
- Ahmad, S. (2010). Prevalence of *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers at a specialist hospital in Saudi Arabia. *J Clin Diagn Res*, 4, 2438-2441.
- Aires de Sousa, M., & Lencastre, H. (2004). Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *Pathogens and Disease*, 40(2), 101-111.
- Akpaka, P. E., Kissoon, S., Rutherford, C., Swantson, W. H., & Jayaratne, P. (2008). Evaluation of methods and costs for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from clinical specimens at regional hospitals in Trinidad and Tobago. *West Indian Medical Journal*, 57(1), 24-27.
- Aly, R., & Levit, S. (1987). Adherence of *Staphylococcus aureus* to squamous epithelium: role of fibronectin and teichoic acid. *Review of Infectious Diseases*, 9(Supplement 4), S341-S350.
- Anand, K. B., Agrawal, P., Kumar, S., & Kapila, K. (2009). Comparison of cefoxitin disc diffusion test, oxacillin screen agar, and PCR for *mecA* gene for detection of MRSA. *Indian journal of medical microbiology*, 27(1), 27.
- Armstrong-Esther, C. A., & Smith, J. E. (1976). Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Annals of human biology*, 3(3), 221-227.
- Atkinson, S. R., Paul, J., Sloan, E., Curtis, S., & Miller, R. (2009). The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among injecting drug users. *Journal of Infection*, 58(5), 339-345.
- Ayliffe, G. A. J. (1997). The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Supplement 1), S74-S79.
- B. Gosbell, SA Neville, JL Mercer, LA Fernandes, CJ Fernandes, I. (2001). Evaluation of the MRSA-Screen Test in detecting oxacillin resistance in community and hospital isolates of *Staphylococcus aureus*. *Pathology*, 33(4), 493-495.

Bagger, J. P., Zindrou, D., & Taylor, K. M. (2004). Postoperative infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and socioeconomic background. *The Lancet*, 363(9410), 706-708.

Barber, M. (1961). Methicillin-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Pathology*, 14(4), 385.

Barrett, F. F., McGehee Jr, R. F., & Finland, M. (1968). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. *New England Journal of Medicine*, 279(9), 441-448.

Bartels, M. D., Boye, K., Larsen, A. R., Skov, R., & Westh, H. (2007). Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis*, 13(10), 1533-1540.

Berglund, Carolina, and Bo Söderquist. "The origin of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate at a neonatal ward in Sweden—possible horizontal transfer of a staphylococcal cassette chromosome mec between methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus aureus*." *Clinical Microbiology and Infection* 14.11 (2008): 1048-1056.

Bertino, J. S. (1997). Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American journal of health-system pharmacy*, 54(19), 2185-2191.

Betley, M. J., Borst, D. W., & Regassa, L. B. (1992). Staphylococcal Enterotoxins, Toxic Shock Syndrome Toxin and Streptococcal Pyrogenic Exotoxins: A Comparative Study of Their Molecular Biology (Part 1 of 2).

Bolyard, E. A., Tablan, O. C., Williams, W. W., Pearson, M. L., Shapiro, C. N., & Deitchman, S. D. (1998). Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 19(06), 407-463.

Boutiba-Ben Boubaker, I., Ben Abbes, R., Ben Abdallah, H., Mamlouk, K., Mahjoubi, F., Kammoun, A., ... & Ben Redjeb, S. (2004). Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology and infection*, 10(8), 762-765.

Boyce, J. M., Havill, N. L., & Maria, B. (2005). Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 43(12), 5992-5995.

Brown, D. F. (2001). Detection of methicillin/oxacillin resistance in staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(suppl 1), 65-70.

Campanile, F., Bongiorno, D., Borbone, S., & Stefani, S. (2009). Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) in Italy. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 8(1), 1.

Campanile, F., Bongiorno, D., Borbone, S., & Stefani, S. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Evolution—The multiple facets of an old pathogen. *Eur Infec Dis*, 4, 70-76.

Campbell, K. M., Vaughn, A. F., Russell, K. L., Smith, B., Jimenez, D. L., Barrozo, C. P., ... & Ryan, M. A. (2004). Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002. *Journal of clinical microbiology*, 42(9), 4050-4053.

Carnes, E. C., Lopez, D. M., Donegan, N. P., Cheung, A., Gresham, H., Timmins, G. S., & Brinker, C. J. (2010). Confinement-induced quorum sensing of individual *Staphylococcus aureus* bacteria. *Nature chemical biology*, 6(1), 41-45.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2003). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities---Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 52(41), 992.

Centers for Disease Control and Prevention. (1996). National nosocomial infections surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system. *Am J Infect Control*, 24, 380-388.

Chambers, H. F. (1988). Methicillin-resistant staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 1(2), 173-186.

Chambers, H. F. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerging infectious diseases*, 7(2), 178.

Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.

Chongtrakool, Piriyaorn, et al. "Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in 11 Asian countries: a proposal for a new nomenclature for SCCmec elements." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50.3 (2006): 1001-1012.

Cirkovic, I., Sørnum, M., Radenkovic, D., Vlahovic, M. S., & Larsen, A. R. (2013). National surveillance reveals findings of Panton-Valentine leukocidin positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Serbia. *Journal of medical microbiology*, 62(Pt 2), 342-344.

Clarke, S. R., & Foster, S. J. (2006). Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Advances in microbial physiology*, 51, 187-224.

Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases*, 52(3), e18-e55.

Como-Sabetti, K., Harriman, K. H., Buck, J. M., Glennen, A., Boxrud, D. J., & Lynfield, R. (2009). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: trends in case and isolate characteristics from six years of prospective surveillance. *Public health reports*, 427-435.

Conceicao, T., Aires-de-Sousa, M., Füzi, M., Toth, A., Paszti, J., Ungvári, E., ... & De Lencastre, H. (2007). Replacement of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Hungary over time: a 10-year surveillance study. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(10), 971-979.

Crossley, K. (2007). Overview of *Staphylococcus aureus* in Medicine. *MRSA*,

Czop, J. K., & Bergdoll, M. S. (1974). Staphylococcal enterotoxin synthesis during the exponential, transitional, and stationary growth phases. *Infection and immunity*, 9(2), 229-235.

Datta, P., Gulati, N., Singla, N., Vasdeva, H. R., Bala, K., Chander, J., & Gupta, V. (2011). Evaluation of various methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and susceptibility patterns. *Journal of medical microbiology*, 60(11), 1613-1616.

De Kimpe, S. J., Kengatharan, M., Thiernemann, C., & Vane, J. R. (1995). The cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* act in synergy to cause shock and multiple organ failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(22), 10359-10363.

Deurenberg, R. H., Vink, C., Kalenic, S., Friedrich, A. W., Bruggeman, C. A., & Stobberingh, E. E. (2007). The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(3), 222-235.

Diekema, D. J., et al. "Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999." *Clinical Infectious Diseases* 32.Supplement 2 (2001): S114-S132.

Dillman, D. A. (2006). Why choice of survey mode makes a difference. *Public Health Reports*, 11-13.

Dinges, M. M., Orwin, P. M., & Schlievert, P. M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology reviews*, 13(1), 16-34.

Doebbeling, B. N., Reagan, D. R., Pfaller, M. A., Houston, A. K., Hollis, R. J., & Wenzel, R. P. (1994). Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment: a prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. *Archives of internal medicine*, 154(13), 1505-1508.

Dufour, P., Gillet, Y., Bes, M., Lina, G., Vandenesch, F., Floret, D., ... & Richet, H. (2002). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clinical Infectious Diseases*, 35(7), 819-824.

Dyke, K. G. H., Jevons, M. P., & Parker, M. T. (1966). Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 287(7442), 835-838.

ECDC/EMEA JOINT TECHNICAL REPORT.(2010) The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bactwria in the EU and the development of new antibacterial agents.

Eggimann, P., & Pittet, D. (2002). Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(5), 295-309.

Ekkelenkamp, M. B., Sekkat, M., Carpaij, N., Troelstra, A., & Bonten, M. J. M. (2006). Endocarditis door meticillineresistente Staphylococcus aureus afkomstig van varkens. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 150(44), 2442.

Enright, M. C. (2003). The evolution of a resistant pathogen—the case of MRSA. *Current opinion in pharmacology*, 3(5), 474-479.

Esposito, Silvano, et al. "Treatment options for skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: oral vs. parenteral; home vs. hospital." *International journal of antimicrobial agents*34 (2009): S30-S35.

European Centre for Disease Prevention and Control.(2010) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, Sweden: ECDC.

European Food Safety Authority EFSA. (2009)Analysis of the baseline survey on the prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part A: MRSA prevalence estimates. *EFSA Journal* 2009;7(11):1376.

Fang, H., Hedin, G., Li, G., & Nord, C. E. (2008). Genetic diversity of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in southern Stockholm, 2000–2005. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(4), 370-376.

Farahani, A., Mohajeri, P., Gholamine, B., Rezaei, M., & Abbasi, H. (2013). Comparison of different phenotypic and genotypic methods for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *North American journal of medical sciences*, 5(11), 637.

Farrington, M., Ling, J., Ling, T., & French, G. L. (1990). Outbreaks of infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus on neonatal and burns units of a new hospital. *Epidemiology and infection*, 105(02), 215-228.

Fleming, A. (2001). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(8), 780–790.

Frank, D. N., Feazel, L. M., Bessesen, M. T., Price, C. S., Janoff, E. N., & Pace, N. R. (2010). The human nasal microbiota and Staphylococcus aureus carriage. *PLoS one*, 5(5), e10598.

- Frazer, B. W., Lynn, J., Charlebois, E. D., Lambert, L., Lowery, D., & Perdreau-Remington, F. (2005). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Annals of emergency medicine*, 45(3), 311-320.
- Fridkin, S. K., Hageman, J. C., Morrison, M., Sanza, L. T., Como-Sabetti, K., Jernigan, J. A., ... & Farley, M. M. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *New England Journal of Medicine*, 352(14), 1436-1444.
- Fuda, C., Suvorov, M., Vakulenko, S. B., & Mobashery, S. (2004). The basis for resistance to β -lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(39), 40802-40806.
- Gillet, Y., Issartel, B., Vanhems, P., Fournet, J. C., Lina, G., Bes, M., ... & Etienne, J. (2002). Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet*, 359(9308), 753-759.
- Gillet, Y., Vanhems, P., Lina, G., Bes, M., Vandenesch, F., Floret, D., & Etienne, J. (2007). Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 315-321.
- Girou, E. (2000). Controlling nosocomial infection: everyone is concerned. *Archives of dermatology*, 136(6), 785-786.
- Goel, N. (2010). CA-MRSA: An emerging pathogen. *JIMSA*, 23(1), 9-12.
- Goering, R. V., Larsen, A. R., Skov, R., Tenover, F. C., Anderson, K. L., & Dunman, P. M. (2009). Comparative genomic analysis of European and Middle Eastern community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CC80: ST80-IV) isolates by high-density microarray. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(8), 748-755.
- Gordon, R. J., & Lowy, F. D. (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical infectious diseases*, 46(Supplement 5), S350-S359.
- Gorwitz, R. J., Kruszon-Moran, D., McAllister, S. K., McQuillan, G., McDougal, L. K., Fosheim, G. E., ... & Kuehnert, M. J. (2008). Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *Journal of Infectious Diseases*, 197(9), 1226-1234.
- Grundmann, H., Aanensen, D. M., Van Den Wijngaard, C. C., Spratt, B. G., Harmsen, D., Friedrich, A. W., & European Staphylococcal Reference Laboratory Working Group. (2010). Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med*, 7(1), e1000215.

Hajek, V., Pantůček, R., Kolář, M., Doškař, J., & Rosypal, S. (2002). Comparison of MRSA-screen latex agglutination, conventional phenotypic methods and mecA gene detection for identification of oxacilin resistance in staphylococci.

Hajek, Vaclav, et al. "Comparison of MRSA-screen latex agglutination, conventional phenotypic methods and mecA gene detection for identification of oxacilin resistance in staphylococci." (2002).

Hardy, K. J., Oppenheim, B. A., Gossain, S., Gao, F., & Hawkey, P. M. (2006). A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infection Control*, 27(02), 127-132.

Herold, B. C., Immergluck, L. C., Maranan, M. C., Lauderdale, D. S., Gaskin, R. E., Boyle-Vavra, S., ... & Daum, R. S. (1998). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *Jama*, 279(8), 593-598.

Hiramatsu, Keiichi, et al. "The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Trends in microbiology* 9.10 (2001): 486-493.

Holtfreter, S., & Broker, B. M. (2005). Staphylococcal superantigens: do they play a role in sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 53(1), 13-27.

International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). "Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53.12 (2009): 4961-4967.

Ito, T., Okuma, K., Ma, X. X., Yuzawa, H., & Hiramatsu, K. (2003). Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resistance Updates*, 6(1), 41-52.

Ito, T., Tsubakishita, S., Kuwahara-Arai, K., Han, X., & Hiramatsu, K. (2013). Staphylococcal Cassette Chromosome (SCC): A Unique Gene Transfer System in Staphylococci.

Ito, Teruyo, et al. "Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCC mec) Analysis of MRSA." *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Protocols* (2014): 131-148.

Jang, H. C., Kim, S. H., Kim, K. H., Kim, C. J., Lee, S., Song, K. H., ... & Kim, N. J. (2009). Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clinical infectious diseases*, 49(3), 395-401.

Jappe, U., Heuck, D., Strommenger, B., Wendt, C., Werner, G., Altmann, D., & Witte, W. (2008). *Staphylococcus aureus* in dermatology outpatients with special

emphasis on community-associated methicillin-resistant strains. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(11), 2655-2664.

Jevons, M. P., Rolinson, G. N., & Knox, R. (1961). "Celbenin"-Resistant Staphylococci. *The British Medical Journal*, 1(5219), 124-126.

Ji, Yinduo, ed. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) protocols*. Vol. 1. Humana Press, 2007.

John C. Rotschafer, Mary A. Ullman, and Isaac Mitropoulos (2009) Gram-Positive Resistance—Clinical Implications Book/ MRSA/ Second Edition Chapter /188-99

Jones, T. F., Kellum, M. E., Porter, S. S., Bell, M., & Schaffner, W. (2002). An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant. *Emerging infectious diseases*, 8(1), 83.

Kac, G., Buu-Hoï, A., Hérisson, E., Biancardini, P., & Debure, C. (2000). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial acquisition and carrier state in a wound care center. *Archives of dermatology*, 136(6), 735-739.

Kadlec, K., Ehricht, R., Monecke, S., Steinacker, U., Kaspar, H., Mankertz, J., & Schwarz, S. (2009). Diversity of antimicrobial resistance pheno-and genotypes of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 from diseased swine. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 64(6), 1156-1164.

Kahl, B., Herrmann, M., Everding, A. S., Koch, H. G., Becker, K., Harms, E., ... & Peters, G. (1998). Persistent infection with small colony variant strains of Staphylococcus aureus in patients with cystic fibrosis. *Journal of Infectious Diseases*, 177(4), 1023-1029.

Kanwal Deep Singh Lyall, Veenu Gupta, Deepinder Chhina Inducible clindamycin resistance among clinical isolates of Staphylococcus aureus .Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences September 2013 | Vol 18| Issue 2

Karchmer, Adolf W., and Arnold S. Bayer. "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolving clinical challenge." *Clinical Infectious Diseases* 46.Supplement 5 (2008): S342-S343.

Karen J ,Brasel and John A. Weigelt, (2010) MRSA, Second Edition Edited by John A . Weigelt ,Chapter 4, Community-associated MRSA as a Pathogen

Katayama, Y., T. Ito, and K. Hiramatsu. "A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in Staphylococcus aureus." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44.6 (2000): 1549-1555.

Kaur, R., Oberoi, L., & Aggarwal, A. (2012). Comparative evaluation of Latex agglutination method with other phenotypic methods for detection of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Indian journal of medical microbiology*, 30(2), 252.

Kazakova, S. V., Hageman, J. C., Matava, M., Srinivasan, A., Phelan, L., Garfinkel, B., ... & Dodson, D. (2005). A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *New England Journal of Medicine*, 352(5), 468-475.

Kirby, W. M. (1944). Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science*, 99(2579), 452-453.

Kircher, S., Dick, N., Ritter, V., Sturm, K., & Warns, P. (2004). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a new medium, BBL™ CHROMagar™ MRSA, compared to current methods. In *104th General Meeting of the American Society for Microbiology*.

Kiser, K. B., Cantey-Kiser, J. M., & Lee, J. C. (1999). Development and Characterization of a *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization Model in Mice. *Infection and immunity*, 67(10), 5001-5006.

Klein, E. Y., & Laxminarayan, R. (2013). The potential impact of age and season on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence. *Future microbiology*, 8(7), 809-812.

Klevens, R. M., Morrison, M. A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., Ray, S., ... & Craig, A. S. (2007). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*, 298(15), 1763-1771.

Kluytmans, J., Van Belkum, A., & Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 505-520.

Kluytmans, J., Van Leeuwen, W., Goessens, W., Hollis, R., Messer, S., Herwaldt, L., ... & Van Leeuwen, N. (1995). Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(5), 1121-1128.

Kuroda, Makoto, et al. "Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *The Lancet* 357.9264 (2001): 1225-1240.

Labandeira-Rey, M., Couzon, F., Boisset, S., Brown, E. L., Bes, M., Benito, Y., ... & Vandenesch, F. (2007). *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*, 315(5815), 1130-1133.

Lall, M., & Sahni, A. K. (2014). Prevalence of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *Medical Journal Armed Forces India*, 70(1), 43-47.

Larsen, A. R., Stegger, M., Böcher, S., Sørnum, M., Monnet, D. L., & Skov, R. L. (2009). Emergence and characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Denmark, 1999 to 2006. *Journal of clinical microbiology*, 47(1), 73-78.

- Le Loir, Y., Baron, F., & Gautier, M. (2003). Staphylococcus aureus and food poisoning. *Genet Mol Res*, 2(1), 63-76.
- Łe, T. A., Gniadkowski, M., Skoczyńska, A., Trzciński, K., & Hryniewicz, W. (1999). Outbreak of mupirocin-resistant staphylococci in a hospital in Warsaw, Poland, due to plasmid transmission and clonal spread of several strains. *Journal of clinical microbiology*, 37(9), 2781-2788.
- Leclercq, R. (2002). Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*, 34(4), 482-492.
- Lemon, K. P., Klepac-Ceraj, V., Schiffer, H. K., Brodie, E. L., Lynch, S. V., & Kolter, R. (2010). Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *MBio*, 1(3), e00129-10.
- Li, Shanshuang, et al. "Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55.6 (2011): 3046-3050.
- Lidwell, O. M., Brock, B., Shooter, R. A., Cooke, E. M., & Thomas, G. E. (1975). Airborne infection in a fully air-conditioned hospital: IV. Airborne dispersal of Staphylococcus aureus and its nasal acquisition by patients. *Journal of Hygiene*, 75(03), 445-474.
- Lim, D., & Strynadka, N. C. (2002). Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nature Structural & Molecular Biology*, 9(11), 870-876.
- Lina, G., Piémont, Y., Godail-Gamot, F., Bes, M., Peter, M. O., Gauduchon, V., ... & Etienne, J. (1999). Involvement of Panton-Valentine leukocidin—producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 29(5), 1128-1132.
- Lindenmayer, J. M., Schoenfeld, S., O'Grady, R., & Carney, J. K. (1998). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a high school wrestling team and the surrounding community. *Archives of Internal Medicine*, 158(8), 895-899.
- Lindsay, J. A. (2010). Genomic variation and evolution of Staphylococcus aureus. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2), 98-103.
- Linnemann, C. C., Staneck, J. L., Hornstein, S., Barden, T. P., Rauh, J. L., Bonventre, P. F., ... & Beiting, A. (1982). The epidemiology of genital colonization with Staphylococcus aureus. *Annals of internal medicine*, 96(6_Part_2), 940-944.
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., ... & Rybak, M. J. (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clinical infectious diseases*, 52(3), e18-e55.

- Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111(9), 1265-1273.
- Lyall, K. D. S., Gupta, V., & Chhina, D. (2013). Inducible clindamycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences*, 18(2), 112.
- Manzur, A., Dominguez, A. M., Pujol, M., González, M. P. M., Limon, E., Hornero, A., ... & Ariza, J. (2008). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(4), 377-380.
- Marchese, A., Gualco, L., Maioli, E., & Debbia, E. (2009). Molecular analysis and susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains circulating in the community in the Ligurian area, a northern region of Italy: emergence of USA300 and EMRSA-15 clones. *International journal of antimicrobial agents*, 34(5), 424-428.
- Maree, C. L., Daum, R. S., Boyle-Vavra, S., Matayoshi, K., & Miller, L. G. (2007). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates and healthcare-associated infections. *Emerging Infect. Dis*, 13(2), 236-42.
- Margolis, E., Yates, A., & Levin, B. R. (2010). The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: the role of competition and interactions with host's immune response. *BMC microbiology*, 10(1), 59.
- Mathews, A. A., Thomas, M., Appalaraju, B., & Jayalakshmi, J. (2010). Evaluation and comparison of tests to detect methicillin resistant *S. aureus*. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53(1), 79.
- McCormick, J. K., Yarwood, J. M., & Schlievert, P. M. (2001). Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annual Reviews in Microbiology*, 55(1), 77-104.
- Mejía, C., Zurita, J., & Guzmán-Blanco, M. (2010). Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14, 79-86.
- Micek, Scott T. "Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections." *Clinical infectious diseases* 45.Supplement 3 (2007): S184-S190.
- Mohanasoundaram, K. M., & Lalitha, M. K. (2008). Comparison of phenotypic versus genotypic methods in the detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Indian Journal of Medical Research*, 127(1), 78.
- Mokta, K. K., Verma, S., Chauhan, D., Ganju, S. A., Singh, D., Kanga, A., ... & Mehta, V. (2015). Inducible Clindamycin Resistance among Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* from Sub Himalayan Region of India. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(8), DC20.

Monecke, S., Kuhnert, P., Hotzel, H., Slickers, P., & Ehricht, R. (2007). Microarray based study on virulence-associated genes and resistance determinants of *Staphylococcus aureus* isolates from cattle. *Veterinary microbiology*, 125(1), 128-140.

Mongkolrattanothai, K., Boyle, S., Murphy, T. V., & Daum, R. S. (2004). Novel non-mecA-containing staphylococcal chromosomal cassette composite island containing *pbp4* and *tagF* genes in a commensal staphylococcal species: a possible reservoir for antibiotic resistance islands in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(5), 1823-1836.

Mukesh Patel, Ken B. Waites, Stephen A. Moser, Gretchen A. Cloud, Craig J. Hoesley

Naimi, T. S., LeDell, K. H., Como-Sabetti, K., Borchardt, S. M., Boxrud, D. J., Etienne, J., ... & Danila, R. N. (2003). Comparison of community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Jama*, 290(22), 2976-2984.

Nasia Safdar, Germana Silva, Barry C. Fox, Linda M. McKinley (2009) MRSA, second edition, Chapter 2, Epidemiology of MRSA,pg12-23

Navarre, W. W., & Schneewind, O. (1999). Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 63(1), 174-229.

Noskin, G. A., Rubin, R. J., Schentag, J. J., Kluytmans, J., Hedblom, E. C., Smulders, M., ... & Gemmen, E. (2005). The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Archives of internal medicine*, 165(15), 1756-1761.

O'brien, F. G., Lim, T. T., Chong, F. N., Coombs, G. W., Enright, M. C., Robinson, D. A., ... & Grubb, W. B. (2004). Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. *Journal of clinical microbiology*, 42(7), 3185-3190.

Ogston, Alexander. "Report upon micro-organisms in surgical diseases." *British medical journal* 1.1054 (1881): 369-b2.

Oksuz Lutfiye (2013) The high diversity of MRSA clones detected in a university hospital in Istanbul." *Int J Med Sci* : 1740-1745.

Oliveira, D. C., Tomasz, A., & de Lencastre, H. (2002). Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet infectious diseases*, 2(3), 180-189.

O'Riordan, K., & Lee, J. C. (2004). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clinical microbiology reviews*, 17(1), 218-234.

Pan, A., Battisti, A., Zoncada, A., Bernieri, F., Boldini, M., Franco, A., ... & Monaco, M. (2009). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy. *Emerging infectious diseases*, 15(5), 845-848.

- Parker, M. T., & Jevons, M. P. (1964). A survey of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Postgraduate medical journal*, 40(Suppl), 170.
- Patel, M., Waites, K. B., Moser, S. A., Cloud, G. A., & Hoesley, C. J. (2006). Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 44(7), 2481-2484.
- Paterson, G. K., Harrison, E. M., & Holmes, M. A. (2014). The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 22(1), 42-47.
- Peacock, S. J., Moore, C. E., Justice, A., Kantzanou, M., Story, L., Mackie, K., ... & Day, N. P. (2002). Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity*, 70(9), 4987-4996.
- Pickering, L. K. (2003). *Red book®: 2003 report of the committee on infectious diseases* (No. Ed. 26). American Academy of Pediatrics.
- Pillai, M. M., Latha, R., & Sarkar, G. (2012). Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional methods: A comparative study. *Journal of laboratory physicians*, 4(2), 83.
- Pittet, D., & Wenzel, R. P. (1995). Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Archives of internal medicine*, 155(11), 1177-1184.
- Plipat, N. (2012). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Exposure Assessment in Hospital Environment* (Doctoral dissertation, University of Michigan).
- Pootoolal, J., Neu, J., & Wright, G. D. (2002). Glycopeptide antibiotic resistance. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 42(1), 381-408.
- Prevalence of Inducible Clindamycin Resistance among Community- and Hospital-Associated *Staphylococcus aureus* Isolates] *Clin Microbiol*. 2006 July; 44(7)
- Prévost, G., Couppié, P., & Monteil, H. (2003). Staphylococcal epidermolysins. *Current opinion in infectious diseases*, 16(2), 71-76.
- Pujol, M., Peña, C., Pallares, R., Ariza, J., Ayats, J., Dominguez, M. A., & Gudiol, F. (1996). Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *The American journal of medicine*, 100(5), 509-516.
- Rahbar, M., Yaghoobi, M., & Fattahi, A. (2006). Comparison of different laboratory methods for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pak J Med Sci*, 22(4), 442-5.
- Rajadurai, K., Mani, K. R., Panneerselvam, K., Mani, M., Bhaskar, M., & Manikandan, P. (2006). Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of

methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A multicentre study. *Indian journal of medical microbiology*, 24(1), 34.

Ray, A. J., Pultz, N. J., Bhalla, A., Aron, D. C., & Donskey, C. J. (2003). Coexistence of vancomycin-resistant enterococci and *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients. *Clinical infectious diseases*, 37(7), 875-881.

Raz, R., Miron, D., Colodner, R., Staler, Z., Samara, Z., & Keness, Y. (1996). A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Archives of Internal Medicine*, 156(10), 1109-1112.

Ridley, M. (1959). Perineal carriage of *Staph. aureus*. *British medical journal*, 1(5117), 270.

Rountree, P. M., & Beard, M. A. (1962). Observations on the distribution of *Staphylococcus aureus* in the atmosphere of a surgical ward. *J Hyg (Lond)*, 60, 387-400.

Rountree, P. M., & Beard, M. A. (1968). Hospital strains of *Staphylococcus aureus*, with particular reference to methicillin-resistant strains. *Medical Journal of Australia*, 2(26), 1163-8.

Rountree, P. M., & FREEMAN, B. (1955). Infections caused by a particular phage type of *Staphylococcus aureus*. *Medical Journal of Australia*, 2(5), 157-61.

Sabath, L. D., Laverdiere, M., Wheeler, N., Blazevic, D., & Wilkinson, B. (1977). A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 309(8009), 443-447.

Sadaka, S. M., El-Ghazzawy, E. F., Harfoush, R. A., & Meheissen, M. A. (2009). Evaluation of different methods for the rapid diagnosis of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*. *African Journal of Microbiology Research*, 3(2), 049-055.

Safdar, Nasia, Barry C. Fox, and Linda M. McKinley. "Epidemiology of MRSA." *MRSA* (2007): 11.

Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., & Fisher, E. (1982). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Epidemiologic Observations During a Community-Acquired Outbreak. *Annals of Internal Medicine*, 96(1), 11-16.

Sasirekha, B., Usha, M. S., Amruta, A. J., Ankit, S., Brinda, N., & Divya, R. (2012). Evaluation and comparison of different phenotypic tests to detect methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and their biofilm production. *Int J PharmTech Res*, 4(2), 532-541.

Schwarz, S., Kadlec, K., & Strommenger, B. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* detected in the BfT-GermVet monitoring programme 2004–2006 in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(2), 282-285.

Simor, A. E., & Loeb, M. (2009). Epidemiology of healthcare-associated Staphylococcus aureus infections. *Staphylococci in human disease*, 2, 290-309.

Skinner, D., & Keefer, C. S. (1941). Significance of bacteremia caused by Staphylococcus aureus: a study of one hundred and twenty-two cases and a review of the literature concerned with experimental infection in animals. *Archives of Internal Medicine*, 68(5), 851-875.

Solberg, C. O. (1965). A study of carriers of Staphylococcus aureus with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta medica scandinavica*, 178(Suppl. 436).

Song, J. H., Hsueh, P. R., Chung, D. R., Ko, K. S., Kang, C. I., Peck, K. R., ... & Jung, S. I. (2011). Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66(5), 1061-1069.

Song, Y., Liu, C. I., Lin, F. Y., No, J. H., Hensler, M., Liu, Y. L., ... & Wang, A. H. J. (2009). Inhibition of Staphyloxanthin Virulence Factor Biosynthesis in Staphylococcus aureus: In Vitro, in Vivo, and Crystallographic Results†. *Journal of medicinal chemistry*, 52(13), 3869-3880.

Stapleton, P. D., & Taylor, P. W. (2002). Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. *Science progress*, 85(Pt 1), 57-72

Stefani, S., Chung, D. R., Lindsay, J. A., Friedrich, A. W., Kearns, A. M., Westh, H., & MacKenzie, F. M. (2012). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International journal of antimicrobial agents*, 39(4), 273-282.

Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*, 358(9276), 135-138.

Szumowski, J. D., Wener, K. M., Gold, H. S., Wong, M., Venkataraman, L., Runde, C. A., ... & Wright, S. B. (2009). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization, behavioral risk factors, and skin and soft-tissue infection at an ambulatory clinic serving a large population of HIV-infected men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 118-121.

Thauvin-Eliopoulos, C. L. A. U. D. I. E., Rice, L. B., Eliopoulos, G. M., & Moellering, R. C. (1990). Efficacy of oxacillin and ampicillin-sulbactam combination in experimental endocarditis caused by beta-lactamase-hyperproducing Staphylococcus aureus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 34(5), 728-732.

Thibaut, S., Caillon, J., Huart, C., Grandjean, G., Lombrail, P., Potel, G., & Ballereau, F. (2010). Susceptibility to the main antibiotics of Escherichia coli and Staphylococcus aureus strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004–2007). *Médecine et maladies infectieuses*, 40(2), 74-80.

Tsubakishita, S., Kuwahara-Arai, K., Sasaki, T., & Hiramatsu, K. (2010). Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4352-4359.

Turlej, A. G. A. T. A., Hryniewicz, W. A. L. E. R. I. A., & Empel, J. O. A. N. N. A. (2011). Staphylococcal cassette chromosome mec (Sccmec) classification and typing methods: an overview. *Pol J Microbiol*, 60(2), 95-103.

Turnidge, J., Chang, F. Y., Fowler, V. G., & Rao, N. (2008). Staphylococcus aureus. *Updated December. Guided Medline Search*.

Van Belkum, A., Melles, D. C., Nouwen, J., van Leeuwen, W. B., van Wamel, W., Vos, M. C., ... & Verbrugh, H. A. (2009). Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by Staphylococcus aureus. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(1), 32-47.

Van Griethuysen, A., Van Loo, I., Van Belkum, A., Vandenbroucke-Grauls, C., Wannet, W., Van Keulen, P., & Kluytmans, J. (2005). Loss of the mecA gene during storage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains. *Journal of clinical microbiology*, 43(3), 1361-1365.

Vasanthakumari, N., Alshrari, A. S. D., Rad, E. G., Moghaddam, H. G., van Belkum, A., Alreshidi, M. A., ... & Shamsudin, M. N. (2009). Highly dynamic transient colonization by Staphylococcus aureus in healthy Malaysian students. *Journal of medical microbiology*, 58(11), 1531-1532.

Verbrugh, H. A. (2009). Colonization with Staphylococcus aureus and the role of colonization in causing infection. *Staphylococci in human disease*, 255-271.

Von Eiff, C., Becker, K., Machka, K., Stammer, H., & Peters, G. (2001). Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. *New England Journal of Medicine*, 344(1), 11-16.

Vourli, S., Vagiakou, H., Ganteris, G., Orfanidou, M., Polemis, M., Vatopoulos, A., & Malamou-Ladas, H. (2007). High rates of community-acquired, Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant S. aureus (MRSA) infections in adult outpatients in Greece. *Euro Surveill*, 14(2).

Wallmark, G. (1954). The production of penicillinase in Staphylococcus aureus pyogenes and its relation to penicillin resistance. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 34(2), 182-190.

Walsh, C. (2000). Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*, 406(6797), 775-781.

Ward, P. D., & Turner, W. H. (1980). Identification of staphylococcal Panton-Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin. *Infection and immunity*, 28(2), 393-397.

Weidenmaier, C., Kokai-Kun, J. F., Kristian, S. A., Chanturiya, T., Kalbacher, H., Gross, M., ... & Peschel, A. (2004). Role of teichoic acids in Staphylococcus aureus nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nature medicine*, 10(3), 243-245.

Weigelt, J. A. (Ed.). (2010). *MRSA*. CRC Press.

Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet infectious diseases*, 5(12), 751-762.

Williams, R. E. O. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriological reviews*, 27(1), 56.

Wilson, A. P., Hayman, S., Whitehouse, T., Cepeda, J., Kibbler, C., Shaw, S., ... & Bellingan, G. (2007). Importance of the environment for patient acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit: a baseline study. *Critical care medicine*, 35(10), 2275-2279.

Winn, W. C. (2006). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. E. W. Koneman (Ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 309-317.

Witte, W., Strommenger, B., Cuny, C., Heuck, D., & Nuebel, U. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Panton-Valentine leucocidin gene in Germany in 2005 and 2006. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60(6), 1258-1263.

Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., & Cuny, C. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe.

Wormser, G. P., & Hanna, B. A. (2004). Manual of Clinical Microbiology, Edited by Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller, and Robert H. Tenover. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. 2322 pp. \$189.95 (cloth). *Clinical Infectious Diseases*, 38(8), 1199-1200.

Wu, S. W., De Lencastre, H., & Tomasz, A. (2001). Recruitment of the *mecA* Gene Homologue of *Staphylococcus sciuri* into a Resistance Determinant and Expression of the Resistant Phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 183(8), 2417-2424.

Wulf, M. W. H., Markestijn, A., Van der Linden, F. T., Voss, A., Klaassen, C., & Verduin, C. M. (2008). First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007.

Wyllie, D. H., Crook, D. W., & Peto, T. E. (2006). Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *Bmj*, 333(7562), 281.

Zafar, U., Johnson, L. B., Hanna, M., Riederer, K., Sharma, M., Fakih, M. G., ... & Khatib, R. (2007). Prevalence of nasal colonization among patients with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and their household contacts. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28(08), 966-969.

Zeller, J. L., & Golub, R. M. (2011). MRSA infections. *JAMA*, 306(16), 1818-1818.

Abstrakt

Hyrje: Stafilokoku i artë meticilinë rezistent (MRSA) është një mikroorganizëm multirezistent. Në varësi të izolatëve spitalorë apo komunitarë ndryshon edhe profili i rezistencës antimikrobike. Studimi ynë ka qëllim kryesor përcaktimin e rezistencës antimikrobike të shtameve spitalore dhe atyre komunitare.

Materiali dhe metoda: Për identifikimin e shtameve MRSA u përdor metoda e disk difuzion për cefoxitinën, oxacilinën, metoda e gradientit të koncentrimit Etest, skrinimi në agar me oxacilinë dhe kripë si dhe përcaktimi i PBP2a me latex aglutinim. Disa shtame u dërguan për konfirmim me PCR dhe për karakterizimin e mëtejshëm gjenetik.

Rezultate: Nje numër prej 756 shtamesh të *S.aureus* spitalorë dhe komunitarë u përfshinë në studimin tonë nga të cilat 187 (24.7%) rezultuan MRSA. HA-MRSA u gjend në 36.9% dhe CA-MRSA në 18.6%. Të gjitha shtamet MRSA rezultuar rezistentë ndaj penicilinës, oxacilinës, cefoxitinës dhe të ndjeshëm ndaj vankomicinës. Shtamet spitalorë rezultuan me rezistentë ndaj antibiotikëve: CN 77.0%, CIP 73.8%, TE 63.9%, E 63.9%, RD 55.7%, DA 53.33%, SXT 29.5% dhe C 20.0%. Shtamet komunitarë rezultuan me rezistencë ndaj antibiotikëve: CN 56.1% E 50.9%, CIP 35.1%, TE 29.8 %, SXT 26.3%, DA 24.56%, RD 7.0% dhe C 1.8%. Nga të dhënat e studimit shihet se shtamet HA-MRSA, MDR, janë në përqindje shumë më të lartë krahasuar me ato CA- MRSA. Përqindje e lartë e prevalencës 70% rezistente është gjetur në HA-MRSA ndaj tre ose më tepër klasave të antibiotikëve (56.5%).

Përfundim: Në kontrast me shtamet HA-MRSA të cilët paraqesin multirezistencë, shtamet CA-MRSA janë shpesh rezistentë vetëm ndaj antibiotikëve beta laktamë dhe mund të shprehin heterorezistencë.

Fjalë kyç: shtam, rezistencë, *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA

Abstract

Introduction: Methicillin resistant staphylococcus (MRSA) is a multiresistant microorganism. The profile of antibiotic resistance depends on the type of isolates, hospital or community ones. While hospital strains are resistant to most classes of antibiotics, community strains are sensitive to most classes of antibiotics traditionally used. The aim of the study was to determine antibiotic resistance of hospital and community strains.

Materials and Methods: Disk diffusion method was used for identification of MRSA strains for cefoxitin, oxacilin, method of gradient concentration Etest, screening on agar oxacilin and salt and determination of PBP2a with latex agglutination. A number of strains were sent for confirmation by PCR and further genetic characterization. Antibiotic sensitivity was performed by disk diffusion method and resistance to macrolides with test method D-Mueller-Hinton terrain.

Results: A total of 756 hospital and community strains of *S. aureus* were included in our study, of which 187 (24.7%) resulted MRSA. HA-MRSA were found in 36.9% and CA-MRSA in 18.6%. All MRSA strains proved resistant to penicillin, oxacilin, cefoxitin and sensitive to vankomicin. Hospital strains resulted resistant to antibiotics: CN 77.0%, CIP 73.8% TO 63.9%, the 63.9% RD 55.7% DA 53.33%, SXT 29.5% and C 20.0% strains community resulted in resistance to antibiotics to test the following CN E 56.1% 50.9% 35.1% CIP, TE 29.8%, 26.3% SXT, DA 24.56%, RD 7.0% and 1.8% C. Data show that HA-MRSA strains, MDR, are in a much higher percentage than those ca- MRSA. A high percentage of resistance 70% prevalence found in HA-MRSA to three or more antibiotics 56.5%.

Conclusion: In contrast to HA-MRSA strains that present multiresistance, CA-MRSA strains are often resistant only to beta lactam antibiotics and can express heteroresistance.

Key words: strain, resistance, *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA