الجهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان-
كلية علوم الطبيعة والحياة' وعلوم الأرض والكون
قسم البيولوجيا

مخبر :
المضادات الحيوية مضادات الفطريات : فيزياء كيمياء ' التركيب والنشاط الحيوي

مذكرة

من إعداد
أولاد علي فاطمه

من أجل الحصول على **شهادة الماستر**
في العلوم البيولوجية
تخصص : كمياء حيوية

الموضوع:

دراسة الأغشية الحيوية ودورها في عدوى المستشفيات

نوقشت يوم 2022/07/02 من قبل اللجنة المكونة من:

الرئيس(ة)	برو.بوشريط عثماني زهية	أستاذ التعليم العالي	جامعة تلمسان
المشرف	د. صغير عبد الفتاح	أستاذ محاضر قسم أ	جامعة تلمسان
المناقش(ة)	د. كازي ثاني بابا أحمد زهيرة. زكية	أستاذ محاضر قسم أ	جامعة تلمسان

السنة الجامعية :2022/2021 م

بسم الله الرحمن الرحيم

(وما توفيقي إلا بالله عليه توكلت وإليه أنيب).

الآية 88 من سورة هود.

اللهم صل وسلم وبارك على سيدنا محمد.

الملخص

يتناول هذا العمل دراسة الأغشية الحيوية ودورها في عدوى المستشفيات حيث تم تطرقنا عموميات ومصادر عدوى المستشفيات و مفاهيم ومراحل تطور الأغشية الحيوية' كما قمنا بدراسة عامة لفطريات *Candida*, وخاصة *Candida auris* نظرا لأهميتها في عدوى المستشفيات.

كلمات مفتاحيه: أغشية حيوية _عدوى المستشفيات_ *Candida*.

Résumé

Ce travail porte sur l'étude des biofilms et leur rôle dans l'infection nosocomiale, où nous avons abordé les généralités et les sources de l'infection nosocomiale ainsi que les concepts et les étapes de développement des biofilms. Combien avons-nous fait une étude générale des champignons *Candida*, en particulier *Candida auris* en raison de son importance dans les infections hospitalières.

Mots clés : biofilms, infection hospitalière, *Candida.*

Abstrat

This work deals with the study of biofilms and their role in nosocomial infection, where we touched on the generalities and sources of nosocomial infection and the concepts and stages of development of biofilms.
Key words: biofilms, hospital infection, Candida. We also conducted a general study of Candida fungi, especially Candida auris due to its importance in hospital infections.

Key words: biofilms –hospital infection- *Candida*.

إهـــــداء

أهدي هذا العمل المتواضع الى والدي الكريمين (أبي رحمه الله وأمي العزيزة بارك الله في عمرها)

وإلى إخوتي وأخواتي كلا باسمه.

إلى معلمي بالابتدائية والمتوسطة والثانوية.

وإلى طالبة الدكتورة من تلمسان _ لكحل حفصة_

والى أستاذي المشرف _ صغير عبد الفتاح_.

وإلى جميع الأصدقاء خاصة : صديقاتي _شهر زاد _ حفصة- وردة_ وهيبة_ إيمان_ سناء_ فاطمة_ سعيدة _ إكرام, والى كل من ساعدني ولو بكلمة من قريب أو من بعيد.

وإلى كل من يحمل لقب أولاد علي وحويسي وبن جبور.

فاطمه

شكر وتقدير

بداية أشكر المولى عز وجل الذي وفقني إلى إتمام هذا العمل.

هذه المذكرة تم إنتاجها تحت إشراف السيد **صغير عبد الفتاح**, دكتور واستاذ محاضر من الدرجة الأولى في قسم البيولوجيا ,كلية علوم الطبيعة والحياة, وعلوم الأرض والكون بجامعة أبو بكر بلقايد بتلمسان. أود أن أعبر عن كل امتناني له على الإشراف وكذا ضمان سير هذا العمل.

أشكركم على قبول موضوعي المقترح وعلى إرشادي بنصائحكم وتوجيهاتكم , شكرا جزيلا لك على صبرك معنا وعلى الساعات التي قضيتها في تصحيح المذكرة الحالية.

اشكر كثيرا السيدة **بوشريط عثماني زهية**, بروفيسور في قسم البيولوجيا, كلية عوم الطبيعة والحياة , علوم الأرض والكون ,جامعة أبو بكر بلقايد بتلمسان, على شرفها بموافقتها على رئاسة لجنة تحكيم مذكرتي. ولها من خالص امتناني لهذا الاهتمام.

أتقدم بخالص شكري للسيدة **كازي ثاني بابا أحمد زهيرة زكية.** دكتورة ومحاضرة من الدرجة الأولى فيقسم البيولوجيا, كلية علوم الطبيعة والحياة ,علوم الأرض والكون, جامعة أبو بكر بلقايد بتلمسان, لموافقتها على حراسة هذا العمل والانضمام الى لجنة المناقشة هذه. اعبر لها عن امتناني وتقديري الكبير لها. وأشكر كل أساتذة البيولوجيا.

أخيرا, أود أن أنهي كلامي بالشكر اللامتناهي لأولئك الذين كانوا هناك منذ البداية والذين وضعوا أسس من أكون أنا اليوم: والديا العزيزين أحمد ومولودة. وشكر خاص لعائلتي.

شكرا للجميع

الفهرس

العنوان	**رقم الصفحة**
إهداء	
شكر وتقدير	
الملخص	1
1.عموميات عن عدوى المستشفيات	2
2.مصادر العدوى في المستشفى	2
3..مفاهيم عن الأغشية الحيوية	3
4.مراحل تكوين الأغشية الحيوية	4_2
5.استشعار النصاب:Quorum Sensing(QS)	5
6.عموميات عن فطرياتCANDIDA	6
7.إكتشاف وظهور *Candida auris*	7
8.الخصائص الميكروبيولوجية والكيميائية الحيوية لـ*C.auris*	8
9.البلدان التي ظهرت بها لـ*C.auris*	9_8
خاتمة	
قائمة المصادر والمراجع	18-10

قائمة الأشكال والصور

صورة رقم01 :مسح صور المجهر الالكتروني للغشاء الحيوي لبكتيريا *Listeria monocytogenesx 6400*(A)
, وفطريات Candida albicans x1100 (B).....ص2
شكل 01: يوضح مراحل تشكل الأغشية الحية (بيوفيلم).....ص3
الشكل 02: يوضح الية استشعار النصاب(QS) في الكائنات الحية الدقيقة ص5
صورة رقم02: توضح شكلCandida auris في مختبر الصحة العامة.....ص8
صورة رقم 03:توضح البلدان التي أبلغت عن اكتشاف *C.auris* وهي موضحة باللون الأحمر.....ص10

1. **عموميات عن عدوى المستشفيات**

العدوى المرتبطة بالمستشفى (HLA) هي تلك العدوى التي لم تكن موجودة أو محتضنة في الوقت الذي تم فيه ادخال المريض إلى مرفق الرعاية الصحية .**(Lachassinne et *al*., 2004)** .من بين مسببات العدوى المكتسبة في المستشفى بعض الإجراءات الطبية التي تم إجراؤها على المرضى مثلا العمليات الجراحية والمعالجة الوريدية والتنبيب.

{(**Bowler et *al*.,2001**), (**El Rhazi et *al*., 2007**)}.إذا هناك حاجة إلى مجموعة متنوعة من التدابير للسيطرة على مثل هذه العدوى.(***Pratt et al.,2007***).

الكفاءة المناعية للمرضى تختلف بدرجات متفاوتة. ومن بين المرضى الأكثر عرضة للعدوى كبار السن, المصابين بداء السكري , مستعملي الأدوية المثبطة للمناعة والمصابين بالسرطان , ولاسيما اولئك الذين يخضعون للعلاج الكيميائي .هؤلاء المرضى معرضون للإصابة بالعدوى التي لا تهدد الأصحاء.(**CHABLOU, 2011**).

كثيرا ما يدخل المرضى المصابون بأمراض معدية إلى المستشفى. بعض هؤلاء المرضى قادرون على نقل العدوى إلى مرضى آخرين دخلوا المستشفى لأسباب مختلفة.(**Hambraeus ,1973**) .عندما يحتاج هؤلاء المرضى إلى دخول المستشفى, يجب تقييم الخطر للمرضى الآخرين واتخاذ التدابير المناسبة لاحتواء العدوى بإجراءات عزل بدرجات متفاوتة من الصرامة اعتمادا على العدوى.(**Garner et *al*.,1988**).غالبية المجهريات الحية ليس من مسببات الأمراض وقد يكون لها دور مفيد تلعبه في جسم الإنسان.(**Takashima et *al*., 2004**).توفر الكائنات الحية في البيئة الطبيعية خزانا يمكن أن تنتقل منه إلى المرضى وتسبب العدوى.(**Tompkins et *al*.,1988**)لهذا تحديد مصدر العدوى ضروري لوقف انتشارها.(**Babbet*al*.,1983**).

2. **مصادر عدوى المستشفيات**

تأتي الكائنات الحية من العديد من المصادر المحتملة مثل المجهريات المقيمة بالفم أو الجهاز الهضمي أو المهبل أو الجلد للمريض نفسه ,كما قد تأتي من المجهريات المقيمة لدى العاملين في مجال الرعاية الصحية أومن المرضى الآخرين في الجناح.(**Speers et *al*., 1969**).الأدوات والضمادات المستخدمة في الإجراءات الطبية تعتبر مصدر إضافي للعدوى.

(**Speers et *al*.,1969**) .

مع مثل هذه السلسلة المعقدة من المصادر المحتملة للعدوى تجعل من الضروري تطبيق نهج علمي لتقييم المخاطر من اجل تحديد أولويات مكافحتها. (**Pellowe et *al*.,*2003***).المجموعات المعرضة لخطر الإصابة بالعدوى بسبب ضعف المناعة تتطلب حماية إضافية.(***WHO/SEARO..,2000***).

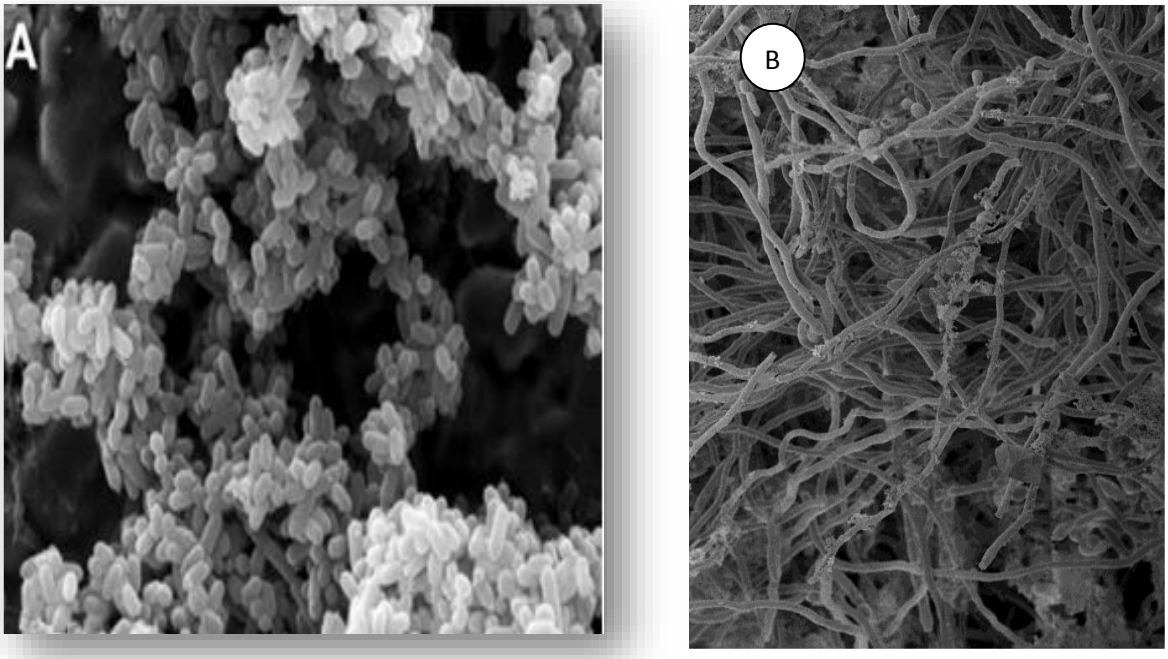
3. مفاهيم عن الأغشية الحيوية

يوصف الغشاء الحيوي بأنه انتظام مجموعة من الأحياء المجهرية الحية في مصفوفة (Matrix). تتكون من مواد مركبة من متعدد السكريات والبروتينات والدهون والأحماض النووية،

الغشاء الحيوي يتألف من مواد حية,و يمكنه أن يتكون على الأسطح غير الحية مثل المعادن, و على الأسطح الحية مثل النباتات والحيوانات.وكذالك على السوائل وعلى الأسطح المغمورة,و في معظم البيئات.

(المرجاني, جيهان .,2018).

تتكون الأغشية الحيوية في اغلب الأحيان من مزيج من عدة أنواع مثل البكتريا والفطريات والطحالب والكائنات الأولية الموجودة داخل رواسب الحطام ومنتجات التآكل. **(Gauthier ; 2002)**



صورة رقم01 :مسح صور المجهر الالكتروني للغشاء الحيوي لبكتيريا *Listeria monocytogenesx 6400*(A) , وفطريات Candida albicans x1100 (B). **[(Saá-Ibusquiza et *al*., 2012) ; (Seddiki et*al*., 2013)].**

تتواجد الأغشية الحيوية في أغلب البيئات الطبيعية و الصناعية وكذا عند الالتهابات التي تصيب جسم الإنسان وفي التحوصل الليفي حول الأسنان و على الأدوات الطبية.**(الخفاجي ;2016).**

4. مـــراحـــل تـكـــوين الأغشية الحيوية

يعتمد تكوين الأغشية الحيوية على عدة عوامل ,أهمها عدد الخلايا الموجودة,سرعة تدفق السائل الذي يوجد فيه الجهاز, و الخصائص الفيزيائية والكيميائية للسطح**(Donlan, 2001).** تتطلب هذه الظاهرة المعقدة للغاية عدة خطوات.

{(Haras, 2005) ; (Botto,2003)} ,وتحدث وفقا لتسلسل على مدار24الى48ساعة,بحيث تلتصق الكائنات الحية الدقيقة بالأسطح من أجل ارتباط هش, يتبعه ارتباط محكم , ثم تكوين غشاء حيوي ناضج منظم للغاية وتفاعلي.

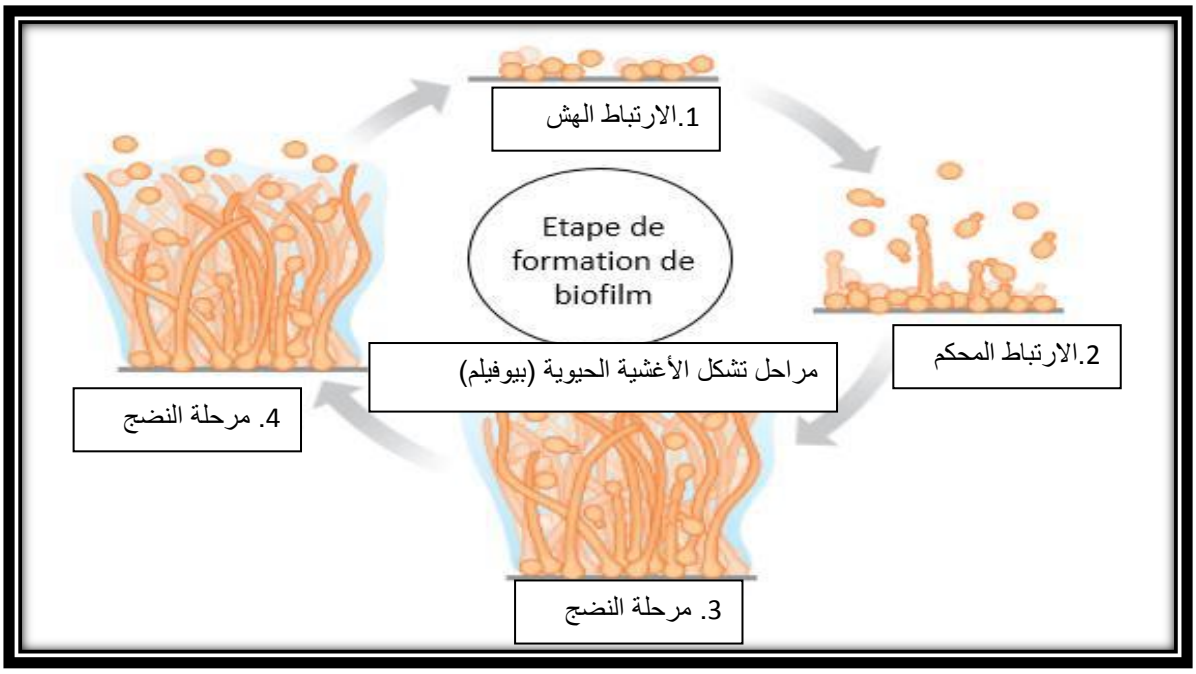
{(O'toole, 2003) ; (Ramage et *coll*.2005) ; (Li et *coll*., 2007)} وتتمثل هذه الخطوات في المراحل التالية

1.4.الإرتباط الهش

الالتصاق الأولي يخضع لسيطرة العديد من العوامل مثل: الكراهية للماء, القوى الكهروستاتيكية ,توافر المغذيات و الديناميكا المائية والتواصل الخلوي{**; (Allison et al., 1998)}(Baille et D ouglas.,1998).**,وكذلك بعض الظروف الفيزيائية والكيميائية مثل درجة الحرارة, والحموضة ومستوى الأكسجين.

.{(Watnick et Kolter, 1999) ;(O'Toole et al., 2000) ; (Ramage et al., 2005)}

أظهرت العديد من الدراسات أن الكائنات الحية الدقيقة تلتصق بسرعة على الأسطح اللاحيوية(abiotiques) مثل : البلاستيك , وعلى الأسطح الكرهة للماء hydrophobes وكذا على الأسطح المحبة للماء hydrophiles وعلى الأسطح الحيوية (biotiques)**(Bendinger et *al*., 1993),** عادة ما يكون الدافع وراء التعلق تفاعلات غير محددة مثل: الكهرباء الساكنة, في حين أن الالتصاق بالسطح الحيوي يتم بواسطة آليات الالتحام الجزيئية المحددة**(Dunne , 2002)** .



شكل 01: يوضح مراحل تشكل الأغشية الحية (بيوفيلم)(Nobile et *al*., 2015)

2.4. الارتباط المحكم

تتميز هذه المرحلة بإنتاج مصفوفة من السكريات الخارجية وكذا تكاثر الخلايا وتراكمها في مجموعات متعددة الطبقات **(Baillie et Douglas, 2000)**. تواجد المصفوفة خارج الخلية ضروري ويسمح باحتباس العناصر الغذائية والاحتفاظ بها وبالتالي حماية الخلايا من الجفاف وتأثير العوامل المضادة. **{(Boyd et Chakrabarty, 1994) ; (Davies et Gesey, 1995)}.**

3.4. نضج الأغشية الحيوية

في هذه المرحلة تبدأ الكائنات الحية الدقيقة في تكوين مستعمرات دقيقة إما عن طريق نمو نسيلي (انقسام الخلية) أو عن طريق ارتباط خلايا أخرى مثل العوالق. تولد الخلايا المرفقة كمية كبيرة من المكونات خارج الخلية مما يقوي المصفوفة خارج الخلية. في عام 1995,كوستيرتون اقترح أن المستعمرات الصغيرة هي الوحدات الأساسية لنمو الأغشية الحيوية.

. (kumamoto et *al.*,2005)

4.4. انفصال الغشاء الحيوي

تزيل الأغشية الحيوية الخلايا والمكونات الملتصقة بالسطح من خلال عمليتين:

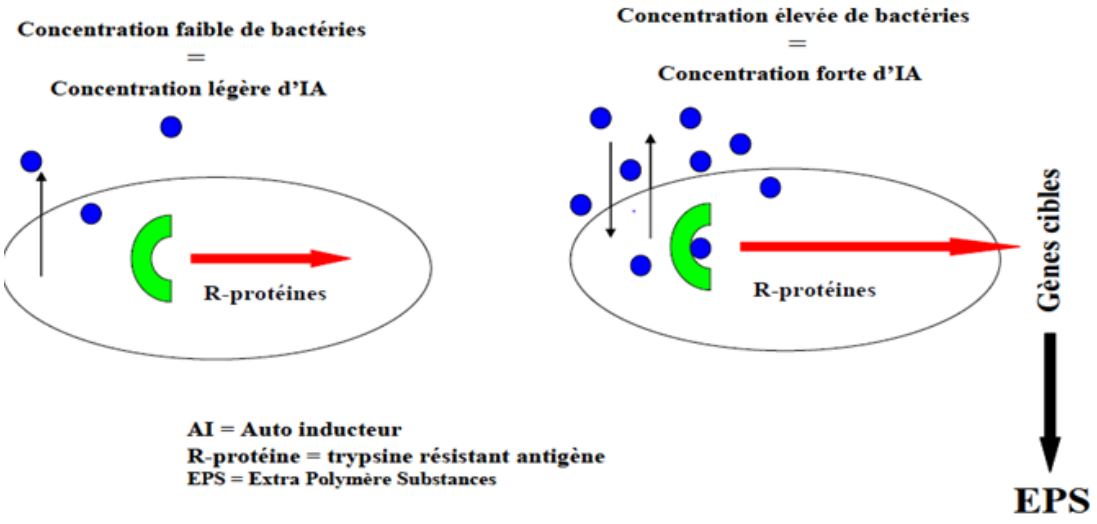
- الفصل المباشر للمجموعات: يمكن أن تكون هذه الظاهرة بانفجار بقايا الأغشية الحيوية في الكائن الحي من الحويصل الحامل لها لان الخلايا والمصفوفة تكون تحت ضغط القوى المحيطة فتتغلب على مقاومة الأغشية الحيوية وتعمل على ثقبه. **(Rupp et *al.*,2005).**
- الانفصال المبرمج للخلايا :العوالق من البيوفيلم أكثر تعقيدا لذا تبحث الخلايا اللاصقة من العوالق على الخروج من المصفوفة قبل أن تتمكن من مغادرة المجموعة**(Purevdorj-Gage et *al.*, 2005)** . يجب أن تتضمن هذه العملية إشارة تنطلق من تخليق وإطلاق الإنزيمات التي تحفز تحلل البوليمرات من المصفوفة خارج الخلية. **(Boyd et Chakrabarty, 1994)**, وبعدها يتم الانفصال هذه في الأغشية الحيوية الراكدة, .يكون إطلاق الخلايا بشكل منهجي لأنه يتم بعد فترة قصيرة من تشكل الأغشية الحيوية..**(Seghir,2015**)

استشعار النصاب: Quorum Sensing**(QS):**

هذا النظام هو إستراتيجية اتصال بين الكائنات الحية الدقيقة, تم اكتشافه في البكتريا البحرية المسماة Vibrio fischeri{**(Nealson,197**),(**Fuqua*et al.*, 2002)**}.تم العثور على هذه الآلية في بكتيريا سالبة الغرام مثل : Pseudomonas aeruginosa **(Whitehead *et al.*,2001).** يتم تكوين الأغشية الحيوية الرقيقة عن طريق الاتصال من خلية إلى أخرى بناءا على الكشف عن كثافة الخلية .اتساع الإشارة هو دلالة على حجم المستعمرات, واعتمادا على عتبة معينة تنشط الإشارة منظما تحويليا محفزا لجينات معينة (آلية الحث الذاتي).

يبدأ بالإشارة بواسطة جزيء يعرف باسم المحرض الذاتي(AL) والمنشط بروتين(R). في حالة الكثافة المنخفضة للكائنات الحية الدقيقة , أي عندما تكون المسافة بين كائنين دقيقين كبيرة يتم إنتاج المحفز الذاتي على مستوى منخفض. وفي حالة وجود كثافة عالية من الكائنات الحية الدقيقة عندما تكون المسافة بين الكائنات الحية الدقيقة عندئذ صغيرة,يرتفع مستوى المحفز الذاتي إلى عندما يكون التركيز الذي يكون فيه المحفز الذاتي قادرا على تنشيط الإنتاج من الجينات المستهدفة . مما يؤدي هذا إلى الاستجابة المقابلة لإشارات مثل إنتاج البوليمرات الخارجية على سبيل المثال.

الشكل03 يوضح كلا الحالتين:**(Ronald *et al.*, 1999).**



الشكل 3: يوضح الية استشعار النصاب(QS)في الكائنات الحية الدقيقة(Ronald *et al.*, 1999).

6.عموميات عن فطريات *Candida*

Candida هي جراثيم كبيرة ومستديرة أوبيضاوية الشكل تتميز بأغشية سميكة يبلغ قطرها من 6 الى 12 ميكرو متر.

{(Nobil et al.,2000); (Staib et Morschhauser.,2007)}.

تعمل الابواغ المتفجرة من الخمائر على انتشار عدوى الأمراض ,كما تتسبب الأشكال الخيطية في غزو الأسطح**(Chauhan et al., 2006).**

تشمل هذه الفطريات ما يقرب من200 نوع , وهي مسببة للعدوى تم عزل 8أنواع منها في جسم الانسان, وأبرزها:Candida albicans وهي أكثر عدوى وتوجد*Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida dubliniensi, Candida kefyr , Candida lusitaniae*. **(Ahearn ,1998).**

7.إكتشاف وظهور Candida auris

تم عزلها لأول مرة من قناة الأذن لمريض في اليابان وصنفت على أنها قريبة من Candida haemuloni **(Lee et al.,2011).** منذ اكتشافها سنة2009 **(Satoh et *al*.,2009)** تم التعرف عليها في أكثر من30 دولة في القارات الست **(Chow ,Gade et al.,2018)** ومع ذلك C.*auris* تبقي بشكل عام نادرة مما يدل على حداثتها على خلاف الأنواع الأخرى من الفطريات , إلا أن سهولة انتشارها تسببت في تفشي العدوى داخل المستشفيات

{**(Schelenz et al .,2016**و**(Chowdhary et al.,2016)**}.هذه الفطريات تعيش بشكل مستمر على الأجسام الحية وغير الحية وهي مقاومة للأدوية {**(Abdolrasouli et al.,2017)**و**(Berkow,Lockhart.,2017** و**(Chowdhary et al.,2018)**}.{**(Chowdhary et al.,2013)** و**(Kathurisetal.,2015)**}} .انتشارها السريع تسبب في جائحة ظهرت في جميع أنحاء العالم .{**(Schelenz, Hagen et al.,2016)** و**(Lockhart et al.,2017)** و**(Chowdhary et al.,2013)**و **(Calvo et al.,2016)** }.

أظهرت الأبحاث أن هذه الفطريات تمتلك أكثر من 5000 مورثة {**(Rhodes et al.,2011)** و**(Munoz et al.,2018)**}.

تعبر عن العديد من الخصائص مثل تكوين الأغشية الحيوية {**(Larkin et al., 2017)**و**(Sherry et al., 2017)**}.

حاليا لا يعرف الكثير عن نشأة *C.auris* , وذلك لأنه يظهر أنها تواجدت لمدة طويلة على أجسام غير الحية داخل المستشفيات رغم استعمال المطهرات على الأسطح,على خلاف أنواع الفطريات الأخرى. **(Rhodes et al.,2018).**

عوامل الخطر المرتبطة بـ*C.auris* مماثلة لعوامل عدوى الفطريات الاخرى**(Sarma, Upadhyay .,2017).**وتتمثل في طول مدة الاستشفاء , جراحة البطن وداء السكري والأمراض الخطيرة مثل الأورام وفيروس نقص المناعة والتعرض المسبق للمضادات الحيوية و مضادات الفطريات{**(Lee Get al.,2011)** و**(Chowdhary et al.,2014)**و

(Ben-Ami et al.,2017)و**(Mohsin J et al.,2017)**و**(Al-Siyabi et.,2017)**و **(Mohdet al.,** **2018)**و**(Ruiz et al.,2017)**و **(Vallabhaneni et *al*.,2017)** و **(Morales-Lopez et** **al.,2017)Rudramurthyet *al*.,2017)** و**(Schelenz S et al., 2016)**و**(Tsay S et *a*l.,2017)** و **(Azar et** **al.,2017)**}كما يلاحظ انها تسبب العدوى للمرضى من جميع الأعمار من الرضع إلى كبار السن.

(de Cassia OriandiSardi et *al*.,2018).

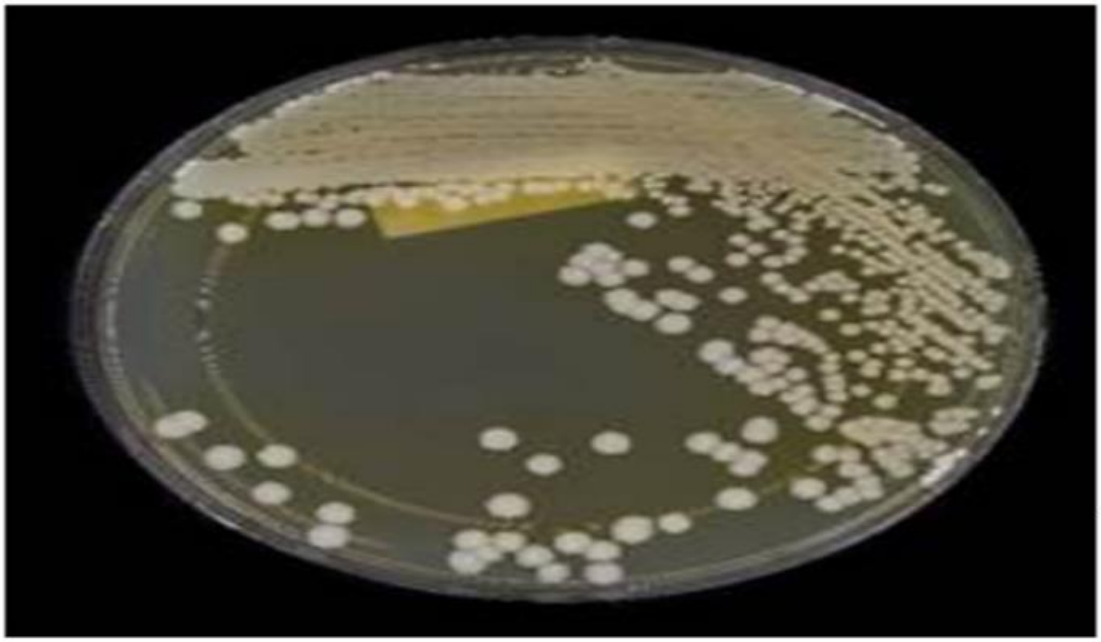
من الناحية التصنيفية وجد أن فطريات C.auris تنتمي إلى التقسيم :Regin Fungi Saccharomycotina الفرعي , Class Saccharomycetes Order, ونوع :Genus Sacchormycetales. (**Sikora et *al*.,*2020*** **).**

8.الخصائص الميكروبيولوجية والكيميائية الحيوية لـ*C.auris*

تنمو C.auris في وسائط مختلفة , وتبدو في الفحص المجهري على هيئة خلايا بيضاوية الشكل مستطيلة وتظهر بشكل فردي أو أزواج أو في مجاميع على عكس الأنواع الأخرى من الفطريات.

{(Satoh et al.,2009)و(Ben_Ami et al.,2017) و(Borman ,Szekly ,Johnson.,2016)}.

وهي لا تشكل خيوط متبعثرة بل عبارة عن انبوب جرثومي سلبي.**{(Lee et al.,2011) و(Azar et al.2017) }**.ومع ذلك تم ملاحظة تشكيل خيوط Pseudohyphae في بعض الأحيان مما يشير إلى أنها قد تكون سلالة اوحالة معينة **(Borman ,2016).** تنمو هذه الفطريات على شكل مستعمرات أرجوانية شاحبة إلى وردية على CHROMagar في درجات حرارة تتراوح بين 37 و 42 درجة **(Ben_Ami et al.,2017).**



صورة رقم02: توضح شكل *Candida auris* في مختبر الصحة العامة.healt.ny.gov

أنظمة تحديد الخميرة التقليدية مثل,APIVITEK-2YST،كثيرا ما تخطئ هذه الأنظمة في تعريفها نظرا لغياب C.aurisمن قاعدة البيانات وغالبا ما يتم تعريف*C.auris* بشكل خاطئ على أنهاRhodorulaglutinis أو Candida sake أو *Sacchoromyces cervisiae* او C.haemulonii أو C.famata. **(Johanna et Mattew,2019).**

علاجC.auris يتطلب تشخيص صحيح في الوقت المناسب مما يمكن من منع تفشي العدوى داخل المستشفى. ويساعد تحديد مستواها في إيجاد العلاج و تنفيذ تدابير فعالة لمكافحة العدوى **(Lockhart SR et al.,2017).**

9. البلدان التي ظهرت بها *Candida auris*

تم الإبلاغ عن عدوى المستشفيات لهذه الفطريات في العديد من البلدان والتي تشمل 6 من أصل 7قارات

في قارة آسيا اكتشفت أوريس في 15 بلد حيث جمعت 15حالة في الفترة الممتدة بين 2012 و2017 في مستشفى با**لهند** ومثلت نسبة 5% من فطريات Candida **(Chowdhry et al.,2013).**

في الصين كانت أول حالة تم الإبلاغ عنها من عدوى في 2018حيث أحصت دراسة 35 عزلة من أوريس من 15 مريض من مستشفى شنيانغ في الصين **(Wang et al.,2018).**

كما تم الكشف عن فطريات اوريس مع سمات مقاومة لمضادات الفطريات من أطفال حديثي الولادة في وحدة العناية المركزة في بكين **(Chen et al.,2018).** ووجدت62 حالة بسنغافورة(**Tan,2018).** وحالة واحدة بماليزيا **(MohdTap et al.,2018)**

في المنطقة العربية تتحدث الدراسات عن حالة واحدة بالكويت في ماي 2014**(OseiSekyere ,2018).**و خمس حالات في عمان{(**Mohsin,2017)**و**(Al-Siyabi et al.,2017)}.**منها حالتين في مستشفى الرعاية الصحية في مدينة مسقط **(Mohsin ,2017).** بالإضافة لحالة واحدة بالإمارات العربية المتحدة .**(Alatoon et al.,2018).**

في قارة إفريقيا اكتشفتC.auris في دولتين من جنوب إفريقيا في مستشفى بمقاطعة غوتنغ جوهانسبرج و بريتوريا بنسبة 1%. **(Magobo., et al2014)**.

كما تم عزلها في وحدة العناية المركزة في المستشفى الجامعي بمدينة تلمسان في الجزائر **(Zerrouki et al.,2022).**

مع الانتشار العالمي للعدوى *C.*auris أجرى معهدECDC مسحا في أوروبا لدول الاتحاد والمنطقة الاقتصادية الأوروبية بشأن الحالات المبلغ عنها من *C.auris* وقد جمعت620 حالة من6 بلدان مختلفة منها اسبانيا و المملكة المتحدة و ألمانيا و فرنسا و النرويج وبلجيكا في الفترة بين 2013 و 2017(**Kohlenberg et al.,2018).**

في النمسا تم الإبلاغ عن حالة واحدة في يناير 2018 من رجل يبلغ من العمر 22عاما مصاب بعدوى في السمع الخارجي **(Pekard- Amenitsch, Schriebl et al.,2018).**

في أمريكا الجنوبية تم الإبلاغ عنها بين مارس2012وجويلية 2013 في وحدة العناية المركزة في مستشفى الرعاية الصحية في فنزويلا.**(Calvo et al.,2016).**كما تم الإبلاغ عن 123 حالة للإصابة بعدوى أوريس بكولومبيا بين فبراير 2015 وماي 2017.**(Escandon et al 2018).**

أما في أمريكيا الشمالية فتم الكشف عن7 حالات من العدوى ما بين ماي2013وأوت2016. فكانت حالة واحدة في 2013 وواحدة في 2015 و5 حالات في2016 **(Vallabhanei et al.,2017).**

اعتبارا من30نوفمبر2018تم تاكيد493 حالة و30حالة محتملة في الولايات المتحدة.**(Tsay et al.,2017).**

القارة الأسترالية هي احدث القارات التي انضمت إلى قائمة القارات الأخرى التي ظهرت فيها أوريس , حيث تم الكشف عنها في عام 2018. **(Heath et *al*.,2016).**

صورة رقم 03: توضح البلدان التي أبلغت عن اكتشاف Candida auris. (**Satoh et *al*.,2009**)

خاتـــمـــــــــــــة

من خلال الدراسة التي قمنا بها حول الأغشية الحيوية ودورها في عدوى المستشفيات نستخلص أن الأغشية الحيوية بجميع أنواعها (البكتريا والفطريات والخمائر) لها دور فعال في عدوى المستشفيات وهي أحد مسبباتها. ولازال العلم مفتوحا للبحث عن أنواع جديدة من الأغشية الحيوية وكذلك مسببات ومصادر عدوى المستشفيات.

قائمة المصادر و المراجع

1.محمد فرج المرجاني و جيهان عبد الستار سلمان , الأغشية الحيوية Biofilms, بيروت , ص : 45– 49,.2017.

2. زهرة محمود الخفاجي , الاغشية الحيوية , المصدر: التقنية الحيوية الميكروبية ,جامعة بغداد .

3. **Ahearn DG.** Yeasts pathogenic for humans, p. 9-14 In
4. **Alatoom A, Sartawi M, Lawlor K, et al.** Persistent candidemia despite appropriate fungal therapy: First case of *Candida auris* from the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis*. 2018; 70: 36-37.
5. **Allison D.G., Ruiz B., SanJose C., Jaspe A., Gilbert P. (1998)** Extracellular products as mediators of the formation and detachment of *Pseudomonafluorescens*biofilms. *FEMS Microbiology Letters* ,167:179–84.
6. **Al-Siyabi T, Al Busaidi I, Balkhair A, Al-Muharrmi Z, Al-Salti M, Al'Adawi B. 2017.** First report of Candida auris in Oman: clinical and microbiological description of five candidemia cases. J Infect 75:373–376.
7. ***J Hosp Infect* 1988**;12:51-58. *WHO/SEARO. Evidence for health policy. Basic indicators 2000, New Delhi, 2001*.
8. **Azar MM, Turbett SE, Fishman JA, Pierce VM. 2017.** Donor-derived transmission of Candida auris during lung transplantation. Clin Infect Dis 65:1040 –1042.
9. **Babb JR, Davies JG, Ayliffe GA**. Contamination of protective clothing and nurses' uniforms in an isolation ward. *J HospInfect* 1983;4: 149-157.
10. **Baillie G.S., Douglas L.J. (1998)** Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(8):1900.
11. **Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, Maor Y, Tarabia J, Schechner V, Adler A, Finn T. 2017.** Multidrug-resistant Candida haemulonii and C. auris, Tel Aviv, Israel.Emerg Infect Dis23:195–203.
12. **Bendinger B., Rijnaarts H.H., Altendorf K., Zehnder A.J. (1993)** Physicochemical
13. **Berkow EL, Lockhart SR:** Activity of CD101, a long-acting echinocandin, against clinical isolates of Candida auris. DiagnMicrobiol Infect Dis 2017, 90(3):196-197.
14. **Borman AM, Szekely A, Johnson EM. 2016.** Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen Candida auris and other key pathogenic Candida species. mSphere 1:e00189-16.

15. **Botto H. (2003) I**nfections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Médecine et Maladies Infectieuses , 33* ,23s–244s.
16. **Boyd A., Chakrabarty A.M. (1994)** Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas* aeruginosa.Applied and Environmental Microbiology, 60:2355–2359.
17. **Calvo B, de AzevedoMelo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F et al.:** First report of Candida auris in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J Infect 2016:1-24.
18. **ChauharN ,Latge J.P et calderone R.;(2006),**Signaling and oxidant adaptation in candida albicans and Aspergilusfunigatus .Nature Reviews Microbiology,4:435_444.
19. **Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, Dinesh KR, Karim S, Singh SK, Hagen F, Meis JF. 2014**. Multidrug-resistant endemic clonal strain of Candida auris in India. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis 33:919 –926.
20. **Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R et al.:** Multidrug-resistant endemic clonal strain of Candida auris in India. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis 2013, 33:9926 Springer, Berlin Heidelberg.
21. **Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, Dinesh KR, Karim S, Singh SK, Hagen F, Meis JF. 2014.** Multidrug-resistant endemic clonal strain of Candida auris in India. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis 33:919 –926.
22. **Davies D.G., Geesey G.G. (1995)** Regulation of the alginate biosynthesis genealgC in Pseudomonas aeruginosa during biofilm development in continuous culture. Applied and environmental microbiology, 61(3), 860-867.
23. **deCássiaOrlandiSardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL.** *Candida auris*: Epidemiology, riskfactors, virulence, resistance, and therapeutic options. *MicrobPathog*. 2018; 125: 116-121.
24. **Donlan R.M. (2001)** Biofilms and device-associated infections .*Emerging Infectious Diseases*, 7(2), 277.
25. **El Rhazi K., Elfakir S., Berraho M., Tachfouti N., Serhier Z., Kanjaa C et Nejjari C.(2007).** Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU

26. **Hassan II de Fès (Maroc).** La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, Vol. 13, No 1.

27. **Escandón P, Cáceres DH, Espinosa-Bode A, et *al.*** Notes from the Field: Surveillance for *Candida auris* - Colombia, September 2016-May 2017. *MMWR MorbMortalWklyRep*. 2018; 67: 459-460.
28. **Fuqua C, Greenberg EP. 2002.** Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signaling.
29. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control **1988**; 16:128–40 (erratum: Am J Infect Control **1988**; 16:177).
30. **Hambraeus A.** Transfer of *Staphylococcus aureus*via nurses'uniforms. *J Hyg*1973;71:799e.
31. **John L Pace, Mark E Rupp, Roger G Finch. 2006.** Biofilms Infection and Antimicrobial.
32. **Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A *et al.:*** Multidrug-resistant Candida auris misidentified as Candida haemulonii: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. J ClinMicrobiol2015, 53:1823-1830 Warnock DW (editor), American Society for Microbiology.

33. **Kunkel D. (2013)** Assessment of the types of catheter infectivity caused by *Candida* species and their biofilm formation. First study in an intensive care unit in Algeria. *International journal of general medicine*, *6*, 1.
34. **Kurtzman CP, Fell JW, editors.** The yeasts a taxonomic study. 4th ed. Elsevier Science; 1998. Amsterdam, The Netherlands.
35. **Lachassinne E., Letamendia-Richard E., Gaudelus J. (2004).** Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. Archives de pédiatrie 11 , 229–233.
36. **Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I et *al.*:** The emerging pathogen Candida auris: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. Antimicrob Agents Chemother2017, 61:41 2nd ed. American Society for Microbiology Journals.

37. **Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH et *al*.:** First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris.* J ClinMicrobiol2011, 49:3139-3142 American Society for Microbiology.

38. **M.ChablouM.**les infictions nosocomiales au service de réanimation poyvalente de fés ,Thèse de doctrat en médcine . université de sidi mohamed ben abdellahfes :14,2011.

39. **Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP.** *Candida auris*-associated candidemia, South Africa.*Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1250 -1252.
40. **Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP.** *Candida auris*-associated candidemia, South Africa.*Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1250 -125
41. **Mile Fanny Gauthier ,**Biofilms et qualite biologique de l'eau potable au cours de sa distribution; université de Picardie – Ameins ., 2002.
42. **MohdTapR, Lim TC, KamarudinNA,et al.** Afatal case of *Candida auris* and *Candida tropicalis*candidemia in neutropenicpatient.*Mycopathologia*. 2018; 183: 559-564.
43. **Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi ZAM, et *al*.**The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman.*Mycoses*. 2017; 60: 569-575.
44. **Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi ZAM, et *al*.**The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman.*Mycoses*. 2017; 60: 569-575.
45. **Mun˜ oz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL et *al*.:** Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in Candida auris and related emerging species. Nat Commun2018, 9:5346 Nature Publishing Group.
46. **NA, Barnard AM, Slater H, Simpson NJ, Salmond GP. 2001.** Quorum-sensing in
47. **Nealson KH .1977.** Autoinduction of bacterial luciferase.Occurrence, mechanism and
48. **Nobil C.J,Bruno V.J ,Richard M.Davis D.A. and Mitchel A.P .,(2003)**,Genetic control of chlamydospore formation in candida albicans ,Microbiology,149:3629_ 3637.
49. **O'Toole G.A., Gibbs K.A., Hager P.W., Phibbs P.V. Jr, Kolter R. (2000)** Theglobal carbon metabolism regulator Crc is a component of a signal transduction pathway required for biofilm development by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 182:425–31.

50. **Pellowe CM, Pratt RJ, Harper P, et al.** Infection control: prevention of healthcare-associated infection in primary and community care. *J Hosp Infect* 2003;55(Suppl. 2):1-12 .
51. **Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, *et* al**. epic2eNational evidence-based guidelines for preventing healthcareassociated
52. **Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, *et* al.** epic2eNational evidence-based guidelines for preventing healthcareassociated infections in NHS hospitals. *J Hosp Infect* 2007;
53. **Purevdorj-Gage L., Costerton J.W., Stoodley P. (2005)** Phenotypic differentiation and seeding dispersal in non-mucoid and mucoid*Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Microbiology, 151:1569–1576.
54. **Ronald J, Doyle Methods in Enzymology. 1999.** AP ACADEMIC PRESS Volume 310:
55. **Rupp C.J., Fux C.A., Stoodley P. (2005)** Viscoelasticity of *Staphylococcus aureus*biofilms in response to fluid shear allows resistance to detachment andfacilitates rolling migration. Applied and Environmental Microbiology, 71:2175–2178.
56. **Sarma S, Upadhyay S. 2017.** Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in Candida auris. Infect Drug Resist 10:
57. **Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, et *al.*** *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *MicrobiolImmunol*. 2009; 53: 41-44.
58. **Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D, Fisher MC. 2016.** First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital. Antimicrob Resist Infect Control 5:35.

59. **Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D,Fisher MC.2016.** First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital. Antimicrob Resist Infect Control 5:35.

60. **Seddiki S.M.L., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K., Badsi-Amir S., Taleb M.,Kunkel D. (2013)** Assessment of the types of catheter infectivity caused

by*Candida* species and their biofilm formation. First study in an intensive care unit in Algeria. *International journal of general medicine*, *6*, 1

61. **Seghir Abdelfettah,** Recherche de biofilms mixtes sur cathéters veineux périphériquesau CHU de Tlemcen , Laboratoire Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique **T,** Université Aboubekr Belkaïd – Tlemcen,2015.
62. **Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD et al.:** Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant Candida auris. Emerg Infect Dis 2017, 23:328-331.
63. **Sikora A. and Zahra F. (2020)**. *Candida auris*. *Stat Pearls [Internet]*
64. **Speers R, Shooter R, Gaya H, Patel N.** Contamination of nurses' uniforms with Staphylococcus aureus. Lancet 1969;2(7614):233-235.
65. **Staib .P and MorschhauserJ .,(2007),**Chamydospore formation in Candida albicans and Candida dubliniensis an enigmatic developementalprogramme Mycoses;50:1_12.
66. **Takashima M, Shirai F, Sageshima M, Ikeda N, Okamoto Y, Dohi Y. Di**stinctive bacteria-binding property of cloth materials. *Am J Infect Control* 2004;32:27-30.
67. **Tan YE, Tan AL. Arrival of** *Candida auris* fungus in Singapore: report of the first 3 cases. *Ann Acad Med Singapore*. 2018; 47: 260-262.
68. Therapy.CRC Press Taylor & Francis Group.P4.
69. **Tian S, Rong C, Nian H, et al.First** cases and risk factors of super yeast *Candida auris* infection or colonization from Shenyang, China.*Emerg Microbes Infect*. 2018; 7: 128. deCássiaOrlandiSardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. *Candida auris*: Epidemiology, riskfactors, virulence, resistance, and therapeutic options. *MicrobPathog*. 2018; 125: 116-121.
70. **Tompkins DS, Johnson P, Fittall BR.** Low-temperature washing of patients' clothing: effects of detergent with disinfectant
71. **Tsay S, Welsh RM, Adams EH, *et al.*** Notes from the Field: Ongoing transmission of *Candida* auris in health care facilities - United States, June 2016-May 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66: 514-515.
72. **uiz-Gaitán AC, Fernández-Pereira J, Valentin E, et *al.*** Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes.*Int J Med* Microbiol. 2018; 308: 812-818.

73. **Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et a**l. Investigation of the first seven reported cases of Candida auris, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus-United States, May 2013-August 2016. Am J Transplant. 2017; 17: 296-299.

74. **Wang X, Bing J, Zheng Q, et *al*.** The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7: 93.

75. **Watnick P.I., Kolter R. (1999)** Steps in the development of a *Vibrio cholera* El Tor biofilm. *Molecular* biology. 34(3):586–95.

76. **Zerrouki,H., Ibrahim, A., Rebiahi, S ,A.,Elhabiri,Y.,Benhaddouche,D,E.,de** Groot,T.,Bittar,F.(2022).Emegence of *Candida auris* in intensive care units in Algeria. Mycoses.

77. **Zhao J, Han L, et *al*.** Emergency of fungemia cases caused by fluconazole-resistant *Candida auris* in Beijing, China.J Infect. 2018; 77: 561-571.