



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب

قسم الأمراض الباطنية

**فعالية الميروبيينيم بالمقارنة مع البيراسيلين-تازوباكتام كعلاج تخبري عند  
مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى**

بحث علمي أُعد لنيل درجة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد حسين ناصيف

إشراف

الأستاذ الدكتور حسام البردان

2025/1446

## فهرس المحتويات

1	الجزء التمهيدي
1	المقدمة
1	المشكلة البحثية
2	التساؤلات
2	هدف البحث وأهميته
3	حدود البحث
3	الدراسات السابقة
4	مناهج البحث وأدواته وطريقة العمل
5	مكونات البحث:
6	الباب الأول: القسم النظري
6	الفصل الأول: مقدمة عن ذات الرئة المشفوية
6	التعريف بذات الرئة المشفوية وتصنيفها
8	الوبائيات
10	العوامل الممرضة
12	الآلية الإمبراضية
14	الفصل الثاني: المظاهر السريرية للمرض
14	عوامل الخطر للإصابة بالمرض
16	التظاهرات السريرية
17	تشخيص الإصابة بذات الرئة المشفوية
31	الفصل الثالث: علاج المرض والوقاية منه
31	العلاج والتدبير
39	أساليب الوقاية من المرض
43	الفصل الرابع: المقارنة بين فعالية الميروبينيم و البيراسيلين في علاج ذات الرئة المشفوية
49	الباب الثاني: القسم العملي
50	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

55	الفصل الثاني: نتائج البحث.
70	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
76	الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، التوصيات
77	الباب الثالث: الملحقات
79	الباب الرابع: المراجع
85	ملخص البحث باللغة الانكليزية

### فهرس الجداول

12	الجدول (1) يبين تصنيف البكتيريا المسببة للالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفيات
26	الجدول (2) الجدول التلخيصي لتشخيص ذات الرئة المشفوية
48	الجدول (3) للمقارنة بين الميروبينيم والبيراسيلين تازوباكتام
56	الجدول (4): توزع العينة حسب السوابق المرضية
62	الجدول (5): الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة
64	الجدول (6): الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة لمتغيرات الدراسة حسب الصاد المستخدم
66	الجدول (7): اختبار Wilcoxon للفرق بين WBCs عند القبول وبعد 48 ساعة من العلاج
67	الجدول (8): اختبار Wilcoxon للفرق بين CRP عند القبول وبعد 48 ساعة من العلاج
68	الجدول (9): الفرق في تعداد البيض وال CRP عند التشخيص وبعد 48 ساعة من العلاج بين الميروبينيم والتازوسين
69	الجدول (10): الفرق في مدة الاستشفاء بين مجموعتي العلاج
74	الجدول (11): مقارنة الدراسة الحالية مع بعض الدراسات العالمية

### فهرس الأشكال

25	الصورة (1) تبين علامات لذات رئة على صورة صدر بسيطة
55	الشكل (1): توزع عينة الدراسة حسب الجنس
57	الشكل (2): التوزع النسبي للعينة تبعاً لحالة التدخين
58	الشكل (3): توزع العينة حسب الصاد المستخدم
58	الشكل (4): توزع العينة حسب الحصيلة

59	الشكل (5): توزع العينة حسب الاختلاطات
60	الشكل (6): توزع العينة حسب الآثار الجانبية
61	الشكل (7): توزع عينة الدراسة حسب الحاجة إلى دعم بالتهوية
62	الشكل (8): توزع المرضى حسب الدعم بالتهوية لكل مجموعة على حدا

قائمة الاختصارات:

HAP	hospital-acquired pneumonia	ذات الرئة المكتسبة في المستشفى
VAP	Ventilator-Associated Pneumonia	التهاب الرئوي المرتبط بأجهزة التنفس الصناعي
S. AUREUS	Staphylococcus aureus	المكورات العنقودية المذهبة
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus	المكورات العنقودية المقاومة للميتسلين
MSSA	Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus"	المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين
SPP	species	أنواع
RSV	respiratory syncytial virus	الفيروس المخلوي التنفسي
PCR	polymerase chain reaction	تفاعل البوليميراز المتسلسل
IDSA	Infectious Diseases Society of America	جمعية الأمراض المعدية الأمريكية
ATS	American Thoracic Society	الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر
PCT	Procalcitonin	بروكالسيتونين
BAL	Bronchoalveolar lavage	غسل القصبات الهوائية
PSB	protected sample brush	فرشاة العينة المحمية
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score	مقياس درجة العدوى الرئوية السريرية المعدل

## الملخص:

**خلفية البحث:** نظرًا للانتشار الواسع لذات الرئة المكتسبة في المستشفى وارتباطها بمعدلات عالية من الوفيات، تبرز الحاجة لإجراء هذه الدراسة لمساعدة الأطباء في اختيار الصّاد الحيوي الأنسب للعلاج التجريبي. يُعد كل من الميروبينيم والبيرسيلين-تازوباكتام من الصّادات الحيويّة واسعة الطيف والشّائعة الاستخدام في هذا السّياق، ممّا يستدعي مقارنة فعالتهما لتحديد الخيار الأمثل الذي يقدّم أفضل نتائج سريريّة.

**الهدف:** تهدف الدّراسة إلى مقارنة فعالية الميروبينيم والبيرسيلين-تازوباكتام في علاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى، من خلال تقليل معدّل الوفيات ومدّة الاستشفاء، بالإضافة إلى تقييم التّأثيرات الجانبيّة والاختلاطات النّاتجة عن العلاج.

**المواد والطّرائق:** أُجريت هذه الدّراسة كدراسة حشديّة مستقبليّة في مشفى المواساة الجامعيّ والوطنيّ الجامعيين في دمشق، سوريا، حيث شملت 100 مريضًا لديهم ذات رئة مكتسبة في المشفى وتمّ جمع البيانات الديموغرافيّة والسّريريّة والمخبريّة (الصّاد المستخدم، تعداد الكريات البيض، CRP، مدّة الإقامة في المستشفى) والنتائج السّريريّة مثل الوفاة أو التّخريج من المستشفى. كما تمّ استخدام برنامج SPSS الإصدار 29 لتحليل البيانات مع اعتبار القيمة  $P < 0.05$  للدّلالة الإحصائيّة.

**النتائج:** تضمّنت الدّراسة 100 مريضًا، ومن بين هؤلاء المرضى، كانت نسبة المدخنين 65%، وبلغت نسبة الوفيات في العينة 8%، بينما تمّ تخريج 92% من المرضى أحياء. تمّ علاج 69% من المرضى بالميروبينيم و31% منهم بتازوسين. فيما يتعلّق بالمؤشرات الحيويّة، أظهر المرضى تحسّنًا ملحوظًا في عدد الكريات البيض (WBC) بعد 48 ساعة من بدء العلاج حيث انخفضت القيم من  $10^3 \times 17 \pm 10^3 \times 10$  إلى  $10^3 \times 6 \pm 10^3 \times 13$  في مجموعة الميروبينيم، ومن  $10^3 \times 5 \pm 10^3 \times 11$  إلى  $10^3 \times 4 \pm 10^3 \times 10$  في مجموعة التازوسين. بالنسبة للبروتين C الارتكاسي (CRP)، انخفض مستواه في كلا المجموعتين بعد 48 ساعة. حيث انخفض في مجموعة الميروبينيم من  $83.12 \pm$

78.78 ملغ/دل إلى 70.54 ± 80.66 ملغ/دل، وفي مجموعة التازوسين من 62 ± 74.41 ملغ/دل إلى 61.13 ± 44 ملغ/دل. أمّا بالنسبة لمُدّة الاستشفاء، فقد كانت متقاربة بين المجموعتين وبلغ متوسط مَدّة الاستشفاء في مجموعة الميروبينيم 12 يومًا ± 6، وفي مجموعة التازوسين 10 أيام ± 4، دون وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين (P=0.212). لم تظهر الدّراسة أيضًا فرقًا إحصائيًا بين المجموعتين في نتائج الوفاة والتّخريج، حيث كانت نسبة الوفاة 6% في مجموعة الميروبينيم و2% في مجموعة التازوسين (P=0.702)، مما يشير إلى أن نوع الصّاد الحيويّ لم يكن له تأثير كبير على النّتائج السّريريّة.

**الخلاصة:** أظهرت الدّراسة أنّ الميروبينيم والبيرسيلين-تازوباكتام كانا فعّالين في علاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى، مع تحسّن في المؤشّرات الحيويّة مثل عدد الكريات البيض وCRP، لكن لم تظهر فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في معدّلات الوفيات أو مَدّة الاستشفاء.

الكلمات المفتاحية: ذات الرئة المكتسبة في المشافي، الميروبينيم، البيراسيلين-تازوباكتام.

## ❖ الجزء التمهيدي:

### المقدمة:

تعد ذات الرئة المشغوية من التحديات الكبرى التي تواجه الأطباء، لما تحمله من تعقيدات تشخيصية وعلاجية ناتجة عن تنوع الجراثيم المسببة وخصوصية المرضى المصابين بها. تنشأ هذه الحالة نتيجة دخول محتويات الفم أو المعدة، كالعصارات الهضمية أو بقايا الطعام، إلى الطرق التنفسية السفلية، مما يحدث استجابة التهابية شديدة في النسيج الرئوي. وتزداد خطورتها في حالات الاضطرابات العصبية، أو خلال فترة ما بعد التخدير، أو لدى المرضى الذين يعانون من ضعف السعال وردود الفعل البلعومية، حيث تصبح الحماية الطبيعية للجهاز التنفسي غير فعالة.

ونظرًا لطبيعة الإصابة، فإن العوامل الممرضة لا تقتصر على البكتيريا الهوائية فحسب، بل تشمل أيضًا طيفًا واسعًا من اللاهوائيات الفموية والعصيات سلبية الغرام، مما يتطلب اختيار مضاد حيوي قادر على تغطية هذا التنوع الجرثومي. وفي هذا السياق، يبرز استخدام كل من ميروبيينيم وبيبراسيلين/تازوباكتام كخيارين علاجيين فعالين، إذ يتميز الأول بقدرته على القضاء على الجراثيم المقاومة واللاهوائية بفضل انتمائه إلى فئة الكاربابينيم، بينما يقدم الثاني تغطية واسعة بفضل تركيبته الثنائية التي تؤمن حماية ضد إنزيمات البيتا-لاكتاماز، وتمنحه فعالية جيدة في مواجهة الزائفة الزنجارية وغيرها من الجراثيم المسببة.

وبينما يظل التدبير الناجح لذات الرئة المشغوية قائمًا على التشخيص المبكر والمتابعة السريرية الدقيقة، فإن الاختيار الأمثل للعلاج بالمضادات الحيوية يمثل حجر الزاوية في تحسين نتائج المرضى وتقليل معدلات المضاعفات والوفاة.

### المشكلة البحثية:

نظرًا لارتفاع معدل الوفيات بذات الرئة المكتسبة في المستشفى وانتشار العوامل الممرضة المعندة على الصادات كان لا بد من معرفة أي الصادات واسعة الطيف تعد افضل لتقليل نسبة الوفيات

وكذلك تقليل نسبة الاستشفاء بين الميروبيينيم (Meropenem) و البيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin- Tazobactam).

### تساؤلات البحث:

- ما هو مدى انتشار ذات الرئة المكتسبة في المستشفى؟.
- هل هنالك أفضلية للميروبيينيم (Meropenem) على البيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin- Tazobactam) كعلاج تخبري لذات الرئة المكتسبة في المستشفى من حيث تقليل نسبة الوفيات؟.
- من يسبب تأثيرات جانبية أقل بين المرضى المعالجين باستخدام الميروبيينيم (Meropenem) أم البيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin- Tazobactam)؟.
- أيهما أفضل الميروبيينيم (Meropenem) أم البيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin- Tazobactam) من حيث تقليل نسبة الاستشفاء بذات الرئة المكتسبة في المستشفى؟.

### الهدف من البحث وأهميته:

❖ الهدف الرئيسي:

تقييم فعالية العلاج التخبري بين الميروبيينيم (Meropenem) والبيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin- Tazobactam) عند مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى من حيث تقليل نسبة الوفيات وتقليل نسبة الاستشفاء.

❖ الأهداف الثانوية:

- تقييم معدل انتشار ذات الرئة المكتسبة في المستشفى.
- تقييم أفضلية أحد المصابين عن الآخر من حيث معدل حدوث التأثيرات الجانبية والاختلاطات.

### أهمية البحث ومبرراته:

نظراً للانتشار الواسع لذات الرئة المكتسبة في المستشفى وارتفاع نسبة الوفيات بها كان لابد من إجراء هذه الدراسة لتمكين الطبيب الممارس من اختيار الصاد المناسب للبدء بالعلاج التخبري الذي

يملك فعالية أكبر بين الميروبينيم (Meropenem) والبيراسيلين-تازوباكتم (Piperacillin-Tazobactam).

### محدودات البحث:

سيستهدف البحث مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى حيث يكثر تواجد انتانات أخرى مرافقة تتطلب العلاج بالصادات. قد يتأخر ظهور الارتشاحات على صورة الصدر عند المرضى المصابين بالتجفاف وبالتالي تأخر تشخيص ذات الرئة المكتسبة في المستشفى لديهم.

### الدراسات المرجعية:

تمت دراسة ذات الرئة المكتسبة في المستشفى وفعالية الميروبينيم (Meropenem) والبيراسيلين-تازوباكتم (Piperacillin-Tazobactam) في العديد من الدراسات السابقة وقمنا بالمقارنة مع ثلاث دراسات عالمية:

### الدراسة الأولى (2022):

Pragmatic Comparison of Piperacillin/Tazobactam versus Carbapenems in Treating Patients with Nosocomial Pneumonia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*

تضمنت الدراسة المرضى المصابين بذات الرئة المكتسبة في المستشفى بمستشفيات تعليميين في الصين في الفترة 2018 و 2021 مع العلم أن العامل الممرض هو الكلبسيلا المنتجة للبيتا لاكتاماز والمعالجين إما بالبيراسيلين تازوباكتم أو بزمرة الكاربابينيم بأول 24 ساعة من بدء الإصابة ولمدة 72 ساعة على الأقل وبالنتيجة تبين أنه يمكن للبيراسيلين تازوباكتم أن يكون خيار فعال بديل لعلاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى عن زمرة الكاربابينيم.

### الدراسة الثانية (2013):

Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan

تضمنت الدراسة المرضى المصابين بذات الرئة لدى العاملين في المجال الصحي باليابان والمسببة بجراثيم معدّة للعديد من الصادات من حيث تمت المقارنة بين البيبراسيلين تازوباكتام والميروبينيم وتبين أن المجموعة التي تلقت العلاج بالبيبراسيلين تازوباكتام أبدت نتائج أفضل من حيث التخلص من الإنتان ولكن المجموعة التي تلقت العلاج بالميروبينيم أبدت تأثيرات جانبية أقل وبما أن العلاجين أظهرتا تحمل جيد من المرضى فيمكن البدء بأحدهما كعلاج تخبري.

الدراسة الثالثة (2021):

A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia

تضمنت الدراسة 537 مريض من 113 مستشفى من 27 دولة حيث تمت مقارنة المرضى الذين ابقوا علاج بالايبيبينيم والمرضى الذين تلقوا علاج بالبيبراسيلين تازوباكتام وأظهرت النتائج أن معدل الوفيات أقل بمجموعة الإيبيبينيم وكذلك نسبة التأثيرات الجانبية بمجموعة الإيبيبينيم أقل أيضاً وعليه يكون الإيبيبينيم خيار جيد لعلاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى.

**منهج البحث وأدواته وطريقة العمل:**

تمّ جمع العينات بين عامي و من مشفيي المواساة والمشفي الوطني الجامعيّين في دمشق، وذلك بدوين بيانات المرضى اللازمة ضمن استبيان خاصّ بدراستنا الحشدية المستقبلية وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المشاركين.

بعد ذلك، أُجري استجواب سريريّ مفصّل، وفحص سريريّ شامل، بالإضافة إلى صورة الصّدر، والفحوصات المخبرية المطلوبة.

شملت العينة 100 مريض مؤكّد تشخيصهم بذات الرئة المكتسبة في المستشفى والمقبولين في مشفيي المواساة والوطني الجامعيّين الذين سيتلقون علاجاً بأحد الصّادين الميروبينيم

(Meropenem) أو البيبيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) كعلاج تخبري منذ اليوم الأول من تشخيص ذات الرئة لديهم.

تم تقسيم المرضى لمجموعتين (مجموعة ستلقى علاج تخبري بالميروبيينيم (Meropenem) ومجموعة ستلقى علاج تخبري بالبيبيراسيلين تازوباكتام (Piperacillin Tazobactam) ثم تم مراقبة السير الحيوي والسريري والمخبري لكل من المجموعتين تليها مقارنة السير السريري من حيث معدل الاستشفاء والوفيات والتاثيرات الجانبية بين المجموعتين ثم تمت معالجة البيانات وتحليلها وصولاً للنتائج النهائية. أجري التحليل باستخدام النسخة 29 من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS)، عُدت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P-value أقل من 0.05) مهمة إحصائياً.

### مكونات البحث:

يتكون بحثنا من باين:

**الباب الأول:** وهو القسم النظري الذي يتضمن المعلومات الأساسية لدراستنا والتعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بالمصطلحات الواردة كافة في الدراسة العملية، ويتضمن ثلاث فصول:

- الفصل الأول: ويتضمن التعريف بذات الرئة المكتسبة في المستشفى والتصنيف والوبائيات والعوامل المرضية والآلية الإمرضية.
- الفصل الثاني: ويتضمن عوامل الخطر للإصابة بالمرض والفحص السريري والتشخيص والتوصيات
- الفصل الثالث: ويتضمن التدبير والعلاج وأساليب الوقاية.
- الفصل الرابع: ويتضمن إضاءة حول فعالية الميروبيينيم والبيبيراسيلين تازوباكتام في علاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى مع المقارنة بينهما.

**الباب الثاني:** يتضمن الدراسة العملية بدايةً من طريقة جمع العينة وصولاً إلى خلاصة النتائج و يتضمن أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

- الفصل الثاني: نتائج البحث.
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية.
- الفصل الرابع: الخلاصة، المُحدّات، التّوصيات.

## الباب الأول: القسم النظري

يتكون هذا الباب من أربعة فصول:

الفصل الأول: مقدمة عن ذات الرئة المشفوية

الفصل الثاني: المظاهر السريرية للمرض

الفصل الثالث: علاج المرض والوقاية منه

الفصل الرابع: المقارنة بين فعالية الميروبينيم والبيراسيلين تازوباكتام في علاج ذات الرئة المشفوية

## الفصل الأول: مقدمة عن ذات الرئة المشفوية

### 1-1- التعريف بالمرض والتصنيف:

عُرف الالتهاب الرئوي بأنه وجود "ارتشاح رئوي جديد بالإضافة إلى أدلة سريرية على أن الارتشاح ذو أصل مُعدّ، بما في ذلك ظهور حمى جديدة، وبلغم صديدي، وزيادة في عدد كريات الدم البيضاء، وانخفاض في الأكسجين".

ومع ذلك، تُقر اللجنة بعدم وجود معيار ذهبي لتشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) أو ذات الرئة المرتبط بالتهوية الآلية (VAP). علاوة على ذلك، يُعرّف ذات الرئة المكتسب في المستشفى بأنه التهاب رئوي لا يبدأ في الحضانة عند دخول المستشفى بل يحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من دخوله. ويُعرّف ذات الرئة المرتبط بالتهوية الآلية بأنه التهاب رئوي يحدث بعد أكثر من 48 ساعة من التنبيب الرغامي.

يُعدّ الاستخدام غير المتسق لمصطلح التهاب الرئة المرتبط بالتهوية الكثير من الأدبيات المتعلقة بهذا الموضوع، حيث يستخدمه البعض للإشارة إلى أي التهاب رئوي يتطور في المستشفى، بينما يستثنى آخرون التهاب الرئة المرتبط بالتهوية (VAP) من تصنيف التهاب الرئة المرتبط بالتهوية.<sup>1</sup>

تُشير إلى الكيانات الجديدة للأحداث المرتبطة بجهاز التنفس (بما في ذلك الحالات المرتبطة بجهاز التنفس والمضاعفات المرتبطة بالعدوى) التي أدخلتها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة كمقاييس محتملة لتقييم جودة الرعاية المقدمة للمرضى المُستخدمين للتهوية.<sup>2</sup>

مع أن قياس هذه الأحداث قد يكون مفهومًا مفيدًا لتحديد الاتجاهات وقياس الجودة، إلا أن هذه التعريفات صُممت لأغراض المراقبة وتحسين الجودة على مستوى السكان، وليس للمساعدة في اتخاذ قرارات التشخيص والعلاج عند المرضى. لذلك، لم تأخذ اللجنة هذه التعريفات في الاعتبار لأغراض هذه المبادئ التوجيهية.

هي عدوى رئوية تحدث بعد 48-72 ساعة من دخول المريض إلى المستشفى مما يميزها عن ذات الرئة المكتسبة في المجتمع.

غالبا ما تكون العدوى بكتيرية وليست فيروسية وهي أكثر أنواع العدوى المكتسبة في المستشفيات شيوعا حيث تشكل 15-20% من إجمالي حالات العدوى المشفوية.

## 2-1- أنواع ذات الرئة المكتسب في المستشفى<sup>112</sup>

1. ذات الرئة البكتيري: غالبية الحالات تتعلق بأنواع مختلفة من العصويات سلبية الغرام (52%) والمكورة العنقودية الذهبية (19%) ، عادة من الصنف مكورات عنقودية ذهبية مقاومة للميثيسيلين .وآخرون مثل المستدميات (5%). في مراكز العناية المكثفة النتائج كانت مكورة عنقودية مذهبة (17.4%) ، زائفة زنجارية (17.4%) ، كليبيلا رئوية وأمعاثية (18.1%) ، ومستدمية نزلية (4.9%)

2. ذات رئة مرتبطة بالمنفسة: تصيب ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة الأشخاص الذين يتلقون تهوية ميكانيكية، وتعتبر أحد أنواع ذات الرئة المكتسبة من المستشفى. لا تشكل العوامل المسببة سمة مميزة لذات الرئة المرتبطة بالمنفسة، بل يصف تعريفها -كما يوحي اسمها- ذات الرئة التي تصيب الأشخاص الخاضعين للتهوية الميكانيكية. تشير نتائج الزرع الإيجابية بعد التنبيب إلى الإصابة بذات الرئة المرتبطة بالمنفسة، ويعتمد تشخيصها إجمالاً على ذلك. يوصى عادةً بأخذ عينة للزرع قبل بدء التهوية الميكانيكية لتصنيف العامل المسبب أو الآلية المتهمه على نحو أفضل .

### 3. ذات رئة مرتبطة بقطاع الرعاية الصحية:

تصيب ذات الرئة المرتبطة بقطاع الرعاية الصحية الأشخاص العاديين الذين يترددون لمراكز الرعاية الصحية بشكل متكرر. لوحظ على مدى التاريخ الفرق بين ذات الرئة المكتسبة من دور الرعاية وذات الرئة المكتسبة من المجتمع من حيث الآلية والإنذار. تعتبر الأولى ذات إنذار أسوأ، وتشير الدراسات إلى ارتباطها الأكبر بالعوامل الممرضة المقاومة على الأدوية. تتشابه معايير تعريف هذا النوع من ذات الرئة مع معايير تعريف إنتانات الدم المرتبطة بقطاع الرعاية الصحية .

لا تعتبر ذات الرئة المرتبطة بقطاع الرعاية الصحية حالياً كيان مستقل سريريًا، ويعزى ذلك إلى الأدلة التي توضح عدم ارتباط معظم الحالات المشخصة بعوامل ممرضة مقاومة على أدوية متعددة. ألغت إرشادات جمعية الأمراض المعدية الأمريكية لعام 2016 تصنيف ذات الرئة المرتبطة بقطاع الرعاية الصحية ككيان سريري مستقل بناءً على السبب السابق.

### 3-1- الوبائيات:

عادةً ما تُسبب البكتيريا ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) ، وهو حالياً ثاني أكثر عدوى المستشفيات شيوعاً في الولايات المتحدة، ويرتبط بارتفاع معدلات الوفيات والمرض<sup>3</sup>

يُطيل وجود ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) مدة الإقامة في المستشفى بمعدل 7 إلى 9 أيام لكل مريض،

على الرغم من أن ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) ليس مرضًا يُبلِّغ عنه، إلا أن البيانات المتاحة تُشير إلى حدوثه بمعدل يتراوح بين 5 و10 حالات لكل 1,000 حالة دخول إلى المستشفى، مع زيادة معدل الإصابة بما يصل إلى 6 إلى 20 ضعفًا لدى المرضى الذين يستخدمون أجهزة التنفس الصناعي<sup>5 4</sup>

يُمثل ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) ما يصل إلى 25% من جميع إصابات وحدة العناية المركزة، وأكثر من 50% من المضادات الحيوية الموصوفة<sup>6</sup>

يُعد وقت ظهور ذات الرئة المكتسب في المستشفى متغيرًا وبائيًا مهمًا وعامل خطر لمسببات أمراض ونتائج محددة لدى مرضى التهاب الرئة الناتج عن الجهاز التنفسي .

عُرِف معدل الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) بشكل مختلف بناءً على مقامات متباينة في دراسات ومؤسسات مختلفة. حتى الآن، لم يُتفق على معيار مشترك يُمثل معدل الإصابة على أساس موحد؛ إذ تراوح بين معدل الإصابة لكل 100 حالة دخول إلى المستشفى، و1000 يوم استخدام على جهاز التنفس الصناعي، و1000 يوم استخدام للمريض.

من ناحية أخرى، تتراوح معدلات الإصابة بالعدوى المكتسبة من المستشفيات في آسيا بين 4% و43%، منها 45% إلى 65% عدوى في الجهاز التنفسي السفلي.

البيانات الوبائية عن ذات الرئة المكتسب في المستشفى نادرة، ولكن العديد من مرافق الرعاية الصحية الآسيوية أفادت بحالات تتراوح بين 1 و21 حالة لكل 1000 حالة دخول إلى المستشفى.

وجد مسح مقطعي أن HAP يمثل 30% من جميع حالات العدوى المكتسبة من المستشفيات. وكما هو متوقع، فإن معدل الإصابة بـ HAP أعلى في وحدات العناية المركزة. وفقًا لدراسات مختلفة في

المستشفيات الآسيوية، تتراوح نسبة التهابات الجهاز التنفسي المكتسبة من وحدة العناية المركزة من 9% إلى 23%.<sup>7</sup>

وجدت دراسة مستقبلية من سنغافورة أن 17.7% (136/24) من المرضى الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة الطبية على مدى فترة 6 أشهر أصيبوا بذات الرئة المكتسب في المستشفى.<sup>8</sup> وأفادت دراسة في تايلاند أن معدل الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى يتراوح من 6% إلى 10% لدى المرضى الذين تم فصلهم عن جهاز التنفس الصناعي.<sup>9</sup> ووجدت دراسة هندية أن ذات الرئة المكتسب في المستشفى يصيب 16.7% من المرضى الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة.<sup>10</sup>

#### 4-1-العوامل الممرضة:

توافرت بعض البيانات المسببة من الدول الآسيوية الممثلة في اللجنة. وأشارت دراسات منشورة من الصين إلى غلبة البكتيريا سلبية الغرام. في دراسة أجريت على 1826 مريضاً في المستشفى مصابين بعدوى المستشفيات، كان 67% من العزلات من مسببات الأمراض سلبية الجرام، والتي كانت أكثرها شيوعاً هي الزائفة الزنجارية، والكلبسيلا، والإشريكية القولونية، والأسينيتوباكتر.<sup>11</sup>

وتبين أن أكثر مسببات الأمراض شيوعاً في المستشفيات كانت العصيات سلبية الجرام (52.2%)،<sup>12</sup> وأفادت دراسة أن أكثر العوامل المسببة لذات الرئة المشفوية شيوعاً كانت ENTEROBACTERIACEAE SPP، والزائفة الزنجارية، والمكورات العنقودية الذهبية، والمبيضات البيضاء.<sup>13</sup>

من ناحية أخرى، أبلغت اللجنة عن ارتفاع معدل الإصابة بـ ACINETOBACTER SPP (يعادل تقريباً معدل الإصابة بـ S. AUREUS)، ووفقاً للجنة، فإن أكثر مسببات الأمراض شيوعاً في التهاب الرئة الناتج عن المستشفيات حالياً هي الزائفة

الزنجارية (18%)، تليها المكورات العنقودية الذهبية (16%)، ثم أ. بوماني (16%)، ثم الكلبسيلا (14%)، ثم المعوية (8%)، ثم الإشريكية القولونية (6%).

وُثِّقَ سابقًا ارتفاع معدل الإصابة ببكتيريا أسينيتوباكترا في الالتهاب الرئوي الناتج عن المستشفيات في ماليزيا.<sup>14</sup> وأفادت اللجنة بأن أكثر مسببات الأمراض شيوعًا في التهاب الرئة الناتج عن المستشفيات هي أ. بوماني (23%)، تليها الزائفة الزنجارية (18%)، ثم ستينوتروفوموناس مالتوفيليا (12%)، ثم المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) (12%)، ثم الكلبسيلا (6%).

بين مرضى وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، كانت المكورات العنقودية الذهبية هي المسببات الأكثر شيوعًا، وكانت ما يقرب من 100% من هذه العزلات من المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)؛ تليها الزائفة البومانية والزائفة الزنجارية من حيث الانتشار. في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، كانت حوالي 90% من حالات ذات الرئة المكتسب في المستشفى متأخرة الظهور، ولم يتم تحديد أي مسببات مرضية في حوالي 50% من مزارع شفت القصبه الهوائية.

في تايلاند، بالنسبة لحالات ذات الرئة المكتسب في المستشفى الحاد (HAP)، بما في ذلك ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP)، تشير بيانات المجموعة إلى أن A. BAUMANNII تُمثل 28% من العزلات، تليها من حيث التردد الزائفة الزنجارية (18%) و KLEBSIELLA SPP (7.7%)، والإشريكية القولونية (سواءً كانت منتجة أو غير منتجة لإنزيم بيتا لاكتاماز واسع الطيف [ESBL])، والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (7.6%)، والعصيات سلبية الغرام غير المُخمّرة. علاوة على ذلك، فإن معظم هذه العزلات مقاومة للأدوية المتعددة.

تشير البيانات إلى أن المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) هي العامل الممرض الأكثر شيوعًا في ذات الرئة المكتسبة في المستشفى، حيث تمثل

23.5% من العينات المعزولة. وتشمل مسببات الأمراض الشائعة الأخرى الزائفة الزنجارية (22.7%)، والكلبسيلا (11.1%)، والأسينيتوباكتر (8.9%)، والبكتيريا المعوية (8%). في حالات العناية المركزة، بما في ذلك ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP)، كانت أكثر الكائنات الحية انتشارًا هي المكورات العنقودية الذهبية (S. AUREUS) (34.9%)، و ACINETOBACTER SPP (19.2%)، و P. AERUGINOSA (13.3%). شكلت المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) ما بين 80% و 90% من عزلات المكورات العنقودية الذهبية

الجدول (1) يبين تصنيف البكتيريا المسببة لذات الرئة المكتسب من المستشفيات:

الأكثر شيوعًا	الأقل شيوعًا	نادرًا ما ترتبط بال HAP
الزائفة الزنجارية	البكتيريا غير المعوية	أنواع الليجيونيلا
المكورات العنقودية الذهبية	المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين	فيروس الإنفلونزا أ
الكلبسيلا الرئوية	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	الفيروس المخلوي التنفسي (RSV)
الإشريكية القولونية	أنواع ACINETOBACTER	فيروس نظير الإنفلونزا البشري 3 (HPIV-3)
		الفيروس الرئوي البشري (HMPV)

لكي تحدث ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP)، يجب أن يحدث التوازن الدقيق بين دفاعات المضيف وميل الميكروبات للاستعمار والغزو لصالح قدرة مسببات الأمراض على البقاء وغزو الجهاز التنفسي .

الاستنشاق، والشفط، والانتشار الدموي هي الآليات الرئيسية الثلاث التي تصل بها البكتيريا إلى الرئتين. والطريق الرئيسي الذي تدخل من خلاله الكائنات الحية إلى المجاري الهوائية السفلية هو شفت إفرازات البلعوم الفموي إلى القصبة الهوائية.

تتطور ذات الرئة المكتسبة في المستشفى الأولي عندما تتجاوز هذه الكائنات آليات الدفاع التنفسي الطبيعية، أو عندما يستنشق المريض كائنات هوائية سلبية الغرام تستعمر الجهاز التنفسي العلوي أو أجهزة دعم الجهاز التنفسي.

تنتج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى عن شفت إفرازات الجهاز التنفسي العلوي المستعمرة. في الأفراد الأصحاء، يُقدر أن حوالي 45% من السكان يستنشقون أثناء النوم، مع احتمال أن يستنشق المرضى الذين يعانون من حالات حرجة بشكل متكرر.<sup>15</sup>

يبدو أن المعدة تُمثل مستودعاً مهماً للعصيات سلبية الغرام التي يمكن أن تصعد وتستعمر الجهاز التنفسي. وجدت دراسة رصدية مستقبلية أن المرضى الذين استخدموا أدوية مثبطة للحموضة كانوا أكثر عرضة للإصابة بذات الرئة المكتسبة من المستشفى (HAP) مقارنةً بالمرضى الذين لم يستخدموها (5% مقابل 2%). وقد ازداد خطر الإصابة بذات الرئة المكتسبة في المستشفى بشكل ملحوظ مع مثبطات مضخة البروتون، ولكن ليس مع حاصرات الهيستامين.<sup>2</sup><sup>16</sup>

تنشأ العدوى المكتسبة من مصدر دموي من مصدر بعيد وتصل إلى الرئتين عبر مجرى الدم.

تشمل مصادر عدوى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) أجهزة الرعاية الصحية أو البيئة (الهواء، الماء، المعدات، والأدوات الملوثة)، ويمكن أن يحدث ذلك مع انتقال الكائنات الدقيقة بين العاملين والمرضى.

هناك عدد من عوامل الاستعمار المرتبطة بالمضيف والعلاج، مثل شدة المرض الكامن لدى المريض، والجراحة السابقة، والتعرض للمضادات الحيوية، والأدوية الأخرى، والتعرض لأجهزة ومعدات تنفسية غازية، تُعدّ عوامل مهمة في التسبب في ذات الرئة المكتسبة في المستشفى

يتطلب ذات الرئة المكتسبة في المستشفى دخول مسببات الأمراض الميكروبية إلى الجهاز التنفسي السفلي، متبوعًا باستعمار، والذي قد يُرهق دفاعات المضيف الميكانيكية (الظهارة الهدبية والمخاط)، والخلطية (الأجسام المضادة والتمتمات)، والخلوية (الكريات البيضاء متعددة الأشكال، والبلعميات، واللمفاويات والسيتوكينات الخاصة بها) لإحداث العدوى.

يُعد شفط مسببات الأمراض الفموية البلعومية أو تسرب البكتيريا حول كفة أنبوب القصبة الهوائية الطريق الرئيسي لدخول البكتيريا إلى القصبة الهوائية.

أشير إلى أن المعدة والجيوب الأنفية مستودعات محتملة لبعض البكتيريا التي تستعمر البلعوم الفموي والقصبة الهوائية، إلا أن أهميتها لا تزال محل جدل.

يفترض بعض الباحثين أن استعمار الأنبوب الرغامي بالبكتيريا المغلفة بغشاء حيوي قد يؤدي إلى انسداد الحويصلات الهوائية أثناء الشفط أو تنظيف القصبات.

يُعد استنشاق مسببات الأمراض من الهباء الجوي الملوث، والتلقيح المباشر، أقل شيوعًا<sup>17</sup>

أما الانتشار الدموي من القسطرة داخل الأوعية الدموية المصابة أو انتقال البكتيريا من تجويف الجهاز الهضمي، فهو نادر جدًا.

## الفصل الثاني: المظاهر السريرية للمرض

### 1-2- عوامل الخطر للإصابة:

تشمل عوامل الخطر للإصابة بذات الرئة المكتسبة بالمستشفى كل مما يلي:<sup>18</sup>

- الذكورة
- الإصابة بمرض رئوي سابق
- فشل أجهزة متعددة
- وجود تنبيب أو تغذية معوية، والتهوية الميكانيكية، ووضعية الاستلقاء.

بالإضافة إلى ذلك، اعتبرت اللجنة أن :

- التقدم في السن،
- درجة  $APACHE II > 15$ ،
- الاستخدام السابق للمضادات الحيوية لأكثر من أسبوعين،
- داء السكري، وكبت المناعة، وغسيل الكلى، وإعادة التنبيب بسبب فشل الفظام، واستخدام مهدئ مُسبب للشلل، وطول مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة عوامل خطر إضافية.

اتفقت اللجنة أيضًا على أن بعض العوامل قد تزيد من معدل الإصابة بمسببات الأمراض المقاومة للأدوية المتعددة، بما في ذلك:

- غسيل الكلى المنتظم، وكبت المناعة، وأمراض القلب، والفشل الكلوي، والفشل الكبدي، وارتفاع معدل مقاومة المضادات الحيوية في المجتمع، و/أو وجود فرد من العائلة مصاب بمسبب مرض مقاوم للأدوية المتعددة.

وكما هو الحال دائمًا، يُعد وقت ظهور ذات الرئة المكتسب في المستشفى عاملاً وبائيًا مهمًا لمسببات الأمراض المحددة والنتائج السريرية في التهاب ذات الرئة المكتسب في المستشفى.

يحدث ذات الرئة المكتسب في المستشفى المبكر خلال الأيام الخمسة الأولى من الاستشفاء، ويكون تشخيصه أفضل.


أما ذات الرئة المكتسب في المستشفى المتأخر فيحدث بعد خمسة أيام أو أكثر من الاستشفاء، ويرتبط على الأرجح بمسببات الأمراض المقاومة للأدوية المتعددة وزيادة معدلات الاعتلال والوفيات. كما تعد المعدة مستودعاً هاماً للعصيات سلبية الغرام التي يُمكنها الصعود واستعمار الجهاز التنفسي. وقد وجدت دراسة رصدية مستقبلية أن المرضى الذين استخدموا أدوية مثبطة للحموضة كانوا أكثر عرضة للإصابة بذات الرئة المكتسب من المستشفى (HAP) مقارنةً بالمرضى الذين لم يستخدموها (5% مقابل 2%).

وأظهر التقييم الإضافي حسب فئة الدواء أن خطر الإصابة ذات الرئة المكتسب في المستشفى قد ازداد بشكل ملحوظ مع مثبطات مضخة البروتون، ولكن ليس مع حاصرات الهيستامين 2.

## 2-2- العلامات والمظاهر السريرية

تتعلق النتائج الجسدية في حالات ذات الرئة المكتسب من المستشفيات بانتشاره في الصدر. من الناحية الجسدية، تُحاكي الآفات الفصوية الناتجة عن ذات الرئة المكتسب من المستشفيات تلك التي يُسببها أي نوع آخر من ذوات الرئة (مثل الخرخرة في موضع الناتئ الرئوي).

إن أكثر المظاهر السريرية وعلامات ذات الرئة المكتسب في المستشفى شيوعاً هي:<sup>19</sup>

1. الحمى: قد تتجاوز الحمى 38 درجة مصحوبة بالقشعريرة والتعرق الليلي 
2. السعال: ويكون منتجاً للبلغم الكثيف غالباً متغير اللون وقد يحتوي على عكارة أو خطوط دموية.
3. الألم الصدري: يزداد مع السعال أو التنفس العميق، وقد يشير إلى التهاب جنب مرافق
4. الزلة التنفسية: تكون أكثر وضوحاً لدى المرضى المصابين بأمراض رئوية مسبقة

5. ارتفاع تعداد الكريات البيضاء (Leukocytosis) وقد تظهر صورة انقلابية في العد التفرقي
6. الخرخرة الرئوية
7. يمكن أن تشمل الأعراض مكونات نظام التقييم CURB-65: بما في ذلك الوعي، ونسبة اليوريا في الدم <7 مليمول/لتر، ومعدل التنفس <30 نفساً/دقيقة، وضغط الدم الانقباضي <90 مم زئبق أو ضغط الدم الانبساطي >60 مم زئبق، والعمر <65 عامًا.
- تشير النتيجة الأقل من أو تساوي 2 إلى تصنيف المريض على أنه منخفض الخطورة، في حين أن النتيجة الأكبر من أو تساوي 3 تشير إلى تصنيف المريض على أنه عالي الخطورة.
8. أعراض غير نوعية: الضعف العام وفقدان الشهية
- وفي الحالات الشديدة قد تظهر أعراض مرافقة مثل تسرع تنفس وتسرع قلب وانخفاض ضغط الدم مع علامات اضطراب ذهني وتخليط.

### 3-2-التشخيص:

قد يكون تشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) سريعاً صعباً، نظراً لمحدودية الاختبارات التشخيصية والتشخيص التفرقي الواسع للمرضى الذين يعانون من زيادة في احتياجات الأكسجين، وزيادة في عدد كريات الدم البيضاء، وإفرازات في وحدة العناية المركزة.

قد يشير نقص الأكسجة المصحوب بحمى وسعال مُنتج للبلغم - أو بعد نوبة استنشاق مُشاهدة أو مُشْتَبِه بها في المستشفى - إلى الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى.

في حين تُستخدم أنظمة التقييم، مثل مقياس عدوى الرئة السريرية، لتوجيه إدارة ذات الرئة المكتسب من المجتمع، فإن إرشادات IDSA/ATS تقترح استخدام المعايير السريرية وحدها لإدارة ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP).

وفقاً للإرشادات، يتطلب تشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) جميع ما يلي:<sup>20</sup>

1. ارتشاح رئوي جديد في تصوير الصدر

2. نقص الأكسجة

3. الحمى

4. السعال المُنتج للبلغم

ويمكن أن يُرشد الطبيب إلى أسباب بديلة لتدهور الجهاز التنفسي لدى المرضى المقيمين، بما في ذلك الانسداد الرئوي.

### • الاختبارات غير الباضعة

بمجرد ملاحظة تسلل والاشتباه في أن ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) أو التهاب الرئة الناتج عن التهوية الآلية (VAP) هو سبب تدهور الجهاز التنفسي، يُوصى بإجراء العديد من الاختبارات غير الباضعة لعزل العامل المُمرض ووصف المضادات الحيوية التجريبية المناسبة له على الفور.

### • زرع الدم:

يُوصى بإجراء مزارع الدم لجميع المرضى الذين شُخِّصوا بذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

إذ يُمكن أن تكون مزارع الدم مفيدة في تحديد العامل المُمرض المسؤول عن ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) خاصةً إذا كانت مزارع الجهاز التنفسي غير كاشفة، وكذلك لإبلاغ الطبيب بوجود عدوى مصاحبة إضافية لا علاقة لها بالجهاز التنفسي. على سبيل المثال، من غير المعروف أن أنواع المبيضات والمكورات المعوية تسبب ذات الرئة المكتسب في المستشفى، لذا فإن اكتشاف هذه العوامل الممرضة في مجرى الدم قد يوجه الطبيب إلى موقع عدوى منفصل لم يُشتبه به سابقًا، مثل عدوى مجرى الدم المرتبطة بالقسطرة.

### • مزارع البلغم

يجب الحصول على مزارع البلغم لدى مرضى ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) ومرضى ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) غير المجهزين بالتنبيب، والقادرين على إنتاج عينة كافية، تتميز بقلّة أو انعدام الخلايا الظهارية الحرفشية على صبغة غرام.

بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون إنتاج عينة بلغم كافية، يتم تفضيل عينات البلغم شبه الكمية التي يتم الحصول عليها بالطرق غير الجراحية (على سبيل المثال، الشفط الرغامي) على العينات الكمية التي يتم الحصول عليها بالطرق غير الجراحية أو الجراحية مثل تنظير القصبات الهوائية وأخذ عينات الشعب الهوائية العمياء (غسل القصبات الهوائية الصغير) في محاولة لتقليل التكلفة والأضرار التي قد تلحق بالمريض المرتبطة بالاختبارات الكمية والجراحية.

قد يكون الاختبار الكمي غير ملحوظ بشكل خاطئ إذا تم البدء في تناول المضادات الحيوية قبل جمع العينة وقد يؤدي عن طريق الخطأ إلى إيقاف العلاج المناسب. علاوة على ذلك، لم يُلاحظ أي تحسن في معدل الوفيات، أو مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة، أو مدة التهوية الميكانيكية لدى المرضى الذين خضعوا لأخذ العينات الغازية. ومع ذلك، قد يكون أخذ العينات الغازية مُجدياً للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة أو المرضى الذين يعانون من تدهور سريري مستمر على الرغم من تناول المضادات الحيوية المناسبة، ومع وجود تقييم سلبي غير غازي، نظرًا لتحسن نتيجته التشخيصية.<sup>21</sup>

في حال محاولة أخذ العينات الغازية، فإن ارتفاع الخلوية (<400,000 خلية/مل) ووجود أكثر من 50% من العدلات في سائل غسل القصبات الهوائية قد يُشير إلى التهاب القصبات الهوائية المُعدّل

23 22

تقترح إرشادات IDSA/ATS التوقف عن استخدام المضادات الحيوية إذا أظهرت نتائج مزرعة غسل القصبات الهوائية النهائية أقل من 104 وحدات مُكوّنة للمستعمرات/مل، مع العلم أن نتاج مزارع تنظير القصبات الهوائية ينخفض بشكل كبير بعد 72 ساعة من التعرض للمضادات الحيوية. المزارع السلبية لتنظير القصبات الهوائية الحاصلين عليها ما قد يستبعد المريض الذي يتلقى علاجًا

تجريبياً بالمضادات الحيوية وجود الكائنات الحية المقاومة للأدوية المتعددة، ولكنه لا يستبعد تمامًا ذات الرئة.

### • تفاعل البوليميراز المتسلسل:

يستخدم اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) بشكل متزايد لتشخيص مسببات الأمراض المسؤولة عن ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP)، ولتوجيه إجراءات إدارة المضادات الحيوية.

أظهرت مسحة الأنف للمكورات العنقودية الذهبية، وهو اختبار قائم على تفاعل البوليميراز المتسلسل، قيمة تنبؤية سلبية عالية لاستعمار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) لدى مجموعة من المرضى بنسبة انتشار 10% من MRSA.14 تكون حساسية هذا الاختبار أعلى عند استخدامه لذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) (حساسية 85%، خصوصية 92%) بما أن نمط استعمار أنف المريض يتنبأ بشكل موثوق بأنواع المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) التي قد تكون مسؤولة عن ذات الرئة المكتسب في المستشفى المستمر، فقد استُخدمت مسحة الأنف على نطاق واسع كأداة لإدارة المضادات الحيوية، مما أدى إلى التوقف الآمن عن استخدام مضادات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) عند ظهور نتائج سلبية، وخاصةً في سياق ذات الرئة المكتسب في المستشفى المزمّن. (HAP).<sup>24</sup>

يجب استخدام لوحة الفيروسات التنفسية، وهي مسحة أنفية بلعومية تعتمد على تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)، خاصةً خلال موسم الإنفلونزا لتحديد الأسباب الفيروسية لذات الرئة المكتسب في المستشفى المزمّن (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية المزمّن (VAP) والتي قد لا يكون العلاج بالمضادات الحيوية ضرورياً لها.

خلال اليومين الأولين من الإقامة في المستشفى، من المرجح أن يكون ذات الرئة ناتجًا عن الكائنات الحية المكتسبة من المجتمع. بعد 48 ساعة، تشمل الكائنات المسببة مسببات الأمراض التي تعرض لها المريض في المستشفى.

يُعد استخدام المضادات الحيوية خلال التسعين يومًا السابقة للإصابة بذات الرئة الجديد عامل الخطر الوحيد المعروف المرتبط باستمرار بالمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) والزائفة الزنجارية المقاومة للأدوية المتعددة. (*Pseudomonas aeruginosa*)

قد يكون المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر التالية أكثر عرضة للإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى بسبب الكائنات المقاومة للأدوية المتعددة:

- التليف الكيسي أو توسع القصبات
- الصدمة الإنتانية
- متلازمة الضائقة التنفسية الحادة
- العلاج الكلوي البديل قبل التهاب الرئة الناتج عن العدوى التنفسية
- 5 أيام على الأقل من الاستشفاء.

### • اختبار البروكالسيتونين

يمكن أن يساعد اختبار البروكالسيتونين في التمييز بين مسببات الأمراض الفيروسية والبكتيرية لدى مرضى ذات الرئة المكتسب في المستشفى، وربما تحديد حالات العدوى المشتركة.

في حين أن أي ذات رئة معدي يمكن أن يرفع هذا المؤشر الحيوي في المصل، إلا أن البكتيريا النموذجية تميل إلى أن تؤدي إلى مستويات بروكالسيتونين أعلى من البكتيريا أو الفيروسات غير النموذجية.<sup>25</sup>

تُعزز السيتوكينات، المرتبطة بالعدوى البكتيرية، إطلاق بروكالسيتونين، بينما تُثبط الإنترفيرونات، المرتبطة بالعدوى الفيروسية، إطلاق بروكالسيتونين.

مع ذلك، فإن اختبار بروكالسيتونين ليس مثاليًا، حيث لا يرتفع مستوى بروكالسيتونين في ما يصل إلى 23% من حالات العدوى البكتيرية النموذجية.

تماشياً مع هذه النتائج، تنص إرشادات IDSA/ATS على أن البروكالسيتونين لا ينبغي أن يحل محل التقدير السريري في اتخاذ قرار بدء العلاج بالمضادات الحيوية للمرضى الذين شُخصوا بذات الرئة المكتسب في المستشفى الحاد (HAP) أو ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP)، بل يمكن مراقبته على مدار فترة العلاج لرصد أي اتجاه، ويمكن استخدامه بالتزامن مع التقدير السريري لتهدئة الأعراض وإيقاف المضادات الحيوية في نهاية المطاف.

تُسبب الفيروسات ما يصل إلى 20% من حالات ذات الرئة المكتسبة في المستشفى . وقد أظهرت دراسة رصدية أجريت على 262 مريضاً مصاباً بذات الرئة المكتسب في المستشفى أن الفيروس المخلوئي التنفسي، وفيروس نظير الإنفلونزا، وفيروس الأنف هي أكثر مسببات الأمراض شيوعاً، وأن 8% من جميع حالات ذات الرئة المكتسب في المستشفى ناجمة عن عدوى بكتيرية وفيروسية. العدوى المشتركة.<sup>26</sup>

يمكن أن يساعد اختبار البروكالسيتونين في التمييز بين مسببات الأمراض الفيروسية والبكتيرية لدى مرضى ذات الرئة المكتسب في المستشفى ، وربما تحديد حالات العدوى المشتركة. في حين أن أي ذات رئة معدي يمكن أن يرفع هذا المؤشر الحيوي في المصل، إلا أن البكتيريا النموذجية تميل إلى أن تؤدي إلى مستويات بروكالسيتونين أعلى من البكتيريا أو الفيروسات غير النموذجية.

تُعزز السيتوكينات، المرتبطة بالعدوى البكتيرية، إطلاق بروكالسيتونين، بينما تثبط الإنترفيرونات، المرتبطة بالعدوى الفيروسية، إطلاق بروكالسيتونين.

مع ذلك، فإن اختبار بروكالسيتونين ليس مثاليًا، حيث لا يرتفع مستوى بروكالسيتونين في ما يصل إلى 23% من حالات العدوى البكتيرية النموذجية. أجرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي لخمس عشرة تجربة عشوائية محكمة على مرضى وحدة العناية المركزة تقييمًا لإرشادات بروكالسيتونين في بدء العلاج بالمضادات الحيوية مقارنةً بالتقدير السريري وحده، ولم تُلاحظ أي فرق في معدل الوفيات على المدى القصير. مع ذلك، ارتبط التوقف عن تناول المضادات الحيوية بتوجيه من البروكالسيتونين بمعدل وفيات أقل مقارنةً بالتوقف عن تناول المضادات الحيوية، وذلك بناءً على التقدير السريري وحده.<sup>27</sup>

تماشيًا مع هذه النتائج، تنص إرشادات IDSA/ATS على أن البروكالسيتونين لا ينبغي أن يحل محل التقدير السريري في اتخاذ قرار بدء العلاج بالمضادات الحيوية للمرضى الذين شُخصوا بذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) أو ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP)، بل يمكن مراقبته على مدار فترة العلاج لرصد أي اتجاه، ويمكن استخدامه بالتزامن مع التقدير السريري لتهدئة الأعراض وإيقاف المضادات الحيوية في نهاية المطاف.

لا يزال فهمنا لاستخدام البروكالسيتونين في علاج ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) في مراحله الأولى. لا يوجد إجماع حول هذا الموضوع، لكننا نقدم ما يلي، بناءً على خبرتنا الخاصة والعلاقة بين مستويات البروكالسيتونين والسيتوكينات والإنترفيرونات:

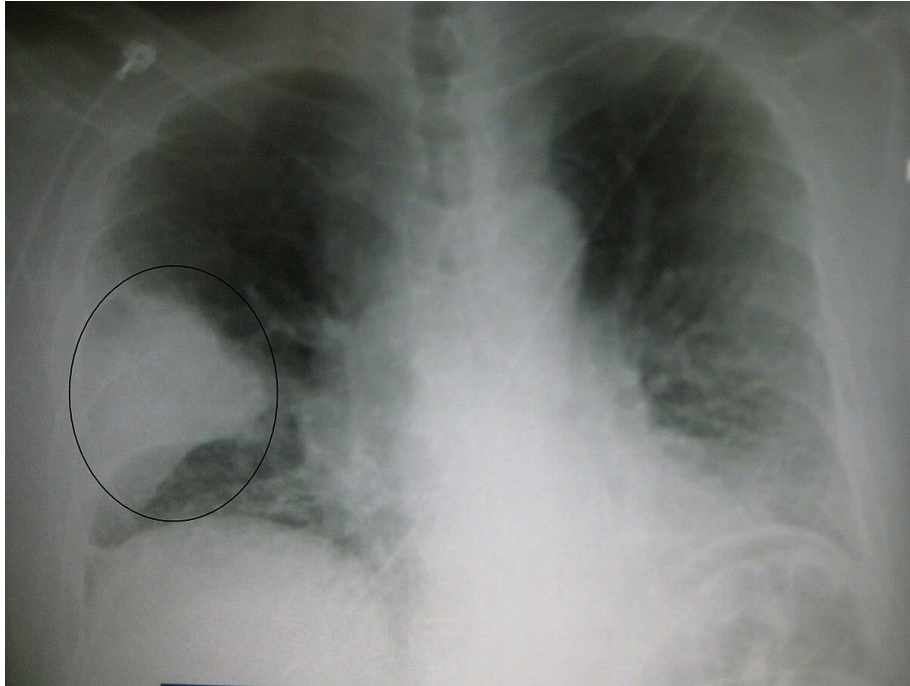
يمكن أن يشير ارتفاع مستويات البروكالسيتونين لدى مريض مصاب بعدوى فيروسية مثبتة بتفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) مثل الإنفلونزا إلى عدوى بكتيرية إضافية، مما يستدعي استمرار العلاج بالمضادات الحيوية.

قد يُعزز انخفاض مستوى البروكالسيتونين، سواءً كان إيجابيًا أو سلبيًا، لدى مريض مُصاب بعدوى فيروسية مثبتة بتفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)، تشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى الفيروسي (HAP) أو (VAP)، ويُعجل بالتوقف الآمن عن تناول المضادات الحيوية.

كما يُمكن أن يُعزز انخفاض مستوى البروكالسيتونين لدى مريض لديه تاريخ سريري يُشير إلى أسباب بديلة لتدهور الجهاز التنفسي أو تحسن ملحوظ مع إدرار البول، التوقف عن تناول المضادات الحيوية.

### • التصوير الشعاعي

يُعد تصوير الصدر بالأشعة السينية التسلسلي مفيدًا للغاية في استبعاد تطور ذات الرئة المكتسب في المستشفى، ويُعدّ مؤشرًا على فعالية العلاج للميكروبات المناسب. لا يُنصح بالتصوير الشعاعي التسلسلي في توثيق شفاء العدوى، لأن التحسن الشعاعي يتأخر كثيرًا عن الشفاء الميكروبيولوجي، غالبًا بعدة أشهر. وبالمثل، وكما وجدت دراسة تشي وآخرون، من بين المرضى الذين شُخِّصوا بذات الرئة المكتسب في المستشفى، أظهرت الغالبية (543/530) نوعًا من التخزين الرئوي، بينما أظهرت مجموعة فرعية صغيرة (543/73) انصبابًا جنبيًا يُرى في صورة الصدر بالأشعة السينية أو التصوير المقطعي المحوسب.



الصورة (1) تبين علامات لذات رئة على صورة صدر بسيطة

قد يكون التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير المقطعي الحلزوني مفيداً في التمييز بين الحالات المُقلدة وذات الرئة المُستشفوي الفعلي. على سبيل المثال، لا تُشخص مزارع الدم الإيجابية لـ MSSA/MRSA لدى مريض مُصاب بالحمى مُنْتَب بالأنبوب الرئوي ذات الرئة المُكتسب من المجتمع/ذات الرئة المُرتبط بجهاز التنفس الصناعي (VAP) الناتج عن MSSA/MRSA. يعتمد تشخيص ذات الرئة المُكتسب من المجتمع/ذات الرئة المُكتسب من المستشفى الناتج عن MSSA/MRSA على وجود أعراض سريرية كالحُمى، والزرقة، وانخفاض ضغط الدم، وتسارع ارتشاحات الجراثيم (أقل من 72 ساعة) في صور الصدر الشعاعية، بالإضافة إلى MSSA/MRSA في إفرازات الجهاز التنفسي.

بما أن حوالي 25% فقط من التغيرات المُوثقة في صور الصدر الشعاعية المحمولة للمرضى المُزودين بالتنفس الصناعي تُمثل عملية معدية، فيجب إجراء فحص مُتابعة بالأشعة المقطعية في هذه الحالة.

### • تقنيات تنظير القصبات

تختلف هذه التقنيات في حساسيتها وخصوصيتها، على الرغم من وجود معايير مقبولة للمزارع شبه الكمية لتحسين موثوقية التشخيص للمزارع المشتقة من تنظير القصبات.

تعكس الفرشاة/المزارع المحمية من غسل القصبات والحوصلات (BAL) استعمار مجرى الهواء (مثل الرشاشيات، MSSA/MRSA، P aeruginosa) بدلاً من مسببات الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفيات/الالتهاب الرئوي المرتبط بجهاز التنفس الصناعي (VAP) في نسيج الرئة.

الجدول (2) الجدول التلخيصي لتشخيص ذات الرئة المشفوية

العنصر التشخيصي 🔍	التفاصيل والملاحظات السريرية 💡
-------------------	--------------------------------

ظهور أعراض كالسعال، الحمى، الزلة التنفسية، أصوات رئوية غير طبيعية	التقييم السريري 
ارتشاحات جديدة أو تبدلات في النسيج الرئوي غير مفسرة، مهمة لتأكيد التشخيص	□ التقييم الشعاعي
ارتفاع الكريات البيض، البروتين التفاعلي CRP، بروكالميتونين PCT	تحاليل مخبرية 
لتحديد العامل الممرض وملاءمة المضاد الحيوي المناسب	زرع البلغم أو الرغامي 
يُطلب عند وجود علامات انتان أو في الحالات الشديدة	زرع الدم 
تخليط أو تغير مفاجئ في الوعي، خاصة عند المسنين أو مرضى العناية المشددة	التقييم العصبي 
مثل الانصمام الرئوي، فشل القلب، أو ذات الرئة المكتسبة من المجتمع	استبعاد تشخيصات أخرى 

## توصيات الجمعية الأميركية لأمراض الصدر في تشخيص والتعامل مع ذات الرئة المشفوية 28

- الطرق الميكروبيولوجية لتشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

أولاً: هل ينبغي علاج المرضى المشتبه بذات الرئة المكتسب في المستشفى بناءً على نتائج أخذ العينات الباضعة (مثل تنظير القصبات، أخذ العينات القصبية العمياء) مع نتائج الزرع الكمي، أو أخذ العينات غير الباضعة (مثل الشفط الرغامي) مع نتائج الزرع الكمي، أو أخذ العينات غير الباضعة مع نتائج الزرع شبه الكمي؟

التوصية

1. نقترح أخذ العينات غير الباضعة مع نتائج الزرع شبه الكمي لتشخيص ذات الرئة المكتسب في المستشفى ، بدلاً من أخذ العينات الباضعة مع نتائج الزرع الكمي، وبدلاً من أخذ العينات غير الباضعة مع نتائج الزرع الكمي (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

ملاحظات: يشمل أخذ العينات التنفسية الباضعة تقنيات تنظير القصبات الهوائية (مثل غسل القصبات الهوائية [BAL]، وفرشاة العينة المحمية [PSB]) وأخذ العينات القصبية العمياء (مثل BAL المصغّر). يشير أخذ العينات التنفسية غير الباضعة إلى الشفط الرغامي.

ثانياً: في حال إجراء مزارع كمية باضعة، هل ينبغي إيقاف المضادات الحيوية بدلاً من الاستمرار في إعطائها للمرضى المشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) والذين تكون نتائج مزارعهم أقل من الحد التشخيصي له (PSB مع أقل من 103 وحدة تشكيل مستعمرات [CFU]/مل، وفرشاة العينة المحمية مع أقل من 104 وحدة تشكيل مستعمرات [CFU]/مل)؟

1. يُعد أخذ العينات غير الباضعة باستخدام المزارع شبه الكمية المنهجية المفضلة لتشخيص ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) (انظر القسم الأول)؛ ومع ذلك، تُقر اللجنة بأن بعض الأطباء السريريين قد يُجرون مزارع كمية باضعة أحياناً. بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم ب (VAP) والذين كانت نتائج مزارعهم الكمية الباضعة أقل من الحد التشخيصي لذات الرئة، نقترح إيقاف المضادات الحيوية بدلاً من الاستمرار فيها (توصية ضعيفة، أدلة ذات جودة منخفضة جداً). القيم والتفضيلات: تُولي هذه التوصية أهمية كبيرة لتجنب الضرر والتكلفة غير الضروريين.

ملاحظات: ينبغي أيضاً مراعاة العوامل السريرية لأنها قد تُغير قرار إيقاف المضادات الحيوية أو الاستمرار فيها. وتشمل هذه العوامل احتمال وجود مصدر بديل للعدوى، والعلاج السابق بالمضادات الحيوية وقت الزراعة، ودرجة الاشتباه السريري، وعلامات الإنتان الشديد، ودلائل التحسن السريري.

ثالثاً. في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم ذات الرئة المكتسب في المستشفى هل ينبغي الاسترشاد بنتائج الدراسات الميكروبيولوجية التي تُجرى على عينات الجهاز التنفسي، أم ينبغي أن يكون العلاج تجريبياً؟

## التوصية

1. نقترح أن يُعالج المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المكتسب في المستشفى وفقًا لنتائج الدراسات الميكروبيولوجية التي تُجرى على عينات الجهاز التنفسي المأخوذة بطريقة غير جراحية، بدلاً من العلاج التجريبي (توصية ضعيفة، أدلة ذات جودة منخفضة جدًا).

القيم والتفضيلات: يُولي هذا الاقتراح أهمية كبيرة لإمكانية تحديد العلاج بالمضادات الحيوية بدقة، ثم تخفيف العلاج بالمضادات الحيوية بناءً على نتائج مزارع الجهاز التنفسي ومزارع الدم. ويُعطى تقليل استخدام الموارد من خلال عدم الحصول على مزارع الجهاز التنفسي قيمة أقل.

ملاحظات: تشمل الطرق غير الباضعة للحصول على عينات الجهاز التنفسي ما يلي: البصق التلقائي، وتحفيز البلغم، والشفط الأنفي الرغامي للمريض الذي لا يستطيع التعاون لإنتاج عينة البلغم، والشفط الرغامي للمريض المصاب بذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) والذي يحتاج لاحقًا إلى تهوية ميكانيكية. تُقر اللجنة بأنه بالنسبة لبعض المرضى الذين لا يمكن الحصول على عينة تنفسية منهم بطريقة غير باضعة، قد تكون هناك عوامل تدفع إلى التفكير في الحصول على عينات بطريقة باضعة.

استخدام المؤشرات الحيوية ودرجة العدوى الرئوية السريرية لتشخيص ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

رابعًا: في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)، هل يجب استخدام بروكالسيتونين (PCT) بالإضافة إلى المعايير السريرية أم المعايير السريرية وحدها لتحديد بدء العلاج بالمضادات الحيوية؟

توصية

1. بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)، نوصي باستخدام المعايير السريرية وحدها، بدلاً من استخدام اختبار PCT المصلي بالإضافة إلى المعايير السريرية، لتحديد ما إذا كان ينبغي بدء العلاج بالمضادات الحيوية أم لا (توصية قوية، أدلة متوسطة الجودة).

**خامساً:** بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)، هل ينبغي استخدام مستقبلات التحفيز الذائبة المُعَبَّر عنها في الخلايا النخاعية (sTREM-1) بالإضافة إلى المعايير السريرية أم المعايير السريرية وحدها لتحديد ما إذا كان ينبغي بدء العلاج بالمضادات الحيوية أم لا؟

#### توصية

1. بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)، نوصي باستخدام المعايير السريرية وحدها، بدلاً من استخدام سائل غسيل القصبات السنخي sTREM-1 (BALF) بالإضافة إلى المعايير السريرية، لتحديد ما إذا كان ينبغي بدء العلاج بالمضادات الحيوية أم لا (توصية قوية، أدلة متوسطة الجودة).

**سادساً:** في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) الفيروسي، هل ينبغي استخدام اختبار البروتين التفاعلي-سي (CRP) بالإضافة إلى المعايير السريرية، أم المعايير السريرية وحدها، لتحديد بدء العلاج بالمضادات الحيوية؟

#### توصية

1. بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) الفيروسي، نوصي باستخدام المعايير السريرية وحدها بدلاً من

استخدام اختبار البروتين التفاعلي-سي بالإضافة إلى المعايير السريرية، لتحديد بدء العلاج بالمضادات الحيوية (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

**سابعًا:** في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) الفيروسي، هل ينبغي استخدام مقياس درجة العدوى الرئوية السريرية المعدل (CPIS) بالإضافة إلى المعايير السريرية، أم المعايير السريرية وحدها، لتحديد بدء العلاج بالمضادات الحيوية؟

توصية

1. بالنسبة للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) الفيروسي، نقترح استخدام المعايير السريرية وحدها، بدلاً من استخدام مقياس درجة العدوى الرئوية السريرية المعدل (CPIS) بالإضافة إلى المعايير السريرية، لتحديد بدء العلاج بالمضادات الحيوية (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

## الفصل الثالث: علاج المرض والوقاية منه

### 1-3-التدبير والعلاج:

إدارة ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) على الرغم من أن تأخير بدء العلاج بالمضادات الحيوية يرتبط بارتفاع خطر الوفاة في حالات تعفن الدم، إلا أن الدراسات الحديثة تُشير إلى أن المضادات الحيوية قد لا تكون ضرورية فوراً لكل مريض يُشتبه بإصابته بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) أو ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

يمكن استخدام استراتيجيتين مختلفتين - سريرية وبكتريولوجية - في هذا القرار.

في الاستراتيجية السريرية، يبدأ إعطاء المضادات الحيوية للمرضى الذين يعانون من ارتشاح رئوي جديد يُثير القلق بشأن ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) أو ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) إذا استوفوا معيارين من المعايير الثلاثة التالية: الحمى، والسعال المُنتج للبلغم، وزيادة عدد كريات الدم البيضاء.

أما في الاستراتيجية البكتريولوجية، فيُمنع إعطاء المضادات الحيوية حتى تُؤكد المزارع الكمية لعينات الجهاز التنفسي السفلي تشخيص ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) أو ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

التغطية التجريبية الأولية لبكتيريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، والبكتيريا سالبة الجرام

بمجرد اتخاذ قرار علاج مريض يُشتبه بإصابته بذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)، ينبغي أن يُرشد مخطط المضادات الحيوية الخاص بكل مستشفى اختيار نظام علاجي تجريبي بالمضادات الحيوية يُعالج بشكل أفضل انتشار الكائنات الحية المحلية وأنماط مقاومتها للمضادات الحيوية. إذا لم يكن مخطط المضادات الحيوية هذا متاحًا بسهولة، فيجب اختيار نظام علاجي ذي تغطية تجريبية لبكتيريا المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين والعصيات سالبة الجرام مثل الزائفة الزنجارية، مثل بيبيراسيلينتا زوباكتام، سيفيبيم، ليفوفلوكساسين، إيميبينيم، أو ميروبينيم.

عامل مضاد للزائفة الزنجارية واحد أم اثنان؟ يستحق المرضى الذين تلقوا مؤخرًا مضادات حيوية وريدية أو المعرضون لخطر الوفاة المرتفع تغطية مزدوجة من الزائفة الزنجارية بمضادات حيوية من فئتين مختلفتين للعلاج التجريبي لذات الرئة المكتسب في المستشفى الناتج عن البكتيريا الزنجارية.

يُعدّ وضع المريض في وحدة العناية المركزة، حيث تقاوم أكثر من 10% من عزلات البكتيريا سالبة الجرام أحد العوامل المُقترحة للعلاج الأحادي، مؤشراً إضافياً لبدء استخدام عاملين مضادين للزائفة الزنجارية لعلاج ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية الناتج عن البكتيريا الزنجارية .

يكون معدل الوفيات لدى مرضى ذات الرئة المشغوي الناتج عن الزائفة الزنجارية المصحوب بتجرثم الدم والذين يتلقون علاجاً تجريبياً مركباً مضاداً للزائفة الزنجارية أقل من أولئك الذين يتلقون علاجاً أحادياً مضاداً للزائفة الزنجارية.<sup>29</sup> يضمن العلاج المركب بدء استخدام عامل فعال واحد على الأقل في الوقت المناسب. قد يواجه المرضى الذين يتلقون علاجاً أحادياً مضاداً للزائفة الزنجارية تأخيراً في بدء استخدام عامل مضاد مناسب للزائفة الزنجارية في حال وجود مقاومة للعامل المُختار.

### – هل تغطية MRSA ضرورية؟

ليس كل ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) و ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) بحاجة إلى تغطية MRSA تجريبية. يجب البدء بالفانكوميسين أو اللينزوليد فقط لمن تلقوا مضادات حيوية وريدية خلال التسعين يوماً الماضية، أو ممن دخلوا المستشفى في وحدة طبية حيث تكون نسبة 20% على الأقل من عزلات المكورات العنقودية الذهبية مقاومة للميثيسيلين، أو حيث يكون انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين غير معروف، أو ممن هم معرضون لخطر وفاة مرتفع.

بالإضافة إلى ذلك، وعلى الرغم من دور الشفط في تطور التهاب البلعوم والقصبه الهوائية، فإن التغطية اللاهوائية التجريبية ليست دائماً موصى بها. ويرجع ذلك إلى أنه خلال أول 48 ساعة من دخول المستشفى، يتطور استعمار البكتيريا في البلعوم الفموي والأنبوب الرغامي من غلبة أنواع العقديات واللاهوائية إلى غلبة البكتيريا سلبية الغرام المكتسبة من المستشفيات.

### – دور المضادات الحيوية المستنشقة:

تُنثي الإرشادات عن استخدام الأمينوغليكوزيدات والبوليميكسينات الوريدية، نظراً للمخاوف من السمية الكلوية لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة بالتهاب الحلق والقصبه الهوائية أو التهاب القصبه

الهوائية. مع ذلك، بالنسبة لذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) الناتج عن مسببات الأمراض الحساسة فقط للأمينوغليكوزيدات أو البوليميكسينات، يمكن، بل ينبغي، استخدام الأمينوغليكوزيدات المستنشقة أو الكولستين مع تركيباتها الوريدية.

تبلغ الأمينوغليكوزيدات الجهازية تركيزات منخفضة في إفرازات الجهاز التنفسي وفي السائل المبطن للرئة، مما يؤدي إلى مستويات دون المستوى العلاجي، مما قد يُشجع على تطور كائنات مقاومة للأدوية المتعددة.<sup>30</sup> لا ترتبط المضادات الحيوية المستنشقة بدرجة السمية الكلوية التي تُلاحظ لدى المرضى الذين يتلقون تركيبات وريدية مماثلة، وقد تسمح إضافتها إلى المضادات الحيوية الجهازية بتركيزات أعلى من الدواء في موقع العدوى، مما قد يُساعد بدوره على تحسين معدلات الشفاء السريري وتقليل مدة التهوية الميكانيكية.

لم يُثبت أن المضادات الحيوية المستنشقة الإضافية تؤثر على معدلات الوفيات الإجمالية في ذات الرئة المكتسب في المستشفى. لم تُوضَّح بعد العلاقة بين المضادات الحيوية المُستنشقة المُساعدة ومدة الإقامة في وحدة العناية المركزة، ومدة الإقامة في المستشفى، وانتشار الكائنات المقاومة للأدوية المتعددة.

#### – النظام العلاجي المُصمَّم خصيصًا

بغض النظر عن النظام العلاجي التجريبي المُستخدَم، يُمكن أن تُتيح حساسيات المزرعة تحديد المضادات الحيوية المُناسبة للسبب الكائنات الحية المسؤولة عن التهاب الرئة والقصبه الهوائية.

إن حالات الشفط التي تُسبب التهاب الرئة والقصبه الهوائية متعددة الميكروبات بطبيعتها.

لذلك، حتى لو أظهرت مزارع البلغم وجود مُمرض واحد فقط، فإن نظام المضادات الحيوية النهائي المُستخدم لعلاج مريض يُشتبه في إصابته بالشفط يجب أن يشمل تغطية البكتيريا الفموية والمعوية، بما في ذلك البكتيريا سالبة الجرام واللاهوائية.<sup>31</sup>

لا يُنصح بإجراء تصوير الصدر المتابع خلال نفس فترة الدخول إلا إذا استمر تدهور حالة المريض. في هذه الحالة، قد يكشف تكرار التصوير الشعاعي أو التصوير المقطعي المحوسب للصدر عن مضاعفات رئوية تتطلب تدخلاً إجرائياً، أو قد يُرشد الطبيب إلى البحث عن أسباب أخرى للتدهور إذا تحسنت العلامات في التصوير.

يمكن أن تكون استشارة الأمراض المعدية للتقييم وإدارة المضادات الحيوية مفيدة للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة أو المرضى الذين يعانون من تدهور سريري مستمر مع العلاج المناسب بالمضادات الحيوية. يوصى باستشارة طبيب الرئة للمرضى الذين يعانون من مضاعفات تتطلب تدخلاً إجرائياً مثل ذات الرئة وفي المرضى الذين يستحقون أخذ عينات غازية من الجهاز التنفسي السفلي.

### • توصيات الجمعية الأميركية في علاج ذات الرئة المشفوية:

العلاج الأولي لذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP)

1. نوصي جميع المستشفيات بإعداد ونشر مخطط محلي للمضادات الحيوية بانتظام، ويفضل أن يكون خاصاً بمجموعات العناية المركزة التابعة لها إن أمكن.

2. نوصي بأن تستند أنظمة العلاج التجريبية إلى التوزيع المحلي لمسببات الأمراض المرتبطة بالتهاب الشعب الهوائية الرئوي وحساسيتها للمضادات الحيوية.

– ما هي المضادات الحيوية الموصى بها للعلاج التجريبي لحالات ذات الرئة المكتسب في المستشفى المشتبه بها سريريًا؟

1. في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المكتسب في المستشفى ، نوصي بتضمين تغطية علاجية لبكتيريا المكورات العنقودية الذهبية، والزائفة الزنجارية، وغيرها من العصيات

سلبية الغرام في جميع الأنظمة العلاجية التجريبية (توصية قوية، أدلة ضعيفة الجودة).

2. تضمين عامل فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) في

العلاج التجريبي للمشتبه بإصابتهم بذات الرئة المكتسب في المستشفى فقط في المرضى

الذين يعانون من أيّ مما يلي: عامل خطر لمقاومة مضادات الميكروبات ، والمرضى الذين يتلقون العلاج في وحدات علاجية حيث تكون أكثر من ١٠٪ - ٢٠٪ من عزلات المكورات العنقودية الذهبية مقاومة للميثيسيلين، والمرضى في وحدات علاجية لا يُعرف فيها معدل انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

3. استخدام عامل فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين (MSSA) (وليس المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين) للعلاج التجريبي لذات الرئة المكتسب في المستشفى المشتبه بها لدى المرضى الذين لا يعانون من عوامل خطر مقاومة مضادات الميكروبات، والذين يتلقون العلاج في وحدات العناية المركزة حيث تكون نسبة أقل من 10% إلى 20% من عزلات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

في حال وجود حاجة إلى تغطية تجريبية للمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، نوصي إما بالفانكوميسين أو اللينزوليد (توصية قوية، أدلة متوسطة الجودة).

4. في حال وجود حاجة إلى علاج تجريبي يشمل تغطية للمكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين (وليس المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين)، نقترح نظامًا علاجيًا يشمل بيبيراسيلين-تازوباكتام، أو سيفييم، أو ليفوفلوكساسين، أو إيميبينيم، أو ميروبينيم (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة). يُفضّل استخدام أوكساسيلين، أو نافسيلين، أو سيفازولين لعلاج ذات الرئة المكتسب في المستشفى المُثبّت، ولكنه ليس ضروريًا للعلاج التجريبي لذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) في حال استخدام أحد هذه الأدوية.

5. نقترح وصف مضادين حيويين مضادين للزائفة الزنجارية من فئتين مختلفتين للعلاج التجريبي ذات الرئة المكتسب في المستشفى المُثبته به فقط لدى المرضى الذين يعانون من أيّ مما يلي: عامل خطر لمقاومة مضادات الميكروبات، أو المرضى في وحدات حيث تكون أكثر من 10% من عزلات البكتيريا سلبية الغرام مقاومة لعامل يُنظر في استخدامه

- كعلاج وحيد، أو المرضى في وحدة العناية المركزة حيث لا تتوفر معدلات حساسية محلية للمضادات الحيوية (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).
6. نقترح وصف مضاد حيوي واحد فعال ضد الزائفة الزنجارية (*P. aeruginosa*) للعلاج التجريبي لذات الرئة المكتسب في المستشفى المشتبه به لدى المرضى الذين لا يعانون من عوامل خطر مقاومة مضادات الميكروبات والذين يتلقون العلاج في وحدات العناية المركزة، حيث تكون نسبة  $\geq 10\%$  من عزلات البكتيريا سالبة الجرام مقاومة للعامل المقترح استخدامه كعلاج وحيد (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).
7. في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المكتسب في المستشفى المشتبه به، نقترح تجنب الأمينوغليكوزيدات إذا توفرت بدائل ذات نشاط سلبي جرام كافٍ (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).
8. في المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بذات الرئة المكتسب في المستشفى ، نقترح تجنب الكولستين إذا توفرت بدائل ذات نشاط سلبي جرام كافٍ (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة جدًا).
- هل ينبغي الاسترشاد في اختيار نظام علاجي تجريبي بالمضادات الحيوية لذوات الرئة المشفوية (غير المرتبطة بالتهابات الجهاز التنفسي الحادة) ببيانات مقاومة المضادات الحيوية المحلية؟
1. نوصي جميع المستشفيات بإعداد ونشر مخطط محلي للمضادات الحيوية بانتظام، ويفضل أن يكون مُصممًا خصيصًا لسكانها المصابين بذات الرئة المكتسب في المستشفى الحاد، إن أمكن.
2. نوصي بأن تستند أنظمة المضادات الحيوية التجريبية إلى التوزيع المحلي لمسببات الأمراض المرتبطة بذات الرئة المكتسب في المستشفى الحاد وحساسيتها للمضادات الحيوية.
- ما هي المضادات الحيوية الموصى بها للعلاج التجريبي لذات الرئة المكتسب في المستشفى الحادة المشتبه بها سريريًا (غير المرتبطة بالتهابات الجهاز التنفسي الحادة)؟

بالنسبة للمرضى الذين يتلقون علاجًا تجريبيًا لذات الرئة المكتسب في المستشفى ، نوصي بوصف مضاد حيوي فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية (توصية قوية، أدلة ضعيفة الجودة). (انظر أدناه للتوصيات المتعلقة بالتغطية التجريبية لـ MRSA مقابل MSSA). بالنسبة للمرضى المصابين بذات الرئة المكتسب في المستشفى الذين يتلقون علاجًا تجريبيًا ولديهم إما عامل خطر للإصابة بعدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (أي استخدام مضاد حيوي وريدي سابق في غضون 90 يومًا، أو دخول المستشفى في وحدة حيث تكون أكثر من 20% من عزلات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين مقاومة للميثيسيلين، أو لا يُعرف انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، أو المعرضين لخطر كبير للوفاة، فإننا نقترح وصف مضاد حيوي فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (توصية ضعيفة، أدلة منخفضة الجودة للغاية). (تشمل عوامل الخطر للوفاة الحاجة إلى دعم التنفس الصناعي بسبب ذات الرئة والصدمة الإنتانية).

1. بالنسبة للمرضى المصابين بذات الرئة المكتسب في المستشفى الذين يحتاجون إلى تغطية تجريبية لذات الرئة المكتسب في المستشفى ، نوصي باستخدام الفانكوميسين أو اللينزوليد بدلاً من مضاد حيوي بديل (توصية قوية، أدلة منخفضة الجودة).
2. بالنسبة للمرضى المصابين بذات الرئة المكتسب في المستشفى الذين يتلقون علاجًا تجريبيًا وليس لديهم عوامل خطر للإصابة بعدوى المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين وليسوا معرضين لخطر كبير للوفاة، فإننا نقترح وصف مضاد حيوي فعال ضد ذات الرئة المكتسب في المستشفى. عندما يشمل العلاج التجريبي تغطية لـ العنقوديات الذهبية الحساسة للميثيسيلين (MSSA) (وليس MRSA) موصى به، فإننا نقترح نظامًا علاجيًا يشمل بيبيراسيلين-تازوباكتام، سيفيبيم، ليفوفلوكساسين، إيميبينيم، أو ميروبينيم. يُفضل استخدام أوكساسيلين، نافسيلين، أو سيفازولين لعلاج ذات الرئة المكتسب بالمستشفى المثبت، ولكنه ليس ضروريًا لتغطية فعالية HAP تجريبيًا إذا استُخدم أحد العوامل المذكورة أعلاه (توصية ضعيفة، أدلة ضعيفة الجودة).

3. بالنسبة لمرضى ذات الرئة المكتسب بالمستشفى الذين يتلقون علاجًا تجريبيًا، نوصي بوصف المضادات الحيوية ذات الفعالية ضد الزائفة الزنجارية وغيرها من العصيات سلبية الغرام (توصية قوية، أدلة ضعيفة الجودة).

### • مدة العلاج:

مدة دورة العلاج بالمضادات الحيوية في ذات الرئة المكتسب في المستشفى غير المُعقدة هي 7 أيام، حيث لم يُثبت أن الدورات الأطول تُقلل من معدلات تكرار ذات الرئة، أو فشل العلاج، أو مدة التنفس الصناعي، أو مدة الإقامة في المستشفى، أو الوفيات. إذا كان المريض مُستقرًا من الناحية الديناميكية الدموية، ويحتاج إلى أكسجين أقل، ويتحمل تناوله عن طريق الفم، يُمكن استخدام المضادات الحيوية الفموية لإكمال دورة العلاج في حالات التهاب الرئة والقصبه الهوائية غير المُعقدة.

تتطلب ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) والمعتمدة على التهوية الآلية (VAP) المرتبطة بمضاعفات رئوية أو خارج رئوية، مثل الدُّبيلة أو تجرثم الدم، فترات علاج أطول خاصة بهذه الحالات. كما تُعتبر ذات الرئة المكتسب في المستشفى الناتجة عن الزائفة الزنجارية أو الأسيينيتوباكتر معقدة وتتطلب علاجًا بالمضادات الحيوية لمدة أسبوعين على الأقل نظرًا لخطر الانتكاس المرتبط بفترات العلاج الأقصر

- إذا لوحظ تحسن سريري خلال ٤٨-٧٢ ساعة وكانت نتائج المزارع سلبية، يُنصح بإيقاف المضادات الحيوية.
- إذا لوحظ تحسن سريري خلال ٤٨-٧٢ ساعة وكانت نتائج المزارع إيجابية، يُعدل النظام العلاجي حسب الحساسية ويُواصل العلاج بالمضادات الحيوية لمدة ٧-٨ أيام.
- إذا لم يكن هناك تحسن سريري وكانت نتائج المزارع سلبية، يُبحث عن تشخيصات بديلة.
- إذا لم يكن هناك تحسن سريري وكانت نتائج المزارع إيجابية، يُعدل النظام العلاجي حسب الحساسية.<sup>32 33</sup>

لا تقل أهمية الوقاية من ذات الرئة المكتسب في المستشفى أهمية عن تشخيصها وإدارتها، وتعتمد على مناهج متعددة لمعالجة عوامل خطر الشفط الفردية وانتقال الأمراض داخل المستشفيات.

### 1. منع الاستعمار والشفط

تُعد العناية الفموية المنتظمة، وتقييم الحاجة إلى العلاج بمشطات مضخة البروتون وحاصرات مستقبلات الهيستامين 2، والكشف المبكر عن عسر البلع وعلاجه - وخاصة لدى كبار السن والمرضى الذين تعرضوا لسكتة دماغية أو خضعوا لعمليات جراحية مؤخرًا - من العوامل الأساسية للوقاية من استعمار البلعوم الأنفي للكائنات الممرضة، والشفط، وما يليه من التهاب البلعوم الأنفي والبلعوم الأنفي والبلعوم الأنفي. أشارت مراجعة منهجية وتحليل تلوي، شملت دراستين لمرضى في حالة حرجة وغير موصولين بجهاز تنفس صناعي، إلى انخفاض ملحوظ في خطر الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) من خلال استخدام تنظيف الفم بالكلورهيكسيدين، وتنظيف الأسنان بالفرشاة الكهربائية، وتعليمات نظافة الفم.<sup>34</sup>

تُعد البيانات الداعمة للعناية بالفم للوقاية من التهاب الشعب الهوائية التنفسي أكثر دقة، حيث أفادت العديد من المؤسسات حول العالم بانخفاض معدل الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى بالتزامن مع "حزم" العناية المركزة التي تتضمن مكونًا للعناية بالفم.

طبقت إحدى المؤسسات بروتوكولًا يتضمن تنظيف الفم بالكلورهيكسيدين مرتين يوميًا، بالإضافة إلى رفع رأس السرير لأكثر من 30 درجة، ومحاولات فطام مصحوبة بالعلاج التنفسي مرة واحدة يوميًا، والتحويل من أنبوب أنفي معدي إلى أنبوب فموي معدي قدر الإمكان لجميع مرضى الصدمات الموصولين بجهاز التنفس الصناعي.<sup>35</sup>

بعد عام من تطبيق هذا البروتوكول، انخفض معدل الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى، وتراكم لدى المرضى غير الموصولين بجهاز التنفس الصناعي عدد أقل من أيام أجهزة التنفس

الصناعي، وأيام العناية المركزة، وأيام المستشفى، على الرغم من أن معدل وفياتهم لم يكن أقل من معدل وفيات المرضى المصابين بذات الرئة المكتسب في المستشفى.

تشمل الاستراتيجيات الأخرى للحد من خطر الشفط الحفاظ على ضغط كفة القصبة الهوائية، وإلغاء شفط القصبة الهوائية غير الضروري، وتجنب فرط تمدد المعدة. وقد شكلت وحدة عناية مركزة طبية أكاديمية، تضم 20 سريرًا، فريق عمل وجلسة تثقيفية لرفع مستوى الوعي حول الوقاية من الشفط، مع تقييمات لاحقة لمدى الالتزام بهذه الاستراتيجيات.<sup>36</sup> وقد أدت هذه التدخلات إلى زيادة الالتزام بشكل كبير على مدى عامين، لاحظ خلالهما المركز انخفاضًا بنسبة 51% في حالات الشفط التنفسي الناتج عن جهاز التنفس، بالإضافة إلى انخفاض أيام استخدام أجهزة التنفس الصناعي وتكاليف الرعاية الصحية. ويمكن أن يؤدي الاستخدام الموحد لاستراتيجيات الوقاية من الشفط والوحدات التعليمية، التي يدعمها فريق متعدد التخصصات ذو خبرة واسعة، إلى الحد بشكل جماعي من خطر الشفط والالتهاب الرئوي المصاحب له.1

## 2. إدارة الميكروبيوم

لا تزال البروبيوتيك والمضادات الحيوية في الوقاية من الشفط التنفسي الناتج عن جهاز التنفس الصناعي والشفط التنفسي الناتج عن جهاز التنفس قيد التقييم. من الناحية النظرية، يمكن للبروبيوتيك أن تُقلل من ذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية (VAP) عن طريق تحسين وظيفة الحاجز المعوي، وزيادة ببتيدات الخلايا المضيفة للمضادة للميكروبات، وتنظيم تكوين البكتيريا المعوية للحد من النمو المفرط واستعمار الكائنات المسببة للأمراض.<sup>37</sup> ومع ذلك، ينبغي إجراء تجارب عشوائية محكمة واسعة النطاق لتحديد الفعالية السريرية لهذه الاستراتيجية.

توصي إرشادات الجمعية الفرنسية للتخدير وطب العناية المركزة والجمعية الفرنسية للعناية المركزة لعام 2017 بالتنظيف الهضمي الانتقائي باستخدام مطهر موضعي يُعطى عن طريق الأمعاء لمدة تصل إلى 5 أيام للوقاية من ذات الرئة المكتسب في المستشفى (HAP) وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية

تستشهد هذه الإرشادات بتحليلات تلوية لتجارب عشوائية محكمة تُظهر وجود علاقة بين التطهير الهضمي الانتقائي وانخفاض معدل الوفيات، بالإضافة إلى انخفاض اكتساب الكائنات المقاومة للأدوية المتعددة، لكنها تُقر بأن دور التطهير الهضمي الانتقائي قد يكون محدودًا في الوحدات التي تواجه بالفعل انتشارًا كبيرًا للكائنات المقاومة للأدوية المتعددة. لم يُستكشف بعدُ خطرٌ نظريٌّ لزيادة الإصابة ببكتيريا المطثية العسيرة (*Clostridioides difficile*) مع الاستخدام الروتيني للتطهير الهضمي الانتقائي.

تتطلب هاتان الاستراتيجيتان، اللتان تبدوان متعارضتين للوقاية من ذات الرئة المكتسب في المستشفى ، مزيدًا من البحث.

### 3. مكافحة العدوى

بالإضافة إلى معالجة عوامل الخطر الفردية لدى المرضى للإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى وذات الرئة المعتمد على التهوية الآلية ، ينبغي على الأطباء معالجة احتمالية انتقال مسببات الأمراض داخل المستشفيات، وهي المسؤولة عادةً عن ذات الرئة. يُقلل التطعيم في الوقت المناسب لكلٍ من المرضى ومقدمي الرعاية الصحية بشكل موثوق من انتقال الإنفلونزا، والمستدمية النزلية، والعقدية الرئوية.<sup>39</sup> ورغم أن هذه المسببات المرضية لا ترتبط عادةً بالبيئة الصحية للمستشفيات، فقد تم الإبلاغ عن انتقالها من المرضى المقيمين في المستشفى المصابين بذات رئة مكتسبة من المجتمع، أو من مقدمي الرعاية الصحية المرضى إلى آخرين في نفس الوحدة، وقد يُعجل ذلك من الإصابة بذات الرئة المكتسب في المستشفى.

يمكن أن تُقلل تدابير النظافة التنفسية على مستوى المستشفى، مثل نظافة اليدين واستخدام الكمادات أو المناديل الورقية للمرضى الذين يعانون من السعال، من انتشار مسببات الأمراض التنفسية. تشير الدراسات الرصدية إلى بعض الفوائد من التنظيف الروتيني لسماحة الطبيب والمعدات الإجرائية، على الرغم من أن سماحة الطبيب للمريض الفردي وعزل الاتصال بين الرداء والقفاز مدعومان في المقام الأول بالفائدة النظرية.

## الفصل الرابع: المقارنة بين فعالية الميروبينيم و الببراسيلين في علاج ذات الرئة المشفوية

### 1-4-إضاءة حول الميروبينيم والببراسيلين\_تازوباكتام ودورهما في علاج ذات الرئة المشفوية:

#### - الميروبينيم (الاسم العلمي: Meropenem) :

هو مضاد حيويّ كاربابينيميّ، يعطى وريدياً، ويستخدم لعلاج مجموعةٍ متنوعةٍ من العدوى البكتيريّة، تشمل التهاب السحايا والعدوى داخل البطن وذات الرئة والإنتان والجمرة الخبيثة.

ينتمي الميروبينيم إلى عائلة الكاربابينيم. عادةً ما يؤدي الميروبينيم إلى موت البكتيريا من خلال تقييد قدرتها على صنع الجدار الخلوي. وهو مقاومٌ للتحلل بواسطة العديد من أنواع إنزيمات البيتا لاكتاماز، التي تنتجها البكتيريا لحماية نفسها من المضادات الحيوية. حصل الميروبينيم على براءة الاختراع في عام 1983، وتمت الموافقة عليه للاستخدام الطبي في الولايات المتحدة في عام 1996، وأدرج في قائمة الأدوية الأساسية النموذجية لمنظمة الصحة العالمية. تصنفه منظمة الصحة العالمية بأنه هامٌ للغاية في الطب البشري.<sup>40</sup>

- **الاستعمالات الطبية:** يشمل طيف تأثير الميروبينيم العديد من البكتيريا إيجابية الغرام وسلبية الغرام (تتضمن الزائفة) والبكتيريا اللاهوائية. كما أنّ طيف التأثير العام له يشبه طيف تأثير الإيميبينيم، مع أن الميروبينيم أكثرُ فعاليةً ضد الأمعائيات وأقلُ فعاليةً ضد البكتيريا إيجابية الغرام. يُعد الميروبينيم فعالاً ضد البكتيريا المنتجة «للبيتا لاكتاماز واسع الطيف»، ولكنه قد يكون أكثرُ عرضةً للتحلل المائي بواسطة الميالوتو بيتا لاكتاماز الذي تنتجه البكتيريا. البيتا

لاكتامازات (الاسم العلمي:  $\beta$ -lactamases) هي إنزيمات تُنتجها البكتيريا لتحلل المضادات الحيوية البيتا لاكتامية، مما يكسر حلقة بيتا لاكتام ويُفقد هذه المضادات الحيوية فعاليتها.<sup>41</sup>

تُساعد هذه الآلية البكتيريا على مقاومة تأثيرات المضادات الحيوية مثل البنسلينات والسيفالوسبورينات والكاربابينيمات، مما يزيد من صعوبة العلاج. في حين أن حلقة بيتا لاكتام الموجودة في الميرروبينيم يمكن الوصول إليها بسهولة بواسطة جزيئات الماء مقارنةً بالمضادات الحيوية البيتا لاكتامية الأخرى، مما يسهل عملية التحلل المائي والتحلل السريع لخصائص الميرروبينيم المضادة للبكتيريا في المحاليل المائية، إلا أنها أكثر مقاومةً للتحلل بواسطة البيتا لاكتاماز الذي تنتجه البكتيريا من المضادات الحيوية البيتا لاكتامية الأخرى. يُستخدم الميرروبينيم بكثرةٍ لعلاج قلة العدلات الحموية، يُعد الميرروبينيم فعالاً في علاج الالتهاب الرئوي البكتيري، ويمثل الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى.

منحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2017 موافقةً على استخدام مزيج الميرروبينيم والفابورباكتام لعلاج البالغين المصابين بعداوى السبيل البولي المعقدة.

يُعطى الميرروبينيم وريدياً على شكل محلول مائي. يُحفظ الميرروبينيم في قوارير على شكل مسحوق بلوري أبيض (يحتوي على الميرروبينيم ثلاثي الهيدرات ممزوجاً بكاربونات الصوديوم اللامائية).

في الإعطاء الوريدي، إذا استُخدم مسحوق الميرروبينيم النقي (بدلاً من المسحوق الممزوج بكاربونات الصوديوم)، يُذاب الميرروبينيم في محلول 5% فوسفات البوتاسيوم أحادية القاعدة، وذلك لأنّ الميرروبينيم قابلٌ للذوبان في محلول 5% فوسفات البوتاسيوم أحادية القاعدة وقليل الذوبان في الماء (5.63 ملغ/مل). أما للإعطاء الوريدي السريع، تُعاد قوارير الحقن (التي تحتوي على الميرروبينيم ممزوجاً بكاربونات الصوديوم) إلى وضعها الطبيعي في الماء المعقم للحقن. يتدرّك الميرروبينيم المُعاد تكوينه (المذاب) بمرور الوقت.

يتطلب الميروبينيم إعطاءً بطيئاً متكرراً أو مطولاً لتزويد مجرى الدم بدواءٍ جديدٍ ليحل محل ما تحلل بواسطة مكون الماء في الدم.

يُعطى الميروبينيم كل 8 ساعات. كما يجب ضبط الجرعة في حال تغيّر وظائف الكلى ولترشيح الدم. تصف الدراسات استخدام مراقبة الأدوية العلاجية للميروبينيم (قياس مستويات الدواء في مجرى الدم على فتراتٍ زمنيةٍ محددة) لتحقيق الاستخدام الأمثل. كما هو الحال مع المضادات الحيوية البيتا لاكتامية الأخرى، فإنّ فعالية العلاج تعتمد على مقدار الوقت خلال فترة الجرعات التي يكون فيها تركيز الميروبينيم أعلى من التركيز التثبيطي الأدنى للبكتيريا المسببة للعدوى.<sup>42</sup>

- الآثار الجانبية: يُعدّ الميروبينيم آمناً نسبياً مقارنةً بالمضادات الحيوية الأخرى. أكثر الآثار الجانبية شيوعاً هي الإسهال (4.8%) والغثيان والقيء (3.6%) والتهاب موضع الحقن (2.4%) والصداع (2.3%) والطفح الجلدي (1.9%) والتهاب الوريد الخثاري (0.9%). لوحظت العديد من هذه الآثار الجانبية لدى المرضى المصابين بأمراضٍ خطيرةٍ ويتناولون بالفعل العديد من الأدوية، بما في ذلك الفانكوميسين. يُقلّل الميروبينيم من احتمالية حدوث نوباتٍ صرعيةٍ مقارنةً بالإيمبيينيم. كما سُجّلت عدة حالاتٍ من نقص بوتاسيوم الدم الوخيم.<sup>43</sup>

#### • فعاليته في حالة ذات الرئة المشفوية:

إن الميروبينيم فعال ضد أهم الجراثيم المتهمة في ذات الرئة المشفوية كالبسودوموناس والكلبسيلا والانتيروباكترا إذ يقاوم انويمات البيتا لاكتاماز التي تفرزها البكتيريا ويخترق جدار الخلية البكتيرية ويمنع تكاثرها ويستخدم في الحالات الحرجة خاصة العناية المركزة<sup>44</sup>

#### – البيراسيلين-تازوباكتام:

بيراسيلين و تازوباكتام هي مضاد حيوي مكون من مادتين علاجيتين هما:

بيبرسيلين: من عائلة البنسلين، يعمل على تثبيط بناء الجدار الخلوي للبكتيريا عن طريق الارتباط ببروتينات معينة و بالتالي يتسبب في قتلها و منع تكاثرها.

تازوباكتام: مثبط لانزيم بيتا لاكتاماز الذي تفرزه بعض أنواع الخلايا البكتيرية المقاومة للمضادات الحيوية، و بالتالي يجعلها أقل مقاومة للمضاد الحيوي "بيبرسيلين" و يقوي من مفعوله.

ما يميز هذه التركيبة هو قدرتها على زيادة فعالية البيبيراسيلين. فمن خلال منع البكتيريا من تطوير مقاومة، يساعد التازوباكتام البيبيراسيلين على العمل ضد مجموعة أوسع من الالتهابات البكتيرية

#### • طريقة الإعطاء

يقوم الطبيب بإعطاء هذا الدواء من خلال إبرة توضع في الوريد، ويجب إعطاء الحقنة ببطء على مدى 30 دقيقة على الأقل.

سيقوم طبيب مدرب بإعطاء الجرعة الأولى، ويجب إعطاء الدواء كل 6 ساعات حسب توجيهات الطبيب.

تساعد اختبارات الدم والبول المنتظمة في مراقبة فعالية العلاج

يجب تخزين الدواء وفقاً لمتطلبات درجة الحرارة المحددة

تختلف مدة العلاج باختلاف نوع العدوى ومدى استجابة المريض للدواء. حتى لو تحسنت الأعراض خلال بضعة أيام، يجب على المرضى إكمال الجرعة الموصوفة بالكامل لمنع عودة العدوى. في بعض الحالات، قد يُغيّر الأطباء وصف المضادات الحيوية الفموية للمرضى بعد تحسن حالتهم.<sup>45</sup>

#### الآثار الجانبية للعلاج بالبيبيراسيلين وتازوباكتوم:

لا تتطلب الآثار الجانبية الشائعة عادةً عناية طبية فورية وغالبًا ما تتحسن مع تكيف الجسم مع الدواء:

الإسهال، الإمساك، الصداع، اضطرابات النوم، غثيان

## أعراض جانبية خطيرة :

كدمات أو نزيف، آلام في المعدة، الإسهال الدموي أو المائي، تغييرات في تبول، الحمى أو التعرق، الصعوبة في التنفس، طفح جلدي أو بثور.

### • الفعالية:

يهاجم البيبيراسيلين البكتيريا عن طريق الارتباط ببروتينات محددة في جدران خلاياها. يُضعف هذا الارتباط بنية البكتيريا، مما يؤدي في النهاية إلى تفكك الخلايا. تخيل الأمر كما لو أنه يحدث ثغرات في الدرع الواقي للبكتيريا.

يلعب تازوباكتام دورًا داعمًا حاسمًا في منع البكتيريا من مقاومة المضادات الحيوية. فهو يحجب إنزيمات خاصة (بيتا لاکتاماز) تستخدمها البكتيريا عادةً لتدمير المضادات الحيوية. هذه الحماية تُمكن البيبيراسيلين من العمل بفعالية أكبر ضد البكتيريا المقاومة.

يجمع الدواء بين هذه المكونات بنسبة محددة 8:1 من البيبيراسيلين إلى التازوباكتام. يضمن هذا التوازن الدقيق فعالية مثالية ضد أنواع مختلفة من البكتيريا. ويتجلى تأثير هذا المزيج بشكل خاص في الآتي:

يقتل البكتيريا المحبة للأكسجين والبكتيريا التي تتجنب الأكسجين

يعمل ضد البكتيريا التي تقاوم عادة المضادات الحيوية الأخرى

يمنع نمو البكتيريا مع تدمير البكتيريا الموجودة بشكل فعال

يحافظ على الفعالية ضد سلالات بكتيرية متعددة

على الرغم من أن تازوباكتام يُظهر نشاطًا مضادًا حيويًا ضئيلاً بمفرده، إلا أنه يُعزز بشكل كبير قدرة البيبيراسيلين على مكافحة العدوى. هذا النهج الجماعي يجعل هذا المزيج قيمًا بشكل خاص لعلاج الالتهابات الخطيرة التي قد تقاوم العلاج بالمضادات الحيوية التقليدية.

الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى: 4.5 جرام كل 6 ساعات لمدة 7-14 يوماً<sup>46 47</sup>

• **فعاليتها في حالة ذات الرئة المشفوية:**

كما اسلفنا سابقا تأتي أهميته من دوره في تثبيط انزيم البيتالاكتماز مما يجعله فعالا ضد البكتيريا التي تسبب ذات الرئة المشفوية خاصة الكلبسيلا وسلبيات الغرام . وله دور ضد البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى وللمرضى الذين هم بحاجة لعلاج سريع وفعال مع تقليل خطر المقاومة.<sup>48</sup>

**وهنا سندرج الجدول (3) للمقارنة بين الميروبينيم والبيراسيلين تازوباكتام**

العامل	الميروبينيم	البيراسيلين تازوباكتام
الطيف المضاد للبكتيريا	واسع جدا ويشمل البكتيريا المقاومة	يشمل السلبيات والايجابيات ويشمل البكتيريا المقاومة ولكن أقل من الميروبينيم
الفعالية ضد الزائفة الزنجارية	قوي جدا	متوسط الفعالية
مقاومة البكتيريا	أقل عرضة للمقاومة	يمكن أن تتطور المقاومة أسرع
الاستخدام في العناية المشددة	يفضل في الحالات الشديدة	الحالة المتوسطة الخطورة

## الباب الثاني: القسم العملي

يتكوّن هذا الباب من أربعة فصول:

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثّاني: نتائج البحث.

الفصل الثّالث: المناقشة والمُقارنة مع الدّراسات العالميّة.

الفصل الرّابع: الخُلاصة، المُحدّدات، التّوصيات.

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1. هدف البحث:

الهدف الرّئيس:

- تقييم فعالية العلاج التجريبي بالميروبينيم (Meropenem) مقارنةً بالبيرسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى، من حيث خفض معدّل الوفيات وتقليل مدّة الاستشفاء.

### الأهداف الثانويّة:

- دراسة معدّل انتشار ذات الرئة المكتسبة في المستشفى.
- تقييم الأفضليّة بين الصّادّين من حيث معدّل حدوث التّأثيرات الجانبيّة والاختلاطات الناتجة عن العلاج.

### 2-1. خلفيّة البحث وأهمّيّته:

نظرًا للانتشار الواسع لذات الرئة المكتسبة في المستشفى وارتباطها بمعدّلات عالية من الوفيات، تبرز الحاجة إلى إجراء هذه الدّراسة بهدف مساعدة الأطباء في اختيار الصّادّ الحيويّ الأنسب للبدء بالعلاج التجريبيّ، ويُعدّ كلّ من الميروبينيم (Meropenem) والبيرسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) من الصّادات الحيوية واسعة الطيف والمستخدمّة شائعًا في هذا السياق، مما يستدعي مقارنة فعاليتهما لتحديد الخيار الأمثل الذي يوفر نتائج سريريّة أفضل.

### 3-1. نمط الدّراسة:

دراسة حشديّة مستقبليّة Prospective cohort study.

#### 1-4. مكان الدراسة:

مشفى المواساة والوطني الجامعي، دمشق، سوريا.

#### 1-5. مدة الدراسة وزمانها:

عام واحد من شهر آذار عام 2024 عام إلى شهر آذار عام 2025.

#### 1-6. معايير الاشتمال:

- المرضى الذين سيتلقون علاجًا بأحد الصّادين الميروبينيم (Meropenem) أو البيبيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) كعلاج تخبري منذ اليوم الأول من تشخيص ذات الرئة لديهم.
- عمر المريض فوق 18 سنة.

#### 1-7. معايير الاستبعاد:

- المرضى دون 18 عامًا.
- المرضى الذين تلقوا علاجًا مشتركًا من الميروبينيم (Meropenem) والبيبيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) معًا.

- المرضى المصابين بذات رئة محدثة بجراثيم غير حساسة على الميروبيينيم (Meropenem) أو البيبيراسيلين-تازوباكتام (Piperacillin-Tazobactam) ، حسب زرع القشع.

### 1-8. عينة الدراسة:

تضمنت عينة الدراسة 100 مريضاً، تمّ تسجيلهم في الدراسة ومتابعتهم.

### 1-9. طريقة الدراسة:

تضمنت الدراسة 100 مريضاً تمّ إطلاعهم على هدف البحث وطريقة إجرائه، وأخذت الموافقة المُستنيرة منهم. بعد ذلك، أُجري استجواب سريريّ مفصّل، وفحص سريريّ شامل، بالإضافة إلى صورة الصّدر، والفحوصات المخبريّة المطلوبة.

#### 1-9-1. البيانات الديموغرافية والسّريريّة:

- العمر.
- الجنس.
- السوابق المرضيّة والعائليّة.
- حالة التدخين.
- BMI.

#### 1-9-2. التّحاليل الدّمويّة والمخبريّة المطلوبة في الدراسة:

• WBCs عند القبول وبعد 48 ساعة.

• CRP عند القبول وبعد 48 ساعة.

### 10-1. الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

### 11-1. المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصادقية، والثقة.

### 12-1. تحليل البيانات:

أُجري التحليل باستخدام النسخة 29 من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS)، عُدت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P-value أقل من 0.05) مهمة إحصائياً.

- الإحصاء الوصفي (Descriptive Statistics): للمتغيرات الفئوية، قُمنَا بالاعتماد على التكرار والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المستمرة أُستخدمت مقاييس النّزعة المركزيّة (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والمدى).
- الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistics): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنَا باستخدام اختبار مان-وايتني والانحدار اللوجستي.

## الفصل الثاني: نتائج البحث

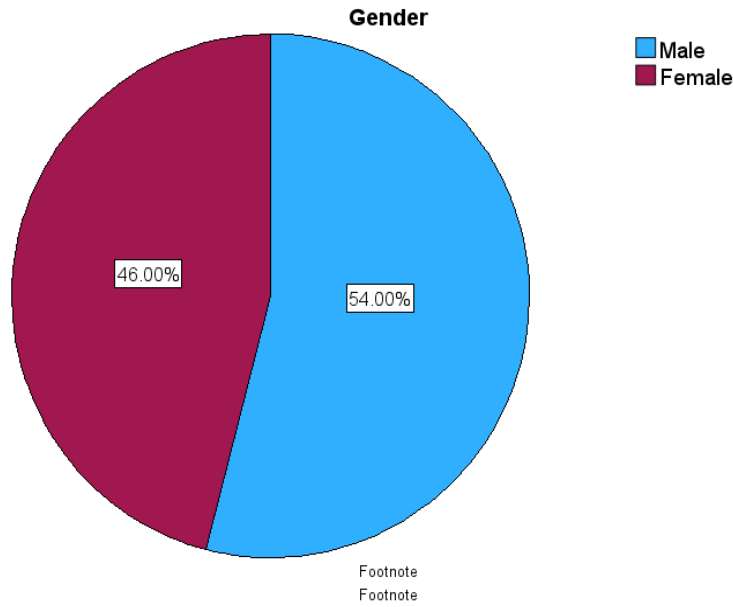
### 2-1. الخصائص القاعدية لمرضى البحث:

#### 2-1-1. الإحصاء الوصفي:

### 2-1-1-1. توزع العينة حسب الجنس:

تضمّنت عينة الدّراسة 54 مريضًا (54%) و46 مريضة (46%)، الشّكل (1):

الشّكل (1): توزع عينة الدّراسة حسب الجنس



### 2-1-1-2. توزع العينة حسب السّوابق المرضيّة:

لم تُسجّل أيّة سوابق مرضيّة لدى 28% من المرضى، بينما كانت أكثر السّوابق شيوعًا هي فرط التّوتر

الشّرّياني (60%)، يليه السّكري (39%)، ثمّ القصور الكلوي المزمن (18%)، يُوضّح الجدول (4)

السّوابق المرضيّة بتفصيل أكبر:

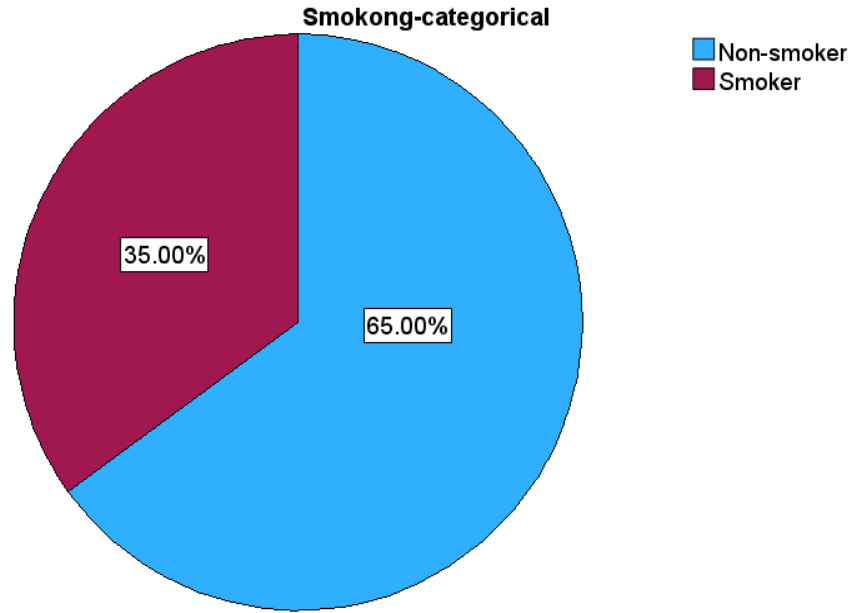
الجدول (4): توزع العينة حسب السوابق المرضية

		Frequency	Percentage
Past medical history	None	18	18
	HTN	60	60
	DM2	39	39
	CKD	18	18
	HF	17	17
	Hematological malignancy	8	8
	CVA	4	4
	Total	100	100.0

3-1-1-2. توزع العينة حسب حالة التدخين:

تمّ تصنيف المشاركين في الدراسة بناءً على حالة التدخين، حيث شكّل المرضى غير المدخنين النسبة الأكبر من العينة، إذ بلغ عددهم 65 مريضاً (65%)، بينما كان المدخنون يُشكّلون 35% من كامل العينة، الشكل (2) يوضح ذلك:

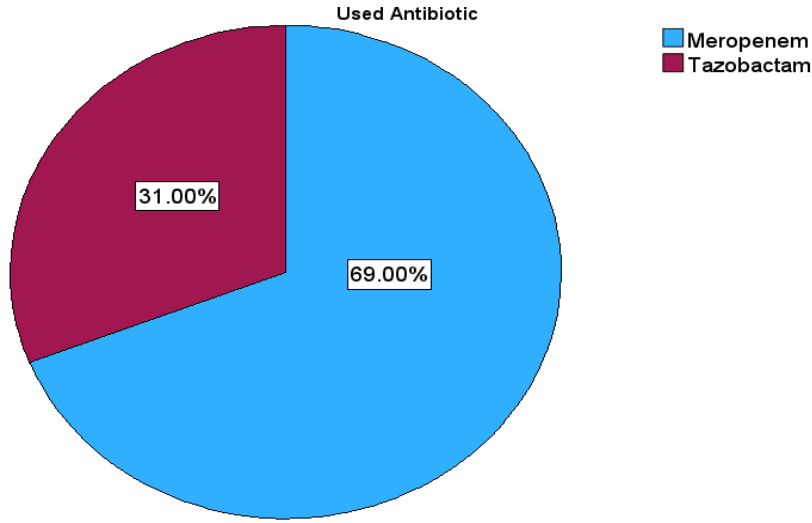
الشكل (2): التوزع النسبي للعينة تبعاً لحالة التدخين



2-1-1-4. توزع العينة حسب الصّاد المستخدم:

توزعت عينة الدراسة حسب الصّاد المُستخدم للعلاج إلى 69 مريضاً تلقوا الميروبينيم و31 مريضاً تلقوا التّازباكتام-بيبراسيلين، الشّكل (3):

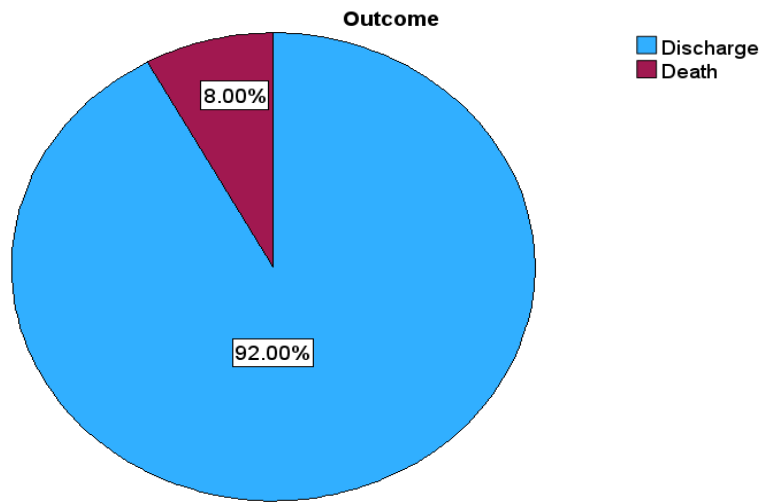
الشّكل (3): توزع العينة حسب الصّاد المستخدم



5-1-1-2. توزع العينة حسب الحصيلة:

بمتابعة مرضى العينة 92 مريضاً تم تخريمهم و8 مرضى توفوا، الشكل (4):

الشكل (4): توزع العينة حسب الحصيلة

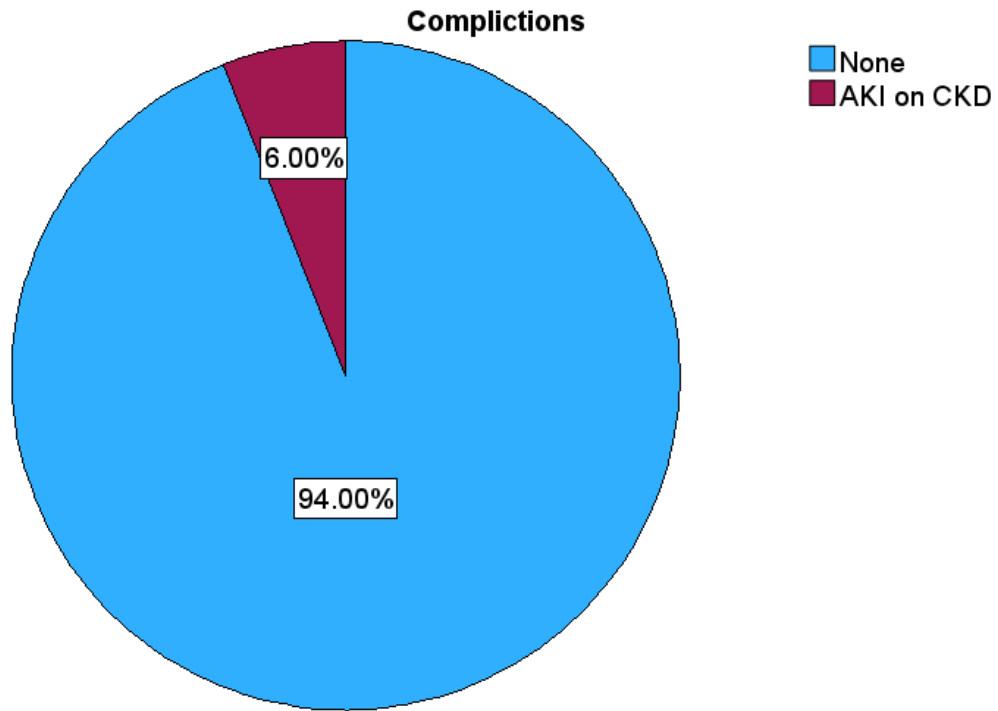


6-1-1-2. توزع العينة حسب الاختلاطات:

بالنسبة للاختلاطات أثناء الاستشفاء لم يطور 94 مريضاً أية اختلاطات، في حين طور 6 مرضى

أذية كلوية حادة على أرضية مزمنة، الشكل (5):

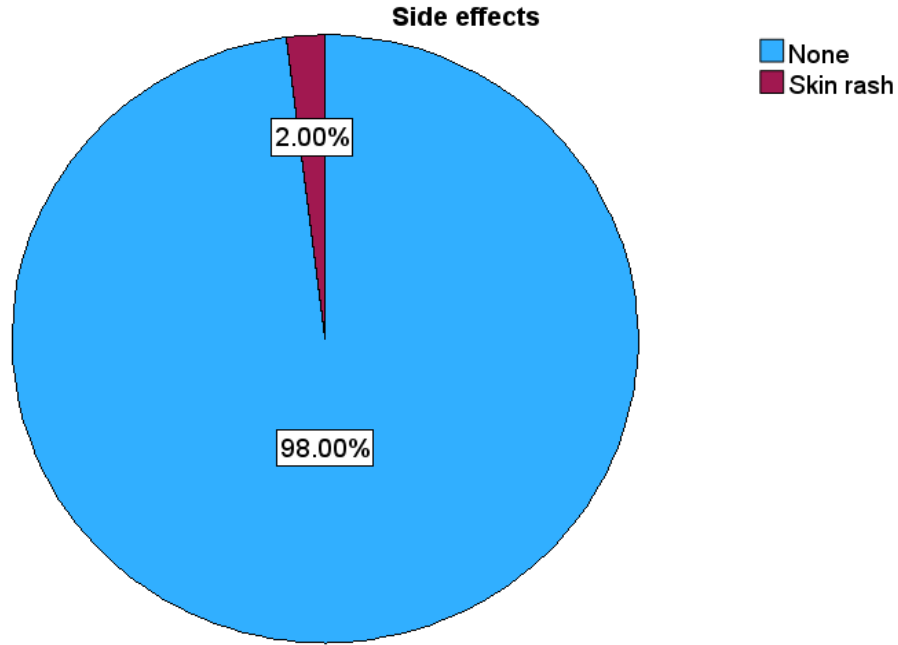
الشكل (5): توزع العينة حسب الاختلاطات



2-1-1-7. توزع العينة حسب الآثار الجانبية للمصاد المستخدم:

طور مريضان طفحاً جلدياً في حين لم تحدث آثار جانبية لدى 98% من المرضى, الشكل (6):

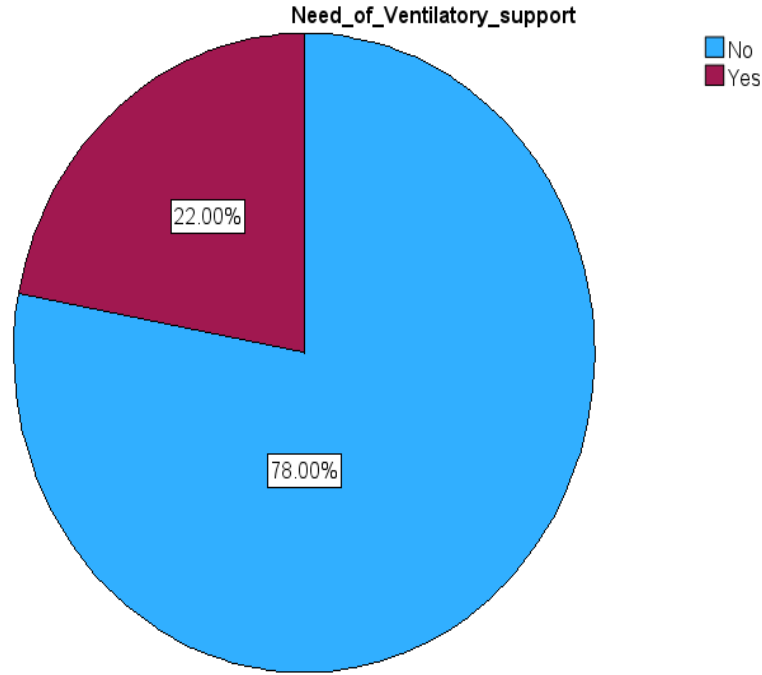
الشكل (6): توزع العينة حسب الآثار الجانبية



2-1-1-8. توزع العينة حسب الحاجة إلى دعم بالتهوية بعد 48 ساعة من القبول (غازية أو غير غازية):

توزعت عينة الدراسة حسب الحاجة إلى دعم بالتهوية سواء كانت غازية أو غير غازية بعد 48 ساعة من القبول إلى 78 مريضاً لم يتطلبوا دعماً بالتهوية و22 مريضاً تطلبوا دعماً بالتهوية، الشكل (7):

الشكل (7): توزع عينة الدراسة حسب الحاجة إلى دعم بالتهوية

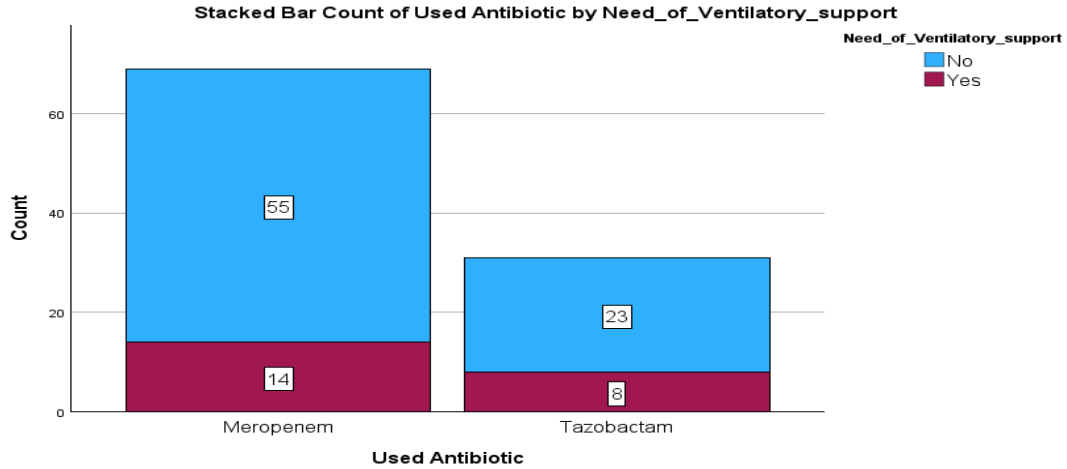


في مجموعة المرضى الذين تلقوا الميربينيم كان عدد الذين احتاجوا إلى دعم بالتهوية بعد 28 ساعة

55 مريضاً مقابل 14 مريضاً لم يحتاجوا ذلك، أمّا في مجموعة التّأزوسين فاحتاج 8 مرضى دعمًا

بالتهوية مقابل 23 مريضاً، الشّكل (8):

الشّكل (8): توزع المرضى حسب الدّعم بالتهوية لكلّ مجموعة على حدا



### 2-1-1-9. الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة:

في الجدول (5) الإحصاء الوصفي لكافة متغيرات الدراسة المستمرة:

الجدول (5): الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة

	Mean	Std. Deviation	Median	Mode
Age, Year	60.18	19.40	66	45
IBM, Kg/m <sup>2</sup>	28.5	5.48	26	25
Cigarettes, Packet/y	22	34	0	0
WBCs at Diagnosis (cell/microL)	15 × 10 <sup>3</sup>	9.2 × 10 <sup>3</sup>	15 × 10 <sup>3</sup>	18 × 10 <sup>3</sup>
WBCs after 48 h from Tx (cell/microL)	12 × 10 <sup>3</sup>	6 × 10 <sup>3</sup>	11 × 10 <sup>3</sup>	10 × 10 <sup>3</sup>
CRP at diagnosis (mg/dl)	76	77	33	10

CRP after 48 h from Tx (mg/dl)	62	75	24	10
Hospitalisation period, day	12	5	11	10

فيما يلي تفسير الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية لأعمار المرضى وعلى غرار ما يلي سيتم تفسير باقي المتغيرات الموجودة في الجدول (5):

بلغ متوسط أعمار مرضى كامل العينة تقريباً 60 سنة وبانحرافٍ معياريٍّ 19 سنة أيّ أنّ ثلاث انحرافاتٍ معياريةٍ عن المتوسط بمقدار 19 سنة تُغطي 99% من أعمار المرضى الموجودة في عينة الدراسة، وبلغ وسيط الأعمار (Median: العُمر الذي يقع قبله 50% وبعده 50% من الأعمار) 66 سنة، والعُمر الأكثر تواتراً في العينة (Mode) 45 سنة؛ وهكذا يتمُّ تفسير الإحصاءات الوصفية لباقي المتغيرات المُستمرّة في الجدول (5).

**10-1-1-2. الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة والمتغيرات الفئوية لمتغيرات الدراسة حسب**

**الصّاد المستخدم:**

في هذه الجدول الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة لمتغيرات الدراسة حسب الصّاد المستخدم بالمتوسط الحسابي مع الانحراف المعياريّ يليها المتغيرات الفئوية بالتواتر:

الجدول (6): الإحصاء الوصفي للمتغيرات المستمرة لمتغيرات الدراسة حسب الصّاد المستخدم

Continuous variables	Meropenem group		Tazocin group	
	Mean	SD	Mean	SD
Age	60.13	21.36	60.29	14.36
IBM, Kg/m <sup>2</sup>	27.61	5.35	30.48	5.34
Cigarettes, Packet/y	21	35	26	30
WBCs at Diagnosis, cell/microL	17 × 10 <sup>3</sup>	10 × 10 <sup>3</sup>	11 × 10 <sup>3</sup>	5 × 10 <sup>3</sup>
WBCs after 48 h from Tx, cell/microL	13 × 10 <sup>3</sup>	6 × 10 <sup>3</sup>	10 × 10 <sup>3</sup>	4 × 10 <sup>3</sup>
CRP at diagnosis, mg/dl	83.12	78.78	62	74.41
CRP after 48 h from Tx, mg/dl	70.54	80.66	44	61.13
Hospitalisation period, day	12	6	10	4
<b>Categorical variables</b>				
Gender, n	Male	Female	Male	Female
	37	32	17	14
Smoking, n	Smoker	Non-Smoker	Smoker	Non-Smoker
	21	48	14	17
Outcome, n	Discharge	Death	Discharge	Death
	63	6	29	2

## 2-1-2. الإحصاء الاستدلالي:

لاختبار العلاقة بين المتغيرات الفئوية تمّ استخدام اختبار كاي مربع Chi-Square test، وبين المتغيرات المستمرة تمّ استخدام اختبار ويلكوكسون Wilcoxon test، واختبار مان وايتني Mann-Whitney.

## 2-1-2-1. الفرق بين الميروبينيم والتازوسين حسب الجنس:

لاختبار هذه العلاقة تمّ إجراء اختبار كاي مربع، وتبيّن عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المتغيرين حيث كانت P-value أقلّ من 0.05 (0.91) وقيمة كاي مربع 0.13.

## 2-1-2-2. الفرق بين تعداد الكريات البيض عند القبول وبعد 48 ساعة من البدء بالعلاج بكلّ صادّ على حدا:

لاختبار هذه العلاقة تمّ إجراء اختبار ويلكوكسون Wilcoxon test (وهو اختبار غير معلمي Nonparametric test) وذلك لأنّ البيانات غير متوزّعة بشكلٍ طبيعيّ حسب اختبار شابيرو-ويلك Shapiro-Wilk حيث كانت P-value أقلّ من 0.05، وتبيّن وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين WBCs قبل وبعد 48 ساعة من العلاج حيث كانت = Asymptotic Sig.(2-sided test) 0.002 بالنسبة لمجموعة الميروبينيم و 0.005 بالنسبة لمجموعة التازوسين، الجدول (7) يوضّح ذلك:

الجدول (7): اختبار Wilcoxon للفرق بين WBCs عند القبول وبعد 48 ساعة من العلاج

Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test Summary		
Meropenem group	Total N	69
	Test Statistic	699.000
	Standard Error	167.132
	Standardized Test Statistic	-3.043
	Asymptotic Sig.(2-sided test)	<u>.002</u>
Tazobactam group	Total N	31
	Test Statistic	106.000
	Standard Error	50.860
	Standardized Test Statistic	-2.792
	Asymptotic Sig.(2-sided test)	<u>.005</u>

3-2-1-2. الفرق بين مستوى CRP عند القبول وبعد 48 ساعة من البدء بالعلاج بكل صاد

على حدا:

لاختبار هذه العلاقة تم إجراء اختبار ويلكوكسون Wilcoxon test، وتبين وجود فرق ذي دلالة

إحصائية بين مستوى CRP قبل وبعد 48 ساعة من العلاج حيث كانت -Asymptotic Sig.(2-

(sided test = 0.014 بالنسبة لمجموعة الميروبيينيم و 0.002 بالنسبة لمجموعة التازوسين،

الجدول (8) يوضّح ذلك:

الجدول (8): اختبار Wilcoxon للفرق بين CRP عند القبول وبعد 48 ساعة من العلاج

Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test Summary		
Meropenem	Total N	69
	Test Statistic	798.000
	Standard Error	167.192
	Standardized Test Statistic	-2.449
	Asymptotic Sig.(2-sided test)	<b>.014</b>
Tazobactam	Total N	31
	Test Statistic	88.000
	Standard Error	50.890
	Standardized Test Statistic	-3.144
	Asymptotic Sig.(2-sided test)	<b>.002</b>

4-2-1-2. الفرق بين مجموعتي العلاج من حيث WBCs والـ CRP عند التّشخيص وبعد

48 ساعة من العلاج:

لاختبار هذه العلاقة تمّ حساب الفرق في تعداد البيض والـ CRP عند التّشخيص وبعد 48 ساعة من

العلاج، ثمّ تمّ مقارنة هذه الفروق بين المجموعتين بوساطة اختبار مان وايتي (وذلك لأنّ البيانات

لهذين المتغيّرين كانت غير متوزّعة بشكلٍ طبيعيّ بوساطة اختبار شابيرو ويلك حيث كانت P-value

أقلّ من 0.05)، وأبدى الاختبار أنّه لا يوجد فرق ذي دلالة إحصائية مهمّة بين المجموعتين بالنسبة لتعداد البيض والـ CRP، حيث كانت P-value أقلّ من 0.05، يوضّح الجدول (9) نتائج الاختبار:

الجدول (9): الفرق في تعداد البيض والـ CRP عند التّشخيص وبعد 48 ساعة من العلاج بين الميروبينيم والتازوسين

	Difference_between_ WBCs	Difference_Between_ CRP
Mann-Whitney U	1019.000	1005.000
Wilcoxon W	1515.000	3420.000
Z	-.377	-.481
Asymp. Sig. (2-tailed)	<u>.706</u>	<u>.630</u>

#### 5-2-1-2. الفرق في مدّة الاستشفاء بين مجموعتي العلاج:

لتبيان الفرق في مدّة الاستشفاء بين المجموعتين تمّ إجراء اختبار مان وايتني Mann-Whitney وذلك لأنّ البيانات غير متوزّعة بشكلٍ طبيعيّ، وبالاختبار تبيّن عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية مهمّة بين مجموعتي العلاج، الجدول (10):

### الجدول (10): الفرق في مدة الاستشفاء بين مجموعتي العلاج

	Used Antibiotic	N	Mann-Whitney U	Asymp. Sig. (2-tailed)
Hospitalisation	Meropenem	69	'	
	Tazobactam	31	903	<b>0.212</b>
	Total	100		

#### 6-2-1-2. الفرق بين مجموعتي العلاج حسب الحصيلة:

لاختبار العلاقة بين الحصيلة (تخريج، وفاة) كون المريض قد تلقى ميروبيينيم أوتازوسين تم إجراء اختبار كاي مربع، وتبين عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية حيث كانت  $P\text{-value} = 0.702$  (أكبر من 0.05).

#### 7-2-1-2. الفرق بين مجموعتي العلاج حسب الحاجة إلى دعم بالتهوية بعد 48 ساعة:

لاختبار هذه العلاقة تم إجراء اختبار كاي مربع وتبين عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين مجموعة العلاج والحاجة إلى دعم بالتهوية، حيث كانت  $P\text{-value} = 0.605$ .

### الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

تضمنت الدراسة الحالية 100 مريض ممن كانوا مقبولين في مشفىي المواساة والوطني الجامعيين وتم تقييمهم ضمن إطار البحث، حيث بلغ عدد الذكور 54 مريضاً (54%)، بينما بلغ عدد الإناث 46 مريضة (46%)، مما يُظهر توزيعاً متقارباً بين الجنسين في العينة المدروسة.

فيما يتعلق بالسوابق المرضية، وُجد أنّ 18% من المرضى لم يكن لديهم أيّ سوابق مرضية، في حين كانت أكثر السوابق شيوعاً هي فرط التوتر الشريانيّ بنسبة 60%، يليه الداء السكريّ من النمط الثاني بنسبة 39%. كما سُجّلت حالات أخرى مثل القصور الكلويّ المزمن (18%)، قصور القلب (17%)، الخباثات الدّمويّة (8%) والسكتات الدماغية السابقة (4%).

أظهرت نتائج الدّراسة أنّ نسبة المدخنين ضمن العيّنة كانت 65%، في مقابل 35% من غير المدخنين، ممّا يعكس الأثر المحتمل للتّدخين في تطوّر الحالات التي استدعت استخدام الصّادات الحيويّة قيد الدّراسة.

من حيث الخطة العلاجية، تلقّى 69% من المرضى علاجهم بصادّ الميروبينيم، بينما تلقّى 31% منهم علاجهم بتازوباكتام/بيبراسيلين، وقد ترافقت هذه الخطط العلاجيّة مع نتائج سريريّة نهائيّة تمثّلت في تخريج 92% من المرضى أحياء، مقابل حدوث الوفاة في 8% من الحالات، مع الإشارة إلى أنّ ستّ وفيات حدثت ضمن مجموعة الميروبينيم، واثنان في مجموعة التازوباكتام/بيبراسيلين.

أمّا بخصوص الاختلاطات، فقد كانت نادرة نسبياً، إذ لم تُسجّل أيّ اختلاطات لدى 94% من المرضى، بينما سجّلت أذية كلويّة حادّة على أرضية مزمنة لدى 6% فقط، وعلى نحو مشابه كانت الآثار الجانبية نادرة، حيث لم يُسجّل أيّ أثر جانبيّ لدى 98% من المرضى، واقتصرت الحالات على طفحين جلديين فقط.

من حيث المؤشرات الحيويّة والقياسات المخبريّة لكامل العينة، بلغ متوسط عمر المرضى 60.18 سنة بانحراف معياري  $19.4 \pm$ ، وكان متوسط مؤشر كتلة الجسم  $28.5 \pm 5.48$  كغ/م<sup>2</sup>. بلغ متوسط عدد

علب السجائر/سنة  $22 \pm 34$ . أمّا عدد الكريات البيض (WBC) عند القبول فكان  $15 \times 10^3 \pm$   
 $9.2 \times 10^3$ ، وانخفض بعد 48 ساعة إلى  $12 \times 10^3 \pm 6 \times 10^3$ ، ممّا قد يشير إلى استجابة للعلاج.  
كما بلغ متوسط تركيز الـ CRP عند القبول  $76 \pm 77$  ملغ/دل، وانخفض إلى  $62 \pm 75$  ملغ/دل  
بعد 48 ساعة. أمّا مدة الاستشفاء، فبلغت وسطياً 12 يوماً بانحرافٍ معياريٍّ  $5 \pm$ .

أمّا بالنسبة لكل مجموعة على حدا فقد كان متوسط عمر المرضى متقارباً في المجموعتين؛ إذ بلغ  
60.29 سنة  $\pm 14.36$  في مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام و60.13 سنة  $\pm 21.36$  في مجموعة  
الميروبينيم، كما بلغ متوسط الـ BMI  $30.48$  كغ/م<sup>2</sup>  $\pm 5.34$  في مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام مقابل  
 $27.61$  كغ/م<sup>2</sup>  $\pm 5.35$  في مجموعة الميروبينيم. أمّا عدد علب السجائر/سنة فكان أعلى في  
مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام  $26 \pm 30$  مقارنة بـ  $21 \pm 35$  في مجموعة الميروبينيم.

فيما يتعلق بالتعداد الكليّ للكريات البيض (WBC) ، فقد بلغ عند القبول  $11 \times 10^3 \pm 5 \times 10^3$  في  
مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام، و  $17 \times 10^3 \pm 10 \times 10^3$  في مجموعة الميروبينيم وبعد 48 ساعة من  
بدء العلاج، انخفضت القيم إلى  $10 \times 10^3 \pm 4 \times 10^3$  في مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام وإلى  
 $13 \times 10^3 \pm 6 \times 10^3$  في مجموعة الميروبينيم، ممّا يعكس تحسناً جزئياً في الاستجابة الالتهابية في  
كلتا المجموعتين.

أمّا بالنسبة للبروتين C الارتكاسيّ CRP، فقد كان تركيزه عند التشخيص  $62$  ملغ/دل  $\pm 74.41$  في  
مجموعة ببيراسيلين/تازياكتام، وانخفض بعد 48 ساعة إلى  $44$  ملغ/دل  $\pm 61.13$ . في المقابل، كان  
تركيز CRP أعلى عند القبول في مجموعة الميروبينيم حيث بلغ  $83.12$  ملغ/دل  $\pm 78.78$ ، وتراجع

بعد العلاج إلى 70.54 ملغ/دل  $\pm$  80.66، مشيرًا إلى فعالية العلاج في خفض المؤشرات الالتهابية بشكلٍ متفاوتٍ.

فيما يخص مدة الاستشفاء، بلغ متوسط البقاء في المستشفى 10  $\pm$  4 أيام في مجموعة بيبيراسيلين/تازيباكتام، مقابل 12 يومًا  $\pm$  6 في مجموعة الميروبيينيم.

تمَّ استخدام اختباراتٍ متعدّدة لتحريّ الفروق بين مجموعتي العلاج (ميروبيينيم وتازوسين) من حيث المؤشرات السريرية والمخبرية والنتائج السريرية، وفيما يخصّ توزّع المرضى حسب الجنس، أظهر اختبار كاي-مربع عدم وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين ( $P=0.91$ )، ممّا يشير إلى توازن الجنسين بين المرضى في كل مجموعة.

عند مقارنة تعداد الكريات البيض (WBCs) قبل وبعد 48 ساعة من العلاج داخل كلّ مجموعة على حدة، أظهر اختبار ويلكوكسون (Wilcoxon Signed-Rank Test) وجود فرق ذي دلالة إحصائية، إذ انخفض التعداد بشكلٍ ملحوظٍ بعد العلاج سواء في مجموعة الميروبيينيم ( $P=0.002$ ) أو في مجموعة التازوسين ( $P=0.005$ )، ممّا يُشير إلى استجابة إيجابية للعلاج في كلا المجموعتين.

وبالمثل، أظهر تركيز البروتين الطور الحادّ (CRP) انخفاضًا ملحوظًا بعد 48 ساعة من بدء العلاج، حيث كان الفرق ذا دلالة إحصائية لكلّ من مجموعة الميروبيينيم ( $P=0.014$ ) ومجموعة التازوسين ( $P=0.002$ )، وذلك بحسب اختبار ويلكوكسون أيضًا.

عند تحليل الفرق بين المجموعتين في مقدار التحسّن في WBCs و CRP أيّ الفرق بين القيم قبل وبعد العلاج، لم يُظهر اختبار مان-وايتني (Mann-Whitney U test) أيّة فروق ذات دلالة إحصائيّة، إذ بلغت قيمة  $P = 0.706$  لتعداد الكريات البيض، و  $P = 0.630$  لمستوى CRP ، ممّا يُشير إلى تشابه في فعاليّة الصّادّين من حيث هذه المؤشرات الالتهابيّة.

وبالنسبة لمتوسّط مدّة الاستشفاء، لم يظهر أيّ فرق ذي دلالة إحصائيّة بين مجموعتي العلاج بحسب اختبار مان-وايتني ( $P=0.212$ ) ، ممّا يدلّ على تقارب في مدّة البقاء في المستشفى بين المجموعتين. أخيراً، عند تحليل الحصيلة السريرية (الوفاة مقابل التخريج) والدعم بالتهوية بعد 48 ساعة من بدء العلاج، لم يظهر فرق إحصائيّ مهمّ بين المجموعتين بحسب اختبار كاي-مربع حيث كانت ( $P=0.702$ ) و ( $P=0.605$ ) على التّرتيب، ممّا يشير إلى عدم وجود تأثير واضح لنوع الصّاد الحيويّ المستخدم على نتائج البقاء أو الوفاة أو الحاجة إلى دعم بالتهوية.

أظهرت دراسة Lei وزملاؤه أنّ البيبراسيلين-تازوباكتام يمكن أن يكون خياراً فعّالاً بديلاً للكاربابينيم (ومن ضمنها الميروبينيم) في علاج ذات الرئة المكتسبة في المستشفى الناتجة عن الكليبسيلا المنتجة لإنزيم البيتا-لاكتاماز. وقد جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة جزئياً، حيث لم تظهر فروق ذات دلالة إحصائية بين الميروبينيم والبيبراسيلين-تازوباكتام من حيث معدلات الوفاة أو مدّة الاستشفاء، ما يدعم إمكانية استخدام كلٍّ منهما بفعالية كعلاج تجريبيّ.

في دراسة [Yoshihiro](#) وزملاؤه تبيّن أنّ مجموعة البيبراسيلين-تازوباكتام أظهرت فعالية أفضل في التخلّص من الإنتان، بينما كانت الآثار الجانبية أقلّ في مجموعة الميروبينيم. الدراسة الحالية لم تُسجل

فروقًا كبيرة في الفعالية أو التحمل بين المجموعتين، حيث لوحظ تحسّن في المؤشرات الالتهابية WBC وCRP في كلتا المجموعتين، وندرة الآثار الجانبية، ما يعكس نتائج متقاربة وإن كانت الدراسة اليابانية رجّحت كفاءة التازوباكتام في السيطرة على العدوى.

في دراسة [Ivan](#) وزملاؤه شملت الدراسة 537 مريضًا موزعين على 113 مستشفى في 27 دولة، حيث تمّ توزيعهم عشوائيًا إلى مجموعتين؛ 264 مريضًا تلقوا العلاج بإيميبينيم/سيلاستاتين/ريليباكتام، و267 مريضًا تلقوا ببيراسيلين/تازوباكتام، حيث أثبتت الدراسة أنّ الإيميبينيم/سيلاستاتين/ريليباكتام ليس أقلّ فعالية من ببيراسيلين/تازوباكتام من حيث النتائج الأساسية ( $P < 0.001$ )، حيث بلغت نسبة الوفيات بعد 28 يومًا 15.9% في مجموعة الإيميبينيم/سيلاستاتين/ريليباكتام مقابل 21.3% في مجموعة ببيراسيلين/تازوباكتام. كما بلغت نسبة الاستجابة السريرية الإيجابية في المتابعة المبكرة 61.0% مقابل 55.8%.

### الجدول (11): مقارنة الدراسة الحالية مع بعض الدراسات العالمية

العنصر	الدراسة الحالية (سوريا)	دراسة Lei وزملاؤه (الصين) 51 50	دراسة Yoshihiro وزملاؤه (اليابان) 53 52	دراسة Ivan وزملاؤه (دراسة متعددة المراكز) 55 54
عدد المرضى	100	136	غير مذكور بدقة	537
الصّادّات المُقارَنة	ميروبينيم vs ببيراسيلين/تازوباكتام	كاربابينيمات vs ببيراسيلين/تازوباكتام	ميروبينيم vs ببيراسيلين/تازوباكتام	إيميبينيم/سيلاستاتين/ريليباكتام vs ببيراسيلين/تازوباكتام
الفعاليّة السّريريّة	تحسّن واضح في كلا المجموعتين	متكافئة (OR للشفاء $\approx 1$ )	شفاء سريري 75.9% للتازوباكتام vs للميروبينيم 64.3%	استجابة مبكرة للإيميبينيم 61.0% vs للتازوباكتام 55.8%
الوفاة	6 ميروبينيم (8%) مقابل 2 تازوباكتام	إجمالي 19.1%، دون فرق إحصائي	لم تُذكر كنسبة دقيقة	15.9% للإيميبينيم vs 21.3% للتازوباكتام

التحمّل/الأثار الجانبية	نادرة جدًا (طفح جلدي فقط)	لم تُذكر آثار خطيرة فارقة	آثار جانبية أكثر في التازوباكتام لكن غير خطيرة	آثار خطيرة للإيميبينيم 26.7% مقابل 32.0% للتازوباكتام
الاستجابة الالتهابية (WBC/CRP)	تحسّن ملحوظ في WBC و CRP دون فرق بين المجموعتين	لم تُفصل القيم	لم تُذكر	لم تُفصل
مدّة الاستشفاء	متوسط 12 يومًا، دون فرق إحصائي	لم تُفصل	لم تُذكر	لم تُذكر بدقة

## الفصل الرابع: الخلاصة، المحدّات، التوصيات

### 1-4. الخلاصة:

أظهرت الدراسة تقاربًا في الفعالية السريرية بين الميروبيينيم والتازوسين في تدبير ذات الرئة المكتسبة في المشفى، من حيث تحسّن المؤشرات الالتهابية ومعدّلات الوفاة ومدّة الإقامة، دون فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.

### 2-4. المحدّات:

- حجم العينة المحدود نسبيًا قد يؤثر على القدرة الإحصائية في كشف فروق دقيقة بين المجموعتين.
- رغم الطابع الحشدي المستقبلي، لم يكن هناك تعيين عشوائي، مما قد يسمح بحدوث انحياز في اختيار العلاج من قبل الفريق المعالج.

- اقتصرت فترة الدراسة على المرحلة الحادة من العلاج، دون تتبّع طويل الأمد للمرضى بعد الخروج من المشفى.
- لم تتضمن الدراسة تقييماً لمقاومة الجراثيم، مما قد يؤثر على التوصيات العلاجية الشاملة.

### 3-4. التوصيات:

- إجراء دراسات مستقبليّة ذات تصميم تجريبيّ عشوائيّ (RCT) لتأكيد فعاليّة وسلامة كلّ من الميروبينيم والتّازوسين في تدبير HAP ، وتجنّب تأثير الانحياز في الاختيار.
- تضمين مؤشرات إضافية في التّحليل، مثل الاستجابة الشعاعية أو معدّل النّكس بعد الخروج من المشفى.
- ضرورة مراقبة معدّلات المقاومة الجرثوميّة لكلّ من الصّادّين، لضمان اختيار آمن وفعال للعلاج.
- تعزيز اعتماد بروتوكولات معيارية في تقييم المرضى، مع الأخذ بالحسبان السّياق السريريّ ونمط المقاومة المحليّة عند اختيار العلاج.

نص الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث: فعالية العلاج بين الميروبيينيم ( Meropenem ) و البيبراسيلين تازوباكتام (Piperacillin–Tazobactam) عند مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى.

اسم الباحث: د. محمد حسين محمد خير ناصيف.

تفسير الإجراءات: نحن نهدف لإجراء بحث علمي يهدف إلى مقارنة لفعالية العلاج بين الميروبيينيم والبيبراسيلين تازوباكتام عند مرضى ذات الرئة المكتسبة في المستشفى في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين وندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم حرية قبول أو رفض ذلك. قبل اتخاذ القرار نرجو قراءة المعلومات التالية بعناية:

1- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم من إدارة المستشفى.

2- سيتم أخذ قصة مرضية بالاستجواب مع فحصك السريري، وقد نضطر لإجراء بعض الاستقصاءات الطبيّة.

3- لن يتم نشر أي معلومة شخصية متعلّقة بالمريض.

4- أخيرا يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المستشفى أو مراجعتك للعيادة التخصصية.

وفي حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لديّ الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على أجوبة مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة:

اسم المشارك وتوقيعه:

اسم الباحث وتوقيعه:

محمد حسين محمد خير ناصيف

## نموذج استمارة البحث:

		اسم المريض:
<input type="checkbox"/> ذكر <input type="checkbox"/> أنثى		الجنس:
الطول (سم):	الوزن (كغ):	العمر (سنة):
		المهنة:
		BMI
		الشكوى
السوابق المرضية		
		السوابق الجراحية
		السوابق الدوائية
		السوابق العائلية
التدخين:	الكحول:	العادات
		التشخيص
		طريقة التشخيص
		صورة الصدر البسيطة
		الطيفي المحوري
		الاصاد المستخدم
		زرع القشع
		تعداد الكريات البيضاء عند التشخيص
		تعداد الكريات البيضاء بعد 48 ساعة من بدء العلاج
		CRP عند التشخيص
		CRP بعد 48 ساعة من بدء العلاج
		العلامات الحيوية عند التشخيص
		العلامات الحيوية بعد 48 ساعة من بدء العلاج
		مدة الاستشفاء
		الاختلاطات
		التأثيرات الجانبية
		PCT عند التشخيص
		PCT بعد انتهاء فترة العلاج
		احتياج المريض لتهووية المية غازية او غير غازية

1. <sup>1</sup> American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
  2. <sup>1</sup> Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M et al. *Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. Clin Infect Dis* 2013; 56:471–7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 2II- Medscape Hospital-Acquired Pneumonia (Nosocomial Pneumonia) and Ventilator-Associated Pneumonia – Medscape
3. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing health-care–associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-3):1–36. Medline, Google Scholar
  4. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. *Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest* 1988;93:318–324. Crossref, Medline, Google Scholar
  5. <sup>1</sup>Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis* 1990;142:523–528. Abstract, Medline, Google Scholar
  6. <sup>1</sup> Hutt E, Kramer AM. *Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. J Fam Pract* 2002;51:709–716. Medline, Google Scholar
  7. *The incidence of nosocomial infection in the intensive care unit, Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia: ICU-acquired nosocomial infection surveillance program, 1998–1999 Med J Malaysia.* 2001; 56:207-222PubMed Google Scholar
  8. <sup>1</sup> Hospital acquired pneumonia in the medical intensive care unit: a prospective study *Singapore Med J.* 1999; 40:508-512PubMed Google Scholar

9. <sup>1</sup> Efficacy of weaning protocol in medical intensive care unit of a tertiary care center *J Med Assoc Thai.* 2005; 88:52-57 PubMed Google Scholar
10. <sup>1</sup> Incidence of nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit and general medical ward patients in a public hospital in Bombay India *J Hosp Infect.* 1998; 39:143-148 Abstract Full Text (PDF) Scopus (34) PubMed Google Scholar
11. <sup>1</sup> A two-year prospective survey on nosocomial infections *ZHONGUA YI XUE ZA ZHI.* 1991; 71:253-256 [in Chinese] PubMed Google Scholar
12. <sup>1</sup> Analysis of nosocomial infection in hospitalized critical and serious patients *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 1995; 16:231-233 [in Chinese]
13. <sup>1</sup> Nosocomial pneumonia: a report of 372 cases *ZHONGHUA NEI KE ZA ZHI.* 1992; 31:338-340 [in Chinese] PubMed Google Scholar
14. <sup>1</sup> The incidence of nosocomial infection in the intensive care unit, Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia: ICU-acquired nosocomial infection surveillance program, 1998–1999 *MED J MALAYSIA.* 2001; 56:207-222 PubMed Google Scholar
15. <sup>1</sup> Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *INTENSIVE CARE MED.* 2017 Nov. 43 (11):1562-1571. [QxMD MEDLINE Link].
16. <sup>1</sup> Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *SURG GYNECOL OBSTET.* 1991. 172 Suppl:42-53. [QxMD MEDLINE Link].
17. <sup>1</sup> Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired

- pneumonia. *JAMA*. 2009 May 27. 301(20):2120-8. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text]
- 18.<sup>1</sup> American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia *AM J RESP CRIT CARE MED*. 2005; 171:318-416 Google Scholar
19. Qi F, Zhang GX, She DY, Liang ZX, Wang RT, Yang Z, et al. Healthcare-associated Pneumonia: Clinical Features and Retrospective Analysis Over 10 Years. *CHIN MED J (ENGL)*. 2015 Oct 20. 128 (20):2707-13. [QxMD MEDLINE Link].
- 20.<sup>1</sup> Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5):e61–e111. doi:10.1093/cid/ciw353 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* .21 1990; 98(6):1322–1326. doi:10.1378/chest.98.6.1322 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 22.<sup>1</sup> Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34(8):993–1001. doi:10.1590/s0100-879x2001000800004 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 23.<sup>1</sup> The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112(2):445–457. doi:10.1378/chest.112.2.445 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 24.<sup>1</sup> The clinical utility of methicillin-resistant STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin Infect Dis* 2018; 67(1):1–7. doi:10.1093/cid/ciy024 CrossRefGoogle Scholar

- 25.<sup>1</sup> Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017; 65(2):183–190. doi:10.1093/cid/cix317 CrossRefPubMedGoogle Scholar
26. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9(4):e95865. doi:10.1371/journal.pone.0095865 CrossRefGoogle Scholar
- 27.<sup>1</sup> Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med* 2018; 46(5):684–690. doi:10.1097/CCM.0000000000002953CrossRefGoogle Scholar
28. American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, venti-lator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
29. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremia PSEUDOMONAS AERUGINOSA pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12:308. doi:10.1186/1471-2334-12-308 CrossRefGoogle Scholar
30. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128(2):545–552. doi:10.1378/chest.128.2.545 CrossRefPubMedGoogle Scholar
31. Short-course versus pro-longed-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8):CD007577. doi:10.1002/14651858.CD007577.pub3 CrossRefGoogle Scholar

32. Grau T, Bonet A, Minambres E, et al. The effect of l-alanyl-l-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *CRIT CARE MED*. 2011 Jun. 39(6):1263-1268. [QxMD MEDLINE Link].
- 33.<sup>1</sup> Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *CHEST*. 2006 Apr. 129(4):960-7. [QxMD MEDLINE Link].
- 34.<sup>1</sup> Prevention of healthcare-associated pneumonia with oral care in individuals without mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(8):899–906. doi:10.1017/ice.2015.77  
CrossRefGoogle Scholar
- 35.<sup>1</sup> Efficacy of a pneumonia prevention protocol in the reduction of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8(5):505–510. doi:10.1089/sur.2006.001  
CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 36.<sup>1</sup> A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med* 2010; 38(3):789–796. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ce21af  
CrossRefPubMedGoogle Scholar
37. Drug prevention and control of ventilator-associated pneumonia. *Front Pharmacol* 2019; 10:298. doi:10.3389/fphar.2019.00298  
CrossRefGoogle Scholar
- 38.<sup>1</sup> Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37(1):83–98. doi:10.1016/j.accpm.2017.11.006  
CrossRefGoogle Scholar

39. Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(5):370–378. doi:10.1097/MCC.0000000000000523  
CrossRefGoogle Scholar
40. The American Society of Health-System Pharmacists
41. Mohr Iii JF (2008). "Update on the Efficacy and Tolerability of Meropenem in the Treatment of Serious Bacterial Infections". *Clinical Infectious Diseases*. . DOI:10.1086/590065. PMID:18713049
42. "Medication Administration: Extended-Infusion Meropenem (Merrem) Protocol" (PDF). Pharmacy Department Policies and Procedures. Stanford Hospital and Clinics
- 43.<sup>1</sup> Nicolau DP (2008). "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem". *Clinical Infectious Diseases*. 47 .ح: S32–S40. DOI:10.1086/590064. PMID:18713048..
- 44.<sup>1</sup> Bilgrami I †Roberts JA †Wallis SC †Thomas J †Davis J †Fowler S †Goldrick PB †Lipman J "Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. DOI:10.1128/AAC.01582-09. PMC:2897321. PMID:20479205
- 45.<sup>1</sup> Brand Names of Some Commonly Used Drugs - Merck Manuals Professional Edition
- 46.<sup>1</sup> Piperacillin/tazobactam: Indications, Side Effects, Warnings - Drugs
- 47.<sup>1</sup> Yeung †EYH †Gore JG †Auersperg EV (2012). "A Retrospective Analysis of the Incidence of Clostridium Difficile Associated Diarrhea with Meropenem and Piperacillin-tazobactam" (PDF). *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*
- 48.<sup>1</sup> Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: Sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia - Rousan - 2009 - *American Journal of Hematology* - Wiley...

## الملخص باللغة الإنكليزية (Abstract)

**Background:** Given the widespread prevalence of hospital-acquired pneumonia and its association with high mortality rates, there is a need to conduct this study to assist physicians in selecting the most appropriate empirical antibiotic therapy. Both Meropenem and Piperacillin-Tazobactam are broad-spectrum antibiotics commonly used in this context, which necessitates a comparison of their effectiveness to determine the optimal choice that provides the best clinical outcomes.

**Aim:** The study aims to compare the effectiveness of Meropenem and Piperacillin-Tazobactam in the treatment of hospital-acquired pneumonia by evaluating their impact on reducing mortality rates and length of hospital stay, in addition to assessing treatment-related side effects and complications.

**Materials and methods:** This study was conducted as a prospective cohort study at Al-Mouwasat and Al-Watani University Hospitals in Damascus, Syria. It included 100 patients diagnosed with hospital-acquired pneumonia. Demographic, clinical, and laboratory data were collected, including the antibiotic used, white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), length of hospital stay, and clinical outcomes such as death or discharge. Data analysis was performed using SPSS version 29, with a significance level set at  $P < 0.05$ .

**Results:** The study included 100 patients, among whom 65% were smokers. The overall mortality rate was 8%, while 92% of the patients were discharged alive. Of the total, 69% received Meropenem and 31% received Tazocin. Regarding biomarkers, patients showed significant improvement in white blood cell count (WBC) after 48 hours of treatment: in the Meropenem group, WBC decreased from  $17 \times 10^3 \pm 10 \times 10^3$  to  $13 \times 10^3 \pm 6 \times 10^3$ , and in the Tazocin group, from  $11 \times 10^3 \pm 5 \times 10^3$  to  $10 \times 10^3 \pm 4 \times 10^3$ . For C-reactive protein (CRP), levels also declined after 48 hours in both groups: in the Meropenem group from  $83.12 \pm 78.78$  mg/dL to  $70.54 \pm 80.66$  mg/dL, and in the Tazocin group from  $74.41 \pm 62$  mg/dL to  $61.13 \pm 44$  mg/dL. The average length of hospital stay was similar between the two groups:  $12 \pm 6$  days for Meropenem and  $10 \pm 4$  days for Tazocin, with no statistically significant difference ( $P=0.212$ ).

Additionally, there was no significant difference in clinical outcomes regarding mortality and discharge, with a mortality rate of 6% in the Meropenem group and 2% in the Tazocin group ( $P=0.702$ ), indicating that the choice of antibiotic did not have a major impact on clinical outcomes.

**Conclusion:** The study showed that both Meropenem and Piperacillin-Tazobactam were effective in treating hospital-acquired pneumonia, with improvement in biomarkers such as white blood cell count and CRP; however, no statistically significant differences were observed between the two groups in terms of mortality rates or length of hospitalization.

**Keywords:** Pneumonia, Meropenem, Piperacillin-Tazobactam, Mortality, Hospitalization.

**Syrian Arab Republic**

**Ministry of Higher Education and scientific**

**Research**

**Damascus University**

**Faculty of Medicine**

**Internal Medicine Department**



**"Effectiveness of Meropenem versus Piperacillin-Tazobactam as Empirical Therapy in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia"**

**Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate  
subspecialized in Internal medicine**

Graduate student preparation

**Mohammad Houssein Nassif**

Supervisor

**Hussam Al Bardan**

**2025/1446**