الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاج الموجه بالعلامات والأعراض السريرية لحمى نقص العدلات.

Clinical signs and symptoms guided therapy for febrile neutropenia.

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في الأمراض المعدية (الخمجية)

إعداد:

علي ابراهيم الرستم

إشـــراف

أ.م. د رائد أبو حـــــرب

كلية الطب البشري

جامعة دمشق

إشراف مشارك

أ.م. د نزار الضاهر

كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2022

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Internal medicine

Clinical signs and symptoms guided therapy for febrile neutropenia.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the degree of Ph.D. in infectious diseases

By

ALI IBRAHIM ALRSTOM

Supervisor Dr. ***Raed Abo Harb*** Assistant Professor of gastroenterology

Assist Supervisor Dr. ***Nizar Al daher*** Assistant Professor of infectious diseases

Program Authorized to Offer Degree:

Department of internal medicine, Faculty of Medicine, Damascus University

Acknowledgements

Table of Content 1

III ..... **Acknowledgements**

XI ..... قائمة الجداول **List of Tables**

XIV ..... قائمة الصور **List of Figures**

XVI ..... قائمة المخططات **List of charts**

XVIII..... **List of Abbreviations**

XX ..... **Statement of Original Authorship**

1 **المقدمة:** 1

2 **الإشكالية البحثية:** 2

3 **التساؤلات:** 2

4 **الفرضيات:** 2

5 **المسلمات:** 3

6 **الهدف:** 3

7 **الأهمية:** 3

8 **مبررات البحث:** 4

9 **حدود البحث:** 4

10 **الدراسات السابقة:** 4

11 **مناهج البحث وأدواته:** 5

12 مكونات البحث: 5

Chapter 1: **Definitions** 8

1.1 الحمى 8

1.2 نقص العدلات 8

1.3 تناذرات حمى نقص العدلات 9

Chapter 2: **Pathogenesis** 11

2.1 خطورة الإنتان اعتماداً على نمط الخباثة 11

Chapter 3: **Epidemiology** 13

3.1 العوامل الممرضة الجرثومية 14

3.2 العوامل الممرضة الفطرية 16

3.3 العوامل الممرضة الفيروسية 18

3.4 العوامل الممرضة الأخرى 20

Chapter 4: **Important clinical conditions** 21

4.1 ذات الرئة بالرشاشيات (**Pulmonary aspergillosis**) 21

4.1.1 المقاربة التشخيصية: 23

4.1.2 علاج داء الرشاشيات الرئوي الغازي (**invasive pulmonary aspergillosis**) 28

4.2 ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الجيروفيزي 32

4.2.1 المقاربة التشخيصية 34

4.3 الإنتان بالمطثيات الصعبة ((*Clostridioides. difficile* infection (CDI)) 41

4.4 التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (Neutropenic enterocolitis (typhlitis)): 48

Chapter 5: Risk factors for severe complications 58

Chapter 6: Management approach 62

6.1 الوقاية الأولية (primary prophylaxis) 62

6.1.1 الاستطباب 62

6.1.2 توقيت بدء الصادات الوقائية 64

6.1.3 توصيات المرشدات العلاجية 64

6.2 الوقاية بمضادات الفطور 65

6.3 الوقاية الثانوية (secondary prophylaxis) 67

6.3.1 المدة 68

6.4 العلاج التخبري (empiric therapy) 68

6.4.1 توقيت البدء بالصادات التخبرية 69

6.4.2 طيف التغطية 69

6.4.3 النظام العلاجي البدئي 69

6.4.4 العلاج بصاد حيوي وحيد 70
6.4.5 العلاج التشاركي 71
6.4.6 إضافة صاد حيوي ذي فعالية تجاه الجراثيم إيجابية غرام 71
6.4.7 تعديل النظام العلاجي التخبري البدئي 72
6.4.8 الحمى المستمرة 73
6.4.9 المقاومة على الصادات الحيوية 73
6.4.10 إضافة مضاد فطري 74
6.5 العلاج الاستباقي (preemptive therapy) 76
Chapter 7: Research Design and Methodology 79
7.1 أهمية البحث 79
7.2 أهداف البحث 79
7.3 مواد البحث وطرائقه 80
7.3.1 تصميم البحث 80
7.3.2 مكان إجراء الدراسة وتاريخها 80
7.3.3 حجم العينة ..... Error! Bookmark not defined.
7.3.4 المشرف على البحث 81
7.3.5 مدة البحث 81
7.3.6 معايير الاشتمال 81

7.3.7 معايير الاستبعاد 81

7.3.8 تعاريف 82

7.3.9 خطوات البحث 83

7.3.10 طرائق العمل المخبري 91

7.3.11 حجم العينة وتحليل البيانات 92

7.3.12 الاعتبارات الأخلاقية 93

Chapter 8: A Descriptive Results and B Analytical study 94

8.1 الدراسة الوصفية: 94

Chapter 8 A: Descriptive Results 94

8.1.1 المجموعة الرئيسية الأولى 94

8.1.2 المجموعة الرئيسية الثانية 105

8.2 الدراسة التحليلية: 116

Chapter 8 B: Analytical Study 116

8.2.1 النموذج التنبؤي لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA):.... 116

8.2.2 النموذج التنبؤي لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) . 117

8.2.3 النموذج التنبؤي لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI): 118

8.2.4 النموذج التنبؤي لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC): 119

8.2.5 اقتراح المشعرات التنبؤية وحساب المساحة تحت المخطط (Area under the curve (AUC) 120

8.2.6 الإسقاط العكسي للمشعرات التنبؤية المقترحة 128

8.2.7 نموذج العوامل المؤثرة على مدة استشفاء المجموعة الرئيسية الأولى (داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)): 133

8.2.8 نموذج العوامل المؤثرة على مدة استشفاء المجموعة الرئيسية الثانية (التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والإنتان بالمطثية الصعبة (CDI)): 135

8.2.9 نموذج توقع الوفيات في مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA): 137

8.2.10 نموذج توقع الوفيات في مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP): 138

8.2.11 نموذج توقع الوفيات في مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI): 139

8.2.12 نموذج توقع الوفيات في مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC): 140

8.2.13 المقارنة مع المجموعة التاريخية 141

Chapter 9: Discussion, Conclusions, Comparison and Recommendations 142

مناقشة وتلخيص النتائج 142

Chapter 9: Discussion & Conclusions 142

المقارنة مع الدراسات العالمية 161

161 ..... Chapter 9: Comparison with International Researches

162 ..... التوصيات

162 ..... Chapter 9: Recommendations

163 ..... **References** **10**

قائمة الجداول List of Tables

الجدول 1: طيف العوامل الممرضة المسببة للإنتان لدى مرضى نقص العدلات. 13
الجدول 2: معايير تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي المحتمل حسب المنظمة الأوروبية لأبحاث السرطان وعلاجه 27
الجدول 3: عوامل الخطورة لحدوث اختلاطات خطيرة عند مرضى حمى نقص العدلات المُحدثة بالمعالجة الكيميائية (MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer*). 58
الجدول 4: مشعر الرابطة متعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان (MASCC) في تقييم خطر حصول اختلاطات طبية خطيرة عند مرضى حمى نقص العدلات. 59
الجدول 5: الدراسة الوصفية للمجموعة الرئيسية الأولى مع نتائج الاختبارات الإحصائية للفروق بين ذراع المجموعة التنبؤي و ذراع التشخيص النهائي. 95
الجدول 6: تصنيف تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي في عينة البحث. 98
الجدول 7: تصنيف تشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي في عينة البحث. 99
الجدول 8: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في العلامات والأعراض السريرية في بين أذرع المجموعة الرئيسية الأولى. 101
الجدول 9: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في المشعرات المخبرية في المجموعة الرئيسية الأولى. 102
الجدول 10: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في العلاج الوقائي بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في المجموعة الرئيسية الأولى. 103
الجدول 11: نتائج الدراسة الإحصائية لاستخدام العلاج بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في المجموعة الرئيسية الأولى. 104
الجدول 12: الدراسة الوصفية للمجموعة الرئيسية الثانية مع نتائج الاختبارات الإحصائية للفروق بين ذراع المجموعة التنبؤي و ذراع التشخيص النهائي. 105
الجدول 13: الأعراض و العلامات السريرية و المظاهر الشعاعية لدى مرضى التهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات. 108
الجدول 14: تصنيف تشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة في عينة البحث. 110
الجدول 15: نتائج الدراسة الإحصائية للأعراض و العلامات السريرية والمشعرات المخبرية و المظاهر الشعاعية بين أذرع المجموعة الرئيسية الثانية. 111
الجدول 16: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية لقيم المشعرات المخبرية في المجموعة الرئيسية الثانية. 113

الجدول 17: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية للعلاج الوقائي بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في نوب المجموعة الرئيسية الثانية. 113
الجدول 18: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية للعلاج بالصادات الحيوية في نوب المجموعة الرئيسية الثانية. 115
الجدول 19: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA). ...116
الجدول 20: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). 117
الجدول 21: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI). 118
الجدول 22: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC). 119
الجدول 23: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية المقترحة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي. 120
الجدول 24: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية المقترحة لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي. 121
الجدول 25 : المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي. 122
الجدول 26: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي. 123
الجدول 27: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية بحالات الإصابة بالإنتان المطثية الصعبة. 124
الجدول 28: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية بإصابات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات. ..124
الجدول 29: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة. 126
الجدول 30: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC). 127
الجدول 31: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند مرضى المجموعة الرئيسية الأولى. 133
الجدول 32: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الأولى. 134
الجدول 33: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الثانية. 135
الجدول 34: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الثانية. 136
الجدول 35: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي. 137
الجدول 36: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي. 138

الجدول 37: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى الإنتان بالمطثيات الصعبة. 139
الجدول 38: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى التهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات. 140
الجدول 39: مقارنة مدة الاستشفاء و معدل الوفاة بين عينة الدراسة و المجموعة التاريخية. 141
الجدول 40: مقارنة المساحة تحت المخطط AUC للقدرة التنبؤية للمقاييس المقترحة في دراستنا والدراسات العالمية. 161

List of Figures قائمة الصور

الصورة 1: العناصر الممرضة المسببة للإنتانات التنفسية عند المرضى مثبطي المناعة تبعاً لنمط الإصابة المشاهدة على الطبقي المحوري المحوسب للرئتين. Azoulay, E., et al., Intensive care medicine, 2020: p. 1-17 30

الصورة 2: طبقي محوري محوسب للرئتين لدى مريض مصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive aspergillosis) تُظهر علامة الهالة (halo sign). 31

الصورة 3: طبقي محوري محوسب للرئتين لدى المريض السابق تُظهر تحول الآفة السابقة من علامة الهالة إلى منظر الهلال الغازي (air- crescent sign) وذلك بعد تحسن تعداد الكريات العدلة لديه. Reproduced with permission from: Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:183 32

الصورة 4: خزعة من النسيج الرئوي لمريض مصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). A: تسمك خفيف بالحواجز السنخية الخلالية بوجود رشاحة لمفاوية. B: بنى تأخذ شكل الخوذة (helmet-shaped) إيجابية تلوين الفضة (باللون الأسود) وهذه البنى تمثل الشكل النموذجي للمتكيس الجيروفيزي (Pneumocystis. jirovecii). Reproduced with permission from: Lee KS, Franquet T, Han J, Johkoh T. Müller's Diseases of the Lung: Radiologic and Pathologic Correlations, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012 36

الصورة 5: منظر المتكيس الجيروفيزي (Pneumocystis. jirovecii) تحت المجهر الضوئي بعد التلوين بملون رايت-غيمزا (Wright-Giemsa). C: المتكيس الجيروفيزي (Pneumocystis. jirovecii) تحت المجهر الضوئي بعد التلوين بميتينامين الفضة (Gomori methenamine silver). Adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Microbiology. Thomas CF Jr, Limper AH. Nat Rev Microbiol 2007; 5:298 37

الصورة 6: صورة للرئتين بالطبقي المحوري المحوسب عالي الدقة (HRCT) في مستوى القوس الأبهرية تُظهر ارتشاحات الزجاج المُغشى (ground glass opacities) ثنائية الجانب وهذا المظهر نموذجي للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). Reproduced with permission from: Müller NL, Franquet T, Lee KS. Imaging of pulmonary infections. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007 40

الصورة 7: صورة طبقي محوري محوسب لرئتي مريض مصاب بذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) حيث يُلاحظ وجود ارتشاحات الزجاج المُغشى (ground-glass opacities) - عقيدات - تكثفات عقيدية - تكهف (الناحية المُشار إليها بالسهم). تشكل العقيدات والتكثف العقيدي والتكهف مظاهر غير شائعة للإصابة بذات

الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). Reproduced with permission from: Müller NL, Franquet T, Lee KS. Imaging of pulmonary infections. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007 40

الصورة 8: منظر تنظيري لأغشية كاذبة متفرقة على سطح مخاطية الكولون (الصورة اليسرى). بينما في (الصورة اليمنى) أغشية كاذبة صفراء اللون تغطي كامل محيط مخاطية الكولون. Courtesy of James B McGee, MD 47

الصورة 9: صورة طبقي محوري محوسب يُظهر تسمك هام لجدار الكولون السيني (كما تشير الأسهم). Courtesy of Jonathan Kruskal, MD, PhD. 48

الصورة 10: طبقي محوري للبطن يُظهر التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات حيث تشير الموجودات إلى تسمك مع وذمة بجدار الكولون (الأسهم). الصورة السريرية تتماشى أيضاً مع التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات. Images courtesy of Jeff L Fidler, MD. 53

الصورة 11: طبقي محوري محوسب للبطن يشير لالتهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات. يُظهر وذمة شديدة مع تسمك في جدار الأعور (السهم المنفرد المستمر). حبن داخل البطن (رأس السهم). فقاعات هواء حر (السهم المزدوج). الكولون النازل غير مصاب (السهم المنفرد المنقط). Graphic 93979 Version 1.0 . 53

الصورة 12: صورة بطن بسيطة بوضعية الاستلقاء تُظهر تهوي في جدار الكولون الصاعد (الأسهم) مع توسع خفيف بالعرى المعوية الدقيقة بسبب حدوث التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات. Reproduced with permission from Katz JA, et al. Cancer 1990; 65:1041. 54

قائمة المخططات List of charts

الشكل 1: مخطط مراحل الدراسة الأساسية. 85
الشكل 2: مخطط توزع عينة داء الرشاشيات الرئوي الغازي التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة. 96
الشكل 3: مخطط توزع عينة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة. 97
الشكل 4: مخطط توزع عينة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة. 106
الشكل 5: مخطط توزع عينة الإنتان بالمطثية الصعبة التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة. 107
الشكل 6: المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي 121
الشكل 7: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي بالمقارنة مع المشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي 123
الشكل 8: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بالإنتان بالمطثية الصعبة بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات. 125
الشكل 9: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بالتهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بالإنتان بالمطثية الصعبة. 127
الشكل 10: الإسقاط العكسي لمشعر (IPA P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية (المجموعة الرئيسية الأولى). 129
الشكل 11: الإسقاط العكسي لمشعر (PJP P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية (المجموعة الرئيسية الأولى). 130
الشكل 12: الإسقاط العكسي لمشعر (CDI P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية. 131
الشكل 13: الإسقاط العكسي لمشعر (NEC P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية. 132
الشكل 14: المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Blot et.al). 149
الشكل 15: المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Tang et.al) 151
الشكل :16 المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Azoulay et.al) 152

الشكل 17: المساحة تحت المخطط (المخطط باللون الأخضر) للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Tanner et.al) 157

List of Abbreviations

IDSA	**The Infectious Disease Society of America**	**الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية**
ANC	**Absolute neutrophil count**	**العدد المطلق للعدلات**
MASCC	**Multinational Association for the Supportive Care in Cancer**	**الجمعية الدولية للعلاج الداعم لمرضى السرطان**
HCT	**hematopoietic cell transplantation**	**نقل الخلايا المكونة للدم**
CARVs	**community-acquired respiratory viruses**	**الفيروسات التنفسية المكتسبة في المجتمع**
SARS-CoV-2	**severe acute respiratory syndrome coronavirus 2**	**فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة – التاجي نمط 2**
COVID-19	**coronavirus disease 2019**	**داء الفيروس التاجي عام 2019**
PJP	**Pneumocystis jirovecii pneumonia**	**ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي**
CMV	**cytomegalovirus**	**الحمى المضخمة للخلايا**
GM	**galactomannan**	**مستضد الغالاكتومانان**
HSV	**herpes simplex virus**	**فيروس الحلأ البسيط**
MDS	**myelodysplastic syndrome**	**متلازمة خلل التنسج النقوي**
IF	**immunofluorescence**	**الومضان المناعي**
VZV	**Varicella–Zoster virus**	**فيروس الحلأ النطاقي**
PCR	**Polymerase Chain Reaction**	**تفاعل سلسلة البوليميراز**
HRCT	**High Resolution Computed Tomography**	**طبقي محوري محوسب عالي الدقة**
CDI	**Clostridioides. difficile infection**	**الإنتان بالمطثيات الصعبة**
NAAT	**nucleic acid amplification testing**	**اختبار تضخيم الحمض النووي**
ELISA	**enzyme-linked immunoassay**	**المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم**
IBD	**Inflammatory bowel disease**	**الداء المعوي الالتهابي**
MASCC	**Multinational Association for Supportive Care in Cancer**	**الرابطة متعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان**
ESBL	**Extended Spectrum Beta-lactamase**	**البيتالاكتاماز واسعة الطيف**
NCCN	**National Comprehensive Cancer Network**	**الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان**
MRSA	**Methicillin resistant staphylococcus.aureus**	**العنقودية المذهبة المقاومة للميتاسيلين**
VRE	**vancomycin resistant enterococci**	**المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين**
ESBL	**Extended-Spectrum Beta-lactamase**	**الأنزيم المحلمه للبيتالاكتام واسع الطيف**
NEC	**neutropenic enterocolitis**	**التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات**

OR	**Odds Ratio**	**معدل الأرجحية**
IPA P.Scale	**Invasive pulmonary aspergillosis predicting scale**	**المشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي**
PJP P.Scale	**Pneumocystis jiroveci pneumonia predicting scale**	**المشعر التنبؤي الخاص بذات الرئة بالمتكيس الرئوي الجيروفيزي**
CDI P.Scale	**Clostridioides. *difficile* infection predicting scale**	**المشعر التنبؤي الخاص بالإنتان بالمطثية الصعبة**
NEC P.Scale	**neutropenic enterocolitis predicting scale**	**المشعر التنبؤي الخاص بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات**
EORTC	**The European organization for research and treatment of cancer**	**المنظمة الأوروبية لأبحاث السرطان وعلاجه**
G-CSF	**granulocyte colony stimulating factor**	**العامل المُحرض لنمو العدلات**

Statement of Original Authorship

The work contained in this thesis has not been previously submitted to meet requirements for an award at this or any other higher education institution. To the best of my knowledge and belief, the thesis contains no material previously published or written by another person except where due reference is made.

Signature: _____

Date: _____

الملخص

خلفية البحث: إنَّ الإنتان لدى مرضى حمى نقص العدلات متعدد العوامل الإمراضية وخاصةً في ظل محدودية الموارد التشخيصية لذلك فإنَّ اقتراح مشعرات سريرية تنبؤية يُساهم في بدء العلاج الاستباقي الباكر لهذه الإنتانات.

هدف البحث: إيجاد مشعرات سريرية تنبؤية للإنتانات الشائعة لدى مرضى حمى نقص العدلات للبدء بالعلاج الاستباقي بالصادات ومضادات الفطور المناسبة ريثما تصدر نتائج التحاليل المخبرية والاستقصاءات الشعاعية.

طرائق البحث ومواده: دراسة حشدية استهلالية شملت 234 نوبة حمى نقص عدلات ممن استمرت لديهم الحمى بعد اليوم الخامس من بدء العلاج التخبري بالصادات الحيوية ومضادات الفطور أو لديهم حمى معاودة بعد اليوم الخامس من بدء العلاج التخبري. فُرزت النوب إلى مجموعات حسب الأعراض التي تظاهرت بها النوبة (تنفسية أو هضمية). وتم البدء بالعلاج الاستباقي بناءً على معايير موضوعة للشك بالتناذر الإنتاني الحاصل. وبناءً على نتائج التحاليل المخبرية والاستقصاءات الشعاعية اللاحقة فُرزت النوب حسب التشخيص الذي تم وضعه. استُخدام نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات لاقتراح مشعرات تنبؤية للتناذرات الإنتانية التالية (داء الرشاشيات الرئوي الغازي، ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي، التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات، الإنتان بالمطثية الصعبة) ثم حُسبت المساحة تحت المخطط لكل من المشعرات السابقة حيث بلغت (IPA P.Scale AUC= 0.69; 95%CI; 0.59–0.79)، (PJP P.Scale AUC= 0.82; 95%CI; 0.74–0.90)، (CDI P.Scale AUC=0.90; 95%CI; 0.85–0.95)، (NEC P.Scale AUC=0.82;95%CI; 0.74–0.89). ومن أجل قياس تأثير استراتيجية العلاج الاستباقي على نسبة الوفيات ومدة الاستشفاء تمت المقارنة بين عينة الدراسة ومجموعة تاريخية وهي مرضى حمى نقص العدلات المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي خلال ثلاث سنوات قبل بدء البحث حيث بلغت نسبة الوفيات في عينة الدراسة (20.8%) مقابل (16.5%) في المجموعة التاريخية وذلك بفارق غير هام إحصائياً (p=0.08) بينما خفضت استراتيجية العلاج الاستباقي المُطبّقة في دراستنا من مدة الاستشفاء حيث بلغت (8±28) يوم مقارنةً مع (6±35) يوم وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.04).

الخلاصة: إنَّ العلاج الاستباقي اعتماداً على المشعرات السريرية التنبؤية قلل من مدة الاستشفاء لدى مرضى حمى نقص العدلات الذين استمرت لديهم الحمى أو عاودت لديهم بعد اليوم الخامس من بدء العلاج التخبري لكنها لم تُنقص من نسبة الوفيات.

الكلمات المفتاحية: حمى نقص العدلات، المشعرات السريرية التنبؤية، مدة الاستشفاء، نسبة الوفيات.

الجزء التمهيدي (الإطار العام):

1 المقدمة:

يتلقى مرضى الخباثات الدموية علاجات كيميائية سامة للخلايا كفيلة بتثبيط توليد نقي العظام لعناصر الدم الثلاثة بالإضافة لتأثيرها على سلامة مخاطية الجهاز الهضمي مما يشكل عامل خطر لانتقال العضويات المُستعمرة للجهاز الهضمي من جراثيم وفطور إلى الشعيرات الدموية وإحداثها للأخماج الانتهازية وخاصةُ في ظل غياب الكريات العدلة التي تشكل الخط الدفاعي الأولي تجاه هذه العضويات.

قد تكون الحمى أبكر علامة من علامات الإنتان لدى مرضى حمى نقص العدلات وقد تكون العلامة الوحيدة لذلك من الضروري جداً مراقبة حدوث الحمى باكراً ما أمكن ليجري البدء بالصادات الحيوية التخبرية لتجنيب المريض حدوث الصدمة الإنتانية وربما الوفاة.

تُمثل حمى نقص العدلات حالة مهددة للحياة وتماثل في خطورتها الصدمة الإنتانية و لأنَّ التثبيط المناعي يشكل أساس الآلية الإمراضية فإنَّ الإنتان متعدد العوامل الإمراضية (polymicrobial infection) يمثل تحدياً كبيراً في أثناء تدبير مريض حمى نقص العدلات.

إنَّ بروتوكول تدبير حمى نقص العدلات في الأيام الأولى يعتمد على خطوات واضحة ولكن عندما تطول مدة حمى نقص العدلات تصبح الأخماج الانتهازية اللانموذجية مثل (داء الرشاشيات الرئوي الغازي، ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي، الإنتان بالمطثيات الصعبة، التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات، التهاب الجيوب الفطري الغازي وغيرها) أشيع وتترافق مع إمراضية ومواتية هامة وخصوصاً في حال تأخر التشخيص بسبب قلة الموارد المتاحة من ناحية التشخيص والعلاج.

وفي ظل محدودية الأدوات التشخيصية يمكن الاعتماد على موجودات الفحص السريري مضافاً إليها بعض المؤشرات المخبرية البسيطة لاتخاذ القرار العلاجي الأقرب للصواب قبل الحصول على نتائج الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية.

يمكن تجميع الموجودات السريرية الشائعة في كل تناذر إنتاني في مشعرات أو مقاييس. يجب حساب حساسية هذه المشعرات ونوعيتها لقياس صلاحيتها للاستخدام السريري.

2 الإشكالية البحثية:

بما أنَّ حمى نقص العدلات تناذر متعدد العوامل الإمراضية فإنَّ إثبات تشخيص العامل الممرض أو التناذر الإنتاني يستغرق وقتاً وخاصةً في بلد محدود الموارد التشخيصية حيث أنّه من عناصر نجاح تدبير حمى نقص العدلات السرعة بإعطاء الدواء المناسب لذلك كان من الضروري إيجاد مشعرات سريرية تنبؤية توجه الطبيب للبدء بالعلاج الاستباقي ريثما تصدر نتائج التحاليل المخبرية والاستقصاءات الشعاعية.

3 التساؤلات:

هل يمكن من خلال دراسة الأعراض والعلامات السريرية لدى مرضى حمى نقص العدلات إيجاد مشعرات سريرية تنبؤية موجهة للطبيب المعالج ليأخذ القرار العلاجي المناسب قبل صدور نتائج التحاليل المخبرية أو الاستقصاءات الشعاعية وإثبات التشخيص؟

4 الفرضيات:

نفترض من خلال دراسة العلامات والأعراض السريرية لدى مرضى حمى نقص العدلات إيجاد مشعرات سريرية تنبؤية ذات حساسية ونوعية جيدة تُقلل من نسبة الوفيات ومدة الاستشفاء من خلال تطبيق استراتيجية العلاج الاستباقي اعتماداً على هذه المشعرات المُقترحة.

5 المسلمات:

ضرورة البدء بالعلاج التخبري بالصادات الحيوية فور تشخيص تناذر حمى نقص العدلات حيث أنَّ العلاج التخبري في هذه اللحظة موجّه نحو الجراثيم الغازية للتيار الدموي نتيجة التقرحات الحاصلة في الجهاز الهضمي بسبب نقص العدلات وتأثير الأدوية الكيميائية.

بالإضافة إلى أنَّ استمرار الحمى لما بعد اليوم الخامس من العلاج التخبري يمكن أن يشير إلى احتمال وجود إنتان بفطر الرشاشيات أو بالمتكيس الجيروفيزي أو التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات أو الإنتان بالمطثية الصعبة بالإضافة للأسباب الأخرى كتكون خراجات حول الشرج أو حول اللوزتين أو التهاب الأوردة المحيطية .....الخ.

6 الهدف:

يهدف البحث إلى تسهيل إتخاذ القرار العلاجي والبدء بالعلاج الاستباقي للتناذر الأكثر احتمالاً اعتماداً على معايير تنبؤية سريرية لا تعتمد على الاستقصاءات الشعاعية أو التحاليل المخبرية التي تتطلب وقتاً.

7 الأهمية:

إنَّ تناذر حمى نقص العدلات خطير ويترافق مع نسبة وفيات عالية وخاصةً عند التأخر ببدء العلاج المناسب لذلك فإنَّ اقتراح مشعرات سريرية تنبؤية ذات حساسية ونوعية جيدة تُسهل اتخاذ القرار بالعلاج الاستباقي قد تُخفض نسبة الوفيات وتُقصّر فترة الاستشفاء لدى هذه الشريحة من المرضى.

8 مبررات البحث:

إنَّ محاولة إثبات التناذر الإنتاني لدى مرضى حمى نقص العدلات تتطلب وقتاً وخاصةً في حال محدودية الموارد التشخيصية مما يضيع فرصة العلاج الباكر لذلك حاولنا اعتماد معايير تختصر الوقت للوصول للقرار العلاجي الصائب في وقتٍ باكر.

9 حدود البحث:

للبحث محددات عديدة أبرزها:

- ضعف القدرة التشخيصية المخبرية بشكلٍ خاص.
- عدم وجود مجموعة تمت مقارنتها ضمن الإطار الزمني الاستهلالي بل تم اعتماد مجموعة تاريخية للمقارنة تم اختيارها بشكل تراجعي.
- عدم القدرة على تقييم نسبة وفيات 28 يوم بل تم اعتماد نسبة الوفيات ضمن فترة الاستشفاء بسبب صعوبات التواصل والخوف من فقد المتابعة والاتصال مع المرضى.

10 الدراسات السابقة:

قام العديد من الباحثين باقتراح مشعرات تنبؤية لتسهيل اتخاذ القرار العلاجي الاستباقي الباكر ومنهم الباحث (Blot et.al, 2012) حيث اقترح مشعراً تنبؤياً لداء الرشاشيات الغازي ولكنه يتضمن فضلاً عن الأعراض والعلامات السريرية معياراً شعاعياً ومعيار إثبات وجود فطر الرشاشيات بالزرع وهذا يتطلب وقتاً ويؤخر البدء بالعلاج الاستباقي لمرضى حمى نقص العدلات الذين يُعدون في حالة إسعافية مهددة للحياة لكونه يتضمن معياراً مخبرياً. كما قام الباحث (Tang et.al, 2021) باقتراح مشعر تنبؤي لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي باستخدم معايير مخبرية كـــ(الألبومين، مستويات اللاكتات نازعة الهدروجين (LDH)، تعداد اللمفاويات، تعداد الخلايا اللمفاوية (CD4+,CD3+,CD8+) باستخدام مقياس التدفق الخلوي (Flow cytometry) وعلى الرغم

من استخدام هذه المعايير المخبرية قد حقق مساحة تحت المخطط جيدة ولكن استخدامها صعب في بلد محدود الموارد ويستغرق وقتاً طويلاً مما يؤخر اتخاذ القرار العلاجي. أيضاً قام الباحث (Tanner et.al, 2008) باقتراح مشعر للتنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة وكانت المساحة تحت المخطط لهذا المشعر تساوي 82%.

وضمن ذات السياق اقترح الباحث (Lazow et.al, 2020) مشعراً تنبؤياً بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات لكن الباحث استخدم متغيرات معتمدة على موجودات الأمواج فوق الصوتية مثل وجود وذمة بجدار الأمعاء أو وجود سائل حر في البطن مما يزيد من قدرة المشعر الذي اقترحه الباحث على التنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات ولكنه يستغرق وقتاً لإجراء الاستقصاء الشعاعي مما يؤخر اتخاذ القرار العلاجي.

11 مناهج البحث وأدواته:

يعتمد البحث على المنهج التجريبي والتحليلي حيث قمنا بمتابعة الأعراض والعلامات لدى مرضى حمى نقص العدلات وبدأنا بالعلاج الاستباقي تجريبياً ثم ومن خلال نتائج الاستقصاءات تم تأكيد تشخيص التناذرات الإنتانية واقتراح المشعرات التنبؤية اعتماداً على تحليل الأعراض والعلامات ثم قمنا بتقييم نسبة الوفيات ومدة الاستشفاء ومقارنتها مع المجموعة التاريخية لمعرفة تأثير تطبيق استراتيجية العلاج الاستباقي لدى عينة المرضى المُشتملين لدينا في البحث.

12 مكونات البحث:

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة واسعة للأدبيات التي تتناول التناذرات الإنتانية لدى مرضى حمى نقص العدلات ثم الانتقال إلى خطة البحث التي تتضمن مشكلة البحث وأهدافه ومبرراته وطريقة تصميمه وأدواته وطريقة التحليل الإحصائي المستخدمة.

كما يضم البحث القسم العملي والنتائج التي تم الحصول عليها مع تحليل متتالي للنتائج للوصول للأهداف مع مناقشة النتائج ومقارنتها مع النتائج التي خلُص إليها الزملاء الباحثون في ذات المجال مع التوصيات الناتجة عن البحث.

المقدمة النظرية

2022

1 التعاريف

Chapter 1: Definitions

1.1 الحمى

إنَّ تعريف الحمى بوصفها مشعراً للإنتان لدى مرضى نقص العدلات مختلف حسب المراجع. افترض العالم كارل فندرليش أن متوسط درجة حرارة الجسم الطبيعية 37 درجة سيليزيوس وأنَّ الحد الأعلى للمجال الطبيعي هو 38 درجة سيليزيوس حيث تُعرّف الحمى بارتفاع درجة الحرارة فوق 38 °C. [1] وفي استبيان طُبّق لدى أعضاء الجمعية البريطانية لأمراض الدم حول تعاريف الحمى حسب المؤسسات التعليمية التي ينتمي إليها هؤلاء الأطباء تبين وجود أكثر من عشرة تعاريف للحمى تتراوح من ارتفاع لدرجة الحرارة أكثر من 37.5 °C لمرة واحدة إلى ارتفاعها لأكثر من 39 درجة سيليزيوس أيضاً في مناسبة واحدة أو ارتفاعها أكثر من 38.4 °C في مناسبتين متتاليتين [2]. على الرغم من اختلاف التعاريف التي اعتمدت للحمى اعتمد تعريف الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية ((The Infectious Disease Society of America (**IDSA**) التي عرّفت الحمى لدى مرضى نقص العدلات بأنها ارتفاع درجة الحرارة المقاسة عبر الفم ≤38.3°C لمرة واحدة أو ارتفاع درجة الحرارة ≤38.0°C بشكل مستمر أكثر من ساعة واحدة [1].

1.2 نقص العدلات

يختلف تعريف نقص العدلات من مؤسسة علمية إلى مؤسسة أخرى لكن تُعرّف نقص العدلات عادةً بانخفاض العدد المطلق للعدلات ((Absolute neutrophil count (**ANC**) <1500 أو 1000 خلية/ميكرو لتر، وتُعرّف نقص العدلات الشديد بانخفاض العدد المطلق (ANC) <500 خلية/ميكرو لتر أو أنه من المتوقع انخفاض العدد المطلق (ANC) إلى أقل من 500 خلية/ميكرو لتر خلال 48 ساعة القادمة. وتُعرّف نقص العدلات الشديد جداً بانخفاض العدد المطلق للعدلات (ANC) إلى أقل من 100 خلية/ميكرو لتر[1]. إن خطر حدوث

إنتان هام سريرياً يزداد عندما ينخفض تعداد العدلات تحت 500 خلية/ميكرو لتر ويكون الخطر أعلى عندما تزيد مدة نقص العدلات عن سبعة أيام. أكثر من ذلك فإنّ خطورة إنتان الدم تزداد عندما ينقص العدد المطلق للعدلات (ANC) عن 100 خلية/ميكرو لتر. إنَّ حساب العدد المطلق للعدلات (ANC) يجري من خلال ضرب التعداد الكلي للكريات البيض بنسبة الكريات العدلة (polymorphonuclear cells) والكريات الشريطية (band neutrophils).

1.3 تناذرات حمى نقص العدلات

صنفت الجمعية العالمية للمرضى مثبطي المناعة تناذر حمى نقص العدلات في ثلاث مجموعات [3]:

1- الإنتان المثبت من الناحية المكروبيولوجية (Microbiologically documented infection): وهي حالة حمى نقص العدلات التي تظاهرت سريرياً ببؤرة إنتانية و كُشف العامل الممرض المسبب.

2- الإنتان المثبت من الناحية السريرية (Clinically documented infection): وهي حالة حمى نقص العدلات التي تظاهرت سريرياً ببؤرة إنتانية (التهاب نسيج خلوي، ذات رئة) ولكن من دون عزل عامل ممرض مسبب.

3- الحمى غير المفسرة (Unexplained fever): وهي حالة حمى نقص العدلات التي لم تتظاهر ببؤرة إنتانية واضحة سريرياً ولم يُعزل أي عامل ممرض مسبب.

إنَّ نوبة حمى نقص العدلات الأولى هي نوبة الحمى الأولى التي تحدث خلال مدة نقص العدلات المحدثة بسبب العلاج الكيميائي. يُعرّف تناذر حمى نقص العدلات المستمرة (persistent neutropenic fever syndrome) باستمرار نوبة الحمى لدى مريض نقص العدلات لمدة 5 أيام من بدء العلاج بالصادات الحيوية التخبرية واسعة الطيف لدى مرضى نقص العدلات عاليي الخطورة أو استمرار الحمى لمدة يومين من بدء العلاج بالصادات الحيوية التخبرية واسعة الطيف لدى مرضى نقص العدلات منخفضي الخطورة. ويُعرّف تناذر حمى نقص العدلات المعاود (recrudescent neutropenic fever syndrome) بأنه التناذر الذي تعود فيه نوبة الحمى للتظاهر من جديد بعد زوالها في أثناء شوط العلاج بالصادات واسعة الطيف.

تتظاهر متلازمة عودة الاستبناء النقوي (myeloid reconstitution syndrome) بحمى مع وجود بؤرة التهابية حديدة أو تفاقم بؤرة التهابية موجودة سابقاً لدى المريض بشكل متزامن مع تحسن أرقام الكريات العدلة في الدم وعودة إنتاجها من نقي العظام. إنَّ هذه المتلازمة تشبه إلى حد كبير متلازمة عودة الاستبناء المناعي الالتهابية التي تتلو بدء العلاج بمضادات الفيروس القهقرية لعلاج مرضى الإيدز.

2 الإمراضية

Chapter 2: Pathogenesis

تتضمن العوامل المساهمة في إمراضية تناذر حمى نقص العدلات [1]:

- التأثير المباشر للعلاج الكيميائي على الأغشية المخاطية وخاصة منها الهضمي وعلى الجهاز المناعي.
- الخلل الحاصل في دفاعات المضيف والناجمة عن الخباثة الدموية المستبطنة.

إنَّ غالبية نوبات حمى نقص العدلات تحدث نتيجةً للالتهاب الحاصل في الطبقة المخاطية على امتداد السبيل الهضمي نتيجة العلاج الكيميائي مما يؤدي إلى انتشار جراثيم الفلورا الهضمية عبر التيار الدموي مسببةً لنوبات الحمى.

ولا ننسى التأثير المثبط للمناعة الذي تملكه أدوية العلاج الكيميائي فضلاً عن الخلل المناعي الموجود بسبب الخباثة الدموية المستبطنة الموجودة أصلاً لدى المريض [4]. في إحدى الدراسات وُجد أنَّ العدلات في المرضى الذين طوروا إنتاناً شديداً لديها نقص هام في وظيفة البلعمة مقارنةً مع الذين كان لديهم إنتان خفيف الشدة مما يقترح أنَّ هناك خللاً بوظيفة البلعمة في العدلات قبل البدء بالعلاج الكيميائي يُضاف للعوامل سابقة الذكر [5]. فضلاً عن أنَّ العلاج الكيمائي لا ينقص عدد الكريات العدلة فحسب بل يزيد من خلل وظيفة البلعمة والجذب الكيميائي لهذه الكريات.

2.1 خطورة الإنتان اعتماداً على نمط الخباثة

تتعلق خطورة حدوث أنماط معينة من الإنتانات بطبيعة الخباثات المستبطنة والخلل المناعي الخلوي أو الخلطي المرافق:

1. إنَّ الإنتاج غير الطبيعي للأضداد والخلل في تصفية المعقدات المناعية الحاصل في الورم النقوي العديد، الابيضاض اللمفاوي المزمن ومرضى استئصال الطحال يؤدي إلى زيادة احتمالية الإصابة بالجراثيم الممحفظة مثل المكورات الرئوية (*Streptococcus pneumoniae*)، الهيموفيلس أنفلونزا (*Haemophilus influenzae*) والنيسيريات السحائية (*Neisseria meningitidis*).
2. إنَّ الخلل الحاصل في وظيفة الخلايا التائية لدى مرضى اللمفومة مرتبط بزيادة خطورة الإنتانات بالعوامل الممرضة داخل الخلوية مثل الليستيريا المستوحدة (*Listeria monocytogenes*)، السالمونيلا (*Salmonella* spp)، المستخفيات البوغية (*Cryptococcus neoformans*) والمتفطرات السلية (*Mycobacterium tuberculosis*).
3. إنَّ مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وأورام الجملة العصبية المركزية والذين يتلقون جرعات عالية من الستيروئيدات لديهم خطر عالٍ للإصابة بذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis jirovecii*).
4. إنَّ خطر الإنتان الجرثومي يختلف حسب الخباثة المستبطنة والعلاجات المستخدمة في علاج هذه الخباثات.

3 الوبائيات

Chapter 3: Epidemiology

يُحدد المصدر الإنتاني في 20 إلى 30% من نوبات حمى نقص العدلات وغالباً ما يكون الدليل الوحيد على الإنتان هو تجرثم الدم والذي يجري توثيقه وكشفه في حوالي 10–25% من الحالات [1]. تنشأ حوالي 80% من الإنتانات التي تحصل لدى مرضى حمى نقص العدلات من الفلورا الطبيعية الداخلية للمريض [6]. الجدول التالي يوضح طيف العوامل الممرضة المسببة للإنتان لدى مرضى نقص العدلات [1].

الجدول 1: طيف العوامل الممرضة المسببة للإنتان لدى مرضى نقص العدلات.

العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً	العوامل الممرضة الأقل شيوعاً	عوامل ممرضة إضافية
الجراثيم سلبية غرام	الجراثيم سلبية غرام	الفطور
Escherichia coli	*Proteus* spp	*Cryptococcus* spp
Klebsiella spp	*Haemophilus* spp	*Histoplasma capsulatum*
Enterobacter spp	*Serratia* spp	*Coccidioides* spp
Pseudomonas aeruginosa	*Neisseria meningitidis*	Mucorales
Citrobacter spp	*Capnocytophaga canimorsus*	*Pneumocystis jirovecii* (formerly P. *carinii*)
Acinetobacter spp	*Legionella* spp	الفيروسات
Stenotrophomonas maltophila	*Moraxella* spp	Herpes simplex virus 1,2
الجراثيم إيجابية غرام	الجراثيم إيجابية غرام	Varicella–zoster virus

Cytomegalovirus	*Bacillus* spp	Coagulase–negative staphylococci
Epstein–Barr virus	*Listeria monocytogenes*	*Staphylococcus aureus*
Human herpesvirus 6	*Stomatococcus* spp	*Enterococcus* spp
Enteroviruses	*Corynebacterium jeikeium*	Viridans group streptococci
Respiratory syncytial virus		*Streptococcus pneumoniae*
Influenza virus		*Streptococcus pyogenes*
Parainfluenza virus		جراثيم أخرى
عوامل ممرضة أخرى		*Clostridioides* (formerly *Clostridium*) difficile
Babesia spp		Anaerobes
Plasmodium spp (the cause of malaria)		Mycobacteria
Toxoplasma spp		الفطور
Strongyloides stercoralis		*Aspergillus* spp
Nocardia spp		*Candida* spp

.

3.1 العوامل الممرضة الجرثومية

إنَّ العصيات سلبية غرام وخاصة العصيات الزرق *Pseudomonas aeruginosa* هي العوامل الممرضة الأكثر مصادفةً لدى مرضى حمى نقص العدلات حتى ثمانينيات القرن الماضي [7]. لاحقاً أصبحت الجراثيم إيجابية غرام أكثر العوامل الممرضة التي يمكن مصادفتها عند هذه الشريحة من المرضى [8]. تضم الجراثيم إيجابية غرام شائعة التوارد لدى هذه الشريحة من المرضى العنقوديات البشروية *Staphylococcus*

epidermidis (وهي الأكثر شيوعاً)، العنقوديات المذهبة *Staphylococcus aureus*، المكورات العقدية streptococci [9].

إنَّ السبب الأساسي وراء سيطرة الإصابة بالجراثيم إيجابية غرام التي تحدثنا عنها سابقاً يمكن إرجاعها لظهور عدد من المستجدات التي طرأت على الممارسة الطبية بدءاً من ثمانينيات القرن الماضي والتي تتلخص بزيادة استخدام الخطوط الوريدية المركزية واستخدام صادات تملك فعالية تجاه العصيات الزرق *P. aeruginosa* تخبرياً فضلاً عن استخدام صادات وقائية تملك فعالية أساسية تجاه الجراثيم سلبية غرام مثل السيبروفلوكساسين ciprofloxacin وغيرها من الصادات الحديثة ضيقة الطيف [10].

ما قبل عام 2000 ميلادي كانت أغلب الإنتانات الجرثومية لدى مرضى حمى نقص العدلات مسببة بجراثيم إيجابية غرام ولكن بعد عام 2000 ميلادي أصبحت الجراثيم سلبية غرام المقاومة على الصادات هي المسبب الأشيع وخاصةً في حالات تجرثم الدم لدى مرضى حمى نقص العدلات [11].

في دراسة لـ 2142 مريض حمى نقص عدلات مسببة بالعلاج الكيميائي قامت بها الجمعية الدولية للعلاج الداعم لمرضى السرطان (Multinational Association for the Supportive Care in Cancer **(MASCC)**) فكان لدى 499 مريضاً حالة تجرثم دم وكانت الجراثيم سلبية غرام تشكل 57% من الأسباب أما الجراثيم إيجابية غرام كانت السبب في 34% من الحالات أما حالات تجرثم الدم المسببة بعوامل متعددة شكلت 10% من مجمل الحالات [12].

سُجلت بعض المشاهدات التالية عن الإنتانات الجرثومية عند مرضى حمى نقص العدلات [12، 13]:

- إنَّ الجراثيم هي أكثر سبب إنتاني شيوعاً لتناذر حمى نقص العدلات.
- تتسبب الجراثيم سلبية غرام كالعصيات الزرق *P. aeruginosa* بأكثر الأخماج خطورة بشكل عام.
- إنَّ حوالي نصف الإنتانات الجرثومية إيجابية غرام لدى مرضى حمى نقص العدلات مسببة بالعنقوديات البشروية *S. epidermidis* وهي أقل فوعة من بقية الجراثيم.

- من بين الجراثيم إيجابية غرام تتسبب العنقوديات المذهبة *S. aureus* وخصوصاً المقاومة للمتيسلين، وبعض العقديات المخضرة *viridans streptococci* والمكورات المعوية *enterococci* وخصوصاً المقاومة للفانكومايسين بإنتانات جرثومية خطيرة.
- على الرغم من استعمار السبيل الهضمي بجراثيم لاهوائية فإنَّ عزلها كمسبب للإنتانات لدى مرضى نقص العدلات غير شائع ولكنها تساهم في الآلية الإمراضية لالتهاب المخاطيات النخري necrotizing mucositis، التهاب الجيوب sinusitis، التهاب النسيج الخلوي حول الأسنان periodontal cellulitis، التهاب النسيج الخلوي حول المستقيم perirectal cellulitis، الإنتانات داخل البطن والحوض والتهاب الأعور بنقص العدلات neutropenic enterocolitis (typhlitis) ويمكن للجراثيم اللاهوائية أن تُسبب تجرثم دم أيضاً.

3.2 العوامل الممرضة الفطرية

تشيع الإنتانات الفطرية لدى مرضى حمى نقص العدلات عاليي الخطورة ولكنها غير شائعة عند منخفضي الخطورة منهم. يزداد خطر الإنتان بالفطور الغازية مع طول مدة حالة نقص العدلات، شدة انخفاض العدد المطلق للعدلات، الاستخدام المطول للصادات وعدد أشواط العلاج الكيميائي المستخدم ومن الجدير بالذكر أنه من النادر أن تكون الفطور السبب الإنتاني في نوبة الحمى الأولى التي تحدث لدى مرضى نقص العدلات [14]. غالباً ما تكون الإنتانات الفطرية سبباً لحمى نقص العدلات المستمرة أو المتكررة التي تحدث لاحقاً بعد النوبة الأولى.

في دراسة أخرى أُجريت بين عام 1966 – 1975 على المرضى المتوفيين بعد نوبة حمى نقص عدلات مطولة (استمرت أكثر من 7 أيام) خلصت إلى أن 69% من المرضى لديهم دليل على إنتان فطري غازٍ وذلك بعد تشريح الجثة وهذه الدراسة توضح أهمية العامل الإنتاني الفطري سبباً لحمى نقص العدلات [15]. و من الهام لفت الانتباه إلى أنَّ هذه الدراسة قد أُجريت قبل البدء بالاستخدام الوقائي للمضادات الفطرية وتقدم التقنيات التشخيصية والتي سمحت حالياً بالتشخيص المبكر للإنتان الفطري.

بعض الملاحظات التي سُجّلت حول الإنتانات الفطرية لدى مرضى حمى نقص العدلات:

- عادةً ما تكون الفطور هي السبب في الحمى المتكررة أو المستمرة التي تحدث لدى مرضى حمى نقص العدلات بعد الأسبوع الأول من حدوث نقص العدلات.
- تُعد المبيضات *Candida* spp والرشاشيات *Aspergillus* spp أكثر الفطور إحداثاً للإنتانات الفطرية خلال مدة نقص العدلات فتعبر المبيضات المُستعمرة لمخاطية السبيل الهضمي السطح الظهاري المعوي المُتأذي نتيجة العلاج الكيميائي لتصل إلى الشعيرات الدموية وتتسبب بداء المبيضات الجهازيcandidemia . أما الرشاشيات فإنها تُكتسب عبر استنشاق الأبواغ المحمولة في الهواء لتصل الطرق التنفسية العلوية والسفلية ومن ثم تُنتش وتتسبب بالإنتان الغازي بالرشاشيات.
- غالباً ما تكون الحمى هي التظاهر الوحيد لداء المبيضات الجهازي candidemia ولكنها قد تتظاهر بعقيدات جلدية حمامية كبيرة عند بعض المرضى. يتراوح الزمن المُسجل لتظاهر داء المبيضات بعد البدء بشوط العلاج الكيميائي الهجومي عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد بين 13 إلى 15 يوماً من أول يوم علاج وهذه المدة تتزامن مع الوقت الذي يكون الضرر المُسبب بالعلاج الكيمائي على أشده في خلايا الظهارة المعوية [16]. إنَّ إصابة المبيضات للكبد والطحال شائعة في حالة الإصابة بداء المبيضات الجهازي ولكن الأعراض والعلامات المشيرة للإصابة الكبدية–الطحالية لن تتظاهر إلا بعد ارتفاع أرقام العدلات فوق 500 كرية/ميكرولتر وعادةً ما تُلاحظ هذه الأعراض والعلامات بعد 26 يوماً من بدء العلاج الكيميائي [16].
- تُعد المبيضات البيض *Candida albicans* أشيع أسباب داء المبيضات الجهازي candidemias بينما في الآونة الأخيرة زادت نسبة مشاركة المبيضات غير البيض *Candida non-albicans* في إمراضية داء المبيضات الجهازي candidemia نتيجة استخدام الفلوكونازول fluconazole في الوقاية من الإنتان بالمبيضات.
- تشيع الرشاشيات *Aspergillus* spp بوصفها سبباً للإنتانات الفطرية عند مثبطي المناعة فإنَّ تظاهرات الإصابة الإنتانية بالرشاشيات تتراوح من إصابة الطرق التنفسية السفلية بشكل رئيسي (ذات

رئة) إلى إصابة الطرق التنفسية العلوية (التهاب جيوب) ففي بعض الحالات يمكن أن تصيب الرشاشيات الجملة العصبية المركزية، العظام والجلد.

- إنَّ مرضى حمى نقص العدلات الذين لديهم سكري غير مضبوط أو عولجوا بالستيروئيدات القشرية هم عرضة للإصابة بالفطار العفني mucormycosis الذي يمكن أن يسبب إنتانات قد تكون مهددة للحياة كداء الفطار العفني الأنفي –الحجاجي– الدماغي، الرئوي والمنتشر.
- إنَّ مرضى حمى نقص العدلات الذين لديهم نقص عدلات شديد ومعالجين بجرعات عالية بالستيروئيدات القشرية عرضة لإنتانات غازية بفطور المِغْزَلاَوِيَّةُ *Fusarium* spp.

3.3 العوامل الممرضة الفيروسية

إنَّ الإنتانات الفيروسية وخاصةً بفيروسات الحلأ البسيط شائعة لدى مرضى حمى نقص العدلات عاليي الخطورة ويمكن الوقاية منها باستخدام المضادات الفيروسية.

أغلب إنتانات فيروس الحلأ البسيط نمط 1 و2 تحصل نتيجة إعادة تفعيل الفيروسات الكامنة لدى مرضى إيجابيي المصل لهذه الفيروسات. تزداد احتمالية إعادة تفعيل هذه الفيروسات بشدة التثبيط المناعي المُحدث بشوط العلاج الكيميائي. ومن الجدير بالذكر أنَّ إعادة التفعيل هذه تحدث في ثلثي حالات مرضى الابيضاض النقوي الحاد ونقل الخلايا المكونة للدم (hematopoietic cell transplantation (**HCT**)) الذين هم إيجابيو المصل للفيروسات الحلئية وكانوا قد خضعوا للشوط الهجومي البدئي من العلاج الكيميائي بغياب العلاج الوقائي بمضادات الفيروسات [17]. أشيع تظاهرات الإنتان بالفيروسات الحلئية هي تقرحات مخاطية الفم والبلعوم أو تقرحات الشفتين، المنطقة التناسلية والمنطقة حول الشرج. إنَّ فيروسات الحلأ البسيط قد تسبب طيفاً واسعاً ومتنوعاً من التناذرات السريرية بما فيها التهاب الدماغ encephalitis، التهاب السحايا meningitis، التهاب النخاع myelitis، التهاب المري esophagitis، ذات الرئة pneumonia، التهاب الكبد hepatitis، الحمامى متعددة الأشكال erythema multiforme فضلاً عن الإصابة العينية ocular disease.

يتظاهر داء المنطقة Herpes zoster عند مرضى حمى نقص العدلات والمسبب بفيروس الحلأ النطاقي varicella–zoster virus بنموذج انتشار لا نمطي حيث يصيب عدة شدف حسية أو يتنشر جلدياً بشكل واسع لدى هذه الشريحة من مثبطي المناعة وعادةً يتظاهر عودة تفعيل الإصابة بفيروس الحلأ النطاقي لدى مرضى اللمفومة بعد 5 أشهر بعد البدء بشوط العلاج الكيميائي [18]. قد يؤدي الإنتان بفيروس الحلأ النطاقي والذي يأخذ في بعض الأحيان نموذجاً جلدياً منتشراً عند مرضى حمى نقص العدلات إلى الإصابة بذات الرئة الحماقية حيث بجب الانتباه لهذه الحالة وأخذ احتياطات العزل المناسبة لمنع انتقال الفيروس المحمول في الهواء إلى الأشخاص المعرضين للإصابة.

نتيجة التثبيط المناعي لدى هؤلاء المرضى فإنَّ عودة تفعيل الإصابة بفيروسات حلأ بسيط أخرى مثل (Epstein–Barr virus, Cytomegalovirus, or Human herpesvirus 6 A or B) حالةٌ ممكنة الحدوث وخاصة في حال تلقي المرضى لمشتقات الدم أو الخلايا الجذعية.

تُعد الفيروسات التنفسية المكتسبة في المجتمع (community–acquired respiratory viruses **(CARVs)**) تهديداً هاماً لمرضى الخباثات الدموية ومرضى نقل الخلايا المكونة للدم **(HCT)** [19]. حيث تُصيب هذه الفيروسات مرضى حمى نقص العدلات بتواتر مهم وبشكل شائع ومن هذه الفيروسات (فيروسات الأنفلونزا influenza virus، الفَيروسات المخْلَوِيّة التَّنَفُّسِيّة respiratory syncytial virus، فيروسات نظيرة الأنفلونزا parainfluenza viruses، الفيروسات الغدية البشرية human adenovirus، الفيروسات الأنفية البشرية human rhinoviruses، الفيروسات التاجية البشرية human coronaviruses وفَيروسات ميتا الرئوية البشرية human metapneumovirus). تحدث إصابات مرضى حمى نقص العدلات بهذه الفيروسات تزامناً مع أوقات تفشي الفيروسات بين عموم السكان.

على الرغم من قلة المعلومات المتعلقة بفيروس المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة – التاجي من نمط 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 **(SARS–CoV–2)**)، العامل المسبب لداء الفيروس التاجي لعام 2019 (coronavirus disease 2019 (COVID–19))، من ناحية تأثيراته على مرضى

الخباثات الدموية ولكننا سنعتمد على بعض التقارير المنشورة حتى الآن والتي تُشير إلى زيادة خطورة الإنتان وشدته لدى المرضى الذين لديهم إمراضيات مشاركة كالخباثات الدموية وحمى نقص العدلات [20]. تعتمد شدة الإنتان بالفيروسات التنفسية المكتسبة في المجتمع **CARVs** وقدرته على التحول من إنتان في الطرق التنفسية العلوية إلى إنتان في الطرق التنفسية السفلية على مدة التثبيط المناعي وشدته ونمطه لدى مرضى حمى نقص العدلات.

3.4 العوامل الممرضة الأخرى

يجب الأخذ بالحسبان إمكانية عودة تفعيل التدرن عند مرضى حمى نقص العدلات وخاصةً الذين عولجوا بأشواط مطولة من الستيروئيدات القشرية أو الذين عولجوا بمضادات العامل المنخّر للورم من نمط ألفا (Tumor necrosis factor–alpha inhibitor).

4 تناذرات سريرية هامة لدى مرضى حمى نقص العدلات

Chapter 4: Important clinical conditions

في هذه الفقرة سنستعرض أشيع التناذرات السريرية التي تحدث لدى مرضى حمى نقص العدلات فمن المهم التوجه سريرياً وبشكل باكر لعلاجها مما يحسن من حصيلة العلاج.

4.1 ذات الرئة بالرشاشيات (Pulmonary aspergillosis)

إنَّ الرشاشيات ذات انتشار واسع في الطبيعة ولها عدة أنماط من بينها الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *Aspergillus. fumigatus*، الرَّشَّاشِيَّةُ الصَّفْراء *A. flavus* والرَّشَّاشِيَّةُ الأَرْضِيَّة *A. terreus*. تتمثل الخطوة الأولى في حدوث الإنتان واستنشاق غُبَيرات الرشاشيات (Aspergillus conidia) واسعة الانتشار في الطبيعة والتي تؤدي إلى طيف واسع من الإصابات السريرية الذي تبدأ من إصابة رئوية أرجية إلى إصابة رئوية غازية وحتى إصابات خارج رئوية. يشيع داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive aspergillosis) لدى المرضى مثبطي المناعة والذين يتلقون العلاج الكيميائي للأورام الدموية، مرضى نقل الخلايا المكونة للدم (hematopoietic cell transplantation(**HCT**) ومرضى زرع الأعضاء الصلبة (solid organ transplantation).

تواجَه غبيرات الرشاشيات (aspergillus conidia) المُستنشقة عبر المناعة السَلِيقِيَّة (innate immunity) المتمثلة بالبالعات الموجودة في الظهارة التنفسية والأسناخ. تسهم هذه البالعات في التخلص من غبيرات الرشاشيات (aspergillus conidia) عبر المشاركة في إنتاج السيتوكينات الالتهابية فتقوم البالعات بإفراز الوسائط الالتهابية بعد تعرفها على بيتا–دي–غلوكان (beta–D–glucan) الذي يُمثل أحد مكونات جدار الرشاشيات والذي ينكشف بعد إنتاش الغبيرات إلى الخيوط الفطرية. تؤدي هذه الوسائط إلى تجنيد العدلات مع تفعيل المناعة الخلوية التي تؤثر تأثيراً رئيسياً في قتل العضويات الممرضة الغازية وتحديد مدى الجواب المناعي وطبيعته [21]. يتظاهر داء الرشاشيات الغازي تشريحياً مرضياً بتطور الإنتان ضمن النسيج و العلامة الواسمة له

هو غزو الرشاشيات للأوعية الدموية مع احتشاء وتنخر نسيجي لاحق ويحدث ذلك بسبب ارتباط مكونات الجدار الخلوي لفطر الرشاشيات مع مكونات الجدار الخلوي مما يؤدي إلى نقص تروية التراكيب النسيجية المرواة بالشرايين المصابة بغزو الرشاشيات واحتشائها.

هناك عوامل خطورة عدة تُضعف استجابة الجهاز المناعي تجاه الرشاشيات المُستنشقة وتُعد هذه العوامل عوامل خطورة لحدوث الداء الرئوي الغازي بالرشاشيات (invasive pulmonary aspergillosis). تضم هذه العوامل:

- نقص العدلات الشديد والمطول.
- العلاج بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية.
- الأدوية أو الحالات المرضية التي تتعطل فيها آليات المناعة الخلوية (الأنظمة العلاجية المثبطة للمناعة المستخدمة في علاج أدواء المناعة الذاتية أو المستخدمة بعد زرع الأعضاء ومرضى الإيدز).
- بشكل عام إنَّ المرضى المُجرى لهم نقل الخلايا المكونة للدم (HCT)، زرع الأعضاء الصلبة (زرع الرئة، زرع الرئة والقلب وزرع الكبد) و مرضى حمى نقص العدلات المطولة (prolonged neutropenia) هم الفئات الأكثر خطورة لحدوث داء الرشاشيات الرئوي الغازي [21].

يتظاهر الداء الرئوي الرشاشي الغازي بحمى، ألم صدري، ضيق نفس، سعال ونفث دم. تم وصف الثلاثي العرضي الكلاسيكي الذي يتظاهر لدى مرضى حمى نقص العدلات المصابين بالداء الرئوي الرشاشي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) ويتكون من (الحمى، الألم الصدري الجنبي ونفث الدم). في حال غياب هذا الثلاثي لدى مريض حمى نقص عدلات مؤهب للإصابة فإنه يجب ألا يُستبعد وجود الإنتان بالرشاشيات وخصوصاً أنَّ مرضى حمى نقص العدلات عادةً ما يتظاهر لديهم المرض بحمى فقط من دون وجود أعراض صدرية تدل على توضع الإنتان بالرشاشيات. في هذه الحالة فإنَّ تصوير الصدر الشعاعي يُظهر وجود العقيدات أو الارتشاحات التي تُشير إلى الإنتان بالرشاشيات. ومن الجدير بالذكر أن مستضدات الرشاشيات قد تسبب رد فعل تحسسي وهذا يزيد من عدد الحمضات في القشع والمفرزات الرئوية حيث وُجد أن هناك ارتفاعاً بتراكيز IgE

في مفرزات القصبات والمصل لدى المرضى المصابين بإنتان رئوي غازٍ [22]. وهذا ما قد يفسر جزئياً وجود الوزيز وتطاول الزفير في أثناء إصغاء الصدر لدى مرضى حمى نقص العدلات المصابين بالداء الرئوي الغازي بالرشاشيات (invasive pulmonary aspergillosis) والذي تمت ملاحظته في بعض الحالات السريرية وفُسر حدوثه بتضيق القصبات المسبب بالأغشية الكاذبة الناجمة عن الإنتان بالرشاشيات فقد زال الوزيز الحاصل بعد إزالة هذه الأغشية بواسطة التنظير القصبي [23].

4.1.1 المقاربة التشخيصية:

إنَّ التشخيص الأكيد لداء الرشاشيات الرئوي الغازي هو الزرع الفطري المؤكد لوجود الرشاشيات بالترافق مع وجود غزو الخيوط الفطرية للنسيج الرئوي مشاهد في خزعة التشريح المرضي [24]. عموماً فإنَّه ليس من السهل الحصول على خزعة من النسيج الرئوي لدى مرضى حمى نقص العدلات فإنَّه إجراء محفوف بالمخاطر بسبب الاحتمالية العالية لحصول الاختلاطات وخاصةً النزف بسبب وجود نقص الصفيحات لدى هذه الفئة من المرضى. لذلك فإنَّ أول خطوة لتأكيد التشخيص هي استخدام الوسائل غير الغازية مثل معايرة الواسمين غالاكتومانان وبيتا–دي–غلوكان (galactomannan and beta–D–glucan assays) في المصل مع الحصول على عينة قشع أو عينة من الغسالة القصبية لأجل تلوين الفطور وزرعها (fungal staining and culture) كما يمكن معايرة الغالاكتومانان (galactomannan) على عينة من الغسالة القصبية. إنَّ إيجابية فطور الرشاشيات بتلوين القشع أو زرع القشع عند المرضى الذين لديهم عوامل خطورة للإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي يجب أن يكون مشجعاً على العلاج.

تمتلك معايرة الغالاكتومانان (galactomannan) نوعية نسبية لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) حيث تقدم إيجابيته دليلاً كافياً على الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي خاصةً إذا تمت معايرته ضمن السياق السريري الصحيح. على العكس لا تمتلك معايرة المستضد بيتا–دي–غلوكان (beta–D–glucan) هذه النوعية حيث نجد ارتفاعاً بقيمه في سياق الإصابة بإنتانات فطرية غازية أخرى منها المبيضات (candidiasis).

بناءً على ما سبق يُجرى تنظير قصبات والحصول على غسالة قصبية في حال سلبية الغالاكتومانان (galactomannan) والتلوين والزرع الفطري مع موجودات سريرية وشعاعية موحية وموجهة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) لدى المريض [25].

4.1.1.1 الفحص المجهري المباشر للمفرزات التنفسية:

يُستخدم تلوين غرام أو أبيض الكالكوفلور (Calcoflour white) مع هيدروكسيد البوتاسيوم 10% لكشف الخيوط الفطرية في القشع والمفرزات التنفسية. تتميز خيوط فطر الرشاشيات بأنها خيوط ضيقة حيث يتراوح عرضها بين 3 إلى 6 ميكرون مع وجود حواجز وتفرعات بزوايا حادة [26، 27].

4.1.1.2 الزرع الفطري للرشاشيات

إنَّ التشخيص المؤكد لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) هو إيجابية زرع الرشاشيات من القشع أو المفرزات التنفسية بالتشارك مع خزعة تظهر غزو الرشاشيات للنسيج الرئوي أو زرع إيجابي لفطر الرشاشيات من مكان عقيم أي لا توجد فيه فطور الرشاشيات بشكل مطاعم.

يحمل إجراء خزعة الرئة لدى مرضى حمى نقص العدلات خطورة اختلاطات خطيرة بما فيها الاختلاطات النزفية لذلك فإنَّ وجود مظاهر سريرية وشعاعية موحية لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) عند مرضى لديهم عوامل خطورة فإنَّ الزرع الإيجابي للرشاشيات من المفرزات التنفسية يُقدم دليلاً كافياً على الإصابة [28].

تُعد الرشاشيات من الفطور سريعة النمو فهي تحتاج ليومين إلى ثلاثة أيام بعد الحضن لتصبح مرئية في أوساط الزرع. يُتعرف على الرشاشيات في المخبر الجرثومي من خلال فحص البنى الحاملة للأبواغ والتي تميز هذا الفطر عن بقية الأنواع.

تعتمد القيمة التنبؤية الإيجابية لزرع الرشاشيات من القشع أو من الغسالة القصبية على التظاهر السريري والمرض المؤهب أو عامل الخطر.

قيمت إحدى الدراسات القيمة التنبؤية الإيجابية لزرع الرشاشيات من مفرزات السبيل التنفسي لدى مرضى لديهم داء رشاشيات رئوي غازي (invasive pulmonary aspergillosis) محتمل أو مؤكد فكانت القيمة التنبؤية الإيجابية لدى مرضى المُجرى لهم نقل الخلايا المكونة للدم (**HCT**) وحمى نقص العدلات والأورام الدموية (72%) مقارنة مع مرضى زرع الأعضاء الصلبة والمرضى المعالجين بالكورتيكوستيروئيدات (58%) [29].

4.1.1.3 التشريح المرضي

تبدو الرشاشيات في عينة التشريح المرضي كخيوط ضيقة بعرض 3–6 ميكرون ذات حواجز ومتفرعة بزوايا حادة (45°). تستخدم صبغة غوموري ميتينامين الفضة (Gomori methenamine silver) أو حمض شيف الدوري (periodic acid–Schiff) لإظهار الخيوط.

4.1.1.4 معايرة مستضد الغالاكتومانان (Galactomannan antigen assay)

الغالاكتومانان (galactomannan) هو عديد سكاريد يدخل في تركيب جدار خلية فطر الرشاشيات ويمكن معايرته عبر تقنية المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (الأليزا) ((ELISA)–enzyme linked immunoassay).

في بعض الأحيان يمكن كشف مستضد الغالاكتومانان في المصل قبل ظهور أية علامات أو أعراض سريرية لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis). خلصت إحدى دراسات التحليل البعدي (meta–analysis) والتي تضمنت 50 دراسة شملت أكثر من 5660 مريضاً مثبطاً مناعياً، 586 منهم لديه داء رشاشيات رئوي غازي (invasive pulmonary aspergillosis) محتمل أو مؤكد إلى أن حساسية معايرة الغالاكتومان (galactomannan) تبلغ 82% مع نوعية 81% [30].

بعض القضايا التي يجب أخذها في الحسبان عند تفسير نتائج معايرة الغالاكتومانان:

- تنقص حساسية الاختبار عند إجرائه لدى مرضى يُعالجون بشكل متزامن بمضادات الرشاشيات [31].
- تحدث إيجابية كاذبة للغالاكتومانان (galactomannan) لدى بعض المرضى الذين يُعالجون بالبيبراسيلين– تازوباكتام (piperacillin–tazobactam) وذلك لوجود مستضد الغالاكتومانان

(galactomannan) في المستحضر الدوائي وقد تستمر هذه الإيجابية الكاذبة حتى 5 ايام من إيقاف تسريب الدواء مع العلم أنَّ المستحضرات الجديدة التي تعتمد على طريقة مختلفة بإنتاجها لا تؤدي إلى هذه الإيجابية الكاذبة عند العلاج بها [32، 33].

تتغير القيمة التنبؤية لاختبار معايرة الغالاكتومانان (galactomannan) في المصل تبعاً للسياق السريري الذي يُجرى الاختبار فيه حيث يمتلك قيمة تنبؤية سلبية عالية تصل إلى أكثر من 90% لدى المرضى عاليي الخطورة للإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) كمرضى أورام الدم الذين طوروا حمى نقص عدلات بعد العلاج الكيميائي [34].

يمكن إجراء معايرة مستضد الغالاكتومانان (galactomannan) على عينة الغسالة السنخية القصبية (bronchoalveolar lavage) مع حساسية تصل إلى 88% ونوعية 81% [35].

4.1.1.5 التصوير الطبقي المحوري المحوسب

إنَّ إجراء الطبقي المحوري المحوسب للرئتين يساعد في دعم تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) حيث تشكل علامة الهالة (halo sign) علامة واسمة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) وهي عبارة عن عقيدة محاطة بمنطقة ناقصة الكثافة وهي تعبر عن غزو فطر الرشاشيات للأوعية الدموية. (صورة)

ولكن التظاهرات الشعاعية الدالة على داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) متنوعة ومتغايرة تتراوح من عقيدة وحيدة أو عقيدات متعددة (مع أو دون تكهف)، تكثفات قطعية أو مبعثرة إلى ارتشاحات حول القصبات مع أو دون نموذج (Tree-in-bud).

خلصت إحدى المراجعات الكبيرة إلى أنَّ أشيع تظاهر شعاعي هو العقيدات الصغيرة الأقل من 1 سم (43%) تتلوها العقيدات الكبيرة أو الكتل (21%) ثم الارتشاحات حول القصبات (9%) [36].

في دراسة كبيرة أخرى كانت التكثفات ونموذج الزجاج المغشى (ground–glass) وانصباب الجنب أكثر شيوعاً من العقيدات والتكهفات [37].

دُرس تطور التظاهر الشعاعي لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) بشكل أفضل لدى مرضى حمى نقص العدلات فإنَّ التظاهر البدئي النموذجي لديهم هو العقيدات المحاطة بارتشاحات الزجاج المغشى (علامة الهالة) (halo sign) فتُعبر ارتشاحات الزجاج المغشى (ground–glass) المشاهدة في هذه العلامة عن النزف المحيط بالآفة الفطرية و تكبر هذه الآفة تدريجياً حتى أثناء العلاج بمضادات الفطور المناسبة وحتى يمكن أن تتكهف محدثة علامة الهلال الغازي (air–crescent sign) [38].

قامت المنظمة الأوروبية لأبحاث السرطان وعلاجه (European Organization of research and treatment of cancer) بوضع معايير لتصنيف تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي إلى مؤكد (Proven) ومحتمل (Probable) وممكن (Possible) [39]. يُعد داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) مؤكداً (Proven) بحال أُثبت وجود الخيوط الفطرية من خلال فحص الأنسجة المصابة بعينة التشريح المرضي مرفقاً مع زرع رشاشيات إيجابي لعينة من هذه الأنسجة بينما يُعد الداء محتملاً (Probable) في حال توفر عامل خطر متعلق بالمضيف مع معيار سريري مع دليل مباشر أو غير مباشر على وجود فطر الرشاشيات (معيار فطري) كما هو موضح بالجدول (1). أما بحال توفر عامل خطر متعلق بالمضيف مع معيار سريري فقط فإن تصنيف داء الرشاشيات الرئوي الغازي في هذه الحالة فهو ممكن (Possible).

الجدول 2: معايير تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي المحتمل حسب المنظمة الأوروبية لأبحاث السرطان وعلاجه [39].

1- عامل خطورة يتعلق بالمضيف
• قصة حديثة لنقص عدلات (أقل من 500 كرية عدلة/mm^3) لأكثر من 10 أيام.
• إجراء زرع خلايا جذعية غيري (allogeneic stem cell transplant).

• علاج مطول بالستيروئيدات (على الأقل 0.3 مغ/كغ/اليوم من البردنيزولون لأكثر من 3 أسابيع.
• عوز مناعي موروث شديد.
2- معيار سريري
➢ وجود إنتان فطري في السبيل التنفسي السفلي يدل عليه وجود علامة شعاعية واحدة مما يلي على الطبقي المحوري المحوسب للرئتين:
• آفة واضحة الحدود عالية الكثافة مع أو دون علامة الهالة (halo sign).
• علامة الهلال الغازي (air-crescent sign).
• وجود تكهف (Cavity).
3- معيار فطري (Mycological criteria)
➢ وجود ما يشير للرشاشيات (*Aspergillus*) عبر فحص مباشر للمفرزات التنفسية (القشع، غسالة سنخية قصبية،...) بالمجهر قبل أو بعد الزرع وذلك خلال واحد مما يلي:
• وجود عناصر فطرية تشير للرشاشيات بمواصفاتها النموذجية.
• عزل الرشاشيات بعد الزرع الفطري للعينة.
➢ أو عبر وجود ما يشير للرشاشيات (*Aspergillus*) عبر فحص غير مباشر لكشف مستضدات الفطر أو مكونات الجدار الخلوي الخاص به.
• إيجابية معايرة الغالاكتومانان (galactomannan) في المصل أو سائل الغسالة السنخية القصبية

4.1.2 علاج داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis)

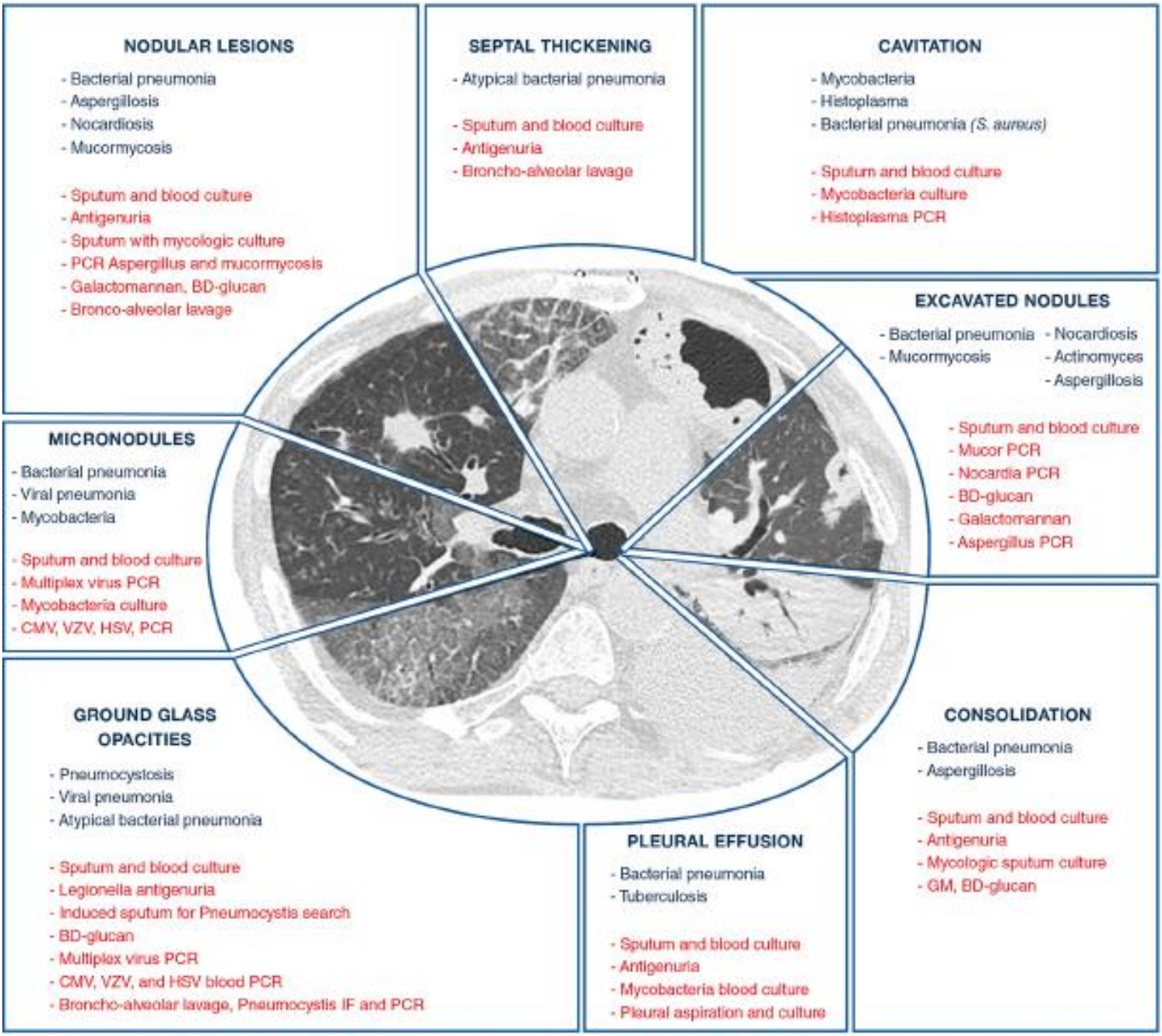
هناك ثلاث زمر متوفرة من مضادات الفطور التي تمتلك فعالية تجاه الرشاشيات وهي البوليينات (Polyens)، الآزولات (Azoles) والإيكينوكاندين (Echinocandins).

يعتمد اختيار العلاج المناسب على مناعة المريض وسلامة وظائف الكلية والكبد مع الأخذ بالحسبان العلاجات السابقة.

العلاج المبدئي لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) هو الفوريكونازول (Voriconazole) أو إيزافوكونازول (isavuconazole) ولكن في الحالات الشديدة يمكن المشاركة

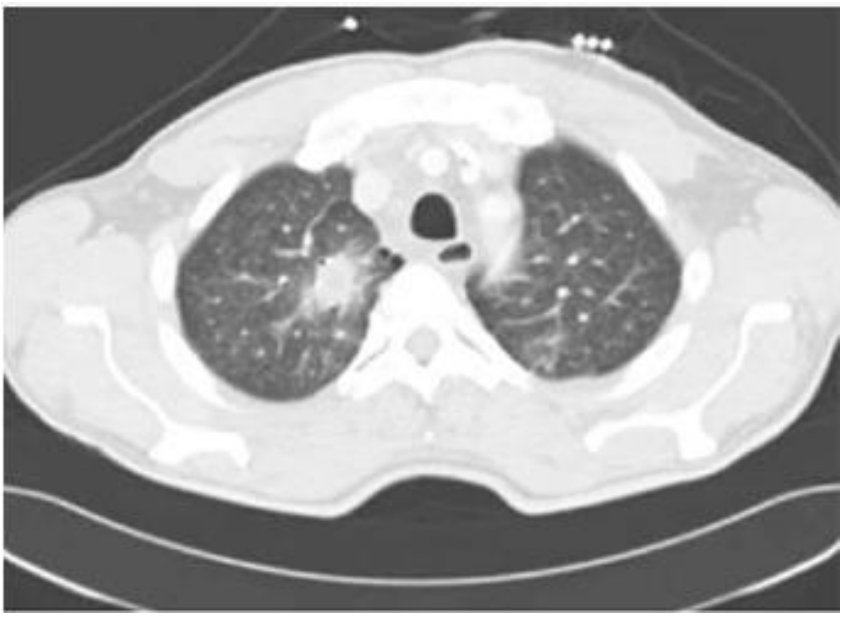
بين الفوريكونازول (Voriconazole) أو الإيزافوكونازول (isavuconazole) مع الإيكينوكاندين (Echinocandins). (4)

يمكن استعمال الإيزافوكونازول بديلاً عن الفوريكونازول لدى المرضى الذين لا يتحملونه.

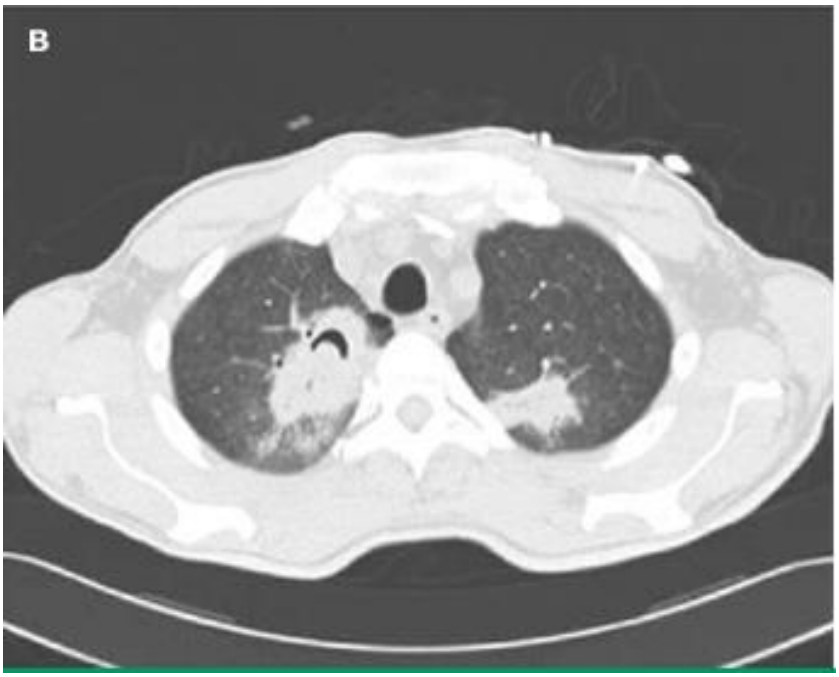


الصورة 1: العناصر الممرضة المسببة للإنتانات التنفسية عند المرضى مثبطي المناعة تبعاً لنمط الإصابة المشاهدة على الطبقي المحوري المحوسب للرئتين. Azoulay, E., et al., Intensive care medicine, 2020: p. 1–17

CMV **cytomegalovirus,** ***GM*** **galactomannan,** ***HSV*** **herpes simplex virus,** ***MDS*** **myelodysplastic syndrome,** ***IF*** **immunofluorescence,** ***PCR*** **polymerase in chain reaction,** ***VZV*** **Varicella–Zoster virus.**



الصورة 2: طبقي محوري محوسب للرئتين لدى مريض مصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive aspergillosis) تُظهر علامة الهالة (halo sign).



الصورة 3: طبقي محوري محوسب للرئتين لدى المريض السابق تُظهر تحول الآفة السابقة من علامة الهالة إلى منظر الهلال الغازي (air–crescent sign) وذلك بعد تحسن تعداد الكريات العدلة لديه.

Reproduced with permission from: Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:183

4.2 ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الجيروفيزي

سابقاً كان يُعد المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) جنساً من الطفيليات أما حديثاً يُصنف على أنه من الفطور بناءً على تشابه التسلسل الجيني بين المتكيس والفطور [40]. كما تغيرت التسمية من المتكيس الكاريني (*Pneumocystis. carinii*) إلى المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) حيث فإنَّ الكاريني يصيب الفئران بينما الجيروفيزي يشير للنمط الذي يصيب البشر [41].

ينتقل المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) من شخص لآخر عبر الهواء حيث يشكل بعض الأشخاص سليمي الجهاز المناعي مستودعاً لنشر الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي

(*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) ولذلك بسبب استعمار المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) اللاعرضي للطرق الهوائية لديهم [42].

يُشكل العلاج بالستيروئيدات القشرية مع عوز المناعة الخلوية (cell–mediated immunity) عامل الخطورة الأكثر أهمية للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ((*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) عند الأشخاص غير المصابين بالإيدز [43].

تشمل عوامل الخطورة الإضافية العلاج ببقية الأدوية المثبطة للمناعة غير الستيروئيدات القشرية، الخباثات الدموية، نقل الخلايا المكونة للدم (HCT).

تبين في سلسلة حالات ل 116 مريضاً مصاباً بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ((p*neumocystis* pneumonia (PJP)) أنَّ 91% من هؤلاء المرضى تلقوا علاجاً بالستيروئيدات القشرية خلال شهر من تشخيص الإصابة فكانت الجرعة الوسطية من البردنيزولون أو ما يكافئها والتي تلقاها هؤلاء المرضى 30 ملغ/اليوم لكن بعض المرضى تلقوا جرعات أقل بما يكافئ 16 ملغ/اليوم وكانت مدة العلاج الوسطية بالستيروئيدات القشرية قبل تطور الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) حوالي 12 أسبوعاً ولكن 25% من المرضى تلقوا العلاج بالستيروئيدات لمدة أقل من 8 أسابيع قبل أن يكتسبوا الإصابة[44] .

عوامل الخطورة الأخرى للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) والتي خلصت إليها الدراسة السابقة:

- الخباثات الدموية (Hematologic malignancy) – 30%.
- مرضى زرع الأعضاء (Organ transplantation) –25%.
- الأدواء الالتهابية كالتهاب العضلات/ التهاب الجلد والعضلات (polymyositis/dermatomyositis) – 22%.

- الأورام الصلبة (solid tumors) – 13%.

عادةً ما يُصاب مرضى الإيدز بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) ولكن بعد تطور وسائل التشخيص المخبري مع زيادة الملاحظة السريرية بوجود إصابات بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ((*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) لدى المرضى غير المصابين بالإيدز فإنَّ الحالات المشخصة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ((*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) زادت.

يتراوح طيف الأعراض لدى المرضى المصابين ب PJP من حالات قصور تنفسي خاطف مترافق مع سعال جاف وحمى إلى حالات خفيفة إلى متوسطة مع تظاهر خلسي وزلة وسعال أقل شدة. على كل حال فإنَّ كل المرضى تقريباً لديهم نقص أكسجة على الراحة أو على الجهد [45].

4.2.1 المقاربة التشخيصية

يجب الشك بالإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ((*Pneumocystis* pneumonia (PJP)) لدى المرضى الذين لديهم عوامل خطورة للإصابة ب PJP والذين يتظاهرون بذات رئة مع موجودات شعاعية موجهة. كما يُستطب التقييم الفوري للمرضى مثبطي المناعة الذين عولجوا بعلاج مثبط مناعي مشارك (الستيروئيدات القشرية مع سيكلوفوسفاميد مثلاً).

يُشكل ارتفاع اللاكتات نازعة الهيدروجين (LDH) معياراً مؤشراً على الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لدى مرضى عوز المناعة المكتسب (الإيدز) ولكن الحال مختلف عند المرضى مثبطي المناعة الذين لديهم خباثات دموية فيمكن أن ترتفع اللاكتات نازعة الهيدروجين (LDH) لأسباب تتعلق بالمرض المستبطن (الخباثة الدموية) أو لأسباب تتعلق بأذية رئوية حادة غير الإصابة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis jirovecii*).

على الرغم مما سبق فإنَّ ارتفاع اللاكتات نازعة الهيدروجين (LDH) عند مريض لديه ارتشاحات رئوية دون وجود سبب آخر ظاهر يجب أن يرفع الشك بالإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP).

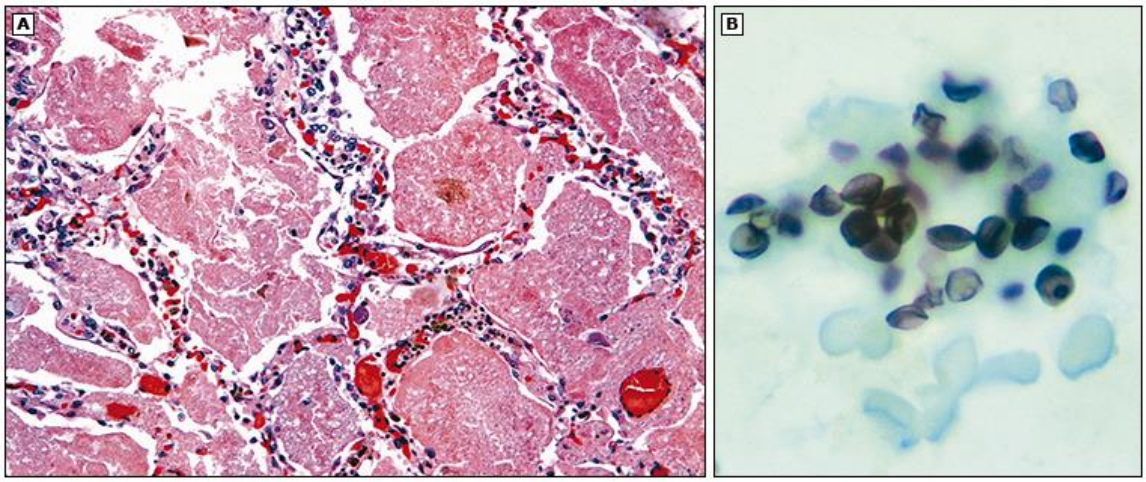
تتضمن المقاربة التشخيصية التعرف الميكروبيولوجي المبكر على المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) إن أمكن من خلال أخذ عينة مناسبة من مفرزات المريض التنفسية (عينة قشع بواسطة تحريض القشع (induced sputum) أو غسالة سنخية قصبية). أما في الحالات التي لا يمكن فيها الحصول على عينة قشع أو من الغسالة السنخية القصبية فإنه يمكن البدء بعلاج المريض اعتماداً على عوامل الخطورة الموجودة لدى المريض وتظاهراته السريرية ويمكن طلب عيار (bet–D–glucan) وذلك لبناء التشخيص المرجح (presumptive diagnosis) للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP).

أما بناء التشخيص المؤكد (Definitive diagnosis) للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي فإنه يحتاج إلى التعرف على المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) إما بالطريقة اللونية (dye–based method) أو التلوين بالأضداد الموسومة بالفلوريسين (fluorescent antibody staining) أو عبر تفاعل سلسلة البوليميراز (polymerase chain reaction (PCR)) على المفرزات التنفسية [46].

ويُطلق تعبير التشخيص المرجح (Presumptive diagnosis) عندما لا نستطيع التوصل إلى التشخيص المؤكد بسبب قلة عدد العناصر الممرضة من المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) أو/و عدم القدرة على الحصول على العينة المناسبة من قشع المريض أو من الغسالة السنخية القصبية وهنا يمكن أن توجه الموجودات السريرية والشعاعية بشدة لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي PJP لدى المرضى الذين لديهم عوامل خطورة للإصابة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) كما يمكن طلب عيار (beta–D–glucan) الذي تزداد مستوياته المصلية في حال الإصابة. من المفضل التوصل إلى التشخيص المؤكد عندما يكون ذلك متاحاً بشكل آمن.

إنَّ الطريقة الأسرع والأقل رضاً للمريض للحصول على عينة من المفرزات التنفسية لتشخيص PJP هي إجراء إرذاذ للمريض بسيروم ملحي عالي التركيز والحصول على عينة قشع مُحرض (induced sputum) [47]. إن تُشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بهذه الطريقة عندها يجب إجراء تنظير قصبات والحصول على عينة من الغسالة السنخية القصبية (*bronchoalveolar lavage fluid*).

يمتلك إجراء تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) على خزعة الرئة حساسية ممتازة لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وعادةً ما نلجأ إلى إجراء خزعة الرئة لدى المرضى الذين لديهم شك عال بالإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) ولم نستطع التوصل للتشخيص من خلال إجراء الغسالة السنخية القصبية أو وجود سبب آخر لإجراء الخزعة الرئوية عند المريض. ولكن نادراً ما نلجأ لهذا الخيار لدى مرضى حمى نقص العدلات لاختلاطات هذا الإجراء لديهم (الصورة 6).

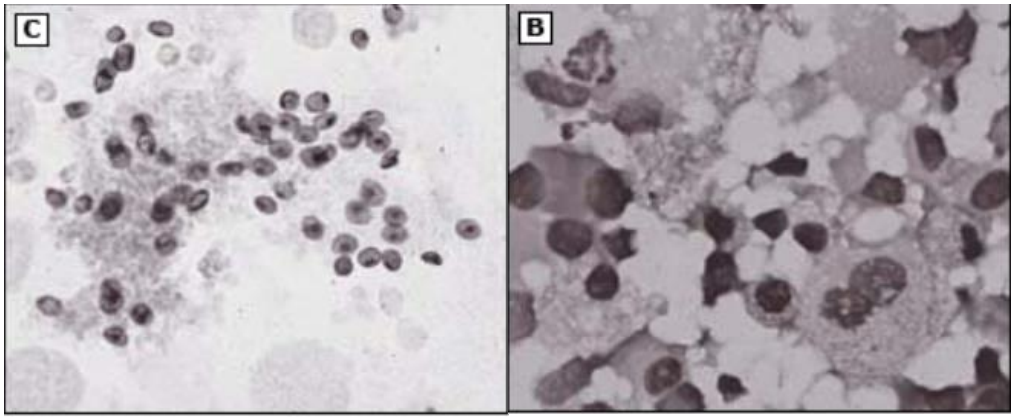


الصورة 4: خزعة من النسيج الرئوي لمريض مصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). A: تسمك خفيف بالحواجز السنخية الخلالية بوجود رشاحة لمفاوية. B: بنى تأخذ شكل الخوذة (helmet-shaped) إيجابية تلوين الفضة (باللون الأسود) وهذه البنى تمثل الشكل النموذجي للمتكيس الجيروفيزي (Pneumocystis. jirovecii).
Reproduced with permission from: Lee KS, Franquet T, Han J, Johkoh T. Müller's Diseases of the Lung: Radiologic and Pathologic Correlations, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012

4.2.1.1 كشف المتكيس الجيروفيزي (Pneumocystis. *jirovecii*) تحت المجهر باستخدام التلوين

يمكن الكشف عن المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) في عينات القشع المُحرض (induced sputum) أو عينة من الغسالة السنخية القصبية عبر استعمال المجهر الضوئي والتلوين بصبغات معينة (الصورة 1) حيث أن التلوين ضروري لكشف المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) لأنه لا يمكن زراعته. من الملونات المستخدمة:

رايت–غيمزا (Wright–Giemsa) أو أبيض الكالكوفلور (Calcoflour white) أو غوموري ميتنامين الفضة (Gomori methenamine silver) أو زرقة التوليدين (Toluidine blue).



الصورة 5: منظر المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) تحت المجهر الضوئي بعد التلوين بملون رايت–غيمزا (Wright–Giemsa). C: المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) تحت المجهر الضوئي بعد التلوين بميتينامين الفضة (Gomori methenamine silver). Adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Microbiology. Thomas CF Jr, Limper AH. Nat Rev Microbiol 2007; 5:298

.

تتراوح الحصيلة التشخيصية (diagnostic yield) لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لفحص القشع المُحرض بعد التلوين (induced sputum staining) تحت المجهر الضوئي من 50–90% عند المرضى المصابين بالإيدز وأقل من هذه النسبة عند المرضى غير المصابين بالإيدز كمرضى حمى نقص العدلات لنقص كثافة العناصر الممرضة في مفرزاتهم التنفسية مقارنةً بالمرضى المصابين بالإيدز [48].

يمكن اللجوء إلى التلوين بالأضداد الموسومة بالفلوريسين (fluorescent antibody staining) باستخدام أضداد وحيدة النسيلة المرتبطة بالفلوريسين (fluorescein–conjugated monoclonal antibody).

4.2.1.2 تفاعل سلسلة البوليميراز (polymerase chain reaction(PCR))

طُورت عدة مقايسات (PCR) لكشف المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) في القشع المُحرض (induced sputum) أو سائل الغسالة السنخية القصبية أو الدم أو رشافات البلعوم الأنفي.

إنَّ فحص عينة من سائل الغسالة السنخية القصبية مع استعمال الملونات الخاصة بالمتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) يفشل في كشف المتكيس في 7% من المرضى المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وعندها يمكن اللجوء لتقنية تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) الكفيل بتأكيد التشخيص عند هذه المجموعة من المرضى [49].

في إحدى الدراسات الاستهلالية المستقبلية [50] على 448 مريضاً مثبطاً مناعياً (أغلبهم مصاب بخباثة دموية) تمت المقارنة بين الطريقة التقليدية في كشف المتكيس الجيروفيزي باستخدام المجهر الضوئي مع استعمال التلوينات التقليدية كملون غيمزا مع استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) من ناحية الفائدة في تشخيص الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) فكانت النتائج على النحو الآتي:

- تم كشف المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) لدى 39 مريضاً (8.7%) تحت المجهر الضوئي باستخدام التلوين التقليدي على سائل من الغسالة السنخية القصبية أو القشع المُحرض (induced sputum) بالمقابل فإنَّ نتيجة تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) كانت إيجابية عند 34 (87%) مريضاً منهم.
- كانت نتيجة تفاعل سلسلة البوليميراز المجراة على عينة القشع المُحرض أو سائل الغسالة السنخية القصبية إيجابية عند 32 مريضاً ممن لم يستطع الباحثون كشف المتكيس لديهم باستعمال المجهر الضوئي مع استخدام الملونات التقليدية (ملون غيمزا). تمت المتابعة الكاملة ل 21 مريضاً من هذه المجموعة وجرى تشخيص 14 مريضاً منهم لاحقاً بذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مؤكد أو محتمل.

وبالتالي فإنَّ إجراء تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) على سائل الغسالة السنخية القصبية أو القشع المُحرّض يمكن أن يزيد من الحصيلة التشخيصية (diagnostic yield) علاوةً على ما تقدمه طريقة الكشف عن المتكيس تحت المجهر الضوئي باستخدام التلوين التقليدي.

4.2.1.3 معايرة بيتا دي غلوكان Bet-D-glucan

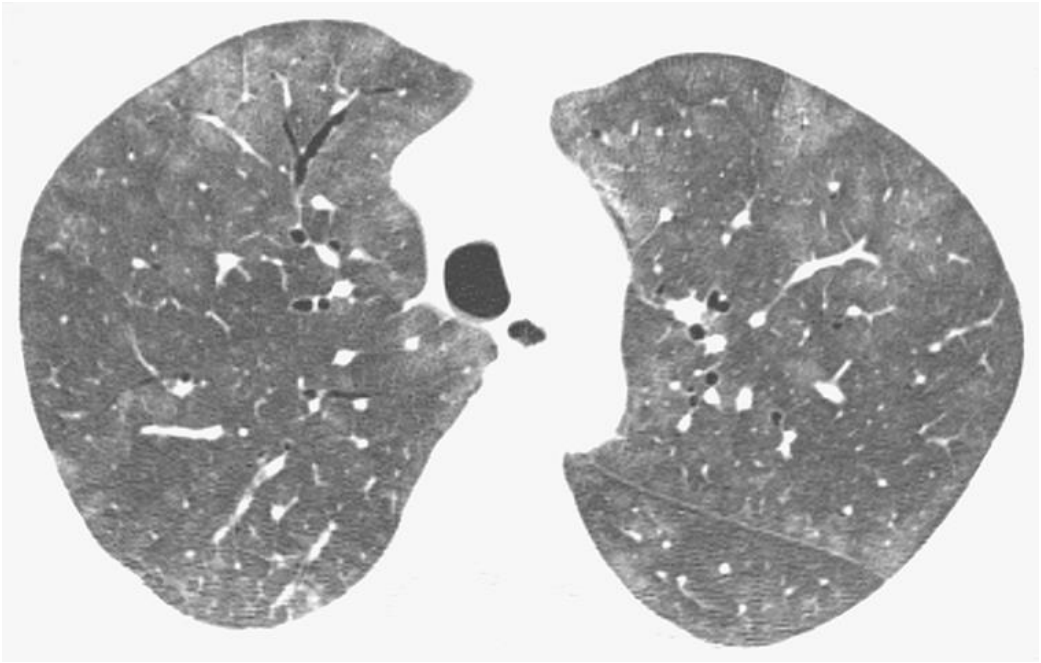
وهو إحدى مكونات الجدار الخلوي لخلايا الفطور فضلاً عن أنه يدخل في تركيب جدار خلية المتكيس الجيروفيزي (*Pneumocystis. jirovecii*) حيث تُستخدم معايرته في الدم لتحري وجود إصابة فطرية غازية مثل داء المبيضات المنتشر (disseminated candidiasis) وداء الرشاشيات الغازي (invasive aspergillosis).

يمكن طلب معايرة بيتا دي غلوكان (beta–D–glucan) في المصل بوصفه اختباراً مساعداً لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) فهو يمتلك حساسية جيدة وقيمة تنبؤية سلبية عالية مما يفيد في استبعاد تشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بحال كانت نتيجة معايرته سلبية (92).

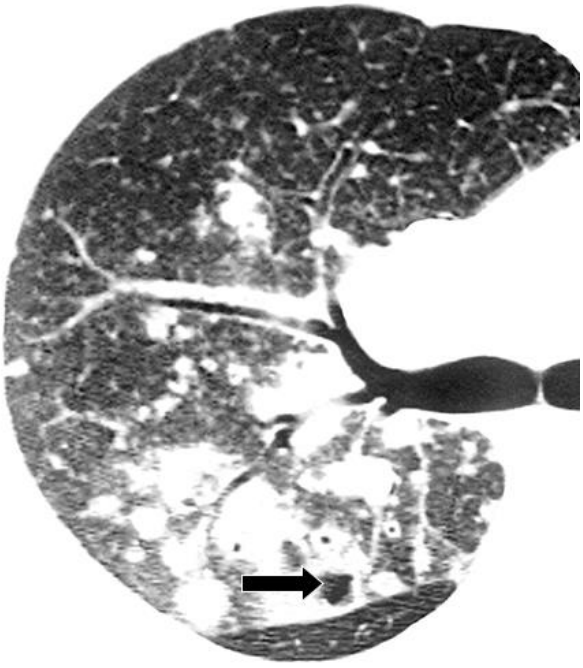
في إحدى الدراسات التراجعية من نمط الحالة– شاهد (retrospective case–control study) التي اشتملت على 295 مريضاً لديهم شك بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أُجري فحص عينة من سائل الغسالة السنخية القصبية تحت المجهر مع استعمال الملونات التقليدية مع إجراء معايرة مصلية للبيتا دي غلوكان (beta–D–glucan). تبين في الدراسة السابقة أنَّ حساسية البيتا دي غلوكان (beta–D–glucan) حوالي 92% مع نوعية تساوي 86% عند عتبة 31.3 بيكوغرام/مل [51]. يمكن طلب معايرة البيتا دي غلوكان (beta–D–glucan) بانتظار الحصول على عينة قشع أو عينة غسالة سنخية قصبية وخاصةً في الحالات التي لا يمكن فيها إجراء تنظير قصبات للحصول على عينة غسالة سنخية قصبية.

4.2.1.4 الموجودات الشعاعية

تتظاهر الموجودات الشعاعية النموذجية للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) عند المرضى غير المصابين بعوز المناعة المكتسب (الإيدز) بوجود ارتشاحات خلالية منتشرة ثنائية الجانب (صورة 1–2–3) [45]. قد تتظاهر الإصابة بموجودات غير نموذجية كالارتشاحات الفصية أو بشكل عقيدة وحيدة أو عقيدات متعددة (الصورة 4) والتي يمكن أن تصبح متكهفة. يمكن طلب صورة طبقي محوري محوسب عالي الدقة للصدر (High Resolution Computed Tomography (HRCT)) عندما تكون صورة الصدر البسيطة طبيعية حيث يُظهر كثافات الزجاج المغشى (ground glass opacities) أو آفات كيسية [52].



الصورة 6: صورة للرئتين بالطبقي المحوري المحوسب عالي الدقة (HRCT) في مستوى القوس الأبهرية تُظهر ارتشاحات الزجاج المُغشى (ground glass opacities) ثنائية الجانب وهذا المظهر نموذجي للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). Reproduced with permission from: Müller NL, Franquet T, Lee KS. Imaging of pulmonary infections. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007



الصورة 7: صورة طبقي محوري محوسب لرئتي مريض مصاب بذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) حيث يُلاحظ وجود ارتشاحات الزجاج المُغشى (ground-glass opacities) – عقيدات – تكثفات عقيدية – تكهف (الناحية المُشار إليها بالسهم). تشكل العقيدات والتكثف العقيدي والتكهف مظاهر غير شائعة للإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). Reproduced with permission from: Müller NL, Franquet T, Lee KS. Imaging of pulmonary infections. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007

4.3 الإنتان بالمطثيات الصعبة (*Clostridioides. difficile* infection (CDI))

مؤخراً بُدلت تسمية جراثيم المطثيات الصعبة من (*Clostridium. difficile*) إلى المسمى الجديد (*Clostridioides. difficile*).

المطثيات الصعبة (*Clostridioides. difficile*) هي جراثيم لاهوائية، إيجابية غرام منتجة للذيفان ومشكلة للأبواغ تُسبب التهاب الكولون المرافق للعلاج بالصادات الحيوية (antibiotic associated colitis). تقوم المطثيات الصعبة (*Clostridioides. difficile*) باستعمار السبيل المعوي للإنسان بعد تدمير النبيت الطبيعي للأمعاء بسبب استعمال الصادات الحيوية أو العلاج الكيميائي للخباثات.

إنَّ الإنتان بالمطثيات الصعبة (Clostridioides. difficile infection (CDI)) من أكثر المشاكل الطبية المترافقة مع الرعاية الصحية شيوعاً (health–care associated infections) ومسبب هام للمراضة والوفيات وخصوصاً بين المرضى المُعمرين المقبولين في المستشفيات.

يسبب الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) طيفاً واسعاً من الأعراض يتراوح بدءاً من الحمل اللاعرضي إلى الداء الخاطف المترافق مع الكولون العرطل السمي (toxic megacolon) [53].

يشكل الإسهال المائي بتواتر ≤ 3 مرات باليوم العرض الرئيسي لإنتان المطثيات الصعبة (CDI). من التظاهرات الأخرى يمكن ملاحظة الألم أسفل البطن والمغص مع الحمى منخفضة الدرجة مع الغثيان والقهم [54]. يترافق الغنتان بالمطثيات الصعبة مخبرياً بشكل شائع بارتفاع في تعداد الكريات البيض (أكثر من 15000 خلية/مل)[55]. تحدث أعراض الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) نموذجياً خلال مدة العلاج بالصادات الحيوية فإنّه في أغلب الحالات تبدأ الأعراض بالظهور خلال أسبوعين من بدء العلاج بالصادات الحيوية ولكنها قد تبدأ بالظهور بعد شهر من بدء استعمال الصادات الحيوية في بعض الحالات. نادراً ما يتأخر ظهور أعراض الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) إلى ما بعد 10 أسابيع من انتهاء العلاج بالصادات الحيوية [56].

تُعد الفلوروكينولونات (fluoroquinolones) والكليندامايسين (clindamycin) والسيفالوسبورينات (cephalosporins) والبنسلينات (penicillins) من أكثر الصادات المؤهبة لحدوث الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) مع العلم أنَّ أي صاد حيوي يمكن أن يؤهب للإصابة بإنتان المطثيات الصعبة (CDI). من عوامل الخطر الإضافية المؤهبة للإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) العمر المتقدم أكثر من 65 سنة، الاستشفاء الحديث واستعمال مثبطات مضخة البروتون.

اقترحت عدة معايير للتمييز بين إنتان المطثيات الصعبة الشديد عن المتوسط والخفيف (مع العلم أنَّ هذه المعايير غير مطبقة في حالات حمى نقص العدلات) حيث يترافق إنتان المطثيات الصعبة الشديد (severe CDI) بارتفاع تعداد الكريات البيض لما يزيد عن 15000 خلية/مل مع مستوى كرياتينين المصل يزيد عن 1.5 مغ/دل [53]. بينما في حالات الإنتان بالمطثيات الصعبة الخاطف (fulminant CDI) فإنَّ تعداد الكريات البيض قد يصل إلى 40000 خلية/ميكرو لتر مع علامات نقص الحجم داخل الأوعية والحماض اللبني مع ارتفاع مستويات الكرياتينين المصلي فضلاً عن تطبل البطن الذي قد يتطور لحدوث العلوص (ileus) أو الكولون العرطل السمي (toxic megacolon) [53]. بعض الدراسات تقترح فرط الحمضات المحيطي (peripheral eosinophilia) مشعراً لشدة الإنتان بالمطثيات الصعبة [57].

قد يعكس ارتفاع تعداد الكريات البيض غير المُفسّر المُشاهد لدى المرضى المقبولين في المستشفى إنتاناً بالمطثيات الصعبة (CDI) على الرغم من غياب حدوث الإسهالات لديهم حيث لُوحظ في دراسة مستقبلية (Prospective study) اشتملت على 60 مريضاً لديه ارتفاع تعداد كريات بيض غير مفسر (تعداد الكريات البيض > 15000 خلية/ميكرو لتر) أنَّ 58% من هؤلاء المرضى كان اختبار التحري عن ذيفان المطثية الصعبة إيجابياً لديهم مقارنة مع 12% من مجموعة الشاهد [55]. مع العلم أنَّ الإسهالات تتطور نموذجياً في غضون يوم واحد إلى يومين بعد ملاحظة ارتفاع تعداد الكريات البيض غير المُفسر إن كان في سياق الإصابة بإنتان المطثيات الصعبة (CDI).

يُظهر الفحص السريري للبطن مضضاً بطنياً أسفل البطن مع تطبل بالبطن في أغلب الحالات. تتراوح موجودات تنظير الكولونات (colonoscopy) من المنظر الطبيعي أو يُظهر طيف من الموجودات تتراوح من حمامي متفرقة خفيفة مع هشاشة (friability) بالمخاطية إلى التهاب الكولون الغشائي الكاذب (pseudomembranous colitis).

4.3.1.1 المقاربة التشخيصية

يجب أن يُشك بتشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) عند أي مريض لديه إسهال بتواتر ≤ 3 مرات/اليوم من دون تفسير واضح أو تشخيص سريري بديل وخاصةً بوجود عوامل خطورة كاستعمال صادات حديث أو استشفاء حديث أو التقدم بالسن [53]. يُثبت تشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) من خلال إيجابية اختبار التحري عن ذيفان المطثية الصعبة (*Clostridioides. difficile*) في عينة البراز أو إثبات وجود الجين المُشفر لإنتاج الذيفان B (C.difficle toxin B gene) من خلال إجراء اختبار تضخيم الحمض النووي على البراز ((nucleic acid amplification testing (NAAT). حيث يمكن البدء بإرسال عينة براز للمختبر مع طلب إجراء تحري لمستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين ((glutamate dehydrogenase (GDH) الذي يتم إجرؤه بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (الأليزا) (ELISA) مع طلب تحري متزامن لذيفان المطثية A&B. [58].

يُعد المريض مصاباً بإنتان المطثيات الصعبة (CDI) في حال إيجابية كل من اختبار التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) والذيفان A أو B ويُعد المريض غير مصاب بحال سلبية كلِ من اختبارات التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) والذيفان A و B سلبية.

في حال كانت نتيجة معايرة مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) إيجابية مع سلبية التحري عن الذيفان A أو B أو بحال كانت نتيجة معايرة (GDH) سلبية مع إيجابية التحري عن الذيفان A أو B فهنا يمكن اللجوء إلى طلب إجراء تفاعل تضخيم الحمض النووي (NAAT) الخاص بالجين المشفر للذيفان B [59].

4.3.1.2 تفاعل تضخيم الحمض النووي ((nucleic acid amplification testing (NAAT)

وهو اختبار حساس جداً يتضمن تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) فهو يكشف واحداً أو أكثر من الجينات النوعية المُشفرة لذيفانات المطثية الصعبة. إنَّ الجين tcdB هو الجين الأهم الذي يجري البحث عنه من خلال اختبار (NAAT) وهو المشفر لإنتاج الذيفان B [60]. إنَّ حساسية اختبار (NAAT) أعلى من حساسية اختبار معايرة مستضد (GDH) ومقاربة لحساسية اختبار تحري الذيفان في البراز [61]. لا يستطيع اختبار (NAAT) قياس فعالية إنتاج بروتين الذيفان الحاصل في الإنتان السريري لذلك لا تعني النتيجة الإيجابية أنَّ المريض مصاب بإنتان المطثيات الصعبة (CDI) بل قد يكون حاملاً لا عرضياً للمطثية الصعبة المنتجة للذيفان لذلك يجب ألا تُرسل عينات البراز الصلبة إلى المختبر لإجراء تفاعل (NAAT) عليها بل يجب إرسال فقط عينات البراز السائلة للمرضى الذين لديهم إسهال بتواتر ≤ 3 مرات خلال الأربع وعشرين ساعة. قد نشاهد بعض حالات السلبية الكاذبة لاختبار (NAAT) في حال التأخر بجمع عينة البراز مع معالجة الإنتان بالمطثيات الصعبة تخبرياً قبل إرسال العينة [62]. إنَّ محدودية اختبار (NAAT) تكمن في حالات فرط تشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) الناجمة عن طلب اختبار (NAAT) من دون مقاربة سريرية وبالتالي العلاج بالصادات لمرضى لا يحتاجونها وذلك بسبب ضعف قدرة اختبار (NAAT) على التمييز بين الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) والحملة اللاعرضيين لسلالات المطثيات الصعبة المنتجة للذيفان [63].

4.3.1.3 اختبار التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (glutamate dehydrogenase (GDH)) بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (ELISA)

يُنتج مستضد أو أنزيم الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) من كل ذراري المطثيات الصعبة (*Clostridioides. difficile*) لذلك فإنَّ إيجابية الاختبار لا تميز بين الذراري المنتجة للذيفان والذراري غير المنتجة للذيفان [64]. نتيجة لذلك يمكن كخطوة أولى طلب اختبار التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) كاختبار مسحي مبدئي في المقاربة متعددة الخطوات التي تتضمن اختبارات متتالية مع معايرات نوعية أكثر مثل معايرة الذيفان A&B بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (الأليزا) أو إجراء تفاعل

تضخيم الحمض النووي (NAAT) على عينات البراز إيجابية مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) [65].

4.3.1.4 اختبار كشف الذيفان A&B بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (ELISA)

تنتج أغلب ذراري المطثيات الصعبة (*Clostridioides. difficile*) المنتجة للذيفان كلا الذيفانين A و B ولكن بعض الذراري تنتج فقط الذيفان B [66]. لم يُسجل إنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) مسبب بذراري منتجة للذيفان A. على كل حال فإنَّ التحري عن وجود كلا الذيفانين A و B يوفر حساسية أعلى من التحري عن وجود الذيفان B فقط [53]. إنَّ حساسية اختبار التحري عن الذيفان A&B معاً تصل إلى 75% مع نوعية تقارب 99% [67]. يجب أن يتوافر 100 –1000 بيكوغرام من الذيفان في البراز حتى نحصل على إيجابية للاختبار لذلك نجد نسبة عالية من السلبية الكاذبة عند إجراء هذا الاختبار [68] لذلك يُطلب التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) بالتزامن مع الذيفان A&B على عينة البراز. عندما تكون نتيجة التحري عن مستضد الغلوتامات نازعة الهيدروجين (GDH) إيجابية مع سلبية التحري عن الذيفانات فعندها يكون من المفيد طلب تفاعل تضخيم الحمض النووي على عينة البراز.

من الهام الانتباه إلى أن ذيفان المطثية الصعبة يتخرب بدرجة حرارة الغرفة ويصبح غير قابل للكشف خلال ساعتين من جمع عينة البراز لذا يجب حفظ عينة البراز بدرجة حرارة 4 °C إن كان التأخير متوقع في وصول العينة إلى المختبر.

4.3.1.5 الزرع الانتقائي للمطثية الصعبة

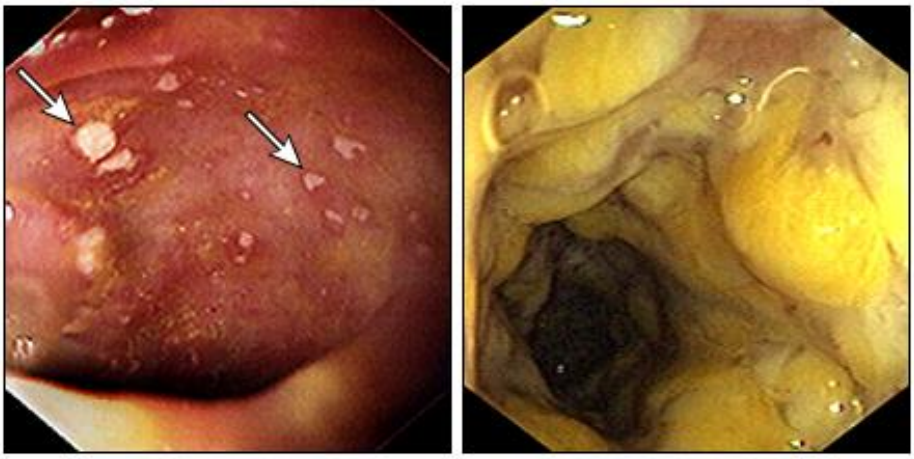
نادراً ما يُطلب الزرع الانتقائي اللاهوائي للمطثيات الصعبة لأجل تشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) حيث يتطلب عدة أيام ليحصل النمو المطلوب ولا نستطيع من خلال إنبات المطثية الصعبة التمييز بين الذراري المنتجة للذيفان والذراري غير المنتجة للذيفان [69].

4.3.1.6 تنظير الكولون (colonoscopy)

لا يُستطب إجراء تنظير الكولون لدى المرضى الذين لديهم تظاهرات سريرية كلاسيكية للإصابة بإنتان المطثية الصعبة (CDI) أو لديهم نتائج إيجابية لاختبارات مخبرية مؤكدة للإصابة أو الذين استجابوا للعلاج التخبري.

يُستطب تنظير الكولونات في حال الشك بوجود تشخيص سريري بديل آخر والذي يستدعي رؤية مباشرة للكولون و/أو الحصول على خزعة من مخاطية الأمعاء ويمكن أن يكون ذا فائدة لدى المرضى الذين تطور لديهم علوص (ileus) أو التهاب كولون خاطف بغياب وجود الإسهال حيث من خلال إجراء تنظير الكولون (colonoscopy) يمكن مشاهدة الأغشية الكاذبة والتي تقترح بشدة الإصابة بإنتان المطثيات الصعبة (CDI).

يتلو القرحة التي يُحدثها ذيفان المطثية الصعبة على السطح المخاطي للأمعاء تشكل الأغشية الكاذبة التي تُسهل مرور بروتينات المصل والمخاط والخلايا الالتهابية إلى داخل لمعة الأمعاء [70]. تتظاهر الأغشية الكاذبة بلويحات صفراء قطرها 2 سم تتوضع بشكل متفرق على مسار الكولون.



الصورة 8: منظر تنظيري لأغشية كاذبة متفرقة على سطح مخاطية الكولون (الصورة اليسرى). بينما في (الصورة اليمنى) أغشية كاذبة صفراء اللون تغطي كامل محيط مخاطية الكولون. Courtesy of James B McGee, MD

لا تتشكل الأغشية الكاذبة في الكولون عند كل المصابين بإنتان المطثية الصعبة (CDI) وخاصةً المرضى المصابين بإنتان خفيف الشدة أو المُعالجين بشكل ناقص لذلك فإنَّ غياب وجود الأغشية الكاذبة لا يستبعد حصول الإنتان بإنتان المطثية الصعبة (CDI) [71].

يجب أن يؤخذ قرار إجراء التنظير الهضمي السفلي بحذر حيث يُفضل إجراء تنظير للسين (sigmoidoscopy) باستخدام المنظار المرن من دون نفخ هواء أثناء التنظير لتجنب إحداث انثقاب في الكولون الملتهب.

4.3.1.7 دور التصوير الشعاعي

يُستطب إجراء صورة طبقي محوري محوسب للبطن والحوض مع حقن وريدي للمادة الظليلة ومتزامن مع شرب للمادة الظليلة في حال وجود علامات سريرية لالتهاب كولون شديد وخاطف مثل الألم البطني الشديد، تطبل بطن مع علوص (ileus)، حمى مع نقص حجم، حماض لبني، نقص ألبومين، ارتفاع تعداد كريات بيض واضح وذلك لتقييم وجود الكولون العرطل السمي (toxic megacolon) أو انثقاب الكولون أو موجودات أخرى قد تستدعي إجراء تداخل جراحي.

من العلامات المشخصة لاختلاط الكولون العرطل السمي: توسع الكولون أكثر من 7سم قطراً مع وجود سويات سائلة غازية شبيهة بتلك المُشاهدة في حالات الانسداد المعوي أو الاحتشاء المساريقي بالإضافة إلى علامة بصمة الإبهام (thumb printing) الدالة على وذمة تحت المخاطية [72].

وجود الهواء الحر داخل البطن يدل على انثقاب الكولون الذي هو اختلاط خطير لتوسع الكولون العرطل السمي (toxic megacolon).

يُعتبر تسمك جدار الكولون من الموجودات الأخرى المترافقة مع التهاب الكولون المسبب بالمطثية الصعبة.



الصورة 9: صورة طبقي محوري محوسب يُظهر تسمك هام لجدار الكولون السيني (كما تشير الأسهم).
.Courtesy of Jonathan Kruskal, MD, PhD

4.4 التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات ((Neutropenic enterocolitis (typhlitis)):

التهاب الأمعاء والكولون الناخر (necrotizing enterocolitis) أو المتلازمة اللفائفية الأعورية (ileocecal syndrome) أو التهاب الأعور (typhlitis) أو التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) وهي حالة مهددة للحياة تحدث بشكل أساسي في مرضى الخباثات الدموية الذين

تطور لديهم حمى نقص العدلات [73]. حيث يشكل تمزق مخاطية الأمعاء بالإضافة للعلاج الكيميائي السام للخلايا العامل الأساسي في تطور هذه المتلازمة.

4.4.1.1 الآلية الإمراضية

إنَّ الآلية الإمراضية لالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) غير مفهومة بشكل كامل فمن المحتمل أن تشمل عدة عوامل مشاركة كأذية مخاطية الأمعاء المُسببة بالأدوية السامة للخلايا أو نقص العدلات الشديد مع تعطل دفاعات الثوي تجاه العوامل الممرضة الغازية [74]. يؤدي الإنتان إلى تنخر في مختلف طبقات جدار المعي ويُصاب الأعور بشكل أكثر شيوعاً وقد تمتد الحدثية المرضية باتجاه الكولون الصاعد واللفائفي النهائي [75]. ويكون الميل تجاه إصابة الأعور أكثر شيوعاً ربما بسبب قابليته للتوسع والتمدد فضلاً عن قلة توعيته نسبةً لبقية أجزاء الكولون. يُشاهد بالفحص العياني والنسيجي تسمك بجدار الأعور مع قرحات متفرقة أو متلاقية و وذمة في جدار الكولون مع نزوف وتنخر مع غياب بالخلايا الالتهابية (العدلات) [76]. ومن الجدير بالذكر أنَّ التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) إنتان متعدد العوامل الممرضة (polymicrobial infection) لذلك يمكن مشاهدة عوامل ممرضة فطرية أو جرثومية متعددة مرتشحة في جدار المعي بالفحص النسيجي للمعي المُصاب.

4.4.1.2 العوامل الممرضة المسببة

كما ذُكر سابقاً فإنَّ التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) إنتان متعدد العوامل الممرضة حيث تشارك العديد من الجراثيم والفطور بالآلية الإمراضية مثل عصيات سلبية الغرام، مكورات إيجابية الغرام، جراثيم لاهوائية مثل المطثيات المنتنة (*Clostridium septicum*) والمبيضات (*Candida* spp). تضم هذه العوامل الممرضة: الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* و الإشريكية الكولونية *Escherichia coli* و الكلبسيلا *Klebsiella* spp و مجموعة المكورات العقدية المخضرة viridans group streptococci و المكورات المعوية enterococci و العصوانيات *Bacteroides* spp و المطثيات *Clostridium* spp و فطور المبيضات *Candida* spp [77].

قد يتزامن التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) مع تجرثم دم أو إنتان دم فطري (fungemia).

4.4.1.3 عوامل الخطورة ومعدل الحدوث

يحدث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) أساساً لدى مرضى الخباثات الدموية كالابيضاضات وخاصةُ الابيضاض النقوي الحاد واللمفومة و الورم النقوي العديد وفقر الدم اللامصنع ومتلازمات عسر التصنع النقوي [77]. خلصت إحدى الدراسات إلى أنَّ حدوث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات يترافق بشكل هام مع وجود التهاب مخاطيات أو تلقي العلاج الكيميائي خلال الأسبوعين السابقين لدى المرضى المصابين بالخباثات الدموية [78].

إنَّ معدل الحدوث الحقيقي لالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) غير محدد بدقة حيث خلصت إحدى الدراسات إلى وجود دليل نسيجي لالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات لدى 46% من الأطفال المصابين بابيضاض الدم وذلك بتشريح الجثة بعد الوفاة [75]. وبالمقابل خَلُص تقرير إحدى الدراسات المنشورة في عام 2007 إلى أنَّه تم تشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) عند 3.5 % من أصل 317 نوبة حمى نقص عدلات شديدة [79]. يزداد تواتر حدوث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات مع الاستعمال الواسع للأدوية السامة للخلايا والتي تسبب التهاب مخاطية الأمعاء [77]. تتضمن هذه الأدوية:

(docetaxel, paclitaxel, cytarabine, idarubicin, vinorelbine, fluorouracil, capecitabine, cyclophosphamide, ifosfamide, cisplatin, carboplatin)

كما يزداد خطر حدوث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) لدى المرضى الذين لديهم التهاب رتوج سابق أو سوابق إجراء عمل جراحي على الأمعاء أو ارتشاح ورمي في المعي

وذلك بعد المُعالَجَةُ الكِيمْيائِيَّة [77]. كما يؤهب وجود نوبة سابقة من التهاب الأمعاء والكولون (neutropenic enterocolitis) لخطر حصول نوبات لاحقة تالية لأشواط المُعالَجَةُ الكِيمْيائِيَّة.

4.4.1.4 التظاهرات السريرية

يجب الشك بحدوث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) لدى أي مريض حمى نقص عدلات شديدة الدرجة (العدد المطلق للعدلات أقل من 500 خلية/ميكرو لتر) يتظاهر بألم بطني. يعتمد مكان الألم البطني على المنطقة الملتهبة من الكولون أو الأمعاء وغالباً ما يكون الألم في الربع السفلي الأيمن.

تظهر الحمى عادةً في الأسبوع الثالث (وسطياً 17 يوم) بعد تلقي المعالجة الكيميائية السامة للخلايا وذلك في الوقت الذي يكون فيه تعداد العدلات ناقصاً بشدة [16]. يمكن أن تشمل الأعراض الأخرى تطبل البطن، المغص البطني، المضض المرتد، الغثيان، الإقياء، الإسهال المائي أو المدمى أو حتى النزف الهضمي السفلي الصريح. يمكن حدوث العلوص الشللي (ileus Paralytic) ولكنه غير شائع [77].

قد يقترح تطور صدمة دورانية مع إيجابية العلامات البريتوانية عند مريض التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) إمكانية انثقاب جدار الامعاء. تترافق الإصابة بالتهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات عادةً مع التهاب بلعوم أو التهاب الفم التقرحي الذي يشير إلى التهاب منتشر في مخاطية السبيل الهضمي [80].

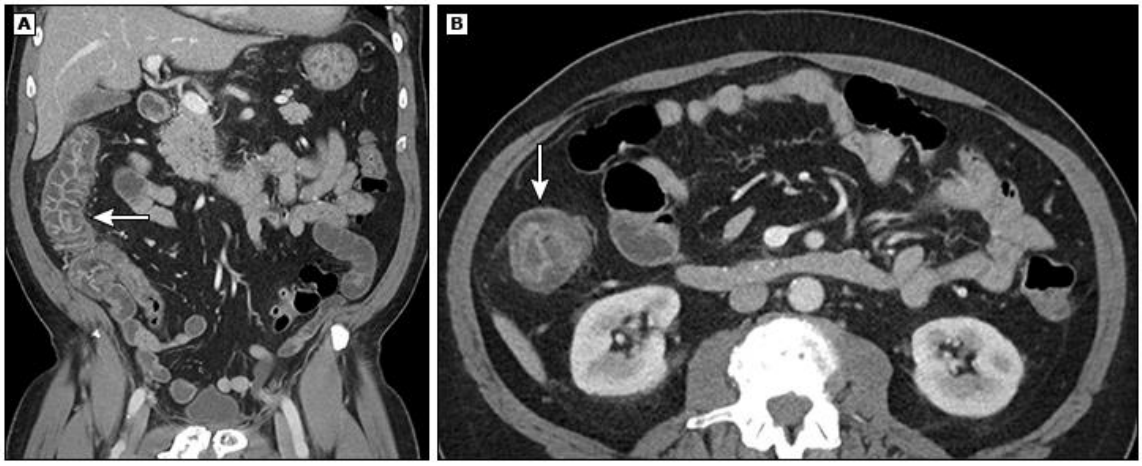
قد يبقى المريض محموماً حتى يرتفع تعداد العدلات إلى ما فوق 500 خلية/ميكرو لتر بغض النظر عن العلاج بالمضادات الحيوية [77].

4.4.1.5 التصوير الشعاعي

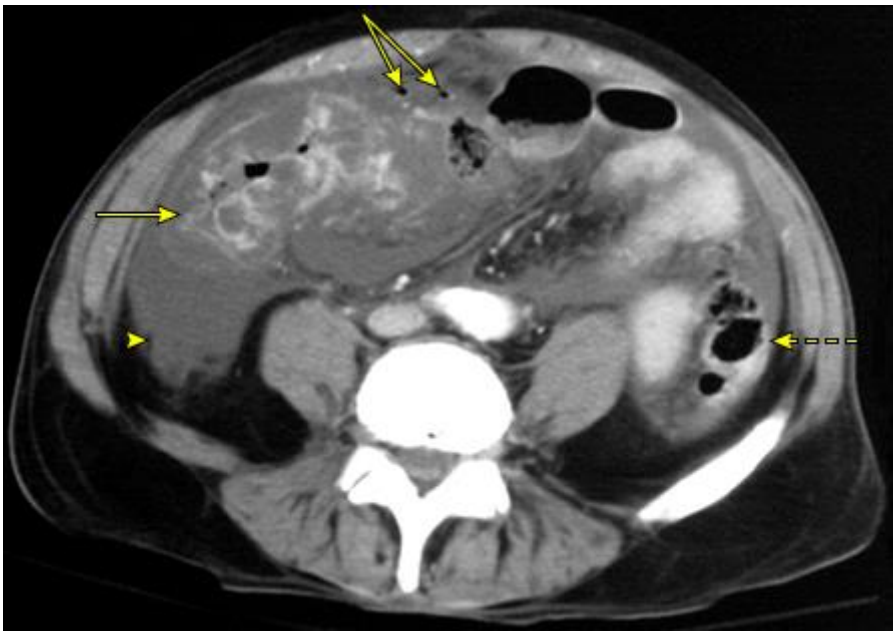
يُعد الطبقي المحوري المحوسب هو النظام التصوير الشعاعي المفضل لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) وذلك لأن معدل السلبية الكاذبة بإجراء الطبقي المحوري المحوسب أقل مقارنة مع التصوير بالأمواج فوق الصوتية (15% مقارنةً مع 23% على التتالي)[81].

خلصت إحدى الدارسات التي شملت 53 مريضاً لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) إلى تحديد بعض الموجودات المشاهدة على صورة الطبقي المحوسب للبطن والمشيرة لحدوث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات، وهي:

تسمك جدار الأمعاء (100%)، نقص بكثافة الشحم المحيط بمساريقا الأمعاء (mesenteric stranding) (51%)، توسع بالأمعاء (38%)، تعزيز مادة الحقن بمخاطية الأمعاء (21%)، (image1, pic 1) [82]. على الرغم من أن هذه الموجودات عادةً ما تشمل الكولون الأيمن (75%) وقد تكون محصورة فقط بمنطقة الأعور بحوالي (28%) من الحالات.



الصورة 10: طبقي محوري للبطن يُظهر التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات حيث تشير الموجودات إلى تسمك مع وذمة بجدار الكولون (الأسهم). الصورة السريرية تتماشى أيضاً مع التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات.
.Images courtesy of Jeff L Fidler, MD



الصورة 11: طبقي محوري محوسب للبطن يشير لالتهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات. يُظهر وذمة شديدة مع تسمك في جدار الأعور (السهم المنفرد المستمر). حبن داخل البطن (رأس السهم). فقاعات هواء حر (السهم المزدوج). الكولون النازل غير مصاب (السهم المنفرد المنقط). Graphic 93979 Version 1.0

تكون موجودات الصورة الشعاعية للبطن غير نوعية لكن في بعض حالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) قد نجد توسعاً بالأعور المملوء بالسوائل مع توسع بالعرى المعوية الدقيقة المجاورة أو تهوي موضع بجدار الأمعاء (localized pneumatosis intestinalis) (image 2) [83].

وتفيد الصورة الشعاعية البسيطة للبطن في كشف وجود الهواء الحر في البطن والناجم عن الانثقاب.



الصورة 12: صورة بطن بسيطة بوضعية الاستلقاء تُظهر تهوي في جدار الكولون الصاعد (الأسهم) مع توسع خفيف بالعرى المعوية الدقيقة بسبب حدوث التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات. Reproduced with permission from Katz JA, et al. Cancer 1990; 65:1041.

4.4.1.6 التشخيص

يُشخص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) بناءً على الموجودات المميزة في صورة الطبقي المحوري المحوسب للبطن لدى مرضى حمى نقص العدلات الذين يشكون من ألم بطني ولديهم مضض في البطن (image 1). فإنَّ إجراء الطبقي المحوري المحوسب للبطن المتزامن مع إعطاء للمادة الظليلة وريدياً وفموياً مستطب لدى كل مرضى حمى نقص العدلات الذين يُشك عندهم بحدوث التهاب أمعاء وكولون (pic 1). بعض مرضى حمى نقص العدلات الذين يعانون من أعراض هضمية شديدة لا يحتملون شرب المادة الظليلة كما يجب تجنب حقن المادة الظليلة وريدياً لدى مرضى القصور الكلوي.

كما يجب إجراء زرع للدم مع تحري ذيفانات المطثية الصعبة (*Clostridioides.difficile*) في البراز لكل مرضى حمى نقص العدلات الذين لديهم شك بوجود التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis).

يشكل وجود تناذر التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) مضاد استطباب نسبي لإجراء التنظير الهضمي السفلي بحال وجود نقص العدلات ونقص في تعداد الصفيحات الدموية فضلاً عن أنَّ نفخ الهواء في أثناء التنظير يمكن أن يؤهب لانثقاب في الأعور[84] .

4.4.1.7 التشخيص التفريقي

يضم التشخيص التفريقي عدة متلازمات سريرية منها: التهاب الزائدة الدودية الحاد والإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) وخراج الزائدة الدودية والتهاب الكولون بالفَيروسِ المُضَخِّمُ للخَلاَيا (cytomegalovirus (CMV) colitis) والتهاب الأمعاء بفيروس النوروك (norovirus infection).

يفيد إجراء الطبقي المحوري المحوسب للبطن في التفريق بين التهاب الامعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) والتهاب الزائدة الدودية وخراج الزائدة الدودية و الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) [85].

يحدث التهاب الكولون بالفَيروسِ المُضَخِّمُ للخَلاَيا (cytomegalovirus (CMV) colitis) بشكل أكثر شيوعاً لدى المرضى المُجرى لهم نقل الخلايا المكونة للدم (HCT) أما التهاب الأمعاء بفيروس النوروك (norovirus infection) فإنه يسبب مرضاً محدداً لذاته عند أسوياء المناعة لكنه يؤدي إلى حدوث إسهال شديد ومديد يقلد التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis).

4.4.1.8 التدبير

إنَّ التدبير الدوائي بالصادات الحيوية واسعة الطيف مع حمية مطلقة ووضع أنبوب أنفي معدي مع الإماهة الوريدية الجيدة يُعد مقاربة مبدئية معقولة عند المرضى المصابين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات غير المختلطين بالتهاب بريتوان أو بانثقاب أمعاء أو بالنزف الهضمي الشديد.

يُنصح بالتداخل الجراحي لدى المرضى المختلطين بانثقاب أمعاء أو بأي اختلاط لا يمكن السيطرة عليه أو إصلاحه دوائياً (نزف هضمي مستمر على الرغم من إصلاح خلل الإرقاء ونقص عناصر الدم الثلاثة).

4.4.1.9 العلاج بالصادات الحيوية

يجب أن يستهدف النظام العلاجي بالصادات الحيوية أشيع الجراثيم تسبباً بإحداث التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) فضلاً عن العوامل الممرضة التي استنبتت من عينات زرع الدم لدى المريض. لذلك يجب أن يحتوي هذا النظام العلاجي على الصادات الفعالة تجاه الزوائف الزنجارية (*Pseudomonas.aeruginosa*) والإشريكية الكولونية (*Escherichia.coli*) والعصيات سلبية الغرام الإمعائية الأخرى فضلاً عن اللاهوائيات. كما يجب أن يضم النظام العلاجي صاداً حيوياً فعّالاً تجاه المكورات المعوية (enterococci) عند المرضى شديدي المراضة.

4.4.1.9.1 أنظمة علاجية مقترحة

يجب أن يضم النظام العلاجي لعلاج التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis) أحد الصادات الآتية على اعتبار أن المريض ليس لديه تجرثم دم مسبب بجراثيم مقاومة على أي من هذه الصادات الحيوية المستخدمة [86]:

- Piperacillin–tazobactam
- Cefepime + Metronidazole
- Imipenem
- Meropenem

يُحتفظ بالكاربابينم لاستعماله عند المرضى الذين لديهم أرجية تجاه الصادات الحيوية الأخرى أو الذين لديهم إنتان مُسبب أو استعمار بجراثيم مقاومة على الصادات الحيوية الأخرى مثل الإمعائيات المنتجة لأنزيم البيتالاكتاماز واسع الطيف ((extended–spectrum beta lactamase(ESBL). في حال ضعف القدرة على استبعاد الإصابة بإنتان المطثيات الصعبة (CDI) فإنه يجب إضافة صاد حيوي فعال تجاه المطثيات الصعبة. في حال بقاء حمى معندة عند المريض (>72 ساعة) على الرغم من استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف عندها

يجب إضافة مضادات الفطور للنظام العلاجي. يُفضل استخدام مضاد فطري ذي فعالية تجاه المبيضات المقاومة على الفلوكونازول فضلاً عن الرشاشيات (مثل الأمفوتريسين B، الفوريكونازول Voriconazole).

5 عوامل خطورة للاختلاطات الشديدة

Chapter 5: Risk factors for severe complications

يجب أن يركز التقييم السريري الأولي على تقييم احتمالية حدوث اختلاطات خطيرة فإنَّ هذا التقييم يقرر مقاربة العلاج وحاجة المريض للاستشفاء والصادات الوريدية. يُعد المرضى الذين لديهم واحد على الأقل من الخصائص التالية ذوي خطورة عالية للاختلاطات الخطيرة خلال نوب حمى نقص العدلات:

الجدول 3: عوامل الخطورة لحدوث اختلاطات خطيرة عند مرضى حمى نقص العدلات المُحدثة بالمعالجة الكيميائية (*MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer). [87]

1. تلقي معالجة كيميائية مثبطة للنقي كافية لأن تتسبب بحدوث نقص عدلات شديد (ANC<500 خلية/ميكرولتر) لمدة أكثر من 7 أيام.
2. قيمة مشعر الخطورة *MASCC< 21.
3. وجود أي من الإمراضيات المشاركة التالية بشرط أن تكون فعالة وغير مضبوطة:
A. علامات إنتان شديد أو صدمة إنتانية (عدم استقرار دوراني، تغيرات بحالة الوعي حديثة البدء، قصور تنفسي، شح بول).
B. التهاب مخاطية الفم أو الأمعاء بما يتداخل مع البلع أو يسبب إسهالات شديدة.
C. أعراض هضمية (ألم بطني، غثيان، إقياءات أو إسهالات).
D. إنتان قثطرة وريد مركزي.
E. ارتشاحات رئوية جديدة أو نقص أكسجة.
F. داء رئوي مستبطن مزمن.
G. إنتان مختلط عند التظاهر.
H. خباثة في المراحل المتقدمة أو غير مسيطر عليها¶.
4. دليل على وجود قصور كبدي (ارتفاع في ناقلات الأمين >5 مرات الحد الأعلى الطبيعي).
5. دليل على وجود قصور كلوي (تصفية الكرياتينين <30 مل/الدقيقة).

¶ تشمل مرضى الابيضاض الحاد الذين لم يدخلوا في مرحلة الهدأة الكاملة أو وجود دليل على تطور الخباثة بعد أكثر من شوطين من المعالجة الكيميائية.

يُعتمد على مشعر الرابطة متعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان (MASCC) في تقييم خطر حصول اختلاطات طبية خطيرة عند مرضى حمى نقص العدلات [88] وهذا المشعر يعتمد المعايير الآتية:

الجدول 4: مشعر الرابطة متعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان (MASCC) في تقييم خطر حصول اختلاطات طبية خطيرة عند مرضى حمى نقص العدلات. [1]

عبء المرض* (Burden of illness):
• لا يوجد أعراض أو أعراض خفيفة (5 نقاط). • أعراض متوسطة (3 نقاط). • أعراض شديدة (0 نقطة).
الإمراضيات المشاركة (Comorbidities):
• لا وجود لهبوط توتر شرياني (الضغط الشرياني الانقباضي > 90 ملم زئبقي) (5 نقاط). • لا وجود لداء رئوي انسدادي مزمن (4 نقاط). • وجود ورم صلب أو خباثة دموية من دون قصة لإنتان فطري سابق (4 نقاط). • لا وجود لتجفاف يحتاج لإعطاء سوائل عبر الوريد (3 نقاط).
الحالة (Status):
• حالة المريض السريرية لا تستدعي القبول في المستشفى في وقت بداية أعراض حمى نقص العدلات (3 نقاط).
العمر (Age):
• <60 سنة (نقطتان). • ≤60 سنة (0 نقطة).
تفسير نتائج مشعر الخطورة (MASCC):
• (21–26 نقطة): المرضى لديهم خطورة منخفضة لحدوث اختلاطات طبية ويمكن تدبير هؤلاء المرضى مرضى خارجيين فإنَّ إعطاء الصادات التخبرية الفموية آمن وفعال لديهم. • (0–20 نقطة): المريض لديه خطورة عالية لحدوث اختلاطات طبية ويحتاج إلى قبول في المستشفى لأخذ الصادات الوريدية وغالباً يحتاجون لاستشفاء مطول.

*** يشير عبء المرض إلى الحالة السريرية العامة للمريض عند بدء تظاهر أعراض حمى نقص العدلات.**

يساعد المشعر السابق الطبيب المعالج في اتخاذ القرار المناسب بخصوص الحالة السريرية (القبول في المستشفى أو التدبير بوصفه مريضاً خارجياً، إعطاء الصادات الحيوية التخبرية فموياً أو تسريباً وريدياً). بناءً على المشعر السابق يمكن تصنيف مرضى حمى نقص العدلات إلى مجموعتين:

- فئة المرضى منخفضي الخطورة: هم الذين من المتوقع أن يطوروا نقص عدلات شديد (ANC< 500 خلية/ميكرولتر) لمدة أقل أو تساوي 7 أيام ولديهم قيمة مشعر MASCC≤ 21 نقطة عند التقييم وليس لديهم إمراضيات مشاركة (Comorbidities) أو دليل على قصور كبدي أو كلوي مهم. تمت دراسة هذه الفئة من المرضى جيداً في الدراسات السريرية وتبين أن لديهم خطورة منخفضة لحدوث اختلاطات خطيرة [1].
- فئة المرضى عاليي الخطورة: هم الذين من المتوقع أن يطوروا نقص عدلات شديد (ANC< 500 خلية/ميكرولتر) لمدة أكثر من 7 أيام ولديهم قيمة مشعر MASCC أقل من 21 عند إجراء التقييم. كما يُضاف لهذه الفئة مجموعة المرضى الذين لديهم إمراضيات مشاركة فعالة أو دليل على قصور كبدي أو كلوي مهم فيُعدون عاليي الخطورة بغض النظر عن طول مدة استمرار نقص العدلات لديهم.

تتراوح خطورة الوفيات والاختلاطات الخطيرة بناءً على قيم مشعر الخطورة MASCC بين 2 إلى 8% لدى المرضى الذين يحققون قيمة MASCC ≤ 21، من 9 إلى 23 % لدى المرضى الذين لديهم قيمة MASCC بين 15–20، من 29 إلى 37% للمرضى الذين تكون قيمة مشعر الخطورة MASCC أقل من 15 [89].

يُعرّف بعض الخبراء المجموعة عالية الخطورة بأنهم مجموعة مرضى حمى نقص العدلات والمتوقع أن يكون لديهم نقص عدلات شديد (ANC أقل من 100 خلية/ميكرو لتر) لأكثر من 7 أيام وبناءً على هذه الخبرة فإنَّ هؤلاء المرضى هم الأكثر احتمالاً أن يطوروا اختلاطات مهددة للحياة [1، 90].

6 مقاربة التدبير

Chapter 6: Management approach

تتضمن مقاربة تدبير الإنتان الحاصل لدى مرضى حمى نقص العدلات (الوقاية الأولية، الوقاية الثانوية، العلاج التخبري والعلاج الاستباقي).

6.1 الوقاية الأولية (primary prophylaxis)

تتضمن الوقاية الأولية إعطاء الصادات الحيوية لمنع حدوث الحمى والاختلاطات الإنتانية لدى مرضى نقص العدلات عاليي الخطورة. حيث تتضمن الصادات الموصوفة صادات حيوية فعالة تجاه الزوائف الزنجارية والعصيات سلبية غرام الأخرى فإنَّ هذه العصيات تمتلك فوعة عالية وقد تؤدي لإنتان مهدد للحياة.

6.1.1 الاستطباب

سعى كثير من الباحثين لتحديد فيما إذا كان إعطاء الصادات الحيوية بشكل وقائي مفيداً من ناحية الحصائل السريرية.

لقد تمت دراسة إعطاء الصادات الحيوية من زمرة الفلوروكينولونات مثل (Levofloxacin, Ciprofloxacin) وخلصوا إلى أنَّ إعطاء هذه الصادات وقائياً مفضل لدى مرضى نقص العدلات الذين لديهم خطورة حدوث التهاب مخاطية الفم بالعقديات المخضرة (*Streptococci. viridans* group)[1] . مع العلم أنَّ نتائج هذه الدراسات كانت مختطلة ومتضاربة بما يتعلق بفعالية العلاج الوقائي وسميته والمقاومة الجرثومية الحاصلة نتيجة العلاج الوقائي بالصادات الحيوية [91]. فمن الضروري وجود برامج تقصي وبائي ممنهج لترقب حدوث المقاومة على الفلوروكينولون لدى العصيات سلبية غرام في المؤسسات التي تستخدم الفلوروكينولونات في العلاج الوقائي الأولي.

بناءً على البيانات المتوفرة فقد نُصح باستخدام الفلوروكينولونات للوقاية الأولية لدى مرضى نقص العدلات عاليي الخطورة (المرضى المتوقع أن يكون لديهم التعداد المطلق للعدلات (ANC) أقل من 500 كرية/ميكرو لتر لمدة أطول من 7 أيام) والمرضى الذين ليس لديهم مضاد استطباب لتلقي العلاج بالفلوروكينولونات. وتتضمن مجموعة عاليي الخطورة المرضى الذين يتلقون نقل الخلايا المكونة للدم (HCT) والمرضى الذين يتلقون العلاج الهجومي (المعالجة الكيميائية البدئية) (induction therapy) للابيضاض الحاد [1]. تتضمن المحددات الأخرى التي تؤخذ بالحسبان قبل إعطاء الوقاية الأولية بالفلوروكينولون خطورة حدوث مقاومة على الفلوروكينولون بين الجراثيم سلبية وإيجابية غرام [92]. إنَّ استخدام الفلوروكينولونات للوقاية الأولية في المؤسسات الصحية والمناطق الجغرافية التي تشيع فيها المقاومة على الفلوروكينولونات ذو فائدة قليلة [93]. في إحدى الدراسات المُجراة على المرضى الذين تلقوا نقل للخلايا المكونة للدم (HCT) جرى إعطاء وقاية أولية بالليفوفلوكساسين حيث لوحظ أنَّ المرضى المُستعمرين بالإمعائيات المنتجة للبيتالاكتاماز واسعة الطيف (Extended Spectrum Beta-lactamase(ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*) قبل نقل الخلايا المكونة للدم (HCT) أكثر احتمالاً لأن يطوروا تجرثم دم بالإمعائيات المنتجة ل (ESBL) بعد عملية نقل الخلايا المكونة للدم (HCT) مقارنة بمجموعة المرضى غير المُستعمرين [94]. حيث بينت النتائج أنَّ 10 (32%) مرضى من أصل 31 مريضاً لديه استعمار كولوني بالإمعائيات المنتجة ل(ESBL) قد طوروا تجرثم دم بإمعائيات منتجة ل(ESBL) بعد نقل الخلايا المكونة للدم (HCT) مقارنةً مع مريض واحد (0.4%) من أصل 281 مريض ليس لديه استعمار كولوني بالإمعائيات المنتجة ل(ESBL) فإنَّ كل الذراري الجرثومية المسببة لإنتان الدم كانت مقاومة على الليفوفلوكساسين وتمتلك ذات البروفيل الظاهري للمقاومة للجراثيم المُستعمرة للكولون لهؤلاء المرضى. إنه من غير الواضح إن كانت هذه الدراسة وحيدة المركز تمثل بقية المراكز الصحية وبقية مجموعات المرضى ناقصي العدلات. هناك عدة تساؤلات متعلقة بزيادة احتمالية الإصابة بإنتان المطثيات الصعبة (CDI) على الرغم من أنَّ هذا الاختلاط لم تؤكد زيادة حدوثه بعد استخدام الفلوروكينولون وقائياً لدى مرضى نقص العدلات [92]. لا يُنصح باستخدام العلاج

الوقائي بالفلوروكينولون لدى مرضى نقص العدلات المحرضة بالمعالجة الكيميائية والتي يُتوقع أن تكون مدة نقص العدلات لديهم قصيرة الأمد.

6.1.2 توقيت بدء الصادات الوقائية

لم يُدرس التوقيت الأمثل لبدء وإيقاف الصادات الوقائية بشكلٍ كافٍ. يبدأ الأطباء المعالجون بالمعالجة الوقائية بالصادات عندما تُستطب إما في أول يوم من المعالجة الكيميائية أو في اليوم التالي لانتهاء الجرعة الأخيرة من شوط المعالجة الكيميائية وتُوقف المعالجة الوقائية بالصادات الحيوية عندما تعود أرقام العدلات للطبيعي أو عند تطور الحمى لدى مرضى نقص العدلات أو عندما يُبدأ بنظام العلاج التخبري بالصادات الحيوية لحمى نقص العدلات.

6.1.3 توصيات المرشدات العلاجية

توصي الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (IDSA) باستخدام المعالجة الوقائية الأولية بالفلوروكينولون عند مرضى حمى نقص العدلات عاليي الخطورة لحصول نقص عدلات شديد طويل الأمد (العدد المطلق للعدلات (ANC) $\geq$ 100 كرية عدلة لمدة أطول من 7 أيام) [87]. هنالك كثير من المقاربات التي تختلف عن مقاربة الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (IDSA) التي تعتبر المرضى عاليي الخطورة هم فئة المرضى الذين من المتوقع أن يطوروا نقص عدلات أقل من 500 كرية عدلة/ميكرو لتر وليس أقل من 100 كرية عدلة/ميكرو لتر لمدة أطول من 7 أيام. لا يُنصح بمشاركة الفلوروكينولون مع صادات حيوية أخرى لأجل تعزيز طيف الفلوروكينولون تجاه الجراثيم إيجابية غرام وذلك في سياق الوقاية الأولية لمرضى نقص العدلات حيث بينت الدراسات أنَّ المشاركة تقلل الإنتانات المسببة بالعنقوديات المذهبة (*Staphylococcus.aureus*) والمكورات العقدية (*Streptococci*) وكما تقلل من نسبة حدوث الحمى لدى مرضى نقص العدلات لكنها لا تُقلل من معدل الوفيات المتعلقة بالإنتانات [95]. بالمقابل يوصي الدليل الإرشادي للشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) ببدء المعالجة الأولية بالفلوركينولونات عند مرضى نقص العدلات عاليي الخطورة وهم الذين أُجري لهم النقل الغيري للخلايا المكونة للدم (HCT) ومرضى نقص العدلات الذين تلقوا المعالجة

الكيميائية البدئية للابيضاض الحاد (induction therapy) ومرضى نقص العدلات الذين من المتوقع أن يطول أمد نقص العدلات لأكثر من عشرة أيام [90]. كما تمت التوصية ببدء المعالجة الأولية بالفلوروكينولون لمرضى نقص العدلات متوسطي الخطورة حسب الدليل الإرشادي للشبكة الوطنية للسرطان (NCCN) وتضم المجموعة متوسطي الخطورة المرضى الذين أُجري لهم النقل الذاتي للخلايا المكونة للدم (HCT) ومرضى اللمفومة والابيضاض اللمفاوي المزمن والورم النقوي المتعدد وفي حال العلاج بمضاهئات البورين وفي حال كان الأمد المتوقع لمدة نقص العدلات من 7 إلى 10 أيام.

6.2 الوقاية بمضادات الفطور

إنَّ خطورة حدوث إنتان فطري غازي بالخمائر الانتهازية مثل المبيضات أو الفطور الأُفطورِيّة (molds) كالرشاشيات (*Aspergillus*.spp) منخفضة لدى مرضى نقص العدلات الذين من المتوقع أن تمتد مدة نقص العدلات (العدد المطلق للعدلات (ANC) أقل من 500 كرية عدلة/ميكرو لتر لمدة 7 أيام أو أقل). بناءً على ما سبق، لا يُنصح بإعطاء مضادات الفطور بوصفها وقاية أولية لمرضى الأورام الصلبة أو اللمفومة أو الذين سيتلقون المعالجة الكيميائية التقليدية مع أو دون معالجة مناعية [90].

يُفضل المقاربة التالية في إعطاء الوقاية الأولية بمضادات الفطور لدى مرضى الابيضاض الحاد [96]:

يُنصح بالوقاية الأولية تجاه المبيضات لدى مرضى الابيضاض الحاد الذين يتلقون المعالجة الكيميائية البدئية (الهجومية) (induction therapy) أو المعالجة الكيميائية الإنقاذية – البدئية (salvage–induction therapy) والذين من المتوقع أن يُطوروا التهاب مخاطية الفم أو مخاطية الجهاز الهضمي. الدواء المُفضل في هذه الحالة هو الفلوكونازول (Fluconazole) بجرعة 200 ملغ فموياً لمرة واحدة يومياً [97]. لكنه من المُفضل أن يكون بجرعة 400 ملغ يومياً على اعتبار أنَّ الجرعات الأقل تُحرض تطور مقاومة على الفلوكونازول. تشمل

المضادات الفطرية البديلة (itraconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, caspofungin, anidulafungin).

يُنصح بالوقاية الأولية تجاه الإنتان بالفطور الأُفطورِيّة الغازية (invasive molds infection) والإنتان بالمبيضات لدى مرضى نقص العدلات الذين من المتوقع أن يستمر نقص العدلات الشديد (العدد المطلق للعدلات (ANC) أقل من 500 خلية عدلة/ميكرو لتر) لديهم لمدة أطول من 7 أيام بسبب المعالجة الكيميائية المركزة للابيضاض النقوي الحاد أو متلازمة خلل التنسج النقوي (Myelodysplastic syndrome(MDS)). ومن الأدوية المُفضلة في هذه الحالة (voriconazole, posaconazole) [96]. يحتاج المرضى الذين تلقوا المعالجة الكيميائية البدئية (الهجومية) (induction therapy) بشكل نموذجي لشوط أو شوطين من المعالجة الكيميائية المركزة (intensive). يُقيم الشفاء (clearance) من الابيضاض بإعادة أخذ خزعة من نقي العظم بعد أسبوعين من بدء المعالجة الكيميائية فيُقيم غياب الخلايا الابيضاضية من النقي وهذا ما يقرر الحاجة لشوط ثانٍ من المعالجة الكيميائية. إنَّ عتبة الخطر للإصابة الغازية بالفطر الأُفطورِي (threshold risk for invasive molds) في المرضى الذين يحتاجون لشوطين من المعالجة الكيميائية أكثر من 6% لذلك يُعد إعطاء شوطين من المعالجة الكيميائية مسوغاً كافياً للبدء بالوقاية المبدئية بمضادات الفطور لأنَّ الحاجة لشوط معالجة كيميائية ثانٍ غير معروف إلا بعد أسبوعين من بداية المعالجة الكيميائية فإنَّ خطر الإصابة الفطرية بالفطور الأُفطورِية (molds) منخفض جداً في المدة الفاصلة بين شوطي المعالجة الكيميائية وفي هذه الحالة نبدأ الوقاية بإعطاء الفلوكونازول (fluconazole) بشكل نموذجي في المدة الفاصلة بين شوطي العلاج وعندما تُحدد الحاجة لشوط معالجة كيميائية ثانٍ بعد إجراء خزعة نقي العظم فإنه من الضروري تبديل العلاج الوقائي من الفلوكونازول إلى (voriconazole) أو (posaconazole).

لا يُنصح بإعطاء المعالجة الوقائية الأولية بمضادات الفطور لمرضى نقص العدلات الذين من المتوقع أن تكون مدة نقص العدلات تساوي 7 أيام أو أقل.

يبلغ خطر حدوث الإنتان بالمبيضات فوق 10% عند المرضى الذين يتلقون المعالجة الكيميائية المبدئية المركزة (intensive–induction chemotherapy) لعلاج الابيضاض النقوي الحاد مع وجود التهاب في مخاطية الفم أو في الجهاز الهضمي [96].

يُفضل استخدام الفلوكونازول (fluconazole) عندما تُستطب الوقاية تجاه المبيضات لأنه متوافر وريدياً وفموياً فضلاً عن أنه ذو تحمل جيد وسعر مقبول مع أقل تداخلات دوائية بالمقارنة مع بقية الآزولات الأخرى واسعة الطيف ولكن طيفه تجاه المبيضات أضيق من طيف زمرة الإيكونوكاندين (echinocandins) واستخدامه قد يؤهب لحصول مقاومة على الفلوكونازول والآزولات الأخرى (fluconazole–resistant candida) من قبل المبيضات وبشكل خاص المُبْيَضَّةُ الكرُوزيَّة (*Candida. krusei*) والمُبْيَضَّةُ غلابراتا (*Candida. glabrata*). لا يملك الفلوكونازول (fluconazole) أية فعالية تجاه الرشاشيات أو أي من الفطور الأُفطورِية (molds) بالمقارنة مع مضادات الفطور الأخرى التي تملك بالمقابل فعالية تجاه الرشاشيات (*Aspergillus*).

6.3 الوقاية الثانوية (secondary prophylaxis)

إنَّ المرضى الذين لديهم قصة سوابق لإنتان فطري غازي خاصةً بالرشاشيات على خطورة عالية لتكرر الإنتان مع العلاج الكيميائي اللاحق وقد دُرست هذه الحالة جيداً عند الأشخاص الذين لديهم إنتان غاز سابق بالرشاشيات. إنَّ استمرار المعالجة بمضادات الفطور بعد السيطرة على الإنتان هو ما يُسمى بالوقاية الثانوية التي يمكن أن تمنع إعادة تفعيل الإنتان عند أغلب المرضى و يمكن البدء بالمعالجة الكيميائية في أثناء وضع المريض على الوقاية الثانوية [24].

يُعد الفوريكونازول (voriconazole) الخط الأول في الوقاية من حدوث داء الرشاشيات و يمكن استخدامه لدى المرضى الذين لديهم سوابق داء رشاشيات رئوي غازي (aspergillosis invasive pulmonary) والذين يتلقون العلاج الكيميائي مع توقع حدوث نقص عدلات مطول لمدة أكثر من أسبوعين [1]. لكن لا يُنصح باستخدام الفوريكونازول بالمشاركة أو بالتزامن مع أنظمة علاج كيميائية معينة تحتوي على أدوية تُستقلب في الكبد مثل السيتارابين (cytarabine) أو الفلودارابين (fludarabine).

يُختار المضاد الفطري المُستخدم للوقاية الثانوية لدى المرضى الذين لديهم سوابق إنتان بالمبيضات بناءً على نوع المُبْيَضَّةُ وعلى نوع المضاد الفطري الذي يحقق أسرع سيطرة على الإنتان وأنجحها.

6.3.1 المدة

يجب تصميم مدة إعطاء المضادات الفطرية الوقائية للوقاية الثانوية بناءً على حالة المريض السريرية وسوابق الإنتان الفطري [1]:

في المرضى الذين لديهم ابيضاض حاد، يجب أن تستمر الوقاية المبدئية بالمضادات الفطرية تجاه الفطور الأُفطورِية (molds) أو المبيضات (*Candida*. spp) حتى خروج المريض من حالة التثبيط النقوي.

6.4 العلاج التخبري (empiric therapy)

تتضمن المعالجة التخبرية البدء بالصادات الحيوية عند تشخيص حمى نقص العدلات قبل أن يُوضع تشخيص أكيد لمصدر الإنتان فيُعد العلاج التخبري بالصادات الحيوية جزءاً أساسياً من تدبير حمى نقص العدلات فإنَّ الهدف من العلاج التخبري هو تغطية العوامل الممرضة الأكثر فوعة والأكثر احتمالاً والتي يمكن أن تسبب إنتاناً خطيراً أو مهدداً للحياة لدى مرضى حمى نقص العدلات.

قواعد عامة في العلاج التخبري [1]:

- يجب أن تُعطى الصادات الحيوية بالطريق الوريدي للمرضى عاليي الخطورة.
- يجب أن تكون الصادات الحيوية واسعة الطيف وتغطي العوامل الممرضة الأكثر احتمالاً بإحداث الإنتان لدى المريض.
- يجب أن يتبع اختيار الصادات الحيوية ضمن النظام العلاجي البدئي بيانات الزرع الجرثومي وبروفايل تحسس الجراثيم المنتشرة محلياً تجاه الصادات الحيوية (Local antibiogram) كما يجب أخذ قصة المريض المرضية والتحسسية وأعراضه وعلاماته السريرية بالحسبان فضلاً عن الصادات الحيوية التي عولج بها المريض مؤخراً [98].

- يجب أن تكون الصادات الحيوية المختارة قاتلة للجراثيم (bactericidal).
- تعديل النظام العلاجي التخبري البدئي تبعاً لنتائج الزرع الجرثومي والاستجابة السريرية [99].

6.4.1 توقيت البدء بالصادات التخبرية

يجب البدء بالصادات الحيوية التخبرية واسعة الطيف بعد الحصول على عينة زرع الدم وقبل أي استقصاء آخر وذلك خلال 60 دقيقة من بدء التظاهر السريري [100].

6.4.2 طيف التغطية

يجب أن يشمل طيف التغطية الجراثيم إيجابية وسلبية غرام مع العلم أن أعداداً متزايدة من انتانات حمى نقص العدلات تكون متعددة العوامل الممرضة (polymicrobial infections) [100].

يجب أن يكون الأطباء السريرين على دراية ببيانات التقصي الوبائي وبروفايل الجراثيم المحلية المستوطنة في منشآتهم الصحية والتي يمكن أن تختلف من مركز لآخر عبر الزمن [98].

ليس من الضروري أن يضم العلاج التخبري البدئي تغطية نوعية خاصة بالجراثيم اللاهوائية على الرغم من وجود الجراثيم اللاهوائية بغزارة في السبيل الهضمي . تختلط 3.4% من نوب حمى نقص العدلات بحدوث تجرثم الدم باللاهوائيات وذلك حسب دراسة كبيرة أُجريت في فرنسا [101]. غالباً ما يكون الإنتان بالجراثيم اللاهوائية جزءاً من الإنتانات متعددة العوامل الممرضة (polymicrobial infection) [101].

تزداد خطورة حدوث الإنتانات الفطرية الغازية (المبيضات، الرشاشيات) عندما تطول مدة نقص العدلات.

6.4.3 النظام العلاجي البدئي

يعتمد اختيار الصادات الحيوية في النظام العلاجي التخبري البدئي على عدة عوامل تتضمن درجة التثبيط المناعي، أشواط الصادات الحيوية السابقة، القصة السريرية للإنتان، بروفايل تحسس الجراثيم المنتشرة محلياً تجاه الصادات الحيوية وفيما إذا كان الصاد الحيوي المُختار قاتلاً للجراثيم (bactericidal) أم لا [100].

6.4.4 العلاج بصاد حيوي وحيد

يمكـن أن يضـم العلاج التخبـري البدئـي صـاداً حيويـاً وحيداً (monotherapy) من زمـرة البيتالاكتـام ولديـه فعـاليـة تجـاه الزوائـف الزنجاريـة مثل (piperacillin–tazobactam, imipenem–cilastatin, cefepime, meropenem).

– يمكن استخدام العلاج الوحيد بالسيفتازيديم (ceftazedime monotherapy) في بعض المراكز التي تكون نسبة المقاومة تجاه السيفتازيديم منخفضة ولا يُنصح بالعلاج الوحيد بالسيفتازيديم (ceftazedime) في حال وجود احتمال الإنتان بجراثيم إيجابية غرام مثل حالة الإنتان بالمكورات العقدية المخضرة (*viridans* group *streptococci*) لدى المرضى الذين لديهم التهاب شديد في مخاطية الفم (severe mucositis).

– يمكن إضافة صادات حيوية أخرى مثل (الفلوروكينولونات – أمينوغليكوزيدات و/أو فانكومايسين) لنظام العلاج البدئي التخبري وذلك في حال حدوث اختلاطات لدى المريض كعدم الاستقرار الهيموديناميكي أو تبدل الحالة العقلية أو في حال وجود تظاهرات بؤرية كذات الرئة أو التهاب النسيج الخلوي.

– يجب الأخذ بالحسبان تعديل النظام العلاجي التخبري البدئي لدى المرضى الذين على خطورة عالية للإنتان بجراثيم متعددة المقاومة على الصادات أو المرضى غير المستقرين هيموديناميكياً أو في حال زرع دم إيجابي يقترح إنتاناً بجراثيم معندة على الصادات.

– تتضمن عوامل الخطورة لاكتساب إنتان محدث بجراثيم متعددة المقاومة على الصادات: إنتاناً أو استعماراً سابقاً بجرثوم متعدد المقاومة على الصادات و/أو العلاج في مستشفى تنتشر فيه جراثيم متعددة المقاومة على الصادات بنسبة عالية.

– يجب إضافة صادات حيوية ذات فعالية تجاه الجراثيم اللاهوائية للنظام العلاجي التخبري البدئي في الحالات الآتية:

وجود دليل على التهاب مخاطيات نخري (necrotizing mucocitis)، التهاب جيوب (sinusitis)، التهاب النسيج الداعم حول الأسنان (periodontal cellulitis)، التهاب النسيج حول المستقيم (perirectal cellulitis)، إنتان داخل البطن (intra–abdomial infection)، التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis (typhilitis))، إنتانات الحوض (pelvic infections)، تجرثم الدم بالجراثيم اللاهوائية (anaerobic bacteremia).

6.4.5 العلاج التشاركي

دُرست كثير من أنظمة العلاج التشاركي (combination therapy) بوصفها علاجاً تخبرياً بدئياً في مرضى حمى نقص العدلات ولكن لم يكن هناك أفضلية لأي مشاركة دوائية على أخرى أو حتى على العلاج الوحيد بالصادات الحيوية(monotherapy) (38–39).

يمكن مشاركة صاد حيوي من زمرة البيتالاكتام مثل (سيفتازيديم أو بيبراسيلين–تازوباكتام) مع صاد حيوي من زمرة الأمينوغليكوزيدات أو مشاركة صاد حيوي من زمرة البيتالاكتام مع صاد حيوي من زمرة الفلوروكينولونات.

6.4.6 إضافة صاد حيوي ذي فعالية تجاه الجراثيم إيجابية غرام

لم تُحدث الإضافة الروتينية لصاد حيوي يستهدف الجراثيم إيجابية غرام إلى النظام العلاجي التخبري البدئي أية فائدة سريرية هامة (41–44).

يُنصح بإضافة صاد حيوي يستهدف الجراثيم إيجابية غرام لدى المرضى الذين لديهم أي من الموجودات الآتية (1):

- اضطراب هيموديناميكي.
- ذات رئة.
- نمو جراثيم إيجابية غرام في عينة زرع الدم فيجب إضافة الصاد الحيوي فوراً بانتظار نتائج تحديد هوية الجرثوم وبروفايل تحسسه تجاه الصادات الحيوية.

- الشك بإنتان مرتبط بالقثطرة الوريدية المركزية وذلك عند حدوث عرواءات خلال التسريب عبر القثطرة أو التهاب نسيج خلوي حول مدخل القثطرة.
- إنتان جلد ونسج رخوة.
- التهاب مخاطيات شديد (severe mucositis) لدى المرضى الذين يُعالجون بالفلوروكينولونات وقائياً والتي لا تمتلك أيّة فعّالية تجاه المكورات العقدية المخضرة (*viridans* group *streptococci*) أيضاً لدى المرضى المُعالجين بالسيفتازيديم بوصفه صاداً وحيداً والذي لا يمتلك فعالية تجاه المكورات العقدية المخضرة أيضاً (46،1-49).
- وجود استعمار بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميتاسيلين (methicillin resistant *staphylococcus. aureus* (MRSA))، المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين (vancomycin resistant *enterococci* (VRE))، المكورات العقدية المقاومة للبنسلين أو السفترياكسون (penicillin or ceftriaxone resistant streptococci) عند مرضى غير مستقرين هيموديناميكياً أو يطورون تجرثم دم بجراثيم إيجابية غرام (49).

6.4.7 تعديل النظام العلاجي التخبري البدئي

يمكن اتباع القواعد الآتية لتعديل النظام العلاجي التخبري (1):

– يجب تعديل النظام العلاجي التخبري البدئي بناءً على المعلومات السريرية والمكروبيولوجية.

– يمكن إيقاف الفانكومايسين أو الصادات التي تستهدف الجراثيم إيجابية غرام في حال تضمنها النظام العلاجي التخبري البدئي وذلك بعد يومين لثلاثة أيام إن لم يكن هناك أي دليل على إنتان محدث بجراثيم إيجابية غرام فإنَّ الاستخدام المفرط للفانكومايسين يترافق مع تطور مقاومة على الفانكومايسين (vancomycin-resistant *enterococci* spp).

– يجب توسيع طيف النظام العلاجي التخبري البدئي ليشمل الجراثيم سلبية غرام متعددة المقاومة للصادات والجراثيم إيجابية غرام والجراثيم اللاهوائية فضلاً عن الفطور وذلك في حال أصبح المريض غير مستقر هيموديناميكياً بعد بدء الجرعات الأولى من النظام العلاجي التخبري.

– يجب الأخذ بالحسبان إضافة مضاد فطري لدى المرضى عاليي الخطورة الذين لديهم حمى مستمرة بعد 4–7 أيام من البدء بالصادات الحيوية واسعة الطيف مع نفي تحديد مصدر إنتاني واضح للحمى.

– يُستطب إضافة الأسيكلوفير (acyclovir) و/أو الفلوكونازول (fluconazole) في حال وجود قرحات فموية مسببة بالحلأ البسيط (Herpes Simplex) أو بالمبيضات (Candida).

– يُستطب علاج الإنتان بالمطثيات الصعبة (C.difficle) في حال تظاهر المريض بإسهالات فضلاً عن علامات بطنية خلال مدة انتظار نتائج التحري.

6.4.8 الحمى المستمرة

إنَّ الوقت الوسطي لزوال الحمى بعد البدء بالصادات الحيوية التخبرية لعلاج حمى نقص العدلات لدى مرضى الخباثات الدموية هو خمسة أيام (1). يجب إعادة تقييم المريض لأجل البحث عن مصادر محتملة للإنتان في حال استمرار الحمى ولا يُنصح بتعديل النظام العلاجي التخبري البدئي في حال استمرارية الحمى عند المرضى المستقرين هيموديناميكياً.

6.4.9 المقاومة على الصادات الحيوية

تتضمن عوامل الخطورة لحدوث إنتانات مسببة بجراثيم متعددة المقاومة على الصادات استعمار سابق بجراثيم متعددة المقاومة على الصادات أو العلاج في مستشفى تنتشر فيه جراثيم متعددة المقاومة على الصادات بنسبة عالية (1). يجب على الأطباء السريرين أخذ بروفيل تحسس الجراثيم المنتشرة في المستشفى للصادات الحيوية بالحسبان عند وصف الصادات الحيوية التخبرية فإنَّ هذا البروفيل يختلف من مركز لآخر وخاصةً أنّ هذه الجراثيم قد تؤدي لحدوث فاشيات لدى مرضى حمى نقص العدلات (56–58).

يمكن استخدام الصادات التالية عند الشك بوجود الجراثيم التي تُبدي نماذج أو بروفيلات التحسس الآتية:

العنقودية المذهبة المقاومة للميتاسيلين (methicillin-resistant *staphylococcus. aureus* (MRSA)): فانكومايسين (Vancomycin)، لينزوليد (Linezolid)، دابتومايسين (Daptomycin) ويُنصح بألا يُستخدم الدابتومايسين في علاج ذات الرئة لأنه لا يحقق تراكيز علاجية كافية في السبيل التنفسي.

المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين ((Vancomycin-resistant Enterococci (VRE)):

لينزوليد (Linezolid) أو دابتومايسين (Daptomycin).

العصيات سلبية غرام المنتجة للأنزيم المحلمه لحلقة البيتالاكتام واسع الطيف (Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL)):

كاربابينم (Imipnem-cilastatin, Meropenem).

العصيات سلبية غرام المنتجة للأنزيم المحلمه للكاربابينم (Carbapenemase-producing gram negative bacilli):

كوليستين (Colistin)، تايغاسيكلين (Tigecycline).

6.4.10 إضافة مضاد فطري

6.4.10.1 الاستطبابات

قد تستمر الحمى لدى بعض مرضى حمى نقص العدلات عاليي الخطورة أو تعاود الظهور بعد غيابها وقد لا تُظهر إعادة التقييم لديهم أي مصدر إنتاني واضح و يمكن في هذه الحالات إضافة مضاد فطري وخاصةً إن كان من المتوقع أن تستمر مدة نقص العدلات لأكثر من سبعة أيام (1).

إنَّ الأساس العلمي خلف هذه المقاربة يعتمد على موجودات ما بعد تشريح الجثث التي أكدت أنَّ الإنتان الفطري غير المشخص كان السبب في وفيات العديد من المرضى الذين توفوا خلال مدة نقص العدلات المديد (60،61).

6.4.10.2 اختيار الدواء

يعتمد اختيار المضاد الفطري التخبري المناسب على نوع الفطر الأكثر تسبباً للإنتان فضلاً عن السمية والتكلفة (1).

تشكل المبيضات الفطر الأكثر تسبباً بإحداث الإنتان الفطري الغازي عند المرضى الذين لا يتلقون وقاية بمضادات الفطور بينما في المرضى الذين يتلقون علاجاً وقائياً بالفلوكونازول فإنَّ المبيضات المقاومة على الفلوكونازول (*Candida.glabrata*, *Candida.Krusei*) والرشاشيات *Aspergillus.spp* تشكل السبب الأهم للإنتان الفطري عند هذه الشريحة من المرضى.

نصح الدليل الإرشادي للجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (IDSA) الصادر عام 2010 باستخدام (Liposomal Amphotericin, Caspofungin, Voriconazole) خيارات علاجية تخبرية مناسبة لمرضى حمى نقص العدلات (1). يُفضل إعطاء الكاسبوفونجين (Caspofungin) لمرضى نقص العدلات الذين لديهم حمى مستمرة ولم يتلقوا علاجاً وقائياً بمضادات الفطور ولم تُظهر إعادة التقييم مصدراً إنتانياً واضحاً كوجود عقيدات رئوية ففي هذه الحالة تُمثل المبيضات السبب الأكثر احتمالاً للإنتان الفطري والإيكينوكاندين (Echinocandin) مثل الكاسبوفونجين (Caspofungin) تؤمن تغطية ممتازة للمبيضات ومحتملة بشكل جيد.

يُشك بالإنتان بالرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) في حال استمرار الحمى أو نكسها مع وجود عقيدات رئوية في الطبقي المحوسب للرئتين و يتضمن التقييم العاجل في هذه الحالة إجراء تنظير قصبات مع إجراء تلوين وزرع على الغسالة القصبية ومعايرة مستضد الغالاكتومانان

(Galactomannan) للتمييز بين الإنتان الفطري والجرثومي مع العلاج بمضادات الفطور كالفوريكونازول (Voriconazole) أو الأمفوتريسين الشحمي (Liposomal Amphotericin) (66).

6.5 العلاج الاستباقي (preemptive therapy)

هو استراتيجية علاج باكرة اقترحت سابقاً بديلاً لاستراتيجية العلاج التخبري (1). تتضمن استراتيجية العلاج الاستباقي البدء بمضادات الفطور بناءً على إيجابية الاختبارات المسحية مثل مقايسة الغالاكتومانان أو تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) لفطر الرشاشيات وذلك قبل إثبات الإصابة عبر رؤية الخيوط الفطرية بفحص النسيج المصاب مرفقاً مع زرع إيجابي للرشاشيات لعينة من هذه الأنسجة فتقدم مقايسة الغالاكتومانان مشعراً تنبؤياً للإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) و يُبدأ بمضادات الفطور على أساس إيجابية هذه المقايسة.

أشارت نتائج الدراسات التي قارنت العلاج التخبري مع العلاج الاستباقي لدى مرضى الخباثات الدموية ما يلي:

– تناقص مهم في معدلات استخدام العلاج التخبري المضاد للفطور عند الذين أُجريت مقايسة الغالاكتومان لديهم مقارنةً مع أولئك الذين اتبعت خطوات التشخيص القياسية لديهم للبدء بالعلاج وترافق ذلك مع زيادة في تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis) المحتمل أو المؤكد لكن من دون فروقات في نسبة الوفيات (101).

– لم تقدم استراتيجية العلاج الاستباقي التي اعتمدت على نتائج الاختبار المسحي باستخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) أي فائدة سريرية كما لم تُحسن البقيا (102).

– لم تُقدم استراتيجية العلاج الاستباقي التي اعتمدت على معايرة الغالاكتومانان المصلي بالتشارك مع معايير سريرية أخرى فائدة على مستوى البقيا (103).

على الرغم من أنَّ جميع الدراسات السابقة أظهرت فائدة العلاج الاستباقي في إنقاص استخدام مضادات الفطور تخبرياً إلا أنها جميعا لم تقدم خلاصة نهائية لقضايا تتعلق بتصميم الدراسات.

القسم العملي

2022

7 تصميم البحث

Chapter 7: Research Design and Methodology

7.1 أهمية البحث

تنطلق أهمية البحث من إمكانية إيجاد العلامات والأعراض السريرية ذات الاحتمالية العالية لتشخيص بعض الإنتانات التي تصيب مرضى حمى نقص العدلات والتي تجعل الطبيب يبدأ بالعلاج الاستباقي (preemptive) الموجه بالصادات الحيوية أو بالمضادات الفطرية في أثناء انتظار الاستقصاءات المخبرية والشعاعية مما يختصر كثيراً من الوقت وبالتالي تحسين حصيلة العلاج لدى هؤلاء المرضى وخاصة في بلد محدود الموارد التشخيصية مثل سورية حيث يستهلك إجراء الاختبارات التشخيصية وقتاً كبيراً لأن بعض هذه الإجراءات غير متاح بشكل سريع وسهل.

7.2 أهداف البحث

يهدف البحث إلى التأكيد على أهمية إعادة استجواب مريض حمى نقص العدلات وفحصه يومياً لكشف العلامات والأعراض السريرية المشيرة إلى أشيع الإنتانات التي تصيب مرضى حمى نقص العدلات في المدة ما بعد اليوم الخامس من البدء بالعلاج بالصادات الحيوية و من المفترض أن هذه الاستراتيجية والتي سنطلق عليها الاستراتيجية الموجهة سريرياً (clinical guided strategy) ستؤدي إلى اختصار الوقت والبدء بالعلاج فوراً في أثناء انتظار تأكيد التشخيص مما يقلل من معدل الوفيات ومدة الاستشفاء.

الأهداف الرئيسية:

1. دراسة **تأثير تطبيق العلاج الاستباقي** (preemptive therapy) على **معدل الوفيات ضمن المستشفى** (in hospital mortality) لمرضى حمى نقص العدلات المُشتملين في البحث والمُعالجين استباقياً تبعاً للاستراتيجية الموجهة سريرياً (clinical guided strategy) مقارنةً مع معدل وفيات ضمن المستشفى

لمرضى حمى نقص العدلات المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي (historical group) من تاريخ 2016/1/1 لغاية 2019/3/1 أي قبل البدء بالبحث.

2. اقتراح **مشعرات ومقاييس سريرية للتنبؤ** بوجود الإصابة بكل من (داء الرشاشيات الرئوي الغازي، ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي، الإنتان بالمطثية الصعبة ،التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات).

الأهداف الثانوية:

1. دراسة **تأثير تطبيق العلاج الاستباقي** (preemptive therapy) على **مدة الاستشفاء** لدى مجموعة مرضى حمى نقص العدلات المُشتملين في البحث والمُعالجين استباقياً تبعاً للاستراتيجية الموجهة سريرياً (clinical guided strategy) مقارنةً مع مدة الاستشفاء لمرضى حمى نقص العدلات المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي (historical group) من تاريخ 2016/1/1 لغاية 2019/3/1 أي قبل البدء بالبحث.
2. دراسة **عوامل الخطورة المتعلقة بالوفيات** لدى مرضى حمى نقص العدلات.
3. دراسة العوامل المؤثرة على طول مدة الاستشفاء أكثر من 15 يوم.

7.3 مواد البحث وطرائقه

7.3.1 تصميم البحث

دراسة حشديه استهلالية (prospective).

7.3.2 مكان إجراء الدراسة وتاريخها

شعبة الأمراض الخمجية وشعبة أمراض الدم –مستشفى المواساة الجامعي/ شعبة أمراض الدم –مستشفى الأسد الجامعي– شعبة أمراض الدم – قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب البشري – جامعة دمشق. تاريخ البدء 2109/3/1.

7.3.3 المشرف على البحث

الأستاذ المشرف: الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب.

الأستاذ المشرف المشارك: الأستاذ الدكتور نزار الضاهر.

7.3.4 مدة البحث

بدأت الدراسة بتاريخ 2019/3/1 وانتهت بتاريخ 2021/5/1 .

7.3.5 معايير الاشتمال

المرضى المراجعون لمستشفيي المواساة والأسد الجامعيين خلال مدة الدراسة والذين لديهم حمى نقص عدلات بعد علاج كيميائي (chemotherapy) مع وجود المعايير الآتية **[102]**:

- العمر أكثر من 13 سنة.
- استمرار الحمى بعد اليوم الخامس من بدء العلاج بالصادات الحيوية (antibacterial therapy).
- **أو** عودة الحمى بعد زوالها وذلك في المدة التي تلي اليوم الخامس من بدء العلاج بالصادات الحيوية.
- وجود تظاهرات هضمية أو تنفسية لدى المريض (زلة تنفسية، ألم بطني، إسهالات، سعال،.....).
- المريض معالج بالصادات الحيوية وفق المرشدات العلاجية المتبعة.

7.3.6 معايير الاستبعاد

- رفض المريض الدخول في البحث.
- انتفاء تحقيق معايير الاشتمال.
- انتفاء الاستقرار الهيموديناميكي مع ضغط الدم الشرياني الانقباضي أقل من 100 ملم زئبقي **[102]**.

7.3.7 تعاريف

يحتاج علاج مريض الخباثات الدموية إلى أشواط متكررة من المعالجة الكيميائية مما يفرض احتمالية دخوله بنوبات متكررة من حمى نقص العدلات لذلك فإنه من المحتمل أن يجري اشتمال المريض في أثناء إجراء البحث أكثر من مرة وذلك في كل نوبة حمى نقص العدلات تحدث عند المريض لذلك استخدمنا مصطلح نوبة حمى نقص العدلات في الإشارة للحالات المشتملة.

كما نعلم أنَّ الحمى لدى مرضى حمى نقص العدلات قد تكون مسببة بعوامل إمراضية متعـددة (poly-microbial infections) حيث من الشائع حدوث تزامن أكثر من إنتان في نوبة حمى نقص العدلات الواحدة لذلك قد نصادف مثلاً ذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي متشاركة مع داء رشاشيات رئوي غازي في ذات نوبة حمى نقص العدلات أو بالعكس.

استخدم مصطلح استراتيجية العلاج الموجّه سريرياً (clinical guided strategy) للتعبير عن الاعتماد على معايير سريرية مفترضة للتنبؤ باحتمالية الإصابة بكل من (داء الرشاشيات الرئوي الغازي، ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي، التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات، الإنتان بالمطثية الصعبة) والبدء بالعلاج الاستباقي للحالات السابقة (فوريكونازول، تريميتوبريم + سلفاميتوكسازول، توسيع التغطية الإنتانية بالصادات الحيوية ومضادات الفطور، العلاج بالفانكومايسين الفموي; على التتالي) و لم نستند إلى نتائج الاختبارات المخبرية أو الاستقصاءات الشعاعية ليتم البدء بالعلاج الاستباقي.

يُعرّف العلاج الاستباقي (pre-emptive therapy) بأنه البدء بالعلاج بناءً على اختبار مسحي حساس (screening test) والذي يمكن أن يكون مقايسة مكروبيولوجية حساسة مثل كشف مستضد معين أو مقايسة جزيئية كمحاولة لكشف وجود محتمل للعنصر الممرض أو كشف الإنتان في المرحلة الباكرة تحت السريرية حيث تهدف استراتيجية العلاج الاستباقي إلى كشف الإنتانات في مرحلة باكرة أو تحت سريرية لتجنب تطورها إلى إنتان متقدم المرحلة.

قمنا بتطبيق العلاج الاستباقي ضمن سياق البحث ولكن بناءً على معايير سريرية تنبؤية مفترضة وليس اعتماداً على أية اختبارات مكروبيولوجية أو جزيئية لأن هذه الاختبارات تحتاج وقتاً للإنجاز فضلاً عن أنها لاتتوافر بسهولة في ظل محدودية الموارد لدينا.

قمنا بتطبيق العلاج الاستباقي في حال استيفاء نوبة حمى نقص العدلات للمعايير السريرية التنبؤية المفترضة.

يُعرّف العلاج التخبري (empiric therapy) بأنه البدء بالعلاج فور تشخيص حمى نقص العدلات قبل وضع تشخيص أكيد لوجود الإنتان أو معرفة مصدر الإنتان أو العامل الممرض المسبب.

العلاج الهدفي (Targeted therapy) وهو العلاج الموجّه تجاه العامل الممرض المسبب للإنتان بعد تحديده ومعرفته عبر الاستقصاءات المخبرية والشعاعية.

يُقصد بالمجموعة التاريخية (historical group) مجموعة مرضى حمى نقص العدلات المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي من تاريخ 2016/1/1 ولغاية 2019/3/1 أي قبل تاريخ البدء بالبحث وهم مجموعة المرضى الذين لم يخضعوا لتطبيق العلاج الاستباقي (pre-emptive therapy) ضمن استراتيجية العلاج الموجّه سريرياً (clinical guided strategy).

7.3.8 خطوات البحث

1- زيارة جميع مرضى حمى نقص العدلات خلال 48 – 72 ساعة من القبول المشفوي حيث يتلقى جميع مرضى حمى نقص العدلات الصادات الحيوية التخبرية ومضادات الفطور تبعاً للمرشدات العلاجية العالمية.

2- جرى اشتمال المرضى الذين لديهم نقص العدلات مع حمى معندة على العلاج أو عودة الحمى بعد زوالها لمدة أكثر من 48 ساعة مع قلة تحسن بمستويات البروتين سي الارتكاسي (CRP) على الرغم

من البدء بالصادات الحيوية ومضادات الفطور لمدة 5 –7 أيام تبعاً للمرشدات العلاجية مع وجود أعراض أو علامات تنفسية أو هضمية و قُسّم المرضى المشتملين إلى مجموعتين رئيسيتين.



الشكل 1: مخطط مراحل الدراسة الأساسية.

3- المجموعة الرئيسية الأولى التي تضم المرضى الذين لديهم أعرض وعلامات تنفسية وجرى أيضاً فرز هذه المجموعة إلى مجموعتين فرعيتين بناء على الملاحظة السريرية:

المجموعة الفرعية الأولى (المرضى المشتبه بإصابتهم بداء الرشاشيات الرئوي الغازي) وهم الذين يحققون المعايير الآتية:

- **عرض أساسي:** زلة تنفسية أو معدل حركات التنفس >22 مرة/الدقيقة [103].
- **مع دليل مخبري** : SpO2≤95% أو PaO2≤70 mmHg .
- **مع علامة سريرية أساسية:** وزيز أو تطاول زفير بإصغاء الصدر **و/أو** خراخر ناعمة بإصغاء الصدر [23، 104].
- ± سعال جاف أو منتج أو وجود نفث دم [105].
- ± ألم جنبي [105].

أُجري فحص فيزيائي مع استجواب الجميع النوب المشتملة مع تسجيل جميع الخصائص السريرية المدروسة.

فضلاً عن إجراء استقصاءات تشخيصية وعلاجية لجميع النوب التي توافرت فيها المعايير السابقة وهذه الإجراءات موضحة كما يلي.

4- الخطوات التشخيصية والعلاجية المجراة للمجموعة الفرعية الأولى:

- العلاج الاستباقي (preemptive therapy) بالفوريكونازول.
- إجراء طبقي محوري محوسب للصدر من دون حقن.
- إجراء تنظير قصبات وإرسال عينة من الغسالة القصبية لإجراء تحري مباشر للرشاشيات وزرع فطري مع إجراء اختبار الغالاكتومانان على سائل الغسالة القصبية.
- أو إجراء تحري مباشر للرشاشيات مع زرع فطري للرشاشيات على عينة قشع.
- أو إجراء اختبار مستضد الغالاكتومانان في المصل.

وبناءً على نتائج الاستقصاءات صُنف مرضى هذه المجموعة إلى مرضى مصابين بداء رشاشيات رئوي غازي محتمل أو ممكن.

أُوقف العلاج الاستباقي بالفوريكونازول لدى جميع النوب التي لم تُظهر نتائج الاستقصاءات المجراة لها أي دليل شعاعي أو مخبري على الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي مع إجراء الاستقصاءات المناسبة لجميع النوب المستبعدة من العلاج الاستباقي بالفوريكونازول وإعطائها العلاج المناسب. جرت متابعة النوب المشتملة ضمن خطة العلاج الاستباقي بالفوريكونازول ضمن المستشفى لمتابعة التحسن أو نفيه ومدة المكوث في المستشفى مع توثيق حالات الوفاة.

المجموعة الفرعية الثانية (المرضى المشتبه بإصابتهم بذات الرئة بالمتكيس الرئوي الجيروفيزي) وهم الذين يحققون المعايير الآتية:

- **عرض سريري أساسي:** وجود زلة تنفسية أو معدل حركات التنفس >22 مرة/الدقيقة [103].
- **مع دليل مخبري** : SpO2≤95% أو PaO2≤70 mmHg حتى بوجود قيم طبيعية لإشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين [45].
- **غياب** وجود الوزيز أو تطاول الزفير بإصغاء الصدر [106].
- ± خراخر ناعمة بإصغاء الصدر [106].
- ± انخفاض بقيم SpO2 عن القيم القاعدية بعد إجراء الجهد لمدة دقيقتين في حال كان إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين طبيعياً [107].
- ± سعال جاف أو منتج [106]

أُجري فحص فيزيائي مع استجواب الجميع النوب المشتملة مع تسجيل جميع الخصائص السريرية المدروسة.

فضلاً عن إجراء استقصاءات تشخيصية وعلاجية لجميع النوب التي توافرت فيها المعايير السابقة وهذه الإجراءات موضحة كما يأتي.

5- الخطوات التشخيصية والعلاجية المجراة للمجموعة الفرعية الثانية:

- العلاج الاستباقي (preemptive therapy) بالتريميتوبريم + سلفاميتاكسازول.
- إجراء طبقي محوري محوسب للصدر من دون حقن.
- إجراء تنظير قصبات وإرسال عينة من الغسالة القصبية لتحري المتكيس الجيروفيزي (تلوين أو تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR)) **أو** إجراء تحريض للتقشع باستخدام السيروم الفيزيولوجي وإرسال عينة لتحري المتكيس الجيروفيزي بالتلوين.

وبناءً على نتائج الاستقصاءات صُنف مرضى هذه المجموعة إلى مرضى مصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي مؤكد أو مرجح.

جرى إيقاف العلاج الاستباقي بالتريميتوبريم + سلفاميتاكسازول لدى جميع النوب التي لم تُظهر نتائج الاستقصاءات المجراة لها أي دليل شعاعي أو مخبري على الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي مع انتفاء التحسن على العلاج الاستباقي بالتريميتوبريم + سلفاميتاكسازول بعد 72 ساعة من البدء به مع إجراء الاستقصاءات المناسبة لجميع النوب المستبعدة من العلاج الاستباقي بالتريميتوبريم + سلفاميتاكسازول وإعطائها العلاج المناسب. جرت متابعة النوب المشتملة ضمن خطة العلاج الاستباقي بالتريميتوبريم + سلفاميتاكسازول ضمن المستشفى لمتابعة التحسن أو نفيه ومدة المكوث في المستشفى مع توثيق حالات الوفاة.

6- المجموعة الرئيسية الثانية وتضم مرضى حمى نقص العدلات الذين لديهم أعراض وعلامات هضمية وأيضاً فُرزت هذه المجموعة إلى مجموعتين فرعيتين:

المجموعة الفرعية الثالثة (مرضى حمى نقص العدلات المُشتبه بحصول التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات لديهم) وهم الذين يحققون المعايير الآتية:

- ألم بطني منتشر **أو** مضض بطني مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى [81، 108].
- ± وجود إسهالات [86].
- ± تقرحات فموية أو التهاب مخاطية الفم والبلعوم [80].

أُجري فحص فيزيائي مع استجواب الجميع النوب المشتملة مع تسجيل جميع الخصائص السريرية المدروسة.

فضلاً عن إجراء استقصاءات تشخيصية وعلاجية لجميع النوب التي توافرت فيها المعايير السابقة وهذه الإجراءات موضحة كما يأتي.

7- الخطوات التشخيصية والعلاجية المجراة للمجموعة الفرعية الثالثة:

- العلاج الاستباقي (preemptive therapy) لحالة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (توسيع طيف الصادات الحيوية + إضافة مضاد فطري).
- إيكو بطن بحثاً عن علامات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات.
- إجراء طبقي محوري محوسب للبطن مع حقن مع شرب مادة ظليلة.
- إجراء تحري (CDI;Toxin A&B& GDH) في البراز في حال وجود إسهالات.

وبناءً على نتائج الاستقصاءات صُنف مرضى هذه المجموعة إلى مرضى مصابين بالتهاب أمعاء وكولون بنقص عدلات أو إنتان بالمطثية الصعبة في حال إيجابية (CDI;Toxin A&B& GDH).

وأُوقف العلاج الاستباقي لحالة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات لدى جميع النوب التي لم تُظهر نتائج الاستقصاءات المجراة لها أي دليل شعاعي أو مخبري على الإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات مع إجراء الاستقصاءات المناسبة لجميع النوب المستبعدة من العلاج الاستباقي لحالة التهاب الأمعاء والأعور بنقص العدلات وإعطائها العلاج المناسب. جرت متابعة النوب المشتملة ضمن خطة العلاج الاستباقي لالتهاب

الأمعاء والكولون بنقص العدلات ضمن المستشفى لمتابعة التحسن أو نفيه وتسجيل مدة المكوث في المستشفى مع توثيق حالات الوفاة.

المجموعة الفرعية الرابعة (مرضى حمى نقص العدلات المُشتبه بحصول الإنتان بالمطثية الصعبة لديهم) وهم الذين يحققون المعايير الآتية:

- تطبل بطن [109] **مع** غياب المضض البطني في الحفرة الحرقفية اليمنى.
- ± إسهالات [109].

أُجري فحص فيزيائي مع استجواب الجميع النوب المشتملة مع تسجيل جميع الخصائص السريرية المدروسة.

فضلاً عن إجراء استقصاءات تشخيصية وعلاجية لجميع النوب التي توافرت فيها المعايير السابقة وهذه الإجراءات موضحة كما يأتي.

8- الخطوات التشخيصية والعلاجية المجراة للمجموعة الفرعية الثانية:

- العلاج الاستباقي (preemptive therapy) باستخدام الفانكومايسين الفموي.
- إجراء تحري (CDI;Toxin A&B& GDH) في البراز.

وبناءً على نتائج الاستقصاءات صُنف مرضى هذه المجموعة إلى مرضى إنتان بالمطثية الصعبة مؤكد أو محتمل.

وأُوقف العلاج الاستباقي لحالة الإنتان بالمطثية الصعبة بنقص العدلات لدى جميع النوب التي لم تُظهر نتائج الاستقصاءات المجراة لها أي دليل مخبري على الإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات مع إجراء الاستقصاءات المناسبة لجميع النوب المستبعدة من العلاج الاستباقي لحالة الإنتان بالمطثية الصعبة وإعطائها

العلاج المناسب. تمت متابعة النوب المشتملة ضمن خطة العلاج الاستباقي للإنتان بالمطثية الصعبة ضمن المستشفى لمتابعة التحسن أو نفيه وتسجيل مدة المكوث في المستشفى مع توثيق حالات الوفاة.

بعد الانتهاء من جمع بيانات المرضى المُشتملين في البحث جرى الرجوع لسجلات مرضى حمى نقص العدلات في أرشيف مستشفى المواساة الجامعي بدمشق والمقبولين من تاريخ 2016/1/1 لتاريخ 2019/3/1 لمقارنة مدة الاستشفاء ومعدل الوفيات بين مجموعة المرضى الذين تم اشتملهم البحث وتطبيق استراتيجية العلاج الموجهة سريرياً (clinical guided strategy) المتضمنة تطبيق العلاج الاستباقي (preemptive therapy) ومجموعة المرضى المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي والذين لم يخضعوا لتطبيق العلاج الاستباقي حيت سُميت هذه المجموعة بالمجموعة التاريخية (historical group).

7.3.9 طرائق العمل المخبري

استخدم تلوين غرام لتلوين عينات القشع والغسالة القصبية للتحري عن وجود الرشاشيات تحت المجهر الضوئي كما زُرعت الرشاشيات على وسط سابورو دكستروز مضاف له الكلورامفينكول (Sabouraud Dextrose Agar with Chloramphenicol, Acumedia, Mijdrecht, The Netherlands).

جرت معايرة مستضد الغالاكتومانان باستخدام المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (ELISA) باستخدام منتج (Platelia Aspergillus, Sanofi Diagnostics, Pasteur, Marnes la Coquette, France).

لُونت عينات القشع والغسالة القصبية للتحري عن المتكيس الجيروفيزي باستخدام طريقة غيمزا المعدلة (modified Giemsa) عبر المنتج (Diff–Quik stain, Syrbio, Bern, Switzerland) وفي بعض العينات استخدم تلوين نترات ميتينامين الفضة (MasterTech, StatLab, Columbia, USA).

أُجري تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) للتحري عن المتكيس الجيروفيزي باستخدام المنتج (Pneumocystis jirovecii (carinii) Real-TM, Sacace Biotechnologies S.r.l, Como, Italy) والمُجرى باستخدام الجهاز (LightCycler® 480 Instrument II) حيث تم إجراء الاختبار في نفس المخبر.

جرى التحري عن (CDI; Toxin A&B& GDH) باستخدام منتج (C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE®, TECHLAB® diagnostics, Blacksburg, USA) والذي يعتمد مبدأ الكروماتوغرافيا المناعية.

7.3.10 حجم العينة وتحليل البيانات

7.3.10.1 حجم العينة

تم حساب العينة اعتماداً على القانون التالي:

$$n = \left(Z_{1-a/2}\sqrt{\theta} + Z_{1-\beta}\sqrt{\theta - \delta^2}\right)^2 / \delta^2.$$

θ هي نسبة حدوث الإنتان المراد تشخيصه لدى مرضى حمى نقص العدلات واعتمدت المجموعة ذات الحدوث الأقل والتي تحتاج لحجم عينة أكبر وذلك لإثبات الفروق الضئيلة وهي نسبة حدوث داء الرشاشيات الرئوي الغازي وهي 5% ومنه θ = 0.05 وحتى تكون النتائج المرتبطة بالاحتمالية الإيجابية للترافق بين الأعراض والعلامات مع التشخيص المحتمل ذات أهمية إحصائية يجب أن تزداد الاحتمالية بنسبة 15% اي (positive likelihood ratio = +2) ومنه δ=0.15، من أجل قيمة (α =0.05) تكون قيمة (Z_{1-} one-sided α=1.65) ومن أجل قوة الدراسة 80% تكون قيمة ($Z_{1-\beta}$=0.8416) فيكون حجم العينة الأدنى هو 37 نوبة حمى نقص عدلات على الأقل لكل مجموعة مدروسة لنحصل على احتمالية إيجابية 15% على الأقل مع قوة دراسة 80%. وبالتالي سنقوم باعتماد حجم العينة = 40 نوبة * 4 مجموعات = 160 نوبة حمى نقص عدلات على الأقل.

7.3.10.2 تحليل البيانات

قمنا بوضع البيانات في جداول تكرارية وصياغتها في أعمدة بيانية (بسيطة ومقسمة) وفي دوائر بيانية. وأُدخلت المعلومات لقاعدة بيانات الحاسب باستخدام برنامج Excel2016 وبعدها رُمزت البيانات واختبرت الفرضيات الإحصائية بالاختبارات المناسبة باستخدام برنامج (IBM, SPSS, v 25). وعُبّر عن المتغيرات المستمرة باستخدام المتوسط والانحراف المعياري و المتغيرات الترتيبية باستخدام النسب. ولاختبار الفرضيات الإحصائية موضوع البحث وثبات تجانس الأذرع وصلاحيتها للمقارنة قمنا باستخدام الإحصاء التحليلي الفردي مثل (Chi sequare) و (ANOVA) والإحصاء التحليلي متعدد العوامل من نماذج الانحدار المتعددة لإثبات استقلالية العوامل المدروسة في تأثيرها على النتيجة. استخدمنا لحساب القيم الحدية وجودة المقاييس التنبؤية المساحة تحت المخطط (AUC) وذلك باستخدام المنصة البرمجية ((Graph ROC 1.5 for Windows (GR-202). عُدت قيمة مستوى الدلالة هامة إحصائياً عندما تكون $p < 0.05$.

7.3.11 الاعتبارات الأخلاقية

أُخذت موافقة المرضى المستنيرة من خلال الاستمارة المرفقة في الملحق قبل إدخالهم في الدراسة، وتمت كل الاعتبارات الأخلاقية من حيث السرية ومبدأ عدم إلحاق أي أذية بالمريض والطواعية وحرية الخروج من الدراسة دون أي انعكاسات على الرعاية الطبية المقدمة وحقه في حجب بياناته من الدراسة.

8 النتائج

Chapter 8: A Descriptive Results and B Analytical study

8.1 الدراسة الوصفية:

Chapter 8 A: Descriptive Results

8.1.1 المجموعة الرئيسية الأولى

وهي مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض تنفسية وقد بلغ عدد هذه النوب 105 نوبات. فُرزت هذه المجموعة إلى مجموعتين. المجموعة الفرعية الأولى (44 نوبة) وتضم النوب التي يُشتبه فيها بالإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA). تحقق هذه النوب المعايير السريرية التنبؤية المفترضة. تضم المجموعة الفرعية الثانية النوب التي يُشتبه فيها بالإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (61 نوبة) تحقق هذه النوب المعايير السريرية التنبؤية المفترضة.

كانت عدد نوب حمى نقص العدلات المحققة للمعايير التنبؤية لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) 44 نوبة حمى نقص عدلات ونتيجة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية جرى تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لدى 30 نوبة من أصل 44 نوبة حققت المعايير التنبؤية المفترضة وبالمقابل جرى تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) عند 9 نوب حمى نقص عدلات حققت المعايير التنبؤية الخاصة بتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (5 نوب لديها داء رشاشيات رئوي غازي مشارك لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي) ليصبح عدد نوب حمى نقص العدلات المشخصة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي 39 نوبة.

الجدول 5: الدراسة الوصفية للمجموعة الرئيسية الأولى مع نتائج الاختبارات الإحصائية للفروق بين ذراع المجموعة التنبؤي و ذراع التشخيص النهائي.

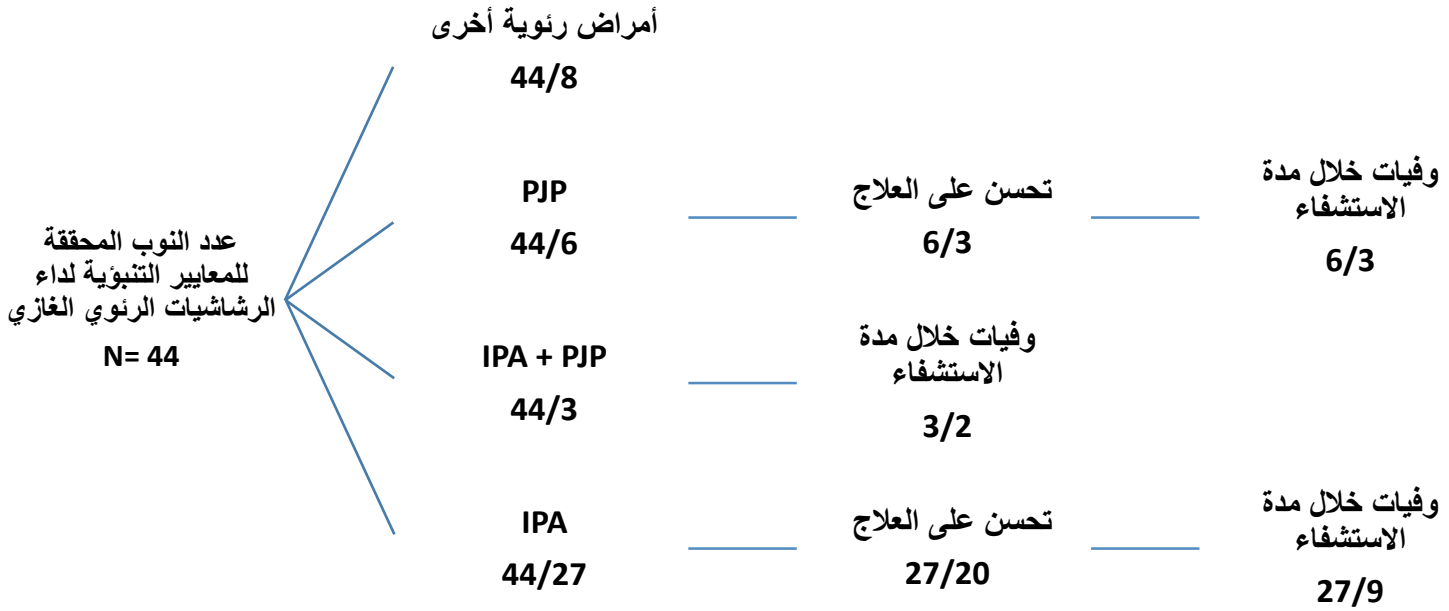
المتغير المدروس			أذرع الدراسة التنبؤية		أذرع التشخيص النهائي		IPA #IPA	PJP #PJP	IPA #PJP
			IPA	PJP	IPA	PJP	نتائج الاختبار الإحصائي		
العمر	المتوسط		43.7	40.1	43.8	39.5	ANOVA 0.971	ANOVA 0.846	ANOVA 0.343
	الانحراف المعياري		17.4	16.5	18	16.7			
الجنس	ذكر	N	24	38	25	30	Chi-Square 0.337	Chi-Square 0.463	Chi-Square 0.36
		%	54.5%	62.3%	64.1%	55.6%			
	أنثى	N	20	23	14	24			
		%	45.5%	37.7%	35.9%	44.4%			
الخباثة المستبطنة	ابيضاض نقوي حاد	N	19	12	18	10	Chi-Square 0.445	Chi-Square 0.448	Chi-Square 0.003
		%	43.1%	19.6%	46.1%	18.5%			
	ابيضاض لمفاوي حاد	N	18	34	15	31			
		%	40.9%	70.5%	38.5%	57.4%			
	خباثة أخرى*	N	7	15	6	13			
		%	15.9%	24.6%	15.3%	24%			
حالة الخباثة	مشخص حديثا	N	9	16	10	12	Chi-Square 0.575	Chi-Square 0.879	Chi-Square 0.48
		%	20.5%	26.2%	25.6%	22.2%			
	داء ناكس	N	35	45	29	42			
		%	79.5%	73.7%	74.4%	77.7%			
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة	المتوسط		2.6	1.7	2.5	2	ANOVA 0.768	ANOVA 0.420	ANOVA 0.176
	الانحراف المعياري		1.8	1.7	1.8	1.9			

*لمفوما لا هودجكن (NHL)، الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL)، فقر الدم اللامصنع، عسر تصنع النقي، ....الخ

العمر الوسطي لمجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) 43.8 سنة. 64.1% من هذه النوب كانت في مرضى ذكور وشكّل الابيضاض النقوي واللمفاوي الحاد الخباثة الأكثر شيوعاً لدى هذه المجموعة. و كان أغلبهم لديه داء ناكس (74.4%). بلغ متوسط عدد نوب حمى نقص العدلات لدى نوب هذه المجموعة (2.5±1.8) نوبة حمى نقص عدلات سابقة.

وبالمقابل فإنَّ ثلاثة نوب حمى نقص عدلات توافرت فيها المعايير التنبؤية المفترضة لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) شُخصت ذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مشارك لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA). فضلاً عن ثمانية نوب شُخصت بأمراض رئوية أخرى غير إنتانية كما هو واضح في الشكل (2).

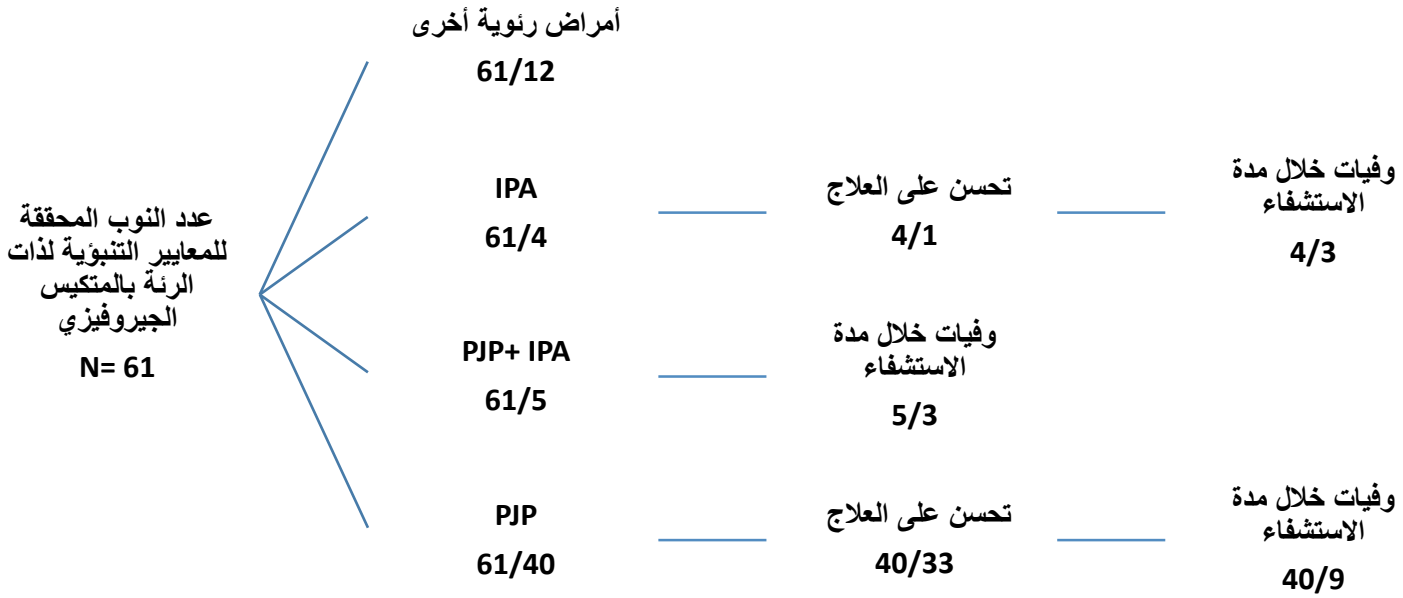
حققت 61 نوبة حمى نقص عدلات المعايير التنبؤية المفترضة لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) ونتيجة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية شُخصت ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لدى 45 نوبة حمى نقص عدلات من أصل 61 نوبة حققت المعايير التنبؤية المفترضة كما هو واضح في الشكل (3). وبالمقابل شُخصت ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لدى 9 نوب حمى نقص العدلات حققت المعايير التنبؤية المفترضة لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (PJP) (3 نوب لديها ذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي مشارك لداء الرشاشيات الرئوي الغازي كما أسلفنا سابقاً) ليصبح عدد نوب حمى نقص العدلات المشخصة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) 54 نوبة. العمر الوسطي لمجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي 39.5 سنة. بلغت نسبة الذكور في هذه المجموعة 55.6%. أشيع خباثة مستبطنة لدى هذه المجموعة هي الابيضاض اللمفاوي الحاد بنسبة 57.4%. أغلب نوب حمى نقص العدلات في هذه المجموعة تعود لمرضى لديهم خباثة ناكسه



الشكل 2: مخطط توزع عينة داء الرشاشيات الرئوي الغازي التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة.

77.7%. بلغ متوسط عدد نوب حمى نقص العدلات لدى نوب هذه المجموعة (2±1.9) نوبة حمى نقص عدلات سابقة.

بالمقارنة بين مجموعتي داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) من ناحية الخصائص المدروسة نجد أن هناك فرقاً إحصائياً هاماً من ناحية شيوع الخباثة المستبطنة (p=0.003) فوجدنا أنَّ الابيضاض اللمفاوي الحاد هو الخباثة الأشيع لدى نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (57.4%) مقارنةً مع (38.5%) لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) كما كانت الخباثات الأخرى أشيع لدى نوب ذوات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي مقارنةً مع مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (24%، 15.3% على التتالي، p=0.003) كما هو موضح في الجدول (5).



الشكل 3: مخطط توزع عينة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة.

وبناءً على وجود عامل خطر متعلق بالمضيف والذي هو نقص العدلات لدى جميع مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) صُنفت هذه المجموعة إلى داء رشاشيات رئوي غازي ممكن (probable IPA) في حال إيجابية المعيار السريري مع المعيار الفطري وداء رشاشيات رئوي غازي ممكن (possible IPA) في حال تحقق المعيار السريري فقط مع سلبية المعيار الفطري كما هو واضح في الجدول (6).

الجدول 6: تصنيف تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي في عينة البحث.

		تصنيف تشخيص مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA)	
		داء رشاشيات رئوي غازي محتمل (probable) N = 20	داء رشاشيات رئوي غازي ممكن (possible) N = 19
معيار سريري			
علامة الهالة		N 19	19
		% 95.0%	100.0%
علامة الهلال الغازي		N 1	0
		% 5.0%	0.0%
علامة التكهف		N 0	0
		% 0.0%	0.0%
معيار فطري			
فحص مباشر إيجابي للقشع أو الغسالة	**سلبي**	N 3	3
		% 75.0%	100.0%
	إيجابي	N 1	0
		% 25.0%	0.0%
زرع إيجابي للقشع أو الغسالة	**سلبي**	N 2	2
		% 66.7%	100.0%
	إيجابي	N 1	0
		% 33.3%	0.0%
معايرة الغالاكتومانان في الغسالة أو المصل	**سلبي**	N 2	4
		% 10.0%	100.0%
	إيجابي	N 18	0
		% 90.0%	0.0%

صُنفت مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) إلى مجموعتين: الأولى وهي مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي المؤكد (definitive PJP) فجرى كشف وجود العامل الممرض إما بتلوين القشع أو الغسالة أو بإيجابية تفاعل سلسلة البوليميراز للمتكيس الجيروفيزي. المجموعة الثانية هي ذوات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي المرجح (presumptive PJP) وجرى الاعتماد فقط على وجود الارتشاحات الخلالية ثنائية الجانب

النموذجية للإصابة بالمتكيس الجيروفيزي مع تحسن الإنتان الرئوي لدى العلاج بالباكتريم لديهم في حال أنه لايوجد إنتان مشارك كداء الرشاشيات الرئوي الغازي كما هو موضح في الجدول (7).

الجدول 7: تصنيف تشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي في عينة البحث.

		تصنيف تشخيص مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)	
		ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي المؤكد (Definitive) N = 17	ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي المرجح (Presumptive) N = 37
تلوين المتكيس الجيروفيزي بالقشع المحرض أو الغسالة القصبية	سلبي	N	2	8
		%	11.8%	100.0%
	إيجابي	N	15	0
		%	88.2%	0.0%
تفاعل سلسلة البوليميراز للمتكيس الجيروفيزي بالغسالة القصبية	سلبي	N	0	1
		%	0.0%	100.0%
	إيجابي	N	2	0
		%	100.0%	0.0%
ارتشاحات خلالية ثنائية الجانب على طبقي الصدر		N	17	37
		%	100.0%	100.0%
تحسن الإنتان الرئوي بعد العلاج بالباكتريم		N	14	30
		%	82.4%	81.1%

وبالمقارنة بالخصائص السريرية بين مجموعتي داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (المجموعة الفرعية الأولى) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (المجموعة الفرعية الثانية) نجد أنَّ متوسط إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) أقل مقارنةً مع مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (84.82% مقارنةً مع 88.85% على التتالي، p=0.049) الجدول (8).

كما هو ملاحظ من الجدول (8) أنَّ علامة الوزيز أو تطاول الزفير بإصغاء الصدر أكثر شيوعاً لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (71.8%، مقارنةً ب (9.3%) لدى مجموعة ذات الرئة بالمتكيس

الجيروفيزي (PJP) وذلك بفارق إحصائي هام (p<0.0001). وبالقارنة بين المجموعتين من ناحية وجود الخراخر الناعمة بإصغاء الصدر نجد أنَّ 66.7% من مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي لديهم هذه العلامة مقارنةً مع 38.9% من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بفارق هام إحصائياً (p=0.011).

كما نلاحظ أنَّ السعال المنتج أكثر شيوعاً لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً مع مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بفارق هام إحصائياً (43.6%، 22.2%، على التتالي، p=0.002). كما نلاحظ أنَّ النفث الدموي أكثر شيوعاً لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (15.4%) مقارنةً مع مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (5.6%) وذلك بقارق هام إحصائياً (p=0.027) وكذلك الأمر بالنسبة للألم الجنبي حيث أنَّ 38.5% من نوب مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً مع 14.8% من نوب مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.029).

الجدول 8: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في العلامات والأعراض السريرية في بين أذرع المجموعة الرئيسية الأولى.

المتغير المدروس		أذرع الدراسة التنبؤية		أذرع التشخيص النهائي		IPA #IPA	PJP #PJP	IPA #PJP
		AIP	PJP	AIP	PJP	نتائج الاختبار الإحصائي		
درجة الحرارة	المتوسط	39.33	38.67	39.20	38.90	ANOVA 0.398	ANOVA 0.116	ANOVA 0.189
	الانحراف المعياري	0.85	0.44	0.87	0.67			
إشباع الدم الشرياني المحيطي الأكسجين	المتوسط	82.75	90.26	84.82	88.85	ANOVA 0.062	ANOVA 0.126	ANOVA 0.049
	الانحراف المعياري	2.98	4.47	4.95	5.35			
الزلة	N	44	61	39	54	NA	NA	NA
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			
وزيز أو تطاول زفير بإصغاء الصدر	N	34	0	28	5	Chi-Square 0.567	NA	Chi-Square <0.0001
	%	77.3%	0.0%	71.8%	9.3%			
السعال الجاف	N	6	21	11	24	Chi-Square 0.101	Chi-Square 0.272	Chi-Square 0.51
	%	13.6%	34.4%	28.2%	44.4%			
السعال المنتج	N	18	15	17	12	Chi-Square 0.082	Chi-Square 0.765	Chi-Square 0.002
	%	40.9%	24.6%	43.6%	22.2%			
خراخر ناعمة بإصغاء الصدر	N	30	27	26	21	Chi-Square 0.948	Chi-Square 0.560	Chi-Square 0.011
	%	68.2%	44.3%	66.7%	38.9%			
نفث دموي	N	10	0	6	3	Chi-Square 0.505	Chi-Square 0.062	Chi-Square 0.027
	%	22.7%	0.0%	15.4%	5.6%			
الألم الجنبي	N	16	8	15	8	Chi-Square 0.805	Chi-Square 0.793	Chi-Square 0.029
	%	36.4%	13.1%	38.5%	14.8%			
انخفاض الإشباع بعد الجهد	لا N	NA	4	NA	4	NA	Chi-Square 0.690	NA
	لا %	NA	50.0%	NA	50.0%			
	نعم N	NA	4	NA	4			
	نعم %	NA	50.0%	NA	50.0%			

وبالمقارنة بالمشعرات المخبرية بين مجموعتي داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) نجد أنَّ متوسط قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أعلى لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (155.09±35.66) مغ/ل مقارنةً مع (123.69±22.83) مغ/ل في مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.04) كما هو موضح في الجدول (9).

كما وجدنا أنَّ قيمة الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني (PaO_2) أقل لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (50.72±5.63) مقارنةً بنوب مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)

(58.09±5.32) وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.031) ومن ناحية أخرى لا توجد فروقات بين المجموعتين من ناحية مستويات خميرة اللاكتات نازعة الهدروجين (LDH) (P=0.1).

الجدول 9: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في المشعرات المخبرية في المجموعة الرئيسية الأولى.

IPA #PJP	PJP #PJP	IPA #IPA	أذرع التشخيص النهائي		أذرع الدراسة التنبؤية				المتغير المدروس
نتائج الاختبار الإحصائي			PJP	AIP	PJP	AIP			
المشعرات المخبرية									
ANOVA ≤0.04	ANOVA 0.178	ANOVA 0.583	123.69	155.09	131.56	150.99	المتوسط		(mg/dl) CRP
			22.83	35.66	37.84	32.14	الانحراف المعياري		
ANOVA 0.898	ANOVA 0.651	ANOVA 0.586	1.88	1.84	1.96	1.75	المتوسط		PCT
			0.91	0.84	1.06	0.75	الانحراف المعياري		
ANOVA ≤0.031	ANOVA 0.11	ANOVA 0.279	58.09	50.72	59.92	49.55	المتوسط		(mmHg) PaO_2
			5.32	5.63	3.84	4.13	الانحراف المعياري		
ANOVA 0.105	ANOVA 0.9652	ANOVA 0.736	280.46	290.77	277.07	287.57	المتوسط		(µg/L)LDH
			40.27	42.96	40.16	43.18	الانحراف المعياري		
Chi-Square 0.184	Chi-Square 0.279	Chi-Square 0.070	45	36	46	36	N		العدلات أقل من 100 خلية/ميكرولتر
			83.3%	92.3%	75.4%	81.8%	%		
نتائج زرع الدم									
Chi-Square 0.409	Chi-Square 0.416	Chi-Square 0.586	38	31	47	37	N	سلبي	عصيات سلبية غرام
			70.4%	79.5%	77.0%	84.1%	%		
			16	8	14	7	N	إيجابي	
			29.6%	20.5%	23.0%	15.9%	%		
Chi-Square 0.834	Chi-Square 0.878	Chi-Square 0.878	51	36	58	41	N	سلبي	مكورات إيجابية غرام
			94.4%	92.3%	95.1%	93.2%	%		
			3	3	3	3	N	إيجابي	
			5.6%	7.7%	4.9%	6.8%	%		

وبالمقارنة بين المجموعتين بخصوص استعمال العلاجات الوقائية بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في مرحلة نقص العدلات وجدنا أنَّ 15.4% من مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) عولجوا وقائياً بالفلوكونازول مقارنةً مع 5.6% من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بفارق غير هام إحصائياً ولكن يبدو من قيمة (p value) أن هناك ميلاً لازدياد الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لدى المرضى الذين يُعالجون بالفلوكونازول وقائياً (p=0.08) الجدول (10). بينما لم يُعالج أي مريض من مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي وقائياً بالفوريكونازول. استخدم السلفاميتاكسازول + التريميتوبريم وقائياً عند 1.9% فقط من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي كما هو موضح في الجدول (10).

الجدول 10: نتائج الدراسة الإحصائية للفروق في العلاج الوقائي بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في المجموعة الرئيسية الأولى.

IPA #PJP	PJP #PJP	IPA #IPA	أذرع التشخيص النهائي		أذرع الدراسة التنبؤية			
نتائج الاختبار الإحصائي			PJP	AIP	PJP	AIP		
Chi-Square 0.119	Chi-Square 0.823	Chi-Square 0.404	6	8	6	6	N	العلاج الوقائي بالصادات الحيوية
			11.1%	20.5%	9.8%	13.6%	%	
Chi-Square 0.462	Chi-Square 0.286	Chi-Square 0.747	1	2	0	3	N	العلاج الوقائي بالأسيكلوفير
			1.9%	5.1%	0.0%	6.8%	%	
Chi-Square 0.082	Chi-Square 0.878	Chi-Square 0.590	3	6	3	5	N	العلاج الوقائي بالفلوكونازول
			5.6%	15.4%	4.9%	11.4%	%	
NA	NA	NA	0	0	0	0	N	العلاج الوقائي بالفوريكونازول
			0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	%	
Chi-Square 0.906	Chi-Square 0.632	Chi-Square 0.285	1	1	2	0	N	العلاج الوقائي بالسلفاميتاكسازول + التريميتوبريم
			1.9%	2.6%	3.3%	0.0%	%	

استخدمت السيفالوسبورينات من الجيل الثالث في العلاج التخبري لحمى نقص العدلات عند حوالي نصف النوب من المجموعتين بوصفها أكثر صنف مستخدم من الصادات الحيوية وقد جرى توسيع الطيف باستخدام الكاربابينم عند حوالي ثلث النوب من المجموعتين. وبالمقابل تم علاج 13 (33.3%) نوبة من مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) بالغليكوبيبتيدات (Vancomycin or Teicoplanin) مقارنةً مع 12 (22.2%) نوبة من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بفارق هام إحصائياً (P=0.05). وُصف الأمفوتريسين B لستة نوب حمى نقص عدلات من مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي بينما وُصف الفوريكونازول لبقية المجموعة (33) نوبة حمى نقص عدلات. بالمقابل وُصف السلفاميتاكسازول + التريميتوبريم لجميع نوب حمى نقص العدلات من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي الجدول (11).

الجدول 11: نتائج الدراسة الإحصائية لاستخدام العلاج بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في المجموعة الرئيسية الأولى.

IPA #PJP	PJP #PJP	IPA #IPA	أذرع التشخيص النهائي		أذرع الدراسة التنبؤية			
نتائج الاختبار الإحصائي			PJP	AIP	PJP	AIP		
الصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات المستخدمة خلال نوبة حمى نقص العدلات								
Chi-Square 0.248	Chi-Square 0.360	Chi-Square 0.231	24	21	22	18	N	سيفالوسبورينات من الجيل الثالث
			44.4%	53.8%	36.1%	40.9%	%	
Chi-Square 0.298	Chi-Square 0.420	Chi-Square 0.995	15	8	13	9	N	بيتالاكتام + مثبط البيتالاكتاماز
			27.8%	20.5%	21.3%	20.5%	%	
Chi-Square 0.119	Chi-Square 0.422	Chi-Square 0.252	9	8	7	5	N	أمينوغليكوزيدات
			16.7%	20.5%	11.5%	11.4%	%	
Chi-Square 0.613	Chi-Square 0.215	Chi-Square 0.883	17	13	13	14	N	كاربابينم
			31.5%	33.3%	21.3%	31.8%	%	
Chi-Square 0.186	Chi-Square 0.577	Chi-Square 0.821	4	6	3	6	N	كوليستين
			7.4	15.4	4.9	13.6	%	
Chi-Square 0.147	Chi-Square 0.926	Chi-Square 0.281	11	12	12	9	N	فلوروكينولونات
			20.4%	30.8%	19.7%	20.5%	%	
Chi-Square 0.05	Chi-Square 0.428	Chi-Square 0.281	12	13	10	10	N	غليكوببيتيدات
			22.2%	33.3%	16.4%	22.7%	%	
Chi-Square 0.12	NA	Chi-Square 0.902	0	2	0	2	N	لينيزوليد
			0.0%	5.1%	0.0%	4.5%	%	
Chi-Square 0.514	Chi-Square 0.901	Chi-Square 0.878	2	3	2	3	N	مترونيدازول
			3.7%	7.7%	3.3%	6.8%	%	
Chi-Square 0.533	Chi-Square 0.840	Chi-Square 0.316	5	4	5	2	N	الفانكومايسين الفموي
			9.3%	10.3%	8.2%	4.5%	%	
NA	NA	NA	2	5	2	5	N	اسيكلوفير
			100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	%	
Chi-Square 0.344	Chi-Square 0.926	Chi-Square 0.407	11	12	12	10	N	الفلوكونازول
			20.4%	30.8%	19.7%	22.7%	%	
NA	NA	NA	1	1	1	1	N	الكاسبوفونجين
			100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	%	
Chi-Square <0.0001	Chi-Square 0.129	Chi-Square 0.590	13	33	8	39	N	الفوريكونازول
			24.1%	84.6%	13.1%	88.6%	%	
Chi-Square 0.006	Chi-Square 0.931	Chi-Square 0.590	1	6	1	5	N	الأمفوتريسينB
			1.9%	15.4%	1.6%	11.4%	%	
Chi-Square <0.0001	NA	Chi-Square 0.281	54	12	61	9	N	السلفاميتاكسازول + التريميتوبريم
			100.0%	30.8%	100.0%	20.5%	%	

8.1.2 المجموعة الرئيسية الثانية

وهي مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض هضمية وبلغ عدد هذه النوب 129نوبة. فُرزت هذه المجموعة إلى مجموعتين. المجموعة الفرعية الثالثة (53 نوبة) وتضم نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بالإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات ((neutropenic enterocolitis (NEC) و تحقق هذه النوب المعايير السريرية التنبؤية المفترضة وتضم المجموعة الفرعية الرابعة النوب التي تظاهرت بالإصابة بالإنتان بالمطثية الصعبة ((Clostridioides.difficile infection (CDI) (49 نوبة) و تحقق هذه النوب المعايير السريرية التنبؤية المفترضة لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI).

الجدول 12: الدراسة الوصفية للمجموعة الرئيسية الثانية مع نتائج الاختبارات الإحصائية للفروق بين ذراع المجموعة التنبؤي و ذراع التشخيص النهائي.

المتغير المدروس			أذرع الدراسة التنبؤية		أذرع التشخيص النهائي		CDI #CDI	NEC #NEC	CDI #NEC
			CDI	NEC	CDI	NEC			
العمر	Mean		51	46	52	45	ANOVA 0.782	ANOVA 0.776	ANOVA 0.059
	Standard Deviation		17	20	17	20			
الجنس	N	Male	40	34	29	27	Chi-Square 0.779	Chi-Square 0.814	Chi-Square 0.403
	%		61.5%	53.1%	59.2%	50.9%			
	N	Female	25	30	20	26			
	%		38.5%	46.9%	40.8%	49.1%			
الخباثة المستبطنة	N	ابيضاض نقوي حاد	34	28	25	22	Chi-Square 0.713	Chi-Square 0.943	Chi-Square 0.995
	%		52.3%	43.7%	51%	41.5%			
	N	ابيضاض لمفاوي حاد	23	27	19	23			
	%		35.3%	42.1%	38.7%	43.3%			
	N	خباثة أخرى*	8	9	5	8			
	%		12.3%	14%	10.2%	15%			
حالة الخباثة	N	مشخص حديثا	14	12	10	9	Chi-Square 0.799	Chi-Square 0.807	Chi-Square 0.943
	%		21.5%	18.7%	20.4%	16.9%			
	N	خباثة ناكسه	51	52	39	44			
	%		78.4%	81.2%	79.6%	83%			
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة	Mean		1.75	2.06	1.81	2.15	ANOVA 0.849	ANOVA 0.805	ANOVA 0.362
	Standard Deviation		1.6	1.94	1.77	1.90			

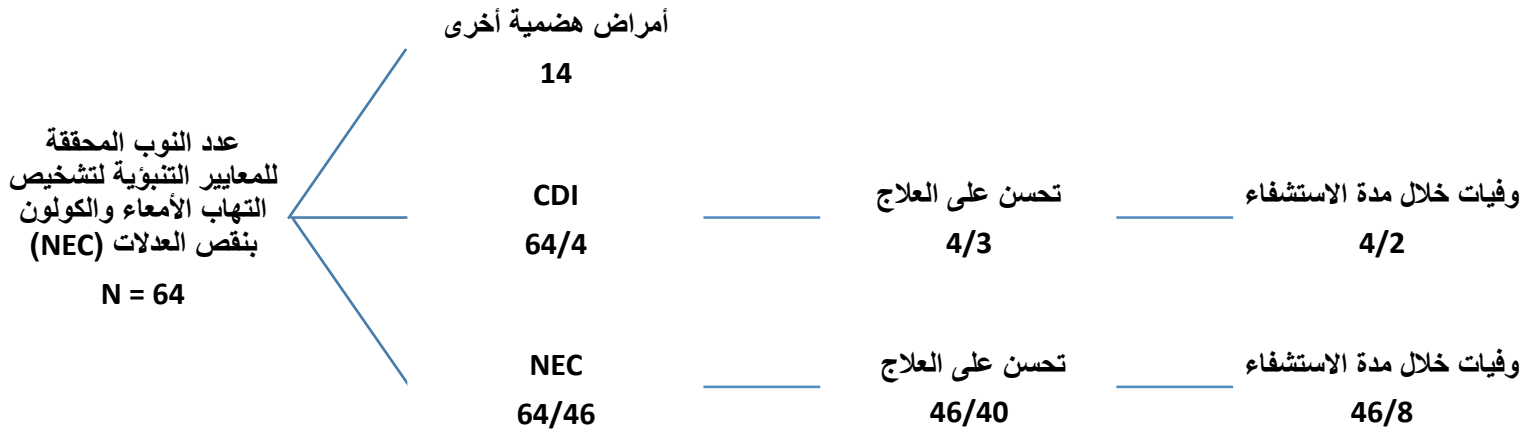
*لمفوما لا هودجكن (NHL)، الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL)، فقر الدم اللامصنع، عسر تصنع النقي، ....الخ

كانت عدد نوب حمى نقص العدلات المحققة للمعايير التنبؤية لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) 64 نوبة حمى نقص عدلات ونتيجة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية شُخص التهاب الأمعاء والكولون (NEC) لدى 46 نوبة من أصل 64 نوبة حققت المعايير التنبؤية المفترضة وبالمقابل شُخص التهاب

الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) عند 7 نوب حمى نقص عدلات حققت المعايير التنبؤية الخاصة بتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) ليصبح عدد نوب حمى نقص العدلات المشخصة بالتهاب الأمعاء والكولون (NEC) 53 نوبة.

العمر الوسطي لمجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) 45 سنة. 50.9% من هذه النوب كانت في مرضى ذكور وشكّل الابيضاض النقوي واللمفاوي الحاد الخباثة الأكثر شيوعاً لدى هذه المجموعة (41.5%، 43.3% على التتالي). حيث كان أغلبهم لديه خباثة ناكسه (83%). بلغ متوسط عدد نوب حمى نقص العدلات لدى نوب هذه المجموعة (2.15±1.9) نوبة حمى نقص عدلات سابقة.

تظاهرت ثماني نوب حمى نقص عدلات من تلك النوب التي توافرت فيها المعايير التنبؤية لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بإسهالات فأُجري (CDI;Toxin A&B, GDH) على البراز وكانت النتائج مشيرة لوجود إنتان بالمطثية الصعبة (CDI) عند 4 نوب من أصل 8 نوب كما هو موضح في الشكل (4).



الشكل 4: مخطط توزع عينة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة.

توافرت المعايير التنبؤية المفترضة لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) لدى 65 نوبة حمى نقص عدلات ونتيجة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية شُخص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) لدى 45 نوبة حمى نقص عدلات من أصل 65 نوبة حققت المعايير التنبؤية المفترضة وبالمقابل شُخص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) لدى 4 نوب حمى نقص العدلات حققت المعايير التنبؤية المفترضة لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) ليصبح عدد نوب حمى نقص العدلات المشخصة بإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) 49 نوبة. العمر الوسطي لمجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) 52 سنة. بلغت نسبة الذكور في هذه المجموعة 59.2%. أشيع خباثة مستبطنة لدى هذه المجموعة هي الابيضاض اللمفاوي والنقوي الحاد (51%، 38.7% على التتالي). أغلب نوب حمى نقص العدلات في هذه المجموعة تعود لمرضى لديهم خباثة ناكسه 79.6%. بلغ متوسط عدد نوب حمى نقص العدلات لدى نوب هذه المجموعة (1.77±1.81) نوبة حمى نقص عدلات سابقة.



الشكل 5: مخطط توزع عينة الإنتان بالمطثية الصعبة التنبؤية والمصير التشخيصي والعلاجي والنجاة.

الجدول 13: الأعراض و العلامات السريرية و المظاهر الشعاعية لدى مرضى التهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات.

المظاهر السريرية		معايير تشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC)
		N = 53
الأعراض		
الغثيان	N	7
	%	13.2%
الإقياء	N	10
	%	18.9%
إسهالات	N	11
	%	20.8%
العلامات السريرية		
مضض بطني مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى	N	46
	%	86.8%
تطبل البطن	N	30
	%	56.6%
المظاهر الشعاعية		
علامات دالة على التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات باستخدام الأمواج فوق الصوتية للبطن والحوض	N	29
	%	54.7%
علامات دالة على التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات باستخدام الطبقي المحوري المحوسب للبطن والحوض	N	43
	%	81.1%

توافرت المظاهر الشعاعية اللازمة لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون (NEC) في جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تشير لالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) (المجموعة الفرعية الثالثة). حيث أظهر التصوير الطبقي المحوري المحوسب للبطن والحوض تسمكاً في جدار الكولون أو تعزيزاً لمادة الحقن في مخاطية الأمعاء في 81.1% من الحالات بينما كان التصوير بالأمواج فوق الصوتية كافياً لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات في 54.7% من الحالات كما هو واضح في الجدول (13).

تظاهر 86.8% من نوب حمى نقص العدلات في هذه المجموعة بمضض مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى بينما كان الألم البطني المنتشر هو التظاهر الأشيع عند بقية النوب. تظاهرت 11 (20.8%) نوبة حمى نقص عدلات بإسهالات و نُفي الإنتان بالمطثية الصعبة لديهم بإجراء (CDI;Toxin A&B, GDH) على عينة البراز.

بما يتعلق بالمجموعة الفرعية الرابعة والتي تمثل نوب الإنتان المطثية الصعبة (CDI) فُرزت هذه المجموعة إلى مجموعتين حيث في حال إيجابية اختبار الذيفانات (CDI;Toxin A&B) مع إيجابية مستضد المطثية الصعبة (GDH) تُفرز نوبة حمى نقص العدلات إلى مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة المؤكد أما في حال إيجابية أحد الاختبارين الذيفانات أو مستضد المطثية فإنّه تُفرز النوبة إلى مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة المحتمل. وبدراسة عوامل الخطر للإصابة بإنتان المطثية الصعبة (CDI) وجدنا أنَّ 26.5% من نوب هذه المجموعة قد تلقوا علاجاً بالصادات الحيوية في الشهر السابق لتظاهرهم بأعراض الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI). كما أنه من الملاحظ أنَّ 44 (89.7%) نوبة تظاهرت بتطبل بطن. تظاهرت جميع النوب المشتملة في هذه المجموعة بإسهالات ولكن فقط 38 (77.5%) نوبة تظاهرت بإسهالات يوم البدء بالعلاج الاستباقي بالفانكومايسين الفموي (يوم الاشتمال بالدراسة) أما البقية والتي تمثل 11 (22.4%) فقد طوّرت إسهالات في الأيام اللاحقة كما هو موضح في الجدول (14).

الجدول 14: تصنيف تشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة في عينة البحث.

		تصنيف تشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI)	
		إنتان بالمطثيات الصعبة مؤكد N = 30	إنتان بالمطثيات الصعبة محتمل N = 19
عامل خطر متعلق بالمضيف			
معالجة بالصادات الحيوية خلال الشهر السابق	**N**	**6**	**7**
	%	**20.0%**	**36.8%**
الأعراض والعلامات السريرية			
تطبل البطن	**N**	**28**	**16**
	%	**93.3%**	**84.2%**
إسهالات يوم البدء بالعلاج الاستباقي	**N**	**23**	**15**
	%	**76.6**	**78.9**
إسهالات	**N**	**30**	**19**
	%	**100.0%**	**100.0%**
التشخيص المخبري			
إيجابية (Toxin A&B) في البراز	**N**	**30**	**12**
	%	**100.0%**	**63.2%**
إيجابية GDH في البراز	**N**	**30**	**7**
	%	**100.0%**	**36.8%**

بالمقارنة بالخصائص السريرية بين مجموعتي التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) أنَّ 34% من نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) لديهم تقرحات فموية أو التهاب مخاطية الفم أو البلعوم مقارنةً بـ 16.3% من نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.041).

تظاهرت جميع نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) بالإسهالات بينما تظاهرت 11 (20.8%) نوبة فقط من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بالإسهالات وذلك بفارق هام إحصائياً (p<0.0001) فنُفي الإنتان بالمطثية الصعبة لدى هذه النوب وذلك بإجراء اختبارات التحري عن ذيفانات المطثية (Toxin A&B) ومستضد المطثية (GDH).

كما نلاحظ في الجدول (15) أنَّه تم تسجيل علامة المضض البطني المرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى عند 86.8% من نوب حمى نقص العدلات المشخصة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مقابل 4 (8.2%) من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وذلك بفارق هام إحصائياً (p<0.0001). في المقابل فإنَّ 18 (36.7%) نوبة من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) تظاهروا بألم بطني منتشر مقارنةً مع 23 (43.4%) نوبة من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) دون تحقيق فارق إحصائي هام (p=0.493) حسب ما هو موضح في الجدول (15).

الجدول 15: نتائج الدراسة الإحصائية للأعراض و العلامات السريرية والمشعرات المخبرية و المظاهر الشعاعية بين أذرع المجموعة الرئيسية الثانية.

المتغير المدروس			أذرع الدراسة التنبؤية		أذرع التشخيص النهائي		CDI #CDI	NEC #NEC	CDI #NEC
			CDI	NEC	CDI	NEC			
درجة الحرارة	المتوسط		38.3	38.7	38.4	38.8	ANOVA 0.296	ANOVA 0.312	ANOVA 0.212
	الانحراف المعياري		0.45	0.61	0.5	0.64			
الغثيان		N	6	13	4	7	Chi-Square 0.842	Chi-Square 0.310	Chi-Square 0.412
		%	9.2%	20.3%	8.2%	13.2%			
الإقياء		N	7	13	5	10	Chi-Square 0.845	Chi-Square 0.720	Chi-Square 0.059
		%	10.3%	20.3%	10.2%	18.9%			
تقرحات فموية أو التهاب مخاطية الفم والبلعوم		N	7	25	8	18	Chi-Square 0.385	Chi-Square 0.869	Chi-Square 0.041
		%	10.8%	39.1%	16.3%	34.0%			
إسهالات		N	65	8	49	11	NA	Chi-Square 0.228	Chi-Square <0.0001
		%	100.0%	12.5%	100.0%	20.8%			
مضض بطني مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى		N	0	64	4	46	Chi-Square 0.019	Chi-Square 0.003	Chi-Square <0.0001
		%	0.0%	100.0%	8.2%	86.8%			
ألم بطني منتشر		N	22	26	18	23	Chi-Square 0.749	Chi-Square 0.879	Chi-Square 0.493
		%	33.8%	44.8%	36.7%	43.4%			
تطبل البطن		N	55	31	44	30	Chi-Square 0.418	Chi-Square 0.379	Chi-Square 0.003
		%	84.6%	48.4%	89.8%	56.6%			

تقفع بريتوان		N	2	0	2	0	Chi-Square 0.170	Chi-Square 0.848	NA
		%	3.8%	0.0%	3.1%	0.0%			
علامات دالة على التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات باستخدام الأمواج فوق الصوتية للبطن والحوض		N	29	0	27	2	Chi-Square <0.0001	Chi-Square 0.177	Chi-Square 0.215
		%	54.7%	0%	42.2%	3.1%			
علامات دالة على التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات باستخدام الطبقي الحوري المحوسب للبطن والحوض		N	43	0	41	2	Chi-Square <0.0001	Chi-Square 0.041	Chi-Square 0.215
		%	81.1%	0%	64.1%	3.1%			
إيجابية Toxin A&B	سلبي	N	11	7	5	16	Chi-Square <0.0001	Chi-Square 0.058	Chi-Square 0.174
		%	100.0%	14.3%	62.5%	24.6%			
	إيجابي	N	0	42	3	49			
		%	0.0%	85.7%	37.5%	75.4%			
إيجابية GDH	سلبي	N	11	12	6	21	Chi-Square <0.0001	Chi-Square 0.164	Chi-Square 0.362
		%	100.0%	24.5%	75.0%	32.3%			
	إيجابي	N	0	37	2	44			
		%	0.0%	75.5%	25.0%	67.7%			

وبالمقارنة بين نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) ونوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) من ناحية المشعرات المخبرية نجد أنَّ أغلب النوب كان لديها نقص عدلات شديد أقل من 100 خلية/ميكرو لتر (88.7%، 83.7% على التتالي) وذلك من دون فارق إحصائي هام (p=0.463). كما نلاحظ أنَّ هناك فارقاً إحصائياً هاماً من حيث متوسط تركيز البروتين سي الارتكاسي بين مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) (118.85±28.12) مغ/ل ومجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) (133.15±31.57) مغ/ل (P=0.018).

كانت نتيجة زرع الدم إيجابية بعصيات سلبية غرام عند 12 (24.5%) نوبة من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مقارنةً مع 11 (20.8%) نوبة من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC). أظهرت نتائج زرع الدم مكورات إيجابية غرام لدى أربعة نوب فقط من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مقابل ستة نوب من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) كما هو موضح في الجدول (16).

الجدول 16: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية لقيم المشعرات المخبرية في المجموعة الرئيسية الثانية.

	CDI #NEC	NEC #NEC	CDI #CDI	أذرع التشخيص النهائي		أذرع الدراسة التنبؤية			
				NEC	CDI	NEC	CDI		
Chi-Square	0.46	0.13	0.28	47	41	50	49	N	العدلات أقل من 100 خلية/ميكرولتر
				88.70%	83.70%	78.10%	75.40%	%	
	0.65	0.73	0.46	11	12	15	20	N	عصيات سلبية غرام
				20.80%	24.50%	23.40%	30.80%	%	
	0.59	0.73	0.68	6	4	6	4	N	مكورات إيجابية غرام
				11.30%	8.20%	9.40%	6.20%	%	
ANOVA	0.02	0.92	0.61	133.15	118.85	132.58	116.16	Mean	CRP (مغ/ل)
				31.57	28.12	31.87	27.63	SD	
	0.12	0.61	0.64	1.61	1.38	1.54	1.44	Mean	PCT
				0.71	0.75	0.78	0.77	SD	

بالمقارنة بين نوب المجموعتين الفرعيتين الثالثة والرابعة من حيث الصادات الحيوية ومضادات الفيروسات والفطور الوقائية نجد أنَّ 12.2% من نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) تلقوا علاجاً وقائياً بالصادات الحيوية خلال مدة نقص العدلات مقارنةً مع 18.9% من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) من دون وجود فارق هام إحصائياً (P=0.358) كما هو موضح في الجدول (17).

الجدول 17: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية للعلاج الوقائي بالصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات في نوب المجموعة الرئيسية الثانية.

	CDI #NEC	NEC #NEC	CDI #CDI	أذرع الدراسة التشخيصية		أذرع الدراسة التنبؤية			
				TYPH	CDI	TYPH	CDI		
Chi-Square	0.358	0.342	0.14	10	6	8	15	N	العلاج الوقائي بالصادات الحيوية
				18.90%	12.20%	12.50%	23.10%	%	
	0.605	0.848	0.46	2	1	2	3	N	العلاج الوقائي بالأسيكلوفير
				3.80%	2.00%	3.10%	4.60%	%	
	0.605	0.359	0.288	2	1	5	4	N	العلاج الوقائي بالفلوكونازول
				3.80%	2.00%	7.80%	6.20%	%	
				0	0	0	0	N	العلاج الوقائي بالفوريكونازول
				0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	%	
	0.347	0.812	0.732	3	1	3	2	N	العلاج الوقائي بالسلفاميتاكسازول + التريميتوبريم
				5.70%	2.00%	4.70%	3.10%	%	

بالنسبة للصادات الحيوية ومضادات الفطور والفيروسات التي عولج بها خلال نوب حمى نقص العدلات نجد أنَّ السيفالوسبورينات من الجيل الثالث هي أشيع الصادات المستخدمة واستخدمت هذه الزمرة من الصادات عند 42.9% من نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مقارنةً مع 54.3% من نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) من دون وجود فارق هام إحصائياً (P=0.805) كما نلاحظ أنَّ نسبة العلاج بمشاركة البيتالاكتام مع مثبط البيتالاكتاماز أعلى لدى مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون (NEC) بنقص العدلات مقارنةً مع مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) (39.6%، 28.6% على التتالي) من دون وجود فارق هام إحصائياً (P=0.24).

استخدم الكاربابينم عند 41.5% من مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مقابل 20.4% من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مع وجود فارق ذي أهمية إحصائية (p=0.022). وكذلك الأمر بالنسبة لاستخدام المترونيدازول فقد استخدم عند 39.6% من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مقابل 10.2% من مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مع فارق هام إحصائياً (p=0.001).

تلقت جميع نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) الفانكومايسين الفموي بينما تلقى 11 (20.8%) نوبة من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) الفانكومايسين الفموي.

بالنسبة لاستخدام مضادات الفطور فإنَّ 66% من نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) تلقوا العلاج بالفلوكونازول (Fluconazole) مقابل 20.4% من مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وذلك بفارق هام إحصائياً (p<0.0001).

أيضاً جرى العلاج بالكاسبوفونجين (Caspofungin) عند 17% من نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مقابل 2% من نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وذلك بفارق هام إحصائياً (p=0.011).

الجدول 18: نتائج الدراسة الإحصائية الفردية للعلاج بالصادات الحيوية في نوب المجموعة الرئيسية الثانية.

CDI #NEC	NEC #NEC	CDI #CDI	أذرع الدراسة التشخيصية		أذرع الدراسة التنبؤية			
Chi-Square	Chi-Square	Chi-Square	TYPH	CDI	TYPH	CDI		
0.805	0.737	0.851	24	21	27	29	N	سيفالوسبورينات من الجيل الثالث
			45.30%	42.90%	42.20%	44.60%	%	
0.24	0.345	0.635	21	14	20	16	N	بيتالاكتام + مثبط البيتالاكتاماز
			39.60%	28.60%	31.30%	24.60%	%	
0.663	0.482	0.556	15	12	22	13	N	أمينوغليكوزيدات
			28.30%	24.50%	34.40%	20.00%	%	
0.051	0.891	0.558	9	6	9	7	N	كوليستين
			16.9	12.2	14	10.7	%	
0.022	0.804	0.883	22	10	28	14	N	كاربابينم
			41.50%	20.40%	43.80%	21.50%	%	
0.355	0.845	0.535	10	13	13	14	N	فلوروكينولونات
			18.90%	26.50%	20.30%	21.50%	%	
0.95	0.932	0.449	17	16	21	17	N	غليكوبيبتيدات
			32.10%	32.70%	32.80%	26.20%	%	
0.296		0.84	0	1	0	1	N	لينيزوليد
			0.00%	2.00%	0.00%	1.50%	%	
0.001	0.445	0.639	21	5	21	5	N	مترونيدازول
			39.60%	10.20%	32.80%	7.70%	%	
<0.0001	0.228		11	49	8	65	N	الفانكومايسين الفموي
			20.80%	100.00%	12.50%	100.00%	%	
<0.0001	0.288	0.371	35	10	48	18	N	الفلوكونازول
			66.00%	20.40%	75.00%	27.70%	%	
0.011	0.211	0.288	9	1	6	4	N	الكاسبوفونجين
			17.00%	2.00%	9.40%	6.20%	%	
0.592	0.948	0.842	6	4	7	6	N	الفوريكونازول
			11.30%	8.20%	10.90%	9.20%	%	
0.347	0.812	0.732	3	1	3	2	N	الأمفوتريسين B
			5.70%	2.00%	4.70%	3.10%	%	
0.647	0.775	0.604	5	6	5	6	N	السلفاميتاكسازول + التريميتوبريم
			9.40%	12.20%	7.80%	9.20%	%	
			0	0	0	1	N	الأسيكلوفير
			0	0	0	0.03	%	

8.2 الدراسة التحليلية:

Chapter 8 B: Analytical Study

8.2.1 النموذج التنبؤي لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA):

نوع النموذج : Binary logistic regression

قوة النموذج : R square %62

اختبار جودة النموذج : pvalue 0.959 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

الجدول 19: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA).

Variables in the Equation						
95% C.I.for EXP(B)		OR	p	df	B	
Upper	Lower					
4.424	1.017	1.258	.046	1	.231	PaO2 ≤55 (mmHg) أو Sat ≤85%
8.827	1.531	2.165	0.002	1	0.773	خراخر ناعمة أو وزيز بإصغاء الصدر
6.291	0.062	1.841	0.602	1	0.839	السعال المنتج
4.661	0.194	0.2061	0.841	1	-.050-	الألم الجنبي
2.447	0.08	1.109	0.916	1	-.816-	نفث دموي
15.374	0.426	2.559	0.304	1	0.94	CRP ≥ 120 (mg/l)

وجدنا من خلال نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) أنَّ أرجحية تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لدى المرضى الذين بلغ معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم أقل أو يساوي 55 ملم زئبقي (PaO2 ≤ 55 mmHg) أو إشباع الدم المحيطي بالأكسجين أقل أو يساوي 85% (Sat ≤85%) يعادل 1.25 مرة أرجحية الإصابة من المرضى الذين تجاوز معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم 55 ملم زئبقي (PaO2 > 55 mmHg) أو إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين أكثر من 85% (Sat > 85%) مع تثبيت باقي العوامل المدروسة في النموذج

(p=0.046). وأيضاً فإنَّ وجود خراخر ناعمة أو وزير بإصغاء الصدر يرجح الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) 2.16 مرة مع تثبيت باقي العوامل المدروسة في النموذج (p=0.002). بينما لم نجد لبقية المتغيرات المدروسة كالألم الجنبي أوالنفث الدموي أو السعال المنتج أوارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي لقيمة تعادل أو تفوق 120 مغ/ل أهمية إحصائية بترجيح الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) كما هو واضح في الجدول (19).

8.2.2 النموذج التنبؤي لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)

نوع النموذج: Binary logistic regression

قوة النموذج: R square %57

اختبار جودة النموذج: pvalue 0.157 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

الجدول 20: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP).

Variables in the Equation						
95% C.I.for EXP(B)		Exp(B)	Sig.	df	B	
Upper	Lower					
8.865	1.003	1.151	0.036	1	0.141	PaO2 ≤60 (mmHg) أو Sat ≤90%
4.48	1.084	1.117	0.047	1	1.172	السعال الجاف
7.642	1.009	1.379	0.048		0.322	غياب الوزيز

وجدنا من خلال نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أنَّ أرجحية تشخيص ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لدى المرضى الذين بلغ معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم أُقل أو يساوي 60 ملم زئبقي (PaO2 ≤ 60 mmHg) أو إشباع الدم المحيطي بالأكسجين أقل أو يساوي 90% (Sat ≤90%) يعادل 1.15 مرة أرجحية الإصابة من المرضى الذين تجاوز معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم 60 ملم زئبقي (PaO2 > 60

mmHg) أو إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين أكثر من 90% (Sat > 90%) مع تثبيت باقي العوامل المدروسة في النموذج (p=0.036). وأيضاً فإنَّ وجود السعال الجاف يرجح الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) 1.11 مرة مع تثبيت باقي العوامل المدروسة في النموذج (p=0.047). كما وجدنا أنَّ غياب الوزيز خلال نوبة حمى نقص العدلات مع وجود أعراض أو علامات تنفسية يرجح الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) 1.13 مرة مقارنةً بوجود الوزيز الذي يقترح الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مع قيمة هامة إحصائياً (p=0.048).

8.2.3 النموذج التنبؤي لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI):

نوع النموذج : Binary logistic regression

قوة النموذج : R square %72

اختبار جودة النموذج: pvalue 0.547 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

الجدول 21: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI).

Variables in the Equation						
95% C.I.for EXP(B)		Exp(B)	Sig.	df	B	
Upper	Lower					
9.783	1.013	1.728	0.033	1	0.547	تطبل البطن
6.487	1.021	1.133	0.041	1	0.125	غياب المضض في الحفرة الحرقفية اليمنى
10.173	1.001	1.102	0.049	1	0.098	الألم البطني المنتشر
10.278	1.236	2.669	0.018	1	0.982	إسهالات
1.958	0.084	0.407	0.262	1	-.899-	الغثيان
4.923	0.157	0.878	0.882	1	-.130-	الإقياء

أيضاً بدراسة نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) نلاحظ أنَّ أرجحية الإصابة بالإنتان بالمطثية الصعبة لدى النوب التي تظاهرت بتطبل بطن مع غياب المضض في الحفرة الحرقفية اليمنى تعادل 1.72 مرة أرجحية الإصابة بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) لدى النوب التي غاب فيها هذه العلامة السريرية طبعاً مع تثبيت بقية العوامل المدروسة

في النموذج (p=0.033). ومن ناحية أخرى فإنَّ وجود الإسهالات يرجح الإصابة بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) 2.66 مرة أرجحية الإصابة في حال غياب هذا العرض (p=0.018). بينما لم نلاحظ وجود أي قيمة إحصائية هامة للغثيان أو الأقياء بترجيح الإصابة بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI).

8.2.4 النموذج التنبؤي لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC):

نوع النموذج: Binary logistic regression

قوة النموذج: R square %53

اختبار جودة النموذج: pvalue 0.658 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

الجدول 22: نتائج نموذج الانحدار اللوجستي لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC).

Variables in the Equation						
95% C.I.for EXP(B)		Exp(B)	Sig.	df	B	
Upper	Lower					
2.517	0.3	0.869	0.796	1	-.140-	ألم بطني منتشر
1.819	0.108	0.443	0.259	1	-.813-	الغثيان
6.787	0.399	1.646	0.49	1	0.498	الإقياء
15.322	1.235	3.08	0.001	1	1.125	مضض بطني مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى
3.293	1.002	1.287	0.043	1	0.253	تقرحات فموية أو التهاب مخاطية الفم والبلعوم

بدراسة نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) نجد أنَّ أرجحية تشخيص الإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون (NEC) لدى النوب التي تظاهرت بالمضض المرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى تعادل 3.08 مرة أرجحية تشخيص هذه الإصابة عند غياب هذه العلامة (p=0.001). ومن خلال الجدول (22) نلاحظ أنَّ وجود التقرحات الفموية يُرجّح تشخيص الإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بأرجحية تساوي 1.28 مرة أرجحية الإصابة في حال غياب التقرحات الفموية (p=0.043). بينما لم نجد أرجحية ذات قيمة إحصائية هامة لكل من الألم البطني المنتشر أوالغثيان أو الإقياء.

8.2.5 اقتراح المشعرات التنبؤية وحساب المساحة تحت المخطط (Area under the curve (AUC))

8.2.5.1 المشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (invasive pulmonary aspergillosis predicting scale (IPA P.Scale))

من خلال العودة إلى نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات (**Multivariate binary logistic regression**) في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وبناءً على قيمة نسبة الأرجحية (Odds Ratio (OR)) لكل متغير مدروس اقترح مشعر تنبؤي لتشخيص الإصابات بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) على النحو الآتي:

الجدول 23: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية المقترحة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي.

المتغير المقترح	عدد النقاط
$PaO2 \leq 55$ mmHg أو $SpO2 \leq 85\%$	2
خراخر ناعمة أو وزيز	10
السعال المنتج	1
الألم الجنبي	1
نفث الدم	1
$CRP \geq 120$ mg/l	1

8.2.5.2 المشعر التنبؤي الخاص بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (pneumocystis pneumonia predicting scale (PJP P.Scale))

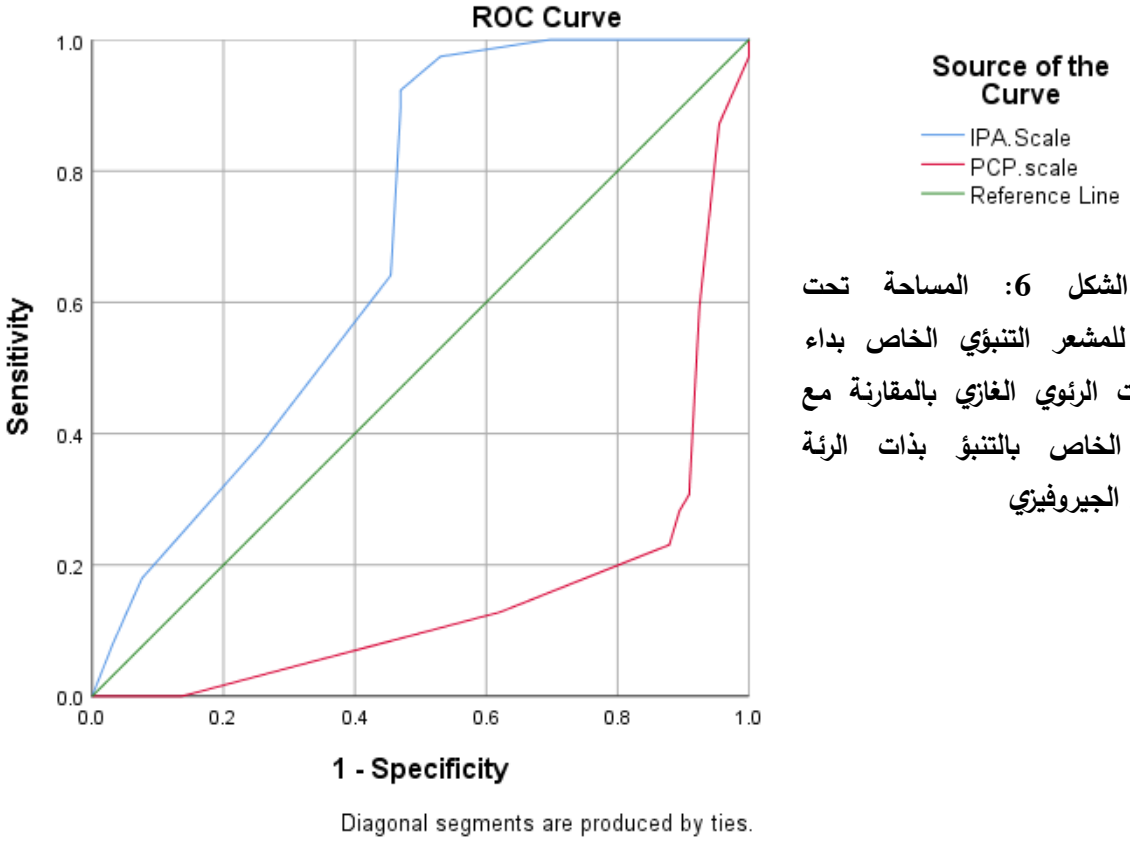
بالطريقة نفسها تم اقتراح مشعر تنبؤي لتشخيص الإصابات بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) من خلال تحليل نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات بناءً على قيمة نسبة الأرجحية (Odds Ratio (OR)) لكل متغير مدروس (**Multivariate binary logistic regression**) على النحو الآتي:

الجدول 24: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية المقترحة لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.

المتغير المقترح	عدد النقاط
PaO2 ≤ 60 mmHg أو SpO2 ≤ 90%	1
السعال الجاف	1
غياب الوزيز	4
غياب السعال المنتج	1
غياب الألم الجنبي	1
غياب نفث الدم	1

8.2.5.3 حساب المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale)

طُبق مشعر التنبؤ بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) و كما طُبق أيضاً مشعر التنبؤ بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) على مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية والتي بلغ عددها 105 نوبة وذلك بهدف كشف قدرة كلا المشعرين على



الشكل 6: المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي

تشخيص حالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وبناءً على نتائج تطبيق المشعرين التنبؤيين حُسبت المساحة تحت المخطط ((Area under the curve (AUC لكلا المشعرين فبلغت المساحة تحت المخطط (AUC) للمشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) 69% وبالمقابل بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) لمشعر التنبؤ بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) .%15

الجدول 25 : المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي.

المشعر المدروس	المساحة تحت المخطط (AUC)	الخطأ المعياري[a]	p^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
IPA P.Scale	0.696	0.050	0.001	0.597	0.795
PJP P.scale	0.157	0.041	0.000	0.075	0.238

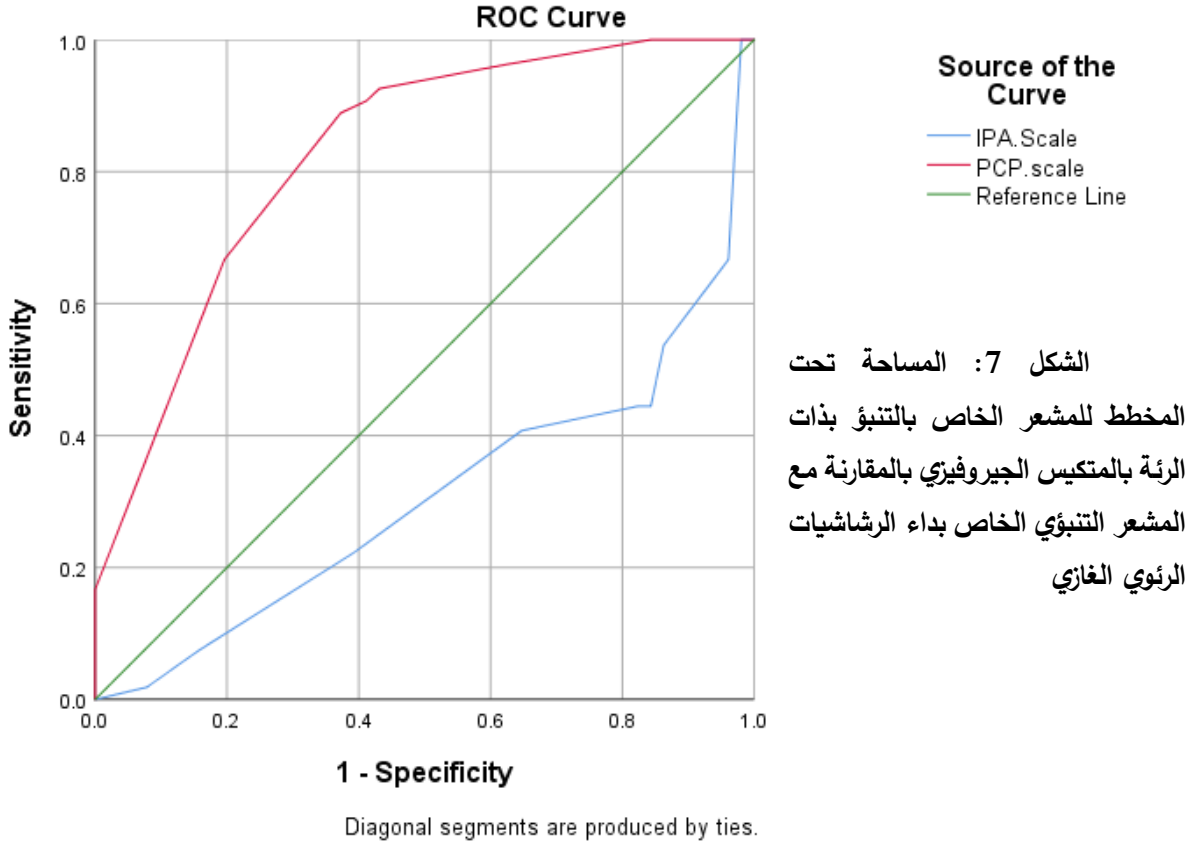
The test result variable(s): IPA.Scale, PJP.scale has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

8.2.5.4 حساب المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale)

طُبق مشعر التنبؤ بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) و كما طُبق مشعر التنبؤ بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) على مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية والتي بلغ عددها 105 نوبة وذلك بهدف كشف قدرة كلا المشعرين على تشخيص حالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وبناءً على نتائج تطبيق المشعرين التنبؤيين حُسبت المساحة تحت المخطط ((Area under the curve (AUC لكلا المشعرين فبلغت المساحة تحت المخطط (AUC) للمشعر التنبؤي الخاص بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) 82% وبالمقابل بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) لمشعر التنبؤ بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) 30%.



الشكل 7: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي بالمقارنة مع المشعر التنبؤي الخاص بداء الرشاشيات الرئوي الغازي

الجدول 26: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.

المشعر المدروس	المساحة تحت المخطط (AUC)	الخطأ المعياري[a]	p^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
IPA P.Scale	0.308	0.052	0.001	0.206	0.409
PJP P.scale	0.826	0.040	0.000	0.747	0.904

The test result variable(s): IPA.Scale, PJP.scale has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

8.2.5.5 المشعر التنبؤي الخاص بالإنتان بالمطثية الصعبة (Clostridioides. difficile infection (predicting scale (CDI P.Scale)

من خلال العودة إلى نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات (**Multivariate binary logistic regression**) في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وبناءً على قيمة نسبة الأرجحية ((Odds Ratio (OR) لكل متغير مدروس اقترح مشعر تنبؤي لتشخيص الإصابات بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) على النحو الآتي:

الجدول 27: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية بحالات الإصابة بالإنتان المطثية الصعبة.

المتغير المقترح	عدد النقاط
تطبل البطن	7
إسهالات	16
غياب المضض في الحفرة الحرقفية اليمنى	1
الألم البطني المنتشر	1

8.2.5.6 المشعر التنبؤي الخاص بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (neutropenic enterocolitis predicting scale (NEC P.Scale)

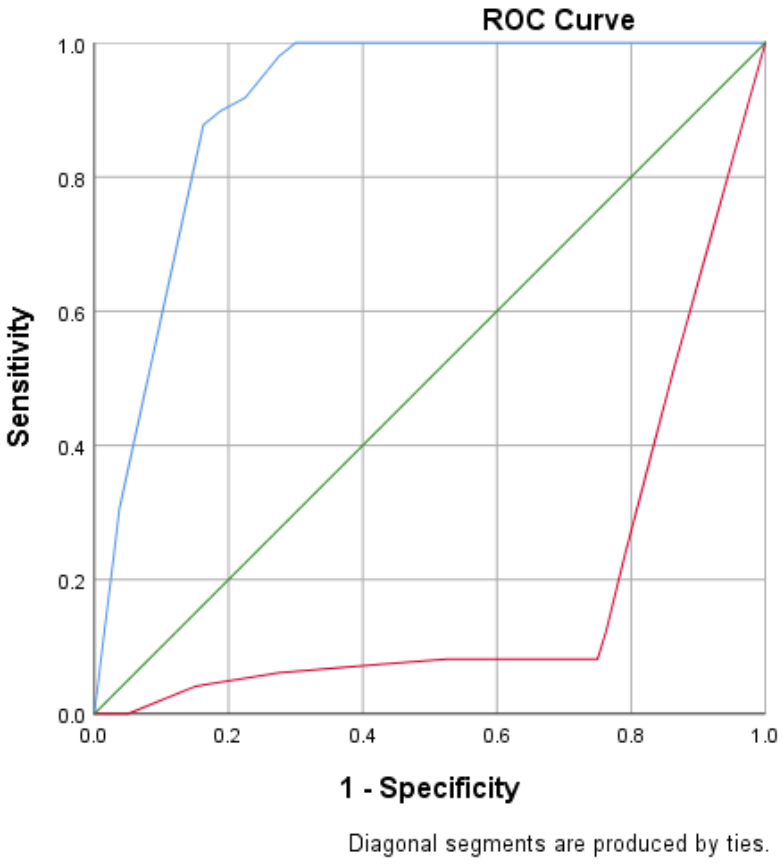
أيضاً من خلال تحليل نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات بناءً على قيمة نسبة الأرجحية (Odds Ratio (OR)) لكل متغير مدروس (**Multivariate binary logistic regression**) اقترح مشعر تنبؤي لتشخيص الإصابات بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) على النحو الآتي:

الجدول 28: التثقيل المقترح للعوامل التنبؤية بإصابات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات.

المتغير المقترح	عدد النقاط
الألم البطني المنتشر	1
الإقياءات	1
المضض البطني المرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى	20
تقرحات فموية	2

8.2.5.7 حساب المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale)

طُبق مشعر التنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) و كما طُبق أيضاً مشعر التنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) على مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية والتي بلغ عددها 129 نوبة وذلك بهدف كشف قدرة كلا المشعرين على تشخيص حالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) وبناءً على نتائج تطبيق المشعرين التنبؤيين حُسبت المساحة تحت المخطط ((Area under the curve (AUC) لكلا المشعرين حيث بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) للمشعر التنبؤي الخاص بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) 90% وبالمقابل بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) لمشعر التنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) 18%.



الشكل 8: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بالإنتان بالمطثية الصعبة بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات.

الجدول 29: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة.

Asymptotic 95% Confidence Interval					
Upper Bound	Lower Bound	p^b	الخطأ المعياري[a]	المساحة تحت المخطط (AUC)	المشعر المدروس
0.959	0.858	0.000	0.026	0.908	CDI P.scale
0.260	0.103	0.000	0.040	0.182	NEC P.scale

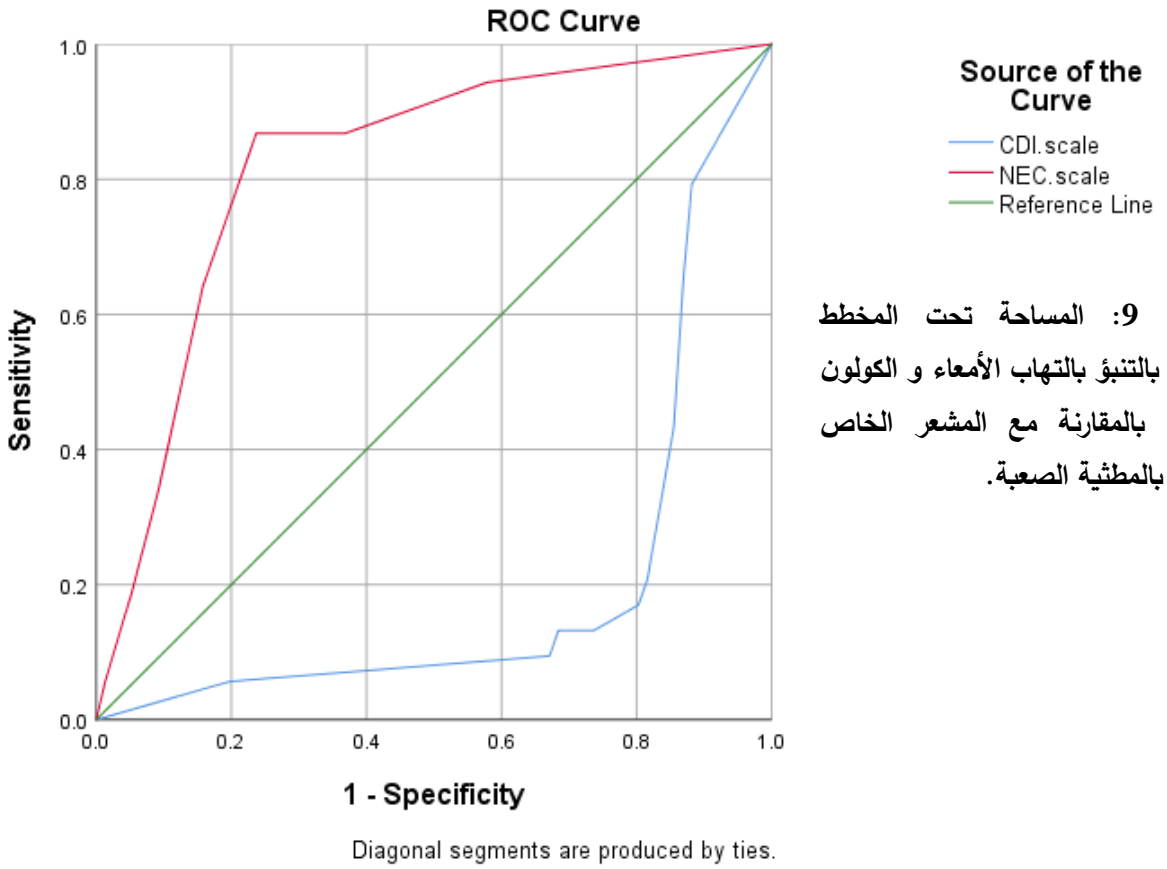
The test result variable(s): CDI.scale, NEC.scale has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

8.2.5.8 حساب المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي الخاص بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale)

طُبق مشعر التنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) و كما طُبق مشعر التنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) على مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية والتي بلغ عددها 129 نوبة وذلك بهدف كشف قدرة كلا المشعرين على تشخيص حالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) وبناءً على نتائج تطبيق المشعرين التنبؤيين حُسبت المساحة تحت المخطط (Area under the curve (AUC)) لكلا المشعرين حيث بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) للمشعر التنبؤي الخاص بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) 82% وبالمقابل بلغت المساحة تحت المخطط (AUC) لمشعر التنبؤ بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) 19%.



الشكل 9: المساحة تحت المخطط للمشعر الخاص بالتنبؤ بالتهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات بالمقارنة مع المشعر الخاص بالتنبؤ بالإنتان بالمطثية الصعبة.

الجدول 30: المساحة تحت المخطط AUC للتنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC).

المشعر المدروس	المساحة تحت المخطط (AUC)	الخطأ المعياري[a]	p^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
CDI P.scale	0.197	0.042	0.000	0.114	0.281
NEC P.scale	0.821	0.039	0.000	0.746	0.897

The test result variable(s): CDI.scale, NEC.scale has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

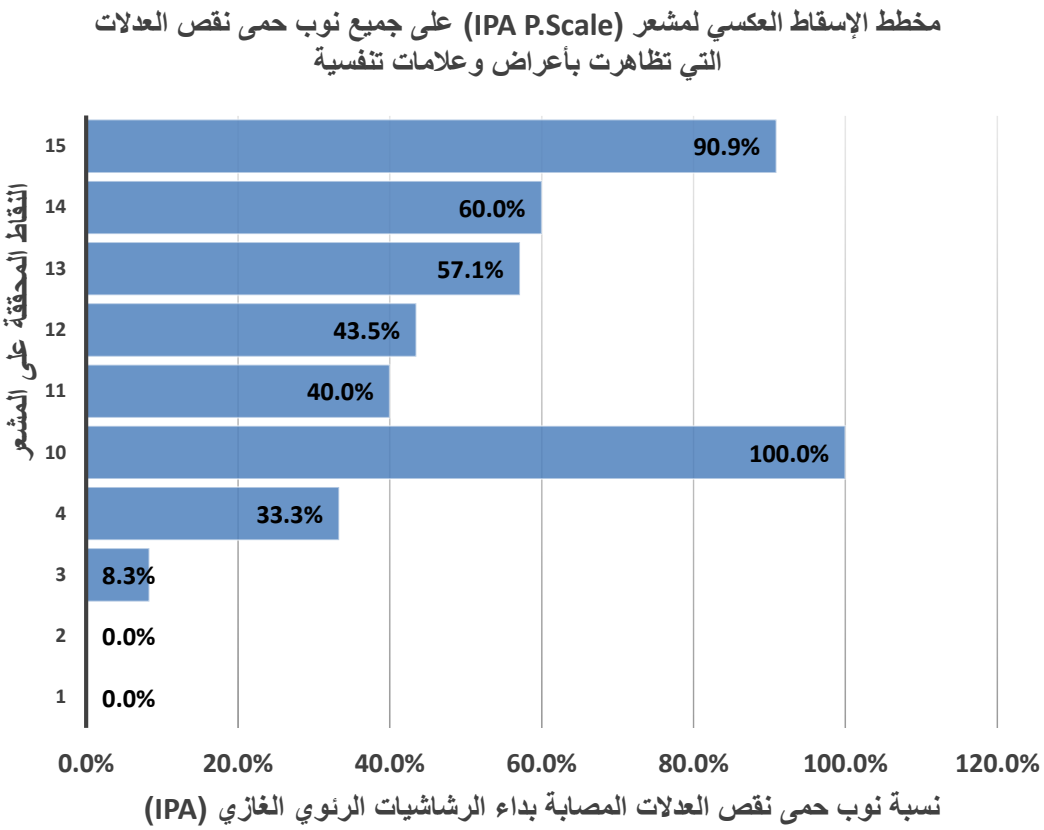
b. Null hypothesis: true area = 0.5

8.2.6 الإسقاط العكسي للمشعرات التنبؤية المقترحة

8.2.6.1 الإسقاط العكسي للمشعر التنبؤي بحالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale)

قمنا بإسقاط المشعر على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية وبالتالي حصلنا على نسبة المرضى المشخصين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) والذين حصلوا على عدد نقاط معين حسب المشعر المقترح ومنه نستطيع تحديد القيمة الحدية (cutoff value) والتي عندها تزداد حساسية المشعر (الإيجابية الحقيقية) بشكل واضح عن القيمة (عدد النقاط المحققة على المشعر) التي تسبقها.

كما نلاحظ من خلال مخطط الإسقاط العكسي لمشعر (IPA P.Scale) أنَّ نسبة المرضى المشخصين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) تزداد بزيادة عدد النقاط المحققة على مشعر (IPA P.Scale) فإنَّ هناك ميلاً باتجاه زيادة إيجابية التشخيص بزيادة عدد النقاط المحققة على المشعر مع إمكانية تحديد القيمة الحدية والتي تبلغ هنا 12 نقطة و نلاحظ أنَّ 43.5% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات والتي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية وحققت 12 نقطة بتطبيق المشعر قد جرى تشخيصهم بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA).



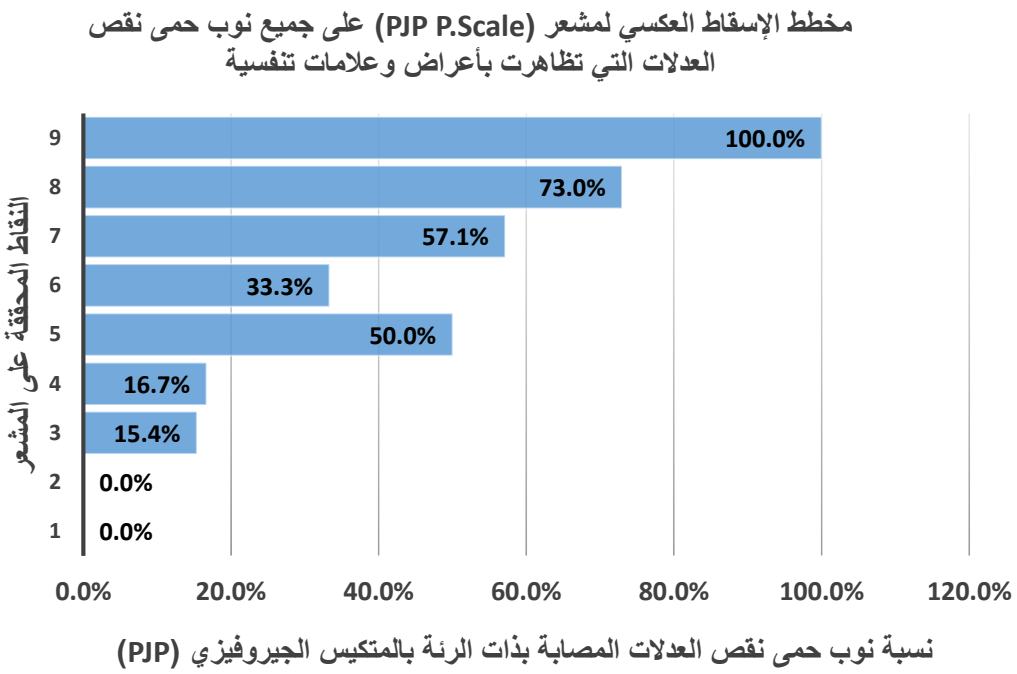
الشكل 10: الإسقاط العكسي لمشعر (IPA P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية (المجموعة الرئيسية الأولى).

8.2.6.2 الإسقاط العكسي للمشعر التنبؤي بحالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale)

حيث قمنا بإسقاط المشعر على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية وبالتالي حصلنا على نسبة المرضى المشخصين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) والذين حصلوا على عدد نقاط معين حسب المشعر المقترح ومنه نستطيع تحديد القيمة الحدية (cutoff value) والتي عندها تزداد حساسية المشعر (الإيجابية الحقيقية) بشكل واضح عن القيمة (عدد النقاط المحققة على المشعر) التي تسبقها.

كما نلاحظ من خلال مخطط الإسقاط العكسي لمشعر (PJP P.Scale) أنَّ نسبة المرضى المشخصين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) تزداد بزيادة عدد النقاط المحققة على مشعر (PJP P.Scale) و نلاحظ أيضاً أنَّ هناك ميلاً باتجاه زيادة إيجابية التشخيص بزيادة عدد النقاط المحققة على المشعر مع إمكانية تحديد القيمة الحدية والتي تبلغ هنا 6 نقاط حيث نلاحظ أنَّ 33.3% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات والتي

تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية وحققت 6 نقاط بتطبيق المشعر قد جرى تشخيصهم بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP).



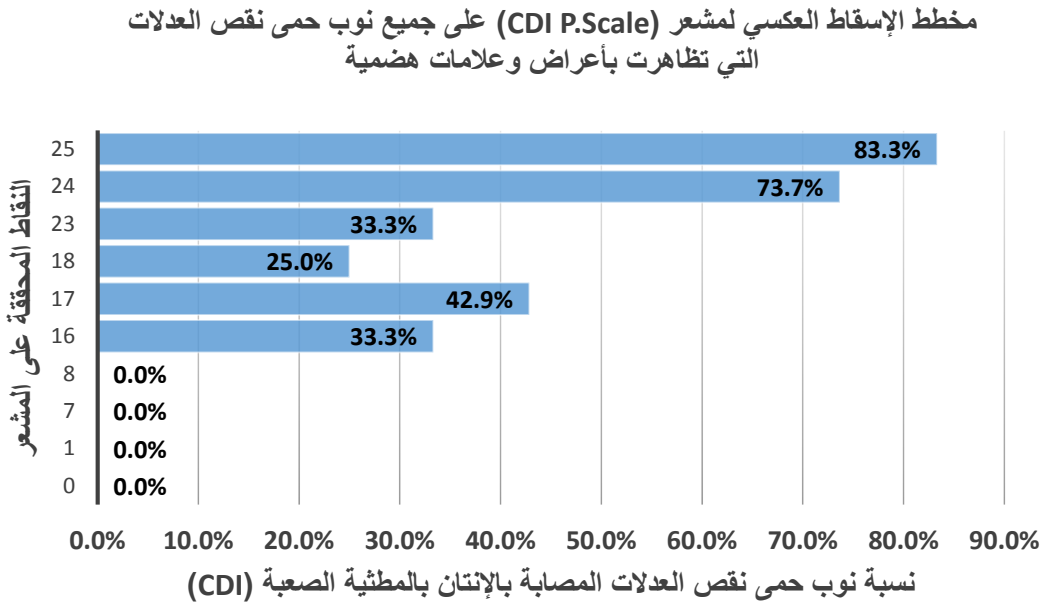
الشكل 11: الإسقاط العكسي لمشعر (PJP P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية (المجموعة الرئيسية الأولى).

8.2.6.3 الإسقاط العكسي للمشعر التنبؤي بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale)

وبالطريقة نفسها جرى إسقاط المشعر التنبؤي بحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية وبالتالي حصلنا على نسبة المرضى المشخصين بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) والذين حصلوا على عدد نقاط معين حسب المشعر المقترح ومنه نستطيع تحديد القيمة الحدية (cutoff value) والتي عندها تزداد حساسية المشعر (الإيجابية الحقيقية) بشكل واضح عن القيمة (عدد النقاط المحققة على المشعر) التي تسبقها.

كما نلاحظ من خلال مخطط الإسقاط العكسي لمشعر (CDI P.Scale) أنَّ نسبة المرضى المشخصين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (CDI) تزداد بزيادة عدد النقاط المحققة على مشعر (CDI P.Scale) و نلاحظ أيضاً أنَّ هناك ميلاً باتجاه زيادة إيجابية التشخيص بزيادة عدد النقاط المحققة على المشعر مع إمكانية تحديد

القيمة الحدية والتي تبلغ هنا 23 نقطة حيث نلاحظ أنَّ 33.3% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات والتي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية وحققت 23 نقطة بتطبيق المشعر قد جرى تشخيصهم بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI).

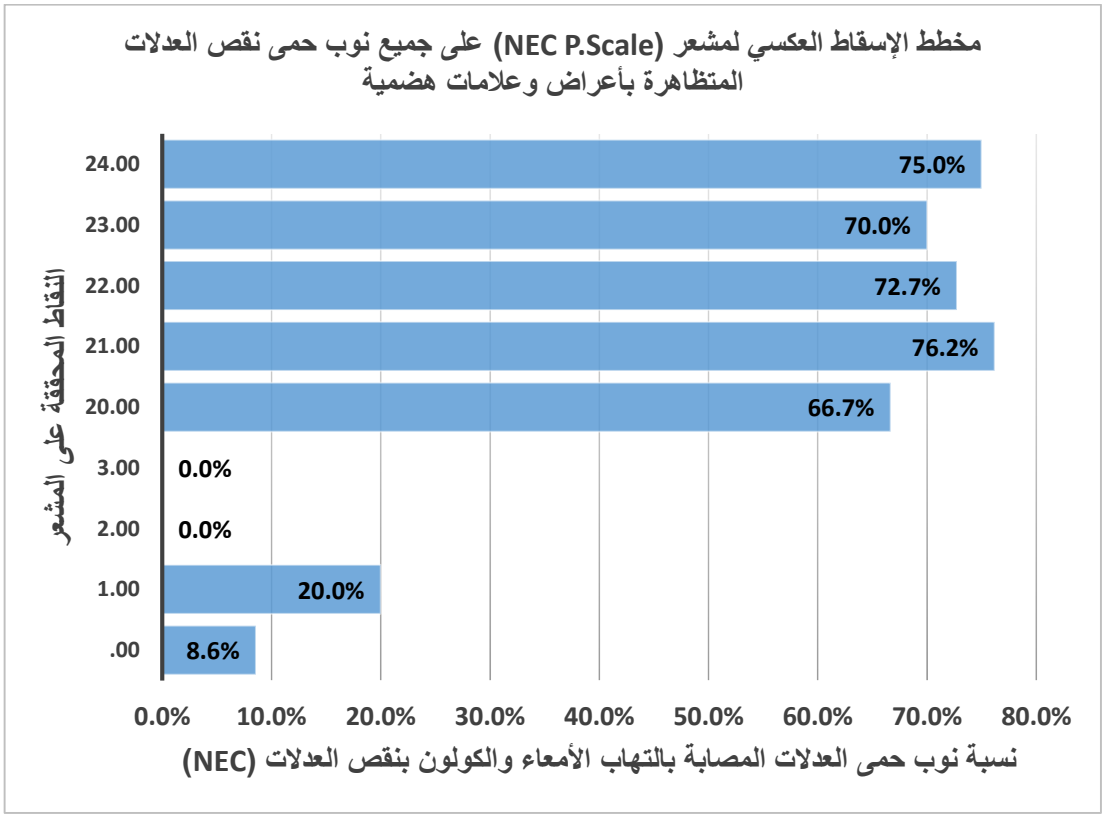


الشكل 12: الإسقاط العكسي لمشعر (CDI P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية.

8.2.6.4 الإسقاط العكسي للمشعر التنبؤي بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale)

قمنا بإسقاط المشعر التنبؤي بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية وبالتالي حصلنا على نسبة المرضى المشخصين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والذين حصلوا على عدد نقاط معين حسب المشعر المقترح ومنه نستطيع تحديد القيمة الحدية (cutoff value) والتي عندها تزداد حساسية المشعر (الإيجابية الحقيقية) بشكل واضح عن القيمة (عدد النقاط المحققة على المشعر) التي تسبقها.

كما نلاحظ من خلال مخطط الإسقاط العكسي لمشعر (NEC P.Scale) أنَّ نسبة المرضى المشخصين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) تزداد بزيادة عدد النقاط المحققة على مشعر (NEC P.Scale) و نلاحظ أيضاً أنَّ هناك ميلاً باتجاه زيادة إيجابية التشخيص بزيادة عدد النقاط المحققة على المشعر مع إمكانية تحديد القيمة الحدية والتي تبلغ هنا 20 نقطة حيث نلاحظ أنَّ 66.7% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات والتي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية وحققت 20 نقطة بتطبيق المشعر قد جرى تشخيصهم بالتهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC).



الشكل 13: الإسقاط العكسي لمشعر (NEC P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية.

8.2.7 نموذج العوامل المؤثرة على مدة استشفاء المجموعة الرئيسية الأولى (داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)):

نوع النموذج: GLM Univariate

قوة النموذج: 63-69% (أي أنَّ النموذج قادر على كشف 63-69% من العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء)

نتائج النموذج :

الجدول 31: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند مرضى المجموعة الرئيسية الأولى.

Tests of Between-Subjects Effects Dependent Variable: مدة الاستشفاء					
المتغير المدروس	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	*p value*
العمر ≤ 65	2.295	1	2.295	.157	.693
الجنس	21.922	1	21.922	1.499	.224
نجاح التنبؤ	54.411	1	54.411	3.722	.041
$SpO_2 \leq 85\%$	376.614	1	376.614	25.759	.023
$PaO_2 \leq 55$ (mmHg)	937.653	1	937.653	64.132	.014
CRP ≥ 120 (mg/l)	248.806	1	248.806	23.055	.011
PCT ≥ 1 (ng/ml)	9.726	1	9.726	.665	.417
العدلات ≥ 100 خلية/ميكرو لتر	117.100	1	117.100	21.170	.012
عدد النوب السابقة ≤ 4	58.655	5	11.731	.802	.551
نوع الخباثة المستبطنة	13.849	2	6.924	.474	.624
الخباثة الناكسة	9.240	2	7.834	.326	.832
نتيجة زرع الدم					
عصيات سلبية غرام	231.100	1	231.100	22.170	.032
مكورات إيجابية غرام	14.016	1	14.016	.145	.577

a. R Squared = .691 (Adjusted R Squared = .634)

b. Computed using alpha = .05

نلاحظ من النموذج السابق الذي يدرس العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء لدى نوب حمى نقص العدلات الذين تظاهروا بأعراض وعلامات تنفسية (داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP)) أنَّ المتغيرات التالية كان لها تأثير هام إحصائياً على مدة الاستشفاء: نجاح المعايير التنبؤية المفترضة

في تشخيص الإصابة (p=0.41)، إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين أقل أو يساوي 85% ($SpO_2 \leq$ 85%) (p=0.023)، الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني أقل أو يساوي 55 ملم زئبقي ($PaO_2 \leq$ 55 mmHg) (p=0.014)، ارتفاع المستويات المصلية للبروتين سي الارتكاسي (CRP) أكثر أو يساوي 120 مغ/ل (CRP ≥ 120 mg/l) (p=0.011)، تعداد العدلات في الدم المحيطي أقل أو يساوي 100 خلية/ميكرو لتر (p=0.012)، نمو عصيات سلبية غرام في عينة زرع الدم (p=0.032).

الجدول 32: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الأولى.

Parameter Estimates مدة الاستشفاء أكثر من 15 يوم				
95% Confidence Interval				
Upper Bound	Lower Bound	Sig.	B	المتغير المدروس
.058	-3.921	.041	-1.931	نجاح التنبؤ
6.356	2.779	.009	4.568	$SpO_2 \leq$ 85%
9.486	5.714	.003	7.600	$PaO_2 \leq$ 55 (mmHg)
1.942	1.531	.042	1.736	CRP ≥ 120 (mg/l)
3.327	1.982	.012	2.654	العدلات ≥ 100 خلية/ميكرولتر
				نتيجة زرع الدم
2.365	1.742	.032	2.053	عصيات سلبية غرام

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

b. Computed using alpha = .05

نلاحظ من خلال دراسة تأثير العوامل سابقة الذكر على مدة الاستشفاء أنَّ نجاح التنبؤ بتشخيص الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) أو بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) له تأثير مخفّض لمدة الاستشفاء بشكل هام إحصائياً (p=0.41). بينما كان لبقية العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء تأثير معاكس فقد أدت إلى زيادة في مدة الاستشفاء بقيمة هامة إحصائياً و أدى انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين إلى قيمة تساوي أو أقل من 85% ($SpO_2 \leq$ 85%) إلى زيادة مدة الاستشفاء بقيمة هامة إحصائياً (p=0.009). ونفس التأثير كان لانخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني لقيمة أقل أو تساوي 55 ملم زئبقي (PaO_2

mmHg 55 ≤) بقيمة هامة إحصائياً (p=0.003). أيضاً فإنَّ ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي إلى قيمة تعادل أو تفوق 120 مغ/ل (CRP ≥ 120 mg/l) يترافق مع زيادة مدة الاستشفاء بقيمة هامة إحصائياً (p=0.042). كما أنَّ نقص العدلات الشديد لقيمة تساوي أو تقل عن 100 خلية/ميكرو لتر يؤدي إلى زيادة مدة الاستشفاء بقيمة هامة إحصائياً (p=0.012). ومن الجدير بالذكر أنَّ مدة الاستشفاء زادت لدى النوب التي تظاهرت بإنتان دم بعصيات سلبية غرام بقيمة هامة إحصائياً (p=0.032).

8.2.8 نموذج العوامل المؤثرة على مدة استشفاء المجموعة الرئيسية الثانية (التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والإنتان بالمطثية الصعبة (CDI)):

نوع النموذج: GLM Univariate

قوة النموذج: 56–59% (أي أنَّ النموذج قادر على كشف 56–59% من العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء)

نتائج النموذج :

الجدول 33: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الثانية.

Tests of Between-Subjects Effects Dependent Variable: مدة الاستشفاء					
المتغير المدروس	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
العمر ≤ 65	.646	1	.646	.146	.703
الجنس	8.236	1	8.236	1.867	.175
نجاح التنبؤ	.032	1	.032	.007	.932
CRP ≥ 120 (mg/l)	89.683	1	89.683	43.155	.002
PCT ≥ 1 (ng/ml)	6.159	1	6.159	1.396	.240
العدلات ≥ 100 خلية/ميكرو لتر	50.102	1	50.102	8.023	.019
عدد النوب السابقة ≤ 4	12.102	4	6.775	2.082	.139
نوع الخباثة المستبطنة	11.040	2	5.520	1.251	.290
الخباثة الناكسة	12.276	2	6.298	2.398	.124
نتائج زرع الدم					
عصيات سلبية غرام	120.293	1	120.293	63.066	.048
مكورات إيجابية غرام	.000	1	.000	.000	.995

a. R Squared = .591 (Adjusted R Squared = .566)

b. Computed using alpha = .05

نلاحظ من خلال النموذج السابق الذي يدرس العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء لدى نوب حمى نقص العدلات الذين تظاهروا بأعراض وعلامات هضمية (التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والإنتان بالمطثية الصعبة (CDI)) أنَّ المتغيرات التالية كان لها تأثير هام إحصائياً على مدة الاستشفاء: ارتفاع تركيز البروتين سي الارتكاسي لقيمة تساوي أو تفوق 120 مغ/ل (CRP ≥ 120 mg/l) (*p*=0.002)، انخفاض تعداد العدلات لقيمة أقل أو تساوي 100 خلية/ميكرو لتر (*p*=0.019)، تجرثم دم بعصيات سلبية غرام (*p*=0.048).

الجدول 34: نتائج اختبار النموذج الخطي وحيد العامل لتوقع مدة الاستشفاء عند نوب المجموعة الرئيسية الثانية.

Parameter Estimates Dependent Variable: مدة الاستشفاء أكثر من 15 يوم				
95% Confidence Interval				
Upper Bound	Lower Bound	Sig.	B	المتغير المدروس
3.658	1.238	.029	2.448	CRP ≥ 120 (mg/l)
5.058	1.907	.013	3.482	العدلات ≤ 100 خلية/ميكرو لتر
				نتائج زرع الدم
4.040	2.801	.008	3.420	عصيات سلبية غرام

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

b. Computed using alpha = .05

من الجدير بالذكر أنَّ نجاح تنبؤ بتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) أو الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) لم يكن له تأثير هام إحصائياً على مدة الاستشفاء (*p*=0.932).

نلاحظ من خلال دراسة تأثير العوامل سابقة الذكر على مدة الاستشفاء في مجموعة نوب المحور الهضمي (التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) والإنتان بالمطثية الصعبة (CDI)) أنَّ جميع العوامل التالية تزيد من مدة الاستشفاء بقيمة هامة إحصائياً: ارتفاع تركيز البروتين سي الارتكاسي لقيمة تساوي أو تزيد عن 120 مغ/ل (CRP ≥ 120 mg/l) (*p*=0.029)، انخفاض تعداد العدلات لقيمة تساوي أو تقل عن 100 خلية/ميكرو لتر (*p*=0.013)، إنتان الدم بعصيات سلبية غرام (*p*=0.008).

8.2.9 نموذج توقع الوفيات في مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA):

نوع النموذج: Binary logistic regression

قوة النموذج: 42% R square (أي أنَّ النموذج قادر على تفسير 42% من أسباب الوفاة)

اختبار جودة النموذج : pvalue 0.123 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

نتائج النموذج:

الجدول 35: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي.

المتغيرات المشتملة في المعادلة						
المتغير المدروس	B	df	Sig.	Exp(B)	95% CI.for EXP(B) Lower	Upper
العمر ≤ 65	0.245	1	.583	1.281	.063	4.726
PaO2 ≤50 mmHg	0.632	1	.041	1.883	1.003	6.045
CRP ≥ 120 (mg/l)	0.145	1	.032	1.157	1.102	9.084
PCT ≥ 1 (ng/ml)	0.015	1	.552	1.012	.059	4.539
خباثة ناكسة	0.289	1	.029	1.334	1.135	3.975
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة	0.404	1	.322	1.498	.674	3.329
زرع الدم إيجابي عصيات سلبية غرام	0.633	1	.491	1.883	.311	11.415
زرع الدم إيجابي مكورات إيجابية غرام	0.948	1	.999	0.386	.001	8.959.
العدلات ≥ 100 خلية/ميكرولتر	.606	1	.684	1.833	.099	33.974
عقيدات أو علامة الهالة على طبقي الصدر ≤4 عقيدات	0.297	1	.039	1.349	1.208	4.792

وجدنا من خلال نموذج الدراسة متعددة المتغيرات في مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) أنَّ أرجحية الوفاة لدى المرضى الذين بلغ معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم أقل او يساوي 50 ملم زئبقي يعادل 1.8 مرة أرجحية الوفاة من المرضى الذين تجاوز معدل الضغط القسمي للأكسجين لديهم 50 ملم زئبقي مع تثبيت باقي العوامل المدروسة في النموذج (p=0.041). و الطريقة نفسها فإن أرجحية الوفاة للمرضى الذين كان لديهم (CRP ≥ 120 mg/l) يعادل 1.1 مرة أرجحية وفاة المرضى الذين لديهم

(CRP < 120 mg/l) (p=0.032). كما نلاحظ أنَّ أرجحية الوفاة خلال نوب حمى نقص العدلات لمرضى الخباثة الناكسة 1.13 مرة أرجحية الوفاة خلال نوب حمى نقص العدلات للمرضى المُشخصين حديثاً (p=0.029) كما أنَّ أرجحية وفاة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) ولديهم أكثر من 4 عقيدات على صورة الصدر 1.2 مرة مقارنةً بالذين لديهم أقل من 4 عقيدات (p=0.039).

8.2.10نموذج توقع الوفيات في مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP):

<u>نوع النموذج:</u> Binary logistic regression

<u>قوة النموذج:</u> R square %56 (أي أنَّ النموذج قادر على تفسير %56 من أسباب الوفاة)

<u>اختبار جودة النموذج :</u> p= 0.935 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

<u>نتائج النموذج:</u>

الجدول 36: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.

المتغيرات المشتملة في المعادلة						
المتغير المدروس	B	df	p	OR	95% C.I. for EXP(B) Lower	Upper
العمر ≤ 65	0.262	1	.835	1.300	.109	15.467
PaO2≥ 50 ملم زئبقي	1.261	1	.999	3.528	.001	30.257.
CRP ≥ 120 (mg/l)	0.248	1	.043	1.281	1.109	6.351
PCT ≥ 1 (ng/ml)	2.361	1	.998	10.601	.000	60.241.
خباثة ناكسة	0.214	1	.035	1.238	1.141	3.024
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة ≤ 4	0.033	1	.927	1.033	.516	2.071
زرع الدم إيجابي بعصيات سلبية غرام	1.454	1	.104	4.279	.743	24.652
زرع الدم إيجابي بمكورات إيجابية غرام	1.117	1	.998	3.055	.000	57.548
العدلات ≥ 100 خلية/ميكرولتر	0.037	1	.977	1.038	.085	12.687

نلاحظ من خلال نتائج نموذج الدراسة متعددة المتغيرات المدروس لدى نوب مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الجيروفيزي (PJP) أنَّ أرجحية الوفاة عند نوب حمى نقص العدلات الذين لديهم ارتفاع قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أكثر أو تساوي 120 مغ/ل تساوي 1.2 مرة أرجحية الوفاة لدى نوب المجموعة التي كانت فيها قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أقل من 120 ملغ/ل (p=0.043). كما نلاحظ أنَّ أرجحية الوفاة لدى نوب حمى نقص العدلات لمرضى الخباثة الناكسة تساوي 1.2 مرة أرجحية الوفاة لنوب حمى نقص العدلات لمرضى الخباثة المشخصة حديثاً (p=0.35).

8.2.11 نموذج توقع الوفيات في مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI):

<u>نوع النموذج:</u> Binary logistic regression

<u>قوة النموذج:</u> R square %65 (أي أنَّ النموذج قادر على تفسير 65% من أسباب الوفاة)

<u>اختبار جودة النموذج :</u> Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests pvalue1.000

<u>نتائج النموذج:</u>

الجدول 37: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى الإنتان بالمطثيات الصعبة.

المتغيرات المشتملة في المعادلة						
المتغير المدروس	B	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B) Lower	Upper
العمر ≤ 65	.069	1	.961	1.071	.068	16.853
CRP ≥ 120 (mg/l)	0.361	1	.041	1.43	1.012	6.519
PCT ≥ 1 (ng/ml)	0.136	1	.049	1.186	1.006	2.151
حالة الخباثة	3.550	1	1.000	34.823	.000	.
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة	1.321	1	.998	3.747	.000	53.214.
زرع الدم إيجابي بعصيات سلبية غرام	2.349	1	.997	10.475	.000	70.354.
زرع الدم إيجابي بمكورات إيجابية غرام	1.482	1	.999	4.401	.000	30.287.
العدلات ≥ من 100 خلية/ميكرولتر	0.933-	1	.996	2.542	.000	12.254.

نلاحظ من خلال نتائج نموذج الدراسة متعددة المتغيرات المدروس لدى نوب مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) أنَّ أرجحية الوفاة عند نوب حمى نقص العدلات الذين لديهم ارتفاع قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أكثر أو تساوي 120 مغ/ل تساوي 1.4 مرة أرجحية الوفاة لدى نوب المجموعة التي كانت فيها قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أقل من 120 ملغ/ل (p=0.041). كما نلاحظ أنَّ أرجحية الوفاة لدى نوب حمى نقص العدلات الذين لديهم مستوى البروكالسيتونين المصلي أكثر أو يساوي 1 نانوجرام/مل 1.1 مرة أرجحية الوفاة لنوب حمى نقص العدلات الذين لديهم مستويات البروكالسيتونين المصلي أقل من 1 نانوجرام/مل (p=0.049).

8.2.12نموذج توقع الوفيات في مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC):

نوع النموذج: Binary logistic regression

قوة النموذج: R square %31

اختبار جودة النموذج: pvalue 0.929 Hosmer and Lemeshow Test goodness of fit tests

نتائج النموذج:

الجدول 38: نتائج اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد العوامل لتوقع الوفاة عند مرضى التهاب الأمعاء و الكولون بنقص العدلات.

المتغيرات المُشتملة في المعادلة						
المتغير المدروس	B	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B) Lower	Upper
العمر ≤ 65	-.858-	1	.420	.424	.053	3.420
CRP ≥ 120 (mg/l)	0.526	1	.044	1.692	1.214	4.092
PCT ≥ 1 (ng/ml)	.938	1	.489	2.556	.179	36.409
خباثة ناكسة	0.251	1	.036	1.285	1.136	2.896
عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة	-.511-	1	.513	.600	.130	2.771
زرع الدم إيجابي بعصيات سلبية غرام	.064	1	.955	1.066	.117	9.745
زرع الدم إيجابي بمكورات إيجابية غرام	-19.940-	1	.999	.000	.000	.
العدلات ≥ من 100 خلية/ميكرولتر	0.425	1	.012	1.529	1.102	3.874.

نلاحظ من خلال نتائج نموذج الدراسة متعددة المتغيرات المدروس لدى نوب مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) أنَّ أرجحية الوفاة عند نوب حمى نقص العدلات الذين لديهم ارتفاع قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أكثر أو تساوي 120 مغ/ل تساوي 1.6 مرة أرجحية الوفاة لدى نوب المجموعة التي كانت فيها قيمة البروتين سي الارتكاسي (CRP) أقل من 120 ملغ/ل (*p*=0.044). كما نلاحظ أنَّ أرجحية الوفاة لدى نوب حمى نقص العدلات لمرضى لديهم خباثة ناكسة 1.2 مرة أرجحية الوفاة لنوب حمى نقص العدلات للمرضى المشخصين حديثاً (*p*=0.036). كما وجدنا أنَّ أرجحية الوفاة لدى نوب حمى نقص العدلات التي كانت تعداد العدلات فيها أقل أو يساوي 100 خلية/ميكرو لتر تعادل 1.5 مرة أرجحية الوفاة عند نوب حمى نقص العدلات التي بلغ تعداد العدلات فيها أكثر من 100 خلية/ميكرو لتر (*p*=0.012).

8.2.13 المقارنة مع المجموعة التاريخية

الجدول 39: مقارنة مدة الاستشفاء و معدل الوفاة بين عينة الدراسة و المجموعة التاريخية.

الحصائل	مرضى نقص العدلات خلال فترة الدراسة	مرضى نقص العدلات خلال ثلاث سنوات قبل الدراسة	*P*
العدد (نوبة)	234	592	-
الوفيات خلال فترة الاستشفاء(%, n/N)	(%20.08) 47/234	(%16.5) 98/592	0.08
مدة الاستشفاء (يوم)	28±8	35±6	0.04

بالمقارنة مع المجموعة التاريخية وهم نوب حمى نقص العدلات الذين جرى قبولها في مستشفى المواساة الجامعي خلال ثلاث سنوات قبل بدء الدراسة نجد أنَّ نسبة الوفيات لدى نوب حمى نقص العدلات المُشتملين في دراستنا بلغت 20.08% مقارنةً مع 16.5% في مرضى المجموعة التاريخية بدلالة غير هامة إحصائياً (p=0.08). أمّا بالنسبة لمدة الاستشفاء فكانت 28±8 يوم لدى نوب حمى نقص العدلات المُشتملين في دراستنا مقارنةً مع 35±6 يوم لنوب حمى نقص العدلات في المجموعة التاريخية وذلك بدلالة هامة إحصائياً (p=0.04).

9 المناقشة والمقارنة والتوصيات

Chapter 9: Discussion, Conclusions, Comparison and Recommendations

مناقشة وتلخيص النتائج

Chapter 9: Discussion & Conclusions

المجموعة الرئيسية الأولى (مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية):

نلاحظ من خلال دراسة الخصائص الأساسية لمرضى المجموعة الرئيسية الأولى أنَّ هناك فرقاً هاماً بتوزع الخباثة المستبطنة بين مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) ومجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) فكان الابيضاض اللمفاوي الحاد والخباثات الأخرى أشيع لدى مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وهذا الاختلاف يمكن تفسيره في سياق ميل المتكيس الجيروفيزي لإصابة مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد والمزمن واللمفوما (اضطرابات النقي التكاثرية اللمفاوية) فنجد أنّ اضطرابات النقي التكاثرية اللمفاوية هي الخباثة المستبطنة عند 58% من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي في دراسة الباحث (Pagano et.al) بينما كان الابيضاض النقوي الحاد هو الخباثة المستبطنة عند 14.5% من عينة الباحث وهذه النسب مقاربة لما وجدناه في بحثنا [48، 90].

من الجدير بالذكر عند المقارنة بين مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) و مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أنَّ إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين (SpO_2) و الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني (PaO_2) أقل لدى مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) بدلالة هامة إحصائياً و يمكن تفسير هذه النتيجة بالسير تحت الحاد لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي حسب تقارير علمية سابقة [47]. في إحدى الدراسات التي شملت 44 مريض حمى نقص عدلات مصاب بذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بلغ متوسط

إشباع الدم الشرياني بالأكسجين (SpO_2) 90% مقارنةً مع 88% في دراستنا أمّا الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني فقد بلغ 58 ملم زئبقي مقارنةً مع 58.09 ملم زئبقي في دراستنا [45].

ومن خلال تحليل الفروقات بين مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) ومجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) من ناحية الأعراض والعلامات التنفسية نجد أنَّ الخراخر الناعمة والوزيز والألم الجنبي والنفث الدموي والسعال المنتج أشيع لدى مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً مع مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بدلالة هامة إحصائياً. وبالمقابل يشيع السعال الجاف لدى مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مقارنةً بمجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) من دون وجود دلالة هامة إحصائياً.

سُمعت الخراخر الناعمة عند 66.7% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً ب 38.9% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بدلالة هامة إحصائياً (p=0.011). فإنَّ شيوع هذه العلامة عند مرضى نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) يعود للغزو الوعائي والاحتشاءات النازفة التي يسببها فطر الرشاشيات [110، 111]. كما تُلاحظ هذه العلامة لدى مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) ففي دراسة سابقة استنبطت هذه العلامة عند 53% من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) [112]. وبالمقابل تمت ملاحظة الخراخر الناعمة لدى 100% من مرضى نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) في الدراسة التي أجراها الباحث (Gerson et.al) [104]. هذا الفارق الكبير الموجود بين نسبة شيوع الخراخر الناعمة لدى مرضى نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات

الرئوي الغازي (IPA) في دراستنا والذي بلغ 66.7% مقارنة بنسبة 100% في دراسة الباحث (Gerson et.al) يعود لقلة عدد المرضى المشتملين في دراسة الباحث المذكور والذي بلغ 15 مريضاً فقط.

أيضاً فإنَّ علامة الوزيز بإصغاء الصدر كانت أشيع لدى مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) بنسبة تصل إلى 71.8% مقارنةً ب 9.3% من مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بدلالة هامة إحصائياً ($P<0.0001$) حيث يعود ذلك إلى ميل فطر الرشاشيات لتشكيل أغشية كاذبة ضمن لمعة القصبات يقود لتضييق اللمعة والتسبب بالوزيز [23، 110]. فضلاً عن أن مستضدات الرشاشيات قد تسبب رد فعل تحسسي وهذا يزيد من عدد الحمضات في القشع والمفرزات الرئوية حيث وُجد أن هناك ارتفاعاً بتراكيز IgE في مفرزات القصبات والمصل لدى المرضى المصابين بإنتان رئوي غازٍ [22].

كما أكدت الدراسات السابقة على أنَّ الوزيز علامة هامة لدى مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) [113]. وبالمقابل فقد تمت ملاحظة علامة الوزيز لدى 5.4% من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي في دراسة قام بها الباحث (Bollée et.al) وهذه النسبة مماثلة لما وجدناه في دراستنا حيث بلغت 9.3% [45].

أيضاً من العلامات الهامة التي تميز بين الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) هو الألم الجنبي الذي أمكن ملاحظته عند 38.5% من مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً مع 14.8% من مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بدلالة إحصائية هامة ($p=0.029$) وهذه النسب مماثلة لما خلُصت إليه دراسة سابقة فقد وُثق عرض الألم الجنبي لدى 33% من مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) [37]. بينما وُثق وجود عرض الألم الجنبي لدى 6% من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) في دراسة الباحث (Bollée et.al) [45]. يعود تفسير الألم الجنبي المُلاحظ لدى مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي بشكل أكثر شيوعاً من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) إلى حدوث الاحتشاءات النازفة بسبب الغزو الوعائي لفطر الرشاشيات [114].

كما وجدنا أنَّ عرض النفث الدموي أشيع لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) كما لاحظنا في دراستنا فإنَّ 15.4% من مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لديهم نفث دموي مقابل 5.6% من مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP). و يعود للاحتشاءات النازفة المسببة بفطر الرشاشيات [114]. في دراسة أجراها الباحث (Gerson et.al) أنّ عرض النفث الدموي تظاهر لدى 20% من مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وبالمقابل فإنَّ 1% فقط من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) لديهم نفث دموي وفقاً لدراسة الباحث (Peters et.al) [112]. فإنَّ هذه النسب تتوافق مع النسب التي نتجت عن دراستنا.

وجدنا أنَّ عرض السعال المنتج أشيع لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وقد تظاهر السعال المنتج لدى 43.6% من مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) مقارنةً مع 22.2% من مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بدلالة إحصائية هامة (p=0.002) وهذه النسب مماثلة لما وجدناه في تقارير علمية سابقة حيث لاحظ الباحث (Bergeron et.al) في دراسته أنَّ عرض السعال المنتج تظاهر لدى 40% من مرضى داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) [115]. بالمقابل فإنَّ عرض السعال المنتج قد تظاهر لدى 23% من مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي وفقاً لدراسة الباحث (Kovacs et.al) [116]. على الرغم من أنه لايوجد فرق إحصائي هام للفرق بشيوع السعال الجاف بين مجموعتي نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) ونوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) ولكن من المُلاحظ أنَّ عرض السعال الجاف أشيع لدى مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) في دراستنا بنسبة تصل إلى 44.4% مقارنةً مع 28.2% لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) حيث يُعد السعال الجاف عرضاً أساسياً هاماً من أعراض الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) [47].

في أثناء إجراء البحث قمنا بتوثيق أحد المتغيرات الذي يشير لانخفاض إشباع الدم الشرياني بالأكسجين بعد إجراء الجهد الفيزيائي وذلك لدى نوب مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) فإنَّ إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين يكون ضمن القيم الطبيعية لدى بعض مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي

وخاصةً في المراحل الباكرة من الأذية الرئوية مما يشكل صعوبة تشخيصية ولكن بعد إجراء الجهد يمكن أن نلاحظ انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لقيم أقل من 95% (SpO_2<95%) [107]. و لاحظنا أنَّ إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين كان طبيعياً لدى ثمانية نوب من مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مع انخفاضه لقيم أقل من 95% بعد إجراء الجهد الفيزيائي بعد مشي لمدة ثلاث دقائق لدى أربع نوب وذلك لم يكن له دلالة إحصائية هامة لقلة عدد النوب التي تظاهرت بإشباع دم شرياني محيطي بالأكسجين طبيعي. لاحظ الباحث (Pagano et.al) في دراسته أنَّ 16 من أصل 55 مريضاً ذات رئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) كان لديهم إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين طبيعياً [48].

كما نلاحظ من مقارنة القيم المخبرية بين مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) ومجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أنَّ الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لدى نوب مجموعة ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أعلى من الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني لدى نوب مجموعة داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) (50.72±5.63 , 58.09±5.32 على التتالي) وذلك بدلالة إحصائية هامة (p=0.031) و يمكن تفسير هذه النتيجة بالسير تحت الحاد لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) فضلاً عن أنَّ إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين قد يكون طبيعياً لدى بعض مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) [45، 48، 107]. وبناءً على ما سبق اقترح انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لقيمة أقل أو تساوي 90% ($SpO_2 \leq$ 90%) أو انخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لقيمة أقل أو تساوي 60 ملم زئبقي ($PaO_2 \leq$ 60 mmHg) معياراً لتشخيص الإصابة بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مقارنةً مع قيم أقل لإشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين ($SpO_2 \leq$ 85%) أو انخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لقيمة تساوي أو أقل من 55 ملم زئبقي ($PaO_2 \leq$ 55 mmHg) معياراً لتشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA).

وجدنا بدراسة الفروقات بين المجموعتين من ناحية قيمة المشعر الالتهابي (البروتين سي الارتكاسي (CRP)) أنَّ قيمته لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) أعلى مقارنةً بمجموعة نوب ذات الرئة

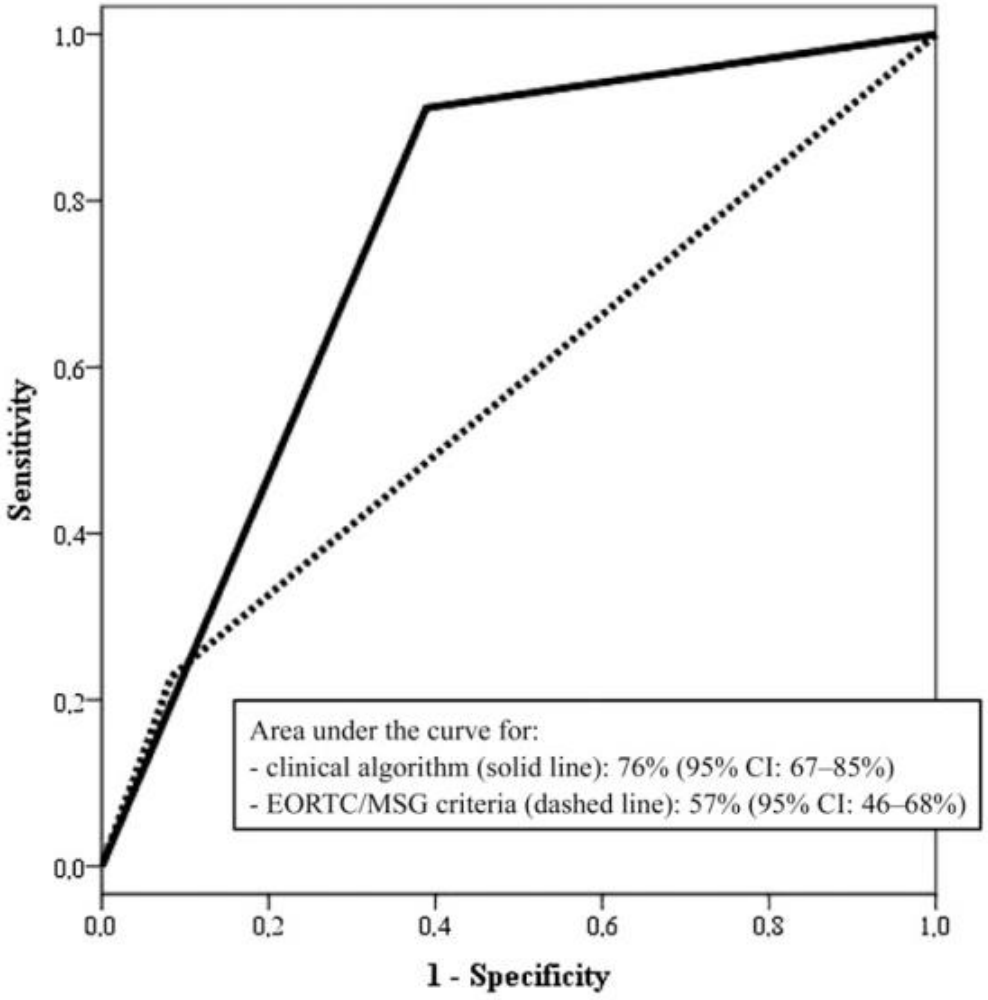
بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) (155.09±35.66 , 123.69±22.83 على التتالي) وذلك بدلالة إحصائية هامة (p=0.04) و يمكن تفسير ذلك بالغزو الوعائي والاحتشاءات النازفة المسببة بفطر الرشاشيات فضلاً عن السير الحاد لداء الرشاشيات الرئوي الغازي [110، 117]. وبسبب ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي (CRP) بشكل هام لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) اقترح ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي لقيمة تساوي أو تفوق 120 ملغ/ل معياراً يمكن استخدامه في تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA).

وبناءً على ما سبق استُخدم نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات في مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لاقتراح مشعر تنبؤي قادر على تشخيص الإصابة بداء الرشاشيات الرئوي الغازي في المرحلة الباكرة والبدء بالعلاج الاستباقي في مدة انتظار صدور نتائج الاستقصاءات المخبرية والشعاعية. بلغت قوة النموذج المستخدم 62% (R^2= 62%) أي أنَّ النموذج قادر على التنبؤ ب 62% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة والتي هي حالات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) بينما لا يمكن لهذا النموذج التنبؤ ب 38% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة لأن التنبؤ بها يعود لعوامل أخرى غير مدروسة. تشير قوة النموذج التي بلغت 62% مع دلالة إحصائية هامة (p≥ 0.05 ,p=0.95) إلى جودة ملاءمة (goodness-of-fit) مقبولة للنموذج [118، 119].

تبين من خلال دراسة نتائج النموذج أنَّ (انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لقيمة لأقل أو تساوي 85% أو انخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لقيمة تساوي أو أقل من 55 ملم زئبقي) و (وجود خراخر ناعمة أو وزيز) هما المتغيران اللذان كان لهما أرجحية تشخيصية ذات دلالة هامة إحصائياً لكننا لم نجد أرجحية تشخيصية لبقية العوامل المدروسة (السعال المنتج، الألم الجنبي، نفث الدم، CRP ≥ 120 mg/l) على الرغم من وجود فروقات ذات دلالة هامة إحصائياً بين مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) ومجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك ضمن نتائج التحليل الإحصائي أحادي المتغير ولكننا على الرغم من ذلك لم نستبعد هذه العوامل من اقتراحها ضمن المشعر التنبؤي لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) وذلك أولاً: لوجود فروقات ذات دلالة هامة إحصائياً لهذه العوامل عند دراستها

بالتحليل أحادي المتغير. ثانياً: لأنَّ جزءاً كبيراً من مجال أرجحية التشخيص لهذه العوامل يقع في المجال الذي تفوق قيمته الرقم واحد.

وعند تطبيق المشعر التنبؤي لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات تنفسية كانت المساحة تحت المخطط (95%) AUC= 69% (CI: 59–79%) وبمقارنة هذه النتيجة مع ما أجراه الباحث (Blot et.al) الذي قام بحساب المساحة تحت المخطط) لمشعر معدل قام الباحث باقتراحه فبلغت المساحة تحت المخطط للمشعر المقترح (AUC= 76% (95% CI: 67–85%)) الشكل (14)، ولكن المشعر الذي استخدمه الباحث (Blot et.al) يتضمن فضلاً عن الأعراض والعلامات السريرية معياراً شعاعياً ومعيار إثبات وجود فطر الرشاشيات بالزرع [120] وبالمقابل فإنَّ المشعر المقترح في دراستنا يتضمن بشكل أساسي أعراضاً وعلامات سريرية ولا يتضمن استقصاءات شعاعية أو مكروبيولوجية تتطلب وقتاً أو موارد متوافرة و يتميز المشعر الذي اقترح في دراستنا بإمكانية تطبيقه واستخدامه في ظل قلة الموارد وقلة توافرها بشكل عاجل لأخذ القرار العلاجي وخصوصاً لدى مرضى حمى نقص العدلات الذين يُعدون في حالة إسعافية مهددة للحياة.

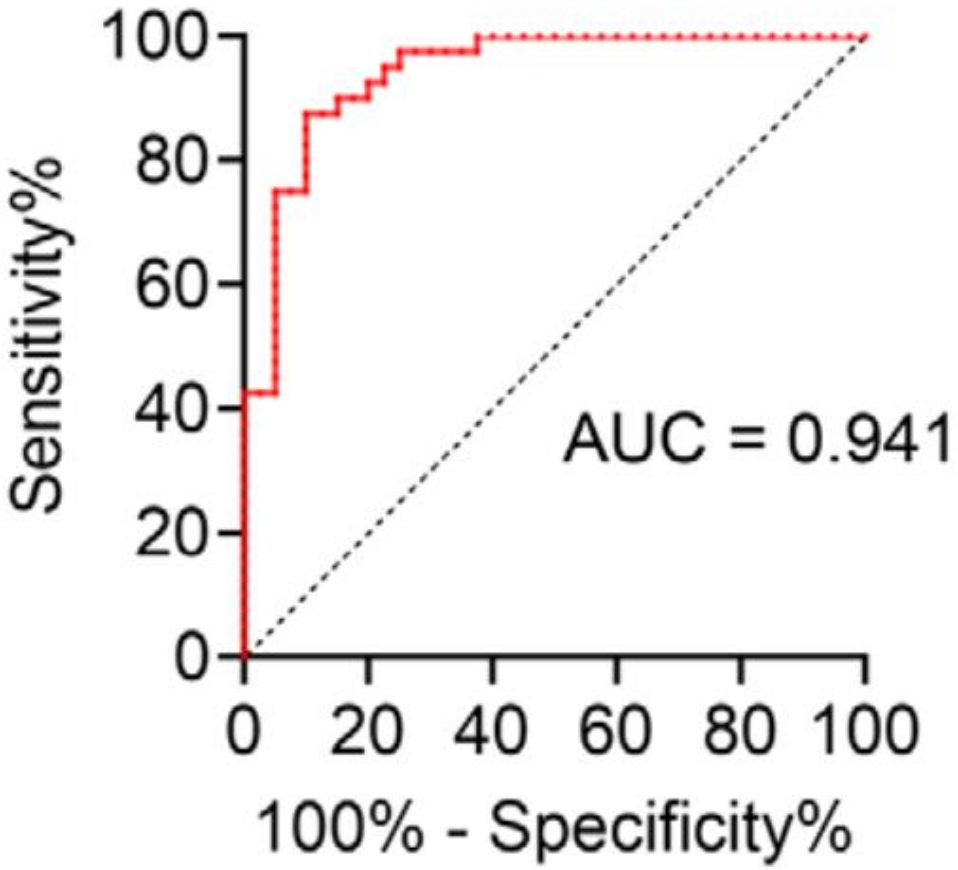


الشكل 14: المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Blot et.al).

وبالطريقة نفسها جرى تطبيق نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات على مجموعة نوب ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) فبلغت قوة النموذج المستخدم 57% (R^2=57%) أي أنَّ النموذج قادر على التنبؤ ب 57% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة والتي هي حالات ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) بينما لا يمكن لهذا النموذج التنبؤ ب 43% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة لأن التنبؤ بها يعود لعوامل أخرى غير مدروسة. تشير قوة النموذج التي بلـغت 57% مع دلالة إحصائيـــة هامـــة (p=0.175, $p \geq 0.05$) إلى جـودة ملاءمـــة (goodness-of-fit) مقبولـــة للنموذج [118، 119].

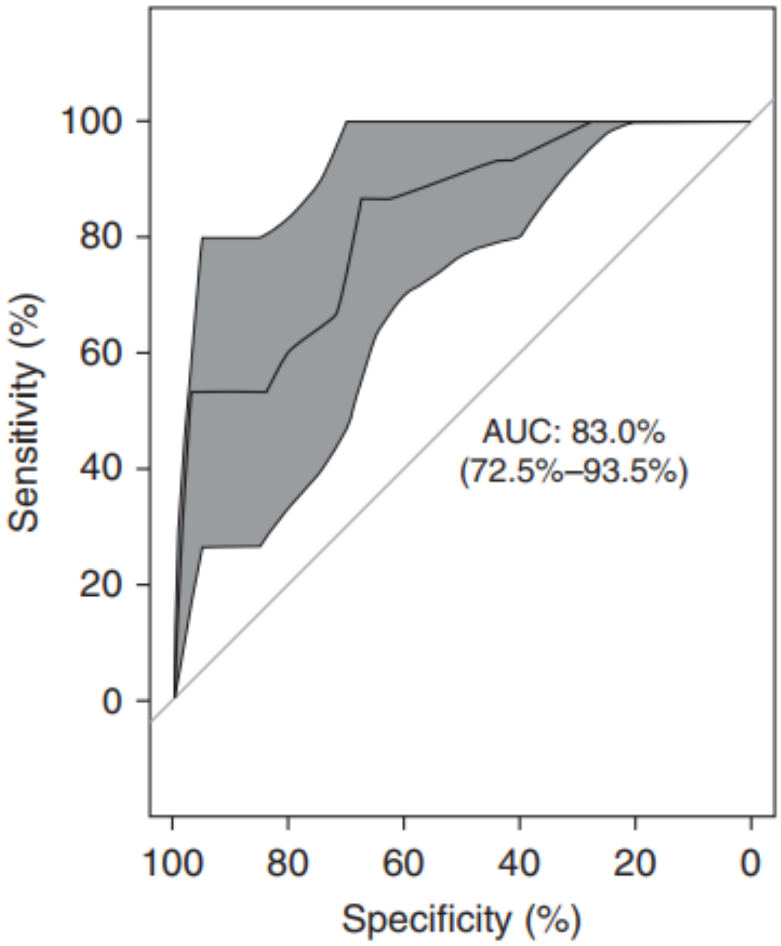
تبين من خلال دراسة نتائج النموذج أنَّ (انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لقيمة لأقل أو تساوي 90% أو انخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لقيمة تساوي أو أقل من 60 ملم زئبقي) و (وجود السعال الجاف) و (غياب الوزيز) هي المتغيرات الثلاثة التي كان لها أرجحية تشخيصية ذات دلالة هامة إحصائياً. ولكننا عند اقتراح المشعر التنبؤي لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) أُضيفت متغيرات أخرى كـ (غياب السعال المنتج، غياب الألم الجنبي، غياب نفث الدم) فإنَّ الهدف التشخيصي خلال الممارسة السريرية لدى كل نوبة حمى نقص عدلات تظاهرت بأعراض تنفسية هو محاولة إثبات داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) وفي حال ضعف القدرة على إثبات التشخيص نتوجه لإثبات أو نفي ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك بغياب الأعراض والعلامات الموجهة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) لذلك قمنا بإضافة غياب الأعراض سابقة الذكر إلى المشعر التنبؤي لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale).

كما قمنا أيضاً بتطبيق المشعر التنبؤي بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP P.Scale) على جميع نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض تنفسية فبلغت المساحة تحت المخطط (AUC = 82% (95% CI: 74–90%)). وبمقارنة المشعر المذكور مع المشعر الذي اقترحه الباحث (Tang et.al) [121] حيث كانت المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Tang et.al) أعلى من المساحة تحت المخطط التي تحققت باستخدام مشعرنا (AUC = 94%) الشكل (15)، ولكن الباحث (Tang et.al) استخدم معايير مخبرية كـــ(الألبومين، مستويات اللاكتات نازعة الهدروجين (LDH)، تعداد اللمفاويات، تعداد الخلايا اللمفاوية ($CD4^+$,$CD3^+$,$CD8^+$) باستخدام مقياس التدفق الخلوي (Flow cytometry) وعلى الرغم من استخدام هذه المعايير المخبرية قد حقق مساحة تحت المخطط جيدة ولكن استخدامها صعب في بلد محدود الموارد ويستغرق وقتاً طويلاً مما يؤخر اتخاذ القرار العلاجي.



الشكل 15: المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Tang et.al)

قام الباحث (Azoulay et.al) [122] باقتراح مشعر تنبؤي بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) مستخدماً مشعرات سريرية وشعاعية وقد حقق مشعر الباحث المذكور مساحة تحت المخطط مشابهة لقيمة المساحة المُحققة بالمشعر الذي قمنا باقتراحه ((95% CI: 72.5–93.5%) 83% :AUC) الشكل (16)، ولكن يتميز المشعر المقترح من قبل دراستنا بأنه لايشتمل على أي مشعر شعاعي مما يضمن سهولة الاستخدام والتطبيق.



الشكل :16 المساحة تحت المخطط للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Azoulay et.al)

و في سياقٍ متصل وجدنا من خلال تطبيق التحليل متعدد العوامل لدراسة المتغيرات المؤثرة على مدة الاستشفاء لدى نوب حمى نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات تنفسية أنَّ نقص الأكسجة وارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي أكثر أو يساوي 120 مغ/ل و نقص العدلات الشديد و تجرثم الدم بعصيات سلبية غرام من العوامل التي تزيد من مدة الاستشفاء لمدة أكثر من 15 يوماً وهذا مشابه لما توصل إليه الباحث (Kuderer et.al) [123]. فقد لاحظنا أنَّ العامل الوحيد الذي أدى إلى إنقاص مدة الاستشفاء إلى أقل من 15 يوماً هو قدرة المشعرين المقترحين (IPA P.Scale)، (PJP P.Scale) على النجاح بالتنبؤ بداء الرشاشيات الرئوي الغازي أو ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي ويُعد ذلك نجاحاً لهذين المشعرين على الرغم من أنَّ استخدام هذين المشعرين لم يخفضا من نسبة الوفيات.

ومن خلال تحليل العوامل المؤثرة على نسبة الوفيات لدى مجموعة نوب داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA) نجد أنَّ انخفاض إشباع الدم الشرياني المحيطي بالأكسجين لقيمة تساوي أو تقل عن 50 ملم زئبقي و ارتفاع قيمة البروتين سي الارتكاسي لمستوى يساوي أو يفوق 120 مغ/ل و داء الرشاشيات الرئوي الغازي المنتشر (وجود أكثر أو يساوي 4 من العقيدات الرئوية (علامة الهالة) على طبقي الصدر) كلها متغيرات تزيد من نسبة الوفيات بدلالة إحصائية هامة وهذا مشابه لما خلص إليه الباحث (Yeghen et.al) [124]. فإنَّ المتغيرات السابقة تدل على شدة الداء. وجدنا فضلاً عن المتغيرات السابقة أنَّ الخباثة الناكسة تزيد من نسبة الوفيات لدى مرضى دراستنا وتعكس إنذاراً سيئاً كما هو موصوف في دراسات سابقة [124].

أيضاً كان للخباثة الناكسة وارتفاع قيمة البروتين سي الارتكاسي لقيمة تساوي أو تفوق 120 ملغ/ل عند مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) أثر في زيادة نسبة الوفيات بدلالة إحصائية هامة وبالمقابل كان أيضاً لانخفاض الضغط القسمي للأكسجين في الدم الشرياني المحيطي لقيمة تساوي أو تقل عن 50 ملم زئبقي أثر في زيادة نسبة الوفيات ولكن من دون دلالة هامة إحصائياً. لم يجد الباحث (Pagano et.al) تأثيراً هاماً إحصائياً للخباثة الناكسة في زيادة نسبة الوفيات عند مرضى ذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي (PJP) وذلك قد يعود للفرق بحجم العينة بين دراستنا وعينة دراسة الباحث (Pagano et.al) و يعود هذا التباين لصغر حجم العينة في دراستنا [48]. كما خلص الباحث (Pagano et.al) الى أنَّ نقص الأكسجة لم يكن له تأثير هام إحصائياً على زيادة نسبة الوفيات وهذا مشابه لما توصلنا إليه وقد يعود ذلك إلى أنَّ السير تحت الحاد لذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي [47].

المجموعة الرئيسية الثانية (مجموعة نوب حمى نقص العدلات التي تظاهرت بأعراض وعلامات هضمية):

لم نجد فروقات هامة إحصائياً في الخصائص الأساسية لكلا مجموعتي نوب حمى نقص العدلات المصابين بإنتان المطثيات الصعبة (CDI) والتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) في العمر أو الجنس أو نوع الخباثة المستبطنة أو حالة الخباثة أو عدد نوب حمى نقص العدلات السابقة.

وجدنا بمقارنة الخصائص السريرية بين مجموعتي نوب حمى نقص العدلات الذين تظاهروا بأعراض أو علامات هضمية أنَّ مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات تظاهروا بتقرحات فموية أكثر من مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) (34%، 16.3% على التتالي ، p=0.04) و يمكن تفسير ذلك بأنَّ الآلية الإمراضية لالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات تتضمن وجود تقرحات على مسار مخاطية الجهاز الهضمي وهذه العلامة تمت ملاحظتها في دراسات سابقة [80].

إنَّ الإسهالات عرض أساسي لتشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) ولكن ليس جميع نوب حمى نقص العدلات المصابة بإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) تظاهرت بإسهالات وقت اشتمال العينة وقد سُجل عرض الإسهال عند 76.6% فقط من مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة المؤكد و 78.9% فقط من مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة المحتمل يوم اشتمال العينة فيما تطور الإسهال لاحقاً عند 23.4% من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة المؤكد و 21.1% من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة المحتمل مما يدل على أنه ليس من الضروري وجود الإسهالات وقت الفحص السريري لتشخيص الإنتان بالمطثيات الصعبة و يمكن للإسهالات أن تتطور لاحقاً وهذا ما لاحظه العالم (Nwachuku et.al) [125]. و يمكن في هذه الحالة الاعتماد على تطبل البطن وبقية الأعراض بالإضافة لوجود عوامل الخطر للإصابة بإنتان المطثية الصعبة لتشخيص الحالة.

ومن ناحية دراسة عوامل الخطر المتعلقة بالإنتان بالمطثية الصعبة وجدنا أن 20% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالإنتان بالمطثية الصعبة المؤكد تلقوا علاجاً بالصادات الحيوية خلال الشهر السابق لاشتمالهم في البحث بالمقابل فإنَّ 36.8% من مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالإنتان بالمطثية الصعبة المحتمل قد تلقوا علاجاً بالصادات الحيوية خلال الشهر السابق لاشتمالهم في البحث ولكن عامل الخطر الأبرز الذي كان محققاً بنسبة 100% هو تلقي العلاج الكيماوي [126].

تظاهر 86.8% من مجموعة التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بمضض بطني مرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى مقابل 8.2% من مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) بدلالة إحصائية هامة ($p<0.0001$) فإنَّ هذه العلامة أساسية لتشخيص التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) [127].

تظاهر 89.9% من نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) بتطبل بطن مقابل 56.6% من مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بدلالة هامة إحصائياً ($p=0.003$) فإنَّ هذه العلامة هامة يمكن الاعتماد عليها في حال انتفاء وجود عرض الإسهال.

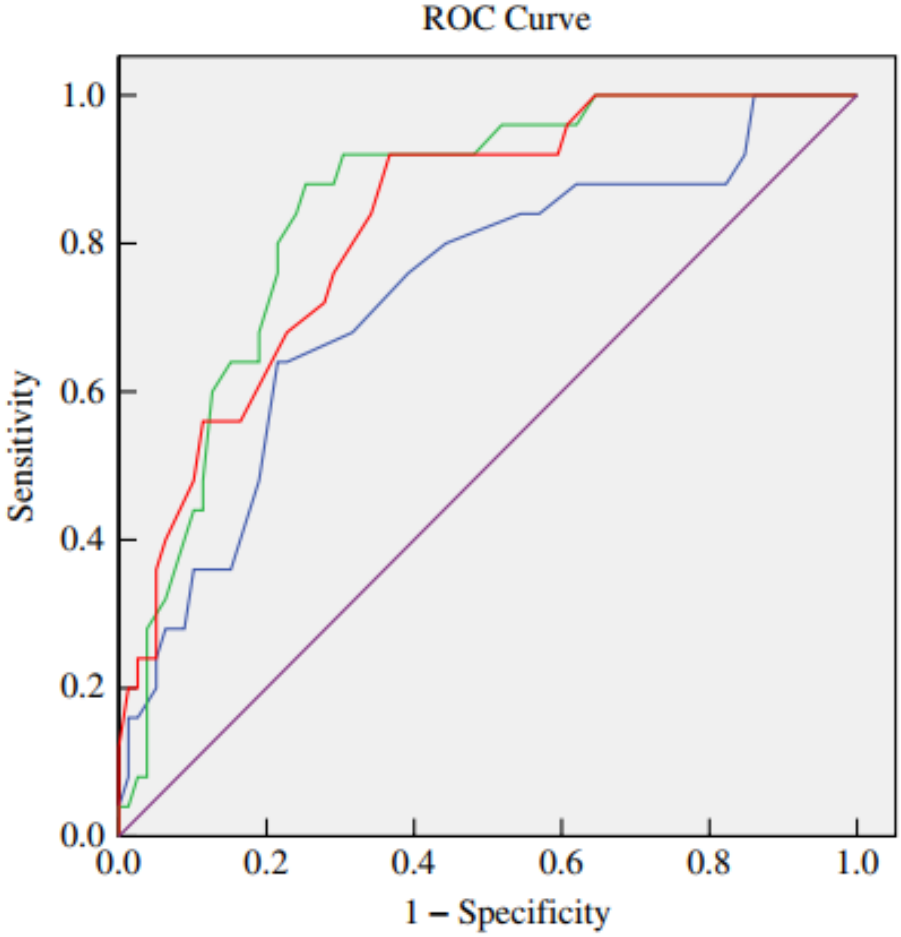
من خلال تحليل الفروقات من ناحية الموجودات المخبرية وجدنا أنَّ هناك فارقاً من ناحية المستويات المصلية للبروتين سي الارتكاسي (CRP) فقد بلغت (118.85 ± 28.12) مغ/ل في مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) مقارنةً بـ (133.15 ± 31.57) مغ/ل لدى مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بدلالة هامة إحصائياً ($p=0.018$) و يمكن تفسير ذلك بشدة الالتهاب العابر لجدار الأمعاء والكولون في التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مقارنةً بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) أو قد يكون الكشف الباكر لحالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) قبل تفاقم الحالة لحدوث وذمة في جدار الكولون و ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي (CRP).

لم يُشكل العلاج الوقائي بالصادات الحيوية عاملاً خطراً لحدوث إنتان بالمطثية الصعبة (CDI) فإنَّ 6% من مجموعة الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) قد تلقوا علاجاً وقائياً بالصادات الحيوية مقارنةً بـ 10% من مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بدلالة غير هامة إحصائياً ($p=0.358$) و يمكن تفسير ذلك بقلة استخدام الصادات الحيوية وقائياً خلال نوب نقص العدلات أو انحيازاً في تذكر المريض (recall bias) فاعتمد على استجواب المريض لتسجيل هذا المتغير ولم يُعتمد على السجلات المرضية.

وجدنا بتطبيق نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات عند مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI) أنَّ تطبل البطن وغياب المضض في الحفرة الحرقفية اليمنى والألم

البطني المنتشر ووجود الإسهالات كلها متغيرات لها أرجحية تشخيصية بدلالة هامة إحصائياً. بلغت قوة النموذج (R^2=72%) أي أنَّ النموذج قادر على التنبؤ ب 72% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة والتي هي حالات الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) بينما لا يمكن لهذا النموذج التنبؤ ب .28% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة لأن التنبؤ بها يعود لعوامل أخرى غير مدروسة وتشير قوة هذا النموذج إلى جودة ملاءمة (goodness-of-fit) مقبولة وذلك بدلالة هامة إحصائياً ($p=0.547, p\geq0.05$) [118، 119]. ومن خلال نتائج هذا الاختبار تمكنا من اقتراح نموذج التنبؤ بنوب حمى نقص العدلات المصابة بالإنتان بالمطثيات الصعبة (CDI P.Scale) حيث بلغت المساحة تحت المخطط للمشعر التنبؤي بالإنتان بالمطثية الصعبة (CDI P.Scale) عند تطبيقه على جميع نوب حمى نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية (95%) AUC= 90% (CI: 85-95%) فإنَّ هذه المساحة التي حققها المشعر المقترح أعلى من المساحة التي حققها المشعر المدروس في دراسة الباحث (Tanner et.al) [128] حيث بلغت 82% أقل من المساحة الناتجة لدينا و قد يعود ذلك إلى وجود انحياز بانتقاء العينة (selection bias) في دراستنا فجميع المرضى المُشتملين في دراستنا لديهم عامل خطر وهو العلاج الكيماوي.

وبالطريقة نفسها طُبق نموذج الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات على مجموعة نوب حمى نقص العدلات المصابين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) فبلغت قوة النموذج (R^2=53%) أي إنَّ النموذج قادر على التنبؤ بـ 53% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة والتي هي حالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بينما لا يمكن لهذا النموذج التنبؤ بـ47% من التغير الحاصل في الحصيلة المدروسة لأن التنبؤ بها يعود لأسباب أخرى غير مدروسة. تشير قوة النموذج المدروس إلى جودة ملاءمة (goodness–of–fit) مقبولة وذلك بدلالة هامة إحصائياً (p=0.658, p≥0.05) [118، 119]. تبين من خلال نتائج النموذج المطبق أنَّ المضض البطني المرتد في الحفرة الحرقفية اليمنى و وجود القرحات الفموية



الشكل 17: المساحة تحت المخطط (المخطط باللون الأخضر) للمشعر المُقترح من قبل الباحث (Tanner et.al)

يرجحان الإصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بينما لم نجد لكل من الألم البطني المنتشر أو الغثيان أو الإقياء أية أرجحية هامة إحصائياً لذلك عند اقتراح المشعر التنبؤي حُذف الغثيان من متغيرات هذا المشعر لأنه لم يحقق أرجحية تفوق الرقم 1 (Odds ratio < 1) وبالمقابل تمت إضافة متغير الإقياء لعناصر

المشعر التنبؤي لأنه حقق أرجحية تشخيصية تفوق الرقم 1 على الرغم من أنَّ هذه الأرجحية ليست هامة إحصائياً. كما أُضيف متغير الألم البطني المنتشر إلى المشعر المذكور لأن انتشاره لدى مجموعة نوب التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) مماثل لانتشاره لدى مجموعة نوب الإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) (43.4%، 36.7% على التتالي). ومن خلال نتائج هذا الاختبار تمكنا من اقتراح نموذج التنبؤ بنوب حمى نقص العدلات المصابة بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC P.Scale) وعند تطبيق هذا المشعر التنبؤي عند جميع نوب حمى نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية بلغت المساحة تحت المخطط (AUC=82% (95% CI: 74–89%)) بينما بلغت المساحة تحت المخطط للمشعر المقترح من قبل الباحث (Lazow et.al) 93%[129]. ولكن الباحث استخدم متغيرات معتمدة على موجودات الأمواج فوق الصوتية مثل وجود وذمة بجدار الأمعاء أو وجود سائل حر في البطن مما يزيد من قدرة المشعر الذي اقترحه الباحث على التنبؤ بحالات التهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC).

وجدنا من خلال دراسة العوامل المؤثرة على مدة الاستشفاء في مجموعة نوب نقص العدلات المتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية أنَّ العوامل الآتية تزيد من مدة الاستشفاء أكثر من 15 يوم: ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي (CRP) لقيمة تفوق أو تساوي 120 مغ/ل، انخفاض تعداد العدلات لقيمة تقل أو تساوي 100 خلية/ميكرو لتر، إنتان الدم بعصيات سلبية غرام. بالمقارنة مع دراسات أخرى نجد أنَّ الباحث (Das et.al) خَلُصَ إلى أنَّ ارتفاع البروتين سي الارتكاسي لقيمة تفوق 90 ملغ/ل و انخفاض تركيز الألبومين لقيمة أقل من 2.5 غ/دل و الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد كلها عوامل تزيد من مدة استشفاء مرضى حمى نقص العدلات [130]. اهتمت الورقة البحثية التي نشرها الباحث (Asturias et.al) بمستويات البروتين سي الارتكاسي المصلية حيث خَلُصَ إلى أنَّ ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي المصلية لقيمة تفوق 115 مغ/ل لها تأثير هام بزيادة مدة الاستشفاء [131]. وفي دراسة أخرى قام بها الباحث (Rosa et.al) نجد أنَّ العلاج الكيماوي بجرعات عالية ونقص العدلات المُطول وإنتان الدم بعصيات سلبية غرام من العوامل التي تزيد من مدة الاستشفاء [132]. كما

نلاحظ من خلال دراستنا أو من خلال الدراسات المُقارنة أنَّ جميع العوامل التي تزيد من مدة الاستشفاء ترتبط بشدة التثبيط النقوي أو بوجود إنتان دم مرافق أو بسوء الحالة العامة.

لم يكن لنوع الخباثة المستبطنة أي علاقة بزيادة مدة الاستشفاء لدى نوب حمى نقص العدلات المُتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية بينما خَلُصَ الباحث (Basu et.al) في دراسته إلى أنَّ وجود الابيضاض النقوي الحاد بوصفه خباثة مستبطنة يزيد من مدة الاستشفاء [133].

من خلال تحليل نتائج نموذج الدراسة متعددة المتغيرات لدى نوب حمى نقص العدلات المصابين بإنتان بالمطثية الصعبة (CDI) نجد أنَّ أرجحية الوفيات تزداد بزيادة مستويات البروتين سي الارتكاسي المصلية (CRP) لقيمة تساوي أو تفوق 120 مغ/ل أو بارتفاع مستوى البروكالسيتونين المصلي لقيمة تساوي أو تفوق 1 نانوجرام/مل. وهذه النتائج متوافقة مع الدراسات العالمية حيث خَلُصَ الباحث (Asturias et.al) إلى أنَّ ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي المصلية (CRP) لقيمة تفوق 130 مغ/ل يترافق مع زيادة الوفيات بشكل هام إحصائياً [131]. كما خَلُصَ الباحث (Gunasekaran et.al) إلى أنَّ لارتفاع مستويات البروكالسيتونين المصلية لقيمة تفوق 0.7 نانوجرام/مل تأثيراً في توقع الوفيات لدى مرضى نقص العدلات المُتظاهرين بأعراض وعلامات هضمية [134]. بالمقابل زادت أرجحية الوفيات لدى نوب حمى نقص العدلات المصابين بالتهاب الأمعاء والكولون بنقص العدلات (NEC) بحال ارتفاع مستويات البروتين سي الارتكاسي المصلية (CRP) لقيمة تساوي أو تفوق 120 مغ/ل أو بحال وجود خباثة ناكسة أو بحال كان تعداد العدلات أقل من 100 خلية/ميكرو لتر. و هذه العوامل سابقة الذكر كان لها أثر في زيادة الوفيات لدى نوب حمى نقص العدلات المُتظاهرة بأعراض وعلامات هضمية في دراسات سابقة [131]. كان وجود الخباثة الناكسة أثر في زيادة الوفيات في دراسة الباحث (Tumbarello et.al) [135].

بمقارنة نسبة الوفيات لدى نوب حمى نقص العدلات المُشتملة في دراستنا مقارنة مع نسبة الوفيات لدى المجموعة التاريخية نجد أنَّ نسبة الوفيات لدى النوب المُشتملة في دراستنا أعلى من تلك المُسجلة في المجموعة التاريخية (20.08% مقارنةً مع 16.5% على التتالي) فإنَّ هذه النسبة أعلى بحوالي ثلاث مرات مقارنةً مع دراسة الباحث (Caggiano et.al) الذي خلُصَ إلى أنَّ نسبة الوفيات في الدراسة التي أجراها هي 6.8% أي بمعدل

وفاة مريض واحد من كل 14 مريض حمى نقص عدلات حيث يجب أن يكون عدد الوفيات في دراستنا 14 −16 وفاة لتكون النسبة مقاربة لنسب الوفيات في دراسة الباحث المذكور ولكن سُجلت وفاة 47 مريضاً في دراستنا [136]. بالمقابل كانت نسب الوفيات المُسجلة في دراسة الباحث (Kuderer et.al) 9.5% و هذه النسبة أقل بمقدار النصف من نسبة الوفيات المُسجلة في البحث الذي أجريناه [123]. بالمقابل نجد أنَّ نسبة الوفيات المُسجلة في دراسة الباحث (Calik et.al) هي 21.6% وهي مقاربة للنسبة الناتجة لدينا [137]. يعود هذا الاختلاف في نسبة الوفيات المُسجلة في دراستنا مع بعض الدراسات العالمية لشدة حمى نقص العدلات المُشتملة لدينا في الدراسة وخطورتها و اشتملنا النوب غير المستجيبة للنظام العلاجي بالصادات والتي استمرت لديهم الحمى لمدة تزيد عن 5 أيام على الرغم من العلاج بالصادات الحيوية ومضادات الفطور مما يعني اشتمالنا لمرضى عاليي المراضة والخطورة فضلاً عن محدودية الموارد التشخيصية لدينا في سوريا مما يفرض علينا التأخر في الإجراءات التشخيصية والعلاجية.

بالنسبة لمدة الاستشفاء نجد أن مدة الاستشفاء لدى نوب حمى نقص العدلات المُشتملة في دراستنا أقل من مدة الاستشفاء المُسجلة لدى نوب حمى نقص العدلات في المجموعة التاريخية بدلالة هامة إحصائياً (p=0.04). بالمقابل كان متوسط مدة الاستشفاء في دراسة الباحث (Rosa et.al) 16 يوماً مقارنةً مع 28 يوماً في دراستنا [132]. بينما كان متوسط مدة الاستشفاء في دراسة الباحث (Rosenman et.al) 6.45 أيام [138]. قد يعود هذا الاختلاف بمتوسط مدة الاستشفاء بين دراستنا والدراسات العالمية جزئياً إلى علاج مرضى نوب نقص العدلات بالعوامل المُحرضة لنمو العدلات (granulocyte colony stimulating factor (G−CSF)) في الدراسات العالمية بنسبة أعلى من نسبة استخدام هذه العوامل لدينا كما يعود طول مدة الاستشفاء لدينا أيضاً إلى أنَّ المرضى المُشتملين في دراستنا هم مرضى عاليي الخطورة وشديدي المراضة.

المقارنة مع الدراسات العالمية

Chapter 9: Comparison with International Researches

الجدول 40: مقارنة المساحة تحت المخطط AUC للقدرة التنبؤية للمقاييس المقترحة في دراستنا والدراسات العالمية.

مكان الدراسة وتاريخها	2010 Belgium	2021 China	2018 France	2008 UK	2020 USA
الباحث	Blot et.al	Tang et.al	Azoulay et.al	Tanner et.al	Lazow et.al
المشعر التنبؤي	IPA .PScale	PJP P.Scale	PJP P.Scale	CDI P.Scale	NEC P.Scale
AUC الدراسة المقارنة	76%	94%	83%	82%	93%
AUC دراستنا	69%	82%	82%	90%	82%

كما نلاحظ من الجدول السابق أنَّ المساحة المحققة تحت المخطط لكل المشعرات المُقترحة من قبل دراستنا بالمقارنة مع الدراسات السابقة متقاربة ولكننا اعتمدنا في اقتراح مشعرتنا التنبؤية على معايير سريرية خلافاً لما تم اعتماده في الدراسات المُقارنة حيث تم اعتماد مشعرات مخبرية أو شعاعية كما رأينا في فقرة المناقشة مما يؤخر اتخاذ القرار العلاجي في حال محدودية الموارد التشخيصية.

أُجريت جميع الدراسات المقارنة السابقة في بلدان أو مراكز تتوافر فيها البنية التحتية التشخيصية لذلك تم إدخال المعايير المخبرية والشعاعية ضمن عناصر المُشعرات المقترحة ولكن في حالتنا فإنَّ الحصول على نتيجة اختبار ميكروبيولوجي مثلاً قد يستغرق وقتاً بالإضافة للتكلفة التي قد تعيق إجراء الاختبار أو تؤخر إجراءه لذلك تم اللجوء إلى البحث عن أهمية المعايير السريرية في بناء المشعرات المُقترحة.

التوصيات

Chapter 9: Recommendations

في ضوء النتائج التي توصلنا لها نوصي بما يلي:

I. إنَّ حمى نقص العدلات متلازمة متعددة العوامل الإمراضية (جراثيم، فطور، فيروسات) لذلك فإنَّ تعديل النظام العلاجي بالصادات الحيوية ليس هو الحل في حالات استمرار الحمى بعد بدء العلاج بالصادات الحيوية.

II. يجب البحث عن المصدر الإنتاني قبل التفكير بتعديل النظام العلاجي بالصادات الحيوية.

III. تبرز أهمية الفحص السريري في تحديد التناذر الإنتاني فإنَّ اجتماع أكثر من عرض وعلامة صدرية أو هضمية قد يوجه الطبيب الفاحص نحو مصدر الحمى كاجتماع الخراخر الناعمة مع الزلة التنفسية وانخفاض الإشباع المحيطي بالأكسجين مع وجود الوزيز الذي يوجه نحو داء الرشاشيات الرئوي الغازي (IPA).

IV. البدء بالعلاج النوعي باكراً قبل الحصول على البيانات الشعاعية التي من المحتمل ألا تكون متوافرة قبل 48 ساعة في بلد محدود الموارد مما يفرض تأخيراً ببدء العلاج.

V. يمكن الاعتماد على المشعرات الناتجة عن دراستنا (IPA P.Scale, PJP P.Scale, CDI P.Scale, NEC P.Scale) التي قد توجه الطبيب المعالج نحو بدء العلاج التخبري ريثما تصدر نتائج الاستقصاءات الشعاعية والمكروبيولوجية والمخبرية وبالتالي نفي التأخر بالعلاج مما قد يضمن نتائج أفضل من ناحية تقصير فترة الاستشفاء على الرغم من نفي تحقيق فائدة على مستوى معدل الوفيات ولكن تحتاج هذه المشعرات لدراسة أوسع في دراسات لاحقة.

10 References

1. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clinical infectious diseases, 2011. **52**(4): p. e56-e93.
2. Clarke, R.T., et al., *Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit.* British journal of haematology, 2011. **153**(6): p. 773-779.
3. Pizzo, P.A., et al., *From the Immunocompromised Host Society: the design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient: report of a consensus panel.* Journal of Infectious Diseases, 1990. **161**(3): p. 397-401.
4. Safdar, A. and D. Armstrong, *Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects.* Clinical infectious diseases, 2011. **53**(8): p. 798-806.
5. Hübel, K., et al., *Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia.* Annals of hematology, 1999. **78**(2): p. 73-77.
6. Schimpff, S., et al., *Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.* New England Journal of Medicine, 1971. **284**(19): p. 1061-1065.
7. Bodey, G.P., L. Jadeja, and L. Elting, *Pseudomonas bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes.* Archives of Internal Medicine, 1985. **145**(9): p. 1621-1629.
8. Wisplinghoff, H., et al., *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States.* Clinical Infectious Diseases, 2003. **36**(9): p. 1103-1110.
9. Sipsas, N.V., G.P. Bodey, and D.P. Kontoyiannis, *Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **103**(6): p. 1103-1113.
10. Raad, I. and A.-M. Chaftari, *Advances in Prevention and Management of Central Line–Associated Bloodstream Infections in Patients With Cancer.* Clinical infectious diseases, 2014. **59**(suppl_5): p. S340-S343.
11. Montassier, E., et al., *Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance.* European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2013. **32**(7): p. 841-850.

12. Klastersky, J., et al., *Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients.* International journal of antimicrobial agents, 2007. **30**: p. 51-59.
13. Morris, P.G., et al., *Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern.* Supportive care in cancer, 2008. **16**(9): p. 1085-1088.
14. Gardner, A., et al., *Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(35): p. 5684.
15. Cho, S.Y. and H.Y. Choi, *Opportunistic fungal infection among cancer patients: a ten-year autopsy study.* American journal of clinical pathology, 1979. **72**(4): p. 617-621.
16. Bow, E. and J. Meddings, *Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia.* Leukemia, 2006. **20**(12): p. 2087-2092.
17. SARAL, R., et al., *Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Annals of internal medicine, 1983. **99**(6): p. 773-776.
18. Lee, H.S., et al., *Herpesviridae viral infections after chemotherapy without antiviral prophylaxis in patients with malignant lymphoma: incidence and risk factors.* American journal of clinical oncology, 2012. **35**(2): p. 146-150.
19. Dignan, F.L., et al., *BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation.* British journal of haematology, 2016. **173**(3): p. 380-393.
20. Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.* The Lancet Oncology, 2020. **21**(3): p. 335-337.
21. Segal, B.H., *Aspergillosis.* New England Journal of Medicine, 2009. **360**(18): p. 1870-1884.
22. Ergun, O., et al., *Acute invasive fungal rhinosinusitis: presentation of 19 cases, review of the literature, and a new classification system.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2017. **75**(4): p. 767. e1-767. e9.
23. Edmonds, L.C. and U.B. Prakash, *Lymphoma, neutropenia, and wheezing in a 70-year-old man.* Chest, 1993. **103**(2): p. 585-587.
24. Patterson, T.F., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clinical Infectious Diseases, 2016. **63**(4): p. e1-e60.
25. Sampsonas, F., et al., *Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study.* Cancer, 2011. **117**(15): p. 3424-3433.
26. Verweij, P. and M. Brandt, *Aspergillus, Fusarium, and other opportunistic moniliaceous fungi.* Manual of clinical microbiology, 2007. **2**: p. 1802-1838.

27. McClenny, N., *Laboratory detection and identification of Aspergillus species by microscopic observation and culture: the traditional approach.* Medical mycology, 2005. **43**(Supplement_1): p. S125-S128.
28. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group.* Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
29. Horvath, J.A. and S. Dummer, *The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis.* The American journal of medicine, 1996. **100**(2): p. 171-178.
30. Leeflang, M.M., et al., *Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008(4).
31. Duarte, R.F., et al., *Serum galactomannan–based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis.* Clinical infectious diseases, 2014. **59**(12): p. 1696-1702.
32. Aubry, A., et al., *Occurrence and kinetics of false-positive Aspergillus galactomannan test results following treatment with β-lactam antibiotics in patients with hematological disorders.* Journal of clinical microbiology, 2006. **44**(2): p. 389-394.
33. Vergidis, P., et al., *Reduction in false-positive Aspergillus serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States.* Journal of clinical microbiology, 2014. **52**(6): p. 2199-2201.
34. Marr, K.A. and W. Leisenring, *Design issues in studies evaluating diagnostic tests for aspergillosis.* Clinical infectious diseases, 2005. **41**(Supplement_6): p. S381-S386.
35. Husain, S., et al., *Performance characteristics of the platelia Aspergillus enzyme immunoassay for detection of Aspergillus galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid.* Clinical and Vaccine Immunology, 2008. **15**(12): p. 1760-1763.
36. Horger, M., et al., *Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome?* European journal of radiology, 2005. **55**(3): p. 437-444.
37. Cornillet, A., et al., *Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey.* Clinical Infectious Diseases, 2006. **43**(5): p. 577-584.
38. Caillot, D., et al., *Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery.* Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 139-147.
39. Pauw, B.D., et al., *ARTICLES AND COMMENTARIES-Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and*

Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(12): p. 1813.

40. Edman, J.C., et al., *Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi.* Nature, 1988. **334**(6182): p. 519-522.
41. Cushion, M.T. and J.R. Stringer, *Has the name really been changed? It has for most researchers*. 2005, The University of Chicago Press.
42. Ponce, C.A., et al., *Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population.* Clinical Infectious Diseases, 2010. **50**(3): p. 347-353.
43. Rodriguez, M. and J.A. Fishman, *Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients.* Clinical microbiology reviews, 2004. **17**(4): p. 770-782.
44. Yale, S.H. and A.H. Limper. *Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1996. Elsevier.
45. Bollée, G., et al., *Clinical picture of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients.* Chest, 2007. **132**(4): p. 1305-1310.
46. Limper, A.H., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia.* Am Rev Respir Dis, 1989. **140**: p. 1204-1209.
47. Thomas Jr, C.F. and A.H. Limper, *Pneumocystis pneumonia.* New England Journal of Medicine, 2004. **350**(24): p. 2487-2498.
48. Pagano, L., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres.* British journal of haematology, 2002. **117**(2): p. 379-386.
49. Wilson, J.W., et al., *Pneumocystis jirovecii testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity.* Diagnostic microbiology and infectious disease, 2011. **69**(2): p. 145-152.
50. Azoulay, E., et al., *Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates.* Chest, 2009. **135**(3): p. 655-661.
51. Tasaka, S., et al., *Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia.* Chest, 2007. **131**(4): p. 1173-1180.
52. Hidalgo, A., et al., *Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients.* European radiology, 2003. **13**(5): p. 1179-1184.
53. McDonald, L.C., et al., *Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA).* Clinical Infectious Diseases, 2018. **66**(7): p. e1-e48.

54. Bagdasarian, N., K. Rao, and P.N. Malani, *Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review.* Jama, 2015. **313**(4): p. 398-408.
55. Wanahita, A., et al., *Clostridium difficile infection in patients with unexplained leukocytosis.* The American journal of medicine, 2003. **115**(7): p. 543-546.
56. Tedesco, F.J., *Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy.* Medical Clinics of North America, 1982. **66**(3): p. 655-664.
57. Kulaylat, A.S., et al., *Development and validation of a prediction model for mortality and adverse outcomes among patients with peripheral eosinopenia on admission for Clostridium difficile infection.* JAMA surgery, 2018. **153**(12): p. 1127-1133.
58. Leffler, D.A. and J.T. Lamont, *Clostridium difficile infection.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(16): p. 1539-1548.
59. Debast, S.B., et al., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection.* Clinical Microbiology and Infection, 2014. **20**: p. 1-26.
60. Longtin, Y., et al., *Impact of the type of diagnostic assay on Clostridium difficile infection and complication rates in a mandatory reporting program.* Clinical infectious diseases, 2013. **56**(1): p. 67-73.
61. Kvach, E.J., et al., *Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic Clostridium difficile infection.* Journal of clinical microbiology, 2010. **48**(1): p. 109-114.
62. Sunkesula, V.C., et al., *Does empirical Clostridium difficile infection (CDI) therapy result in false-negative CDI diagnostic test results?* Clinical infectious diseases, 2013. **57**(4): p. 494-500.
63. Polage, C.R., et al., *Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era.* JAMA internal medicine, 2015. **175**(11): p. 1792-1801.
64. Fenner, L., et al., *Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of Clostridium difficile.* Journal of clinical microbiology, 2008. **46**(1): p. 328-330.
65. Wilkins, T.D. and D.M. Lyerly, *Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging.* Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(2): p. 531-534.
66. Lyras, D., et al., *Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile.* Nature, 2009. **458**(7242): p. 1176-1179.
67. Swindells, J., et al., *Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection.* Journal of clinical microbiology, 2010. **48**(2): p. 606-608.
68. Bartlett, J.G., *Antibiotic-associated diarrhea.* New England journal of medicine, 2002. **346**(5): p. 334-339.
69. Shanholtzer, C., et al., *Comparison of the VIDAS Clostridium difficile toxin A immunoassay with C. difficile culture and cytotoxin and latex tests.* Journal of clinical microbiology, 1992. **30**(7): p. 1837-1840.

70. Riegler, M., et al., *Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro.* The Journal of clinical investigation, 1995. **95**(5): p. 2004-2011.
71. Goodhand, J.R., W. Alazawi, and D.S. Rampton, *Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2011. **33**(4): p. 428-441.
72. Lim, J., A.W. Phillips, and W.L. Thomson, *An unexpected CT finding in a patient with abdominal pain.* Case Reports, 2013. **2013**: p. bcr-2012-007345.
73. Rolston, K.V., G.P. Bodey, and A. Safdar, *Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity.* Clinical Infectious Diseases, 2007. **45**(2): p. 228-233.
74. Urbach, D.R. and O.D. Rotstein, *Typhlitis.* Canadian journal of surgery, 1999. **42**(6): p. 415.
75. Katz, J.A., et al., *Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review.* Cancer, 1990. **65**(4): p. 1041-1047.
76. Xia, R. and X. Zhang, *Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review.* World journal of gastrointestinal pathophysiology, 2019. **10**(3): p. 36.
77. Nesher, L. and K.V. Rolston, *Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy.* Clinical infectious diseases, 2013. **56**(5): p. 711-717.
78. Moran, H., et al., *Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer.* Journal of pediatric hematology/oncology, 2009. **31**(9): p. 630-634.
79. Aksoy, D., et al., *Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis.* Annals of Oncology, 2007. **18**(1): p. 183-189.
80. Dosik, G.M., et al., *Necrotizing colitis in patients with cancer.* The American journal of medicine, 1979. **67**(4): p. 646-656.
81. Sloas, M.M., et al., *Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience.* Clinical infectious diseases, 1993. **17**(3): p. 484-490.
82. Kirkpatrick, I.D. and H.M. Greenberg, *Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT.* Radiology, 2003. **226**(3): p. 668-674.
83. Wade, D.S., H.R. Nava, and H.O. Douglass Jr, *Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment.* Cancer, 1992. **69**(1): p. 17-23.
84. Musher, D.R., et al., *Neutropenic typhlitis simulating carcinoma of the cecum.* Gastrointestinal endoscopy, 1989. **35**(5): p. 449-451.
85. Cronin, C., et al., *Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy.* Clinical radiology, 2009. **64**(7): p. 724-733.
86. Portugal, R. and M. Nucci, *Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review.* Expert review of hematology, 2017. **10**(2): p. 169-174.
87. Taplitz, R.A., et al., *Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious*

Diseases Society of America clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(14): p. 1443-1453.

88. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients.* Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(16): p. 3038-3051.
89. Paesmans, M., et al., *Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter?* Supportive care in cancer, 2011. **19**(7): p. 1001-1008.
90. Wood, D.E., *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening.* Thoracic surgery clinics, 2015. **25**(2): p. 185-197.
91. Baden, L.R., *Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness*. 2005, Mass Medical Soc.
92. Bow, E.J., *Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients.* Current opinion in infectious diseases, 2011. **24**(6): p. 545-553.
93. Ng, E.S.-T., et al., *Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance—an Asian perspective.* Journal of the Formosan Medical Association, 2010. **109**(9): p. 624-631.
94. Satlin, M.J., et al., *Colonization with levofloxacin-resistant extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk of bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients.* Clinical Infectious Diseases, 2018. **67**(11): p. 1720-1728.
95. Zinner, S., et al., *Reduction of Fever and Streptococcal Bacteremia in Granulocytopenic Patients With Cancer: A Trial of Oral Penicillin V or Placebo Combined With Pefloxacin.* Jama, 1994. **272**(15): p. 1183-1189.
96. van Dalen, E.C., et al., *Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(4).
97. Moody, K.M., et al., *A randomized trial of the effectiveness of the neutropenic diet versus food safety guidelines on infection rate in pediatric oncology patients.* Pediatric blood & cancer, 2018. **65**(1): p. e26711.
98. Sepkowitz, K.A., *Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia.* Clinical infectious diseases, 2005. **40**(Supplement_4): p. S253-S256.
99. Lazarus, H.M., R.J. Creger, and S.L. Gerson. *Infectious emergencies in oncology patients*. in *Seminars in oncology*. 1989.
100. Rolston, K.V., *Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia.* Clinical infectious diseases, 2005. **40**(Supplement_4): p. S246-S252.
101. Mathur, P., et al., *A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes.* Medical Oncology, 2002. **19**(4): p. 267-272.

102. Girmenia, C., et al., *Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(4): p. 667-674.
103. Probst, L., et al., *Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study.* Journal of intensive care, 2019. **7**(1): p. 1-10.
104. Gerson, S.L., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis in adult acute leukemia: clinical clues to its diagnosis.* J Clin Oncol, 1985. **3**(8): p. 1109-1116.
105. Thompson, G.R. and T.F. Patterson. *Pulmonary aspergillosis*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2008. © Thieme Medical Publishers.
106. Walzer, P.D., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic, and clinical features.* Annals of internal medicine, 1974. **80**(1): p. 83-93.
107. Smith, D., et al., *Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of Pneumocystis carinii infection.* The Lancet, 1988. **332**(8619): p. 1049-1051.
108. Gorschlüter, M., et al., *Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality.* European journal of haematology, 2005. **75**(1): p. 1-13.
109. Chopra, T., G.J. Alangaden, and P. Chandrasekar, *Clostridium difficile infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients.* Expert review of anti-infective therapy, 2010. **8**(10): p. 1113-1119.
110. Hope, W., T. Walsh, and D. Denning, *The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp.* Medical mycology, 2005. **43**(Supplement_1): p. S207-S238.
111. Young, R.C., et al., *The spectrum of the disease in 98 patients.* Medicine, 1970. **49**(2): p. 147-173.
112. Peters, S.G. and U.B. Prakash, *Pneumocystis carinii pneumonia: review of 53 cases.* The American journal of medicine, 1987. **82**(1): p. 73-78.
113. Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis.* Thorax, 2015. **70**(3): p. 270-277.
114. Panos, R.J., et al., *Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients.* Chest, 1988. **94**(5): p. 1008-1013.
115. Bergeron, A., et al., *The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **119**(8): p. 1831-1837.
116. Kovacs, J.A., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies.* Annals of internal medicine, 1984. **100**(5): p. 663-671.
117. Albelda, S.M., et al., *Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis: influence of bone marrow recovery in patients with*

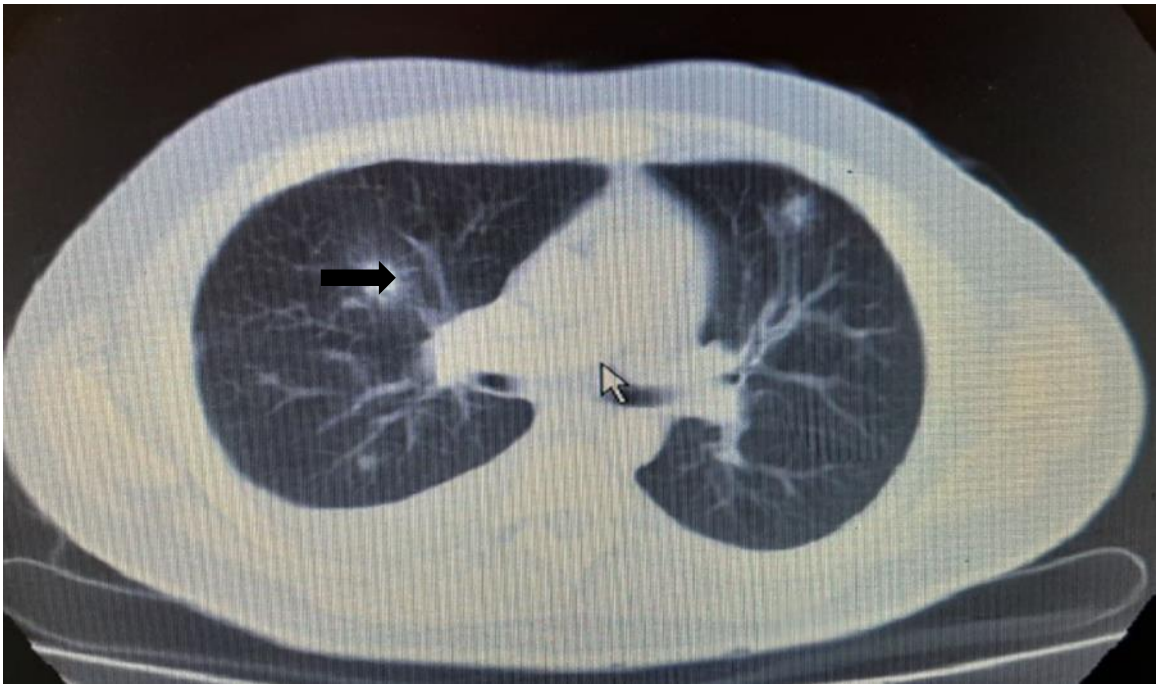
acute leukemia. American Review of Respiratory Disease, 1985. **131**(1): p. 115-120.
118. Akossou, A. and R. Palm, *Impact of data structure on the estimators R-square and adjusted R-square in linear regression.* Int. J. Math. Comput, 2013. **20**(3): p. 84-93.
119. Goeman, J.J. and S. le Cessie, *A goodness-of-fit test for multinomial logistic regression.* Biometrics, 2006. **62**(4): p. 980-985.
120. Blot, S.I., et al., *A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **186**(1): p. 56-64.
121. Tang, G., et al., *Using routine laboratory markers and immunological indicators for predicting Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients.* Frontiers in Immunology, 2021. **12**.
122. Azoulay, E., et al., *A multivariable prediction model for Pneumocystis jirovecii pneumonia in hematology patients with acute respiratory failure.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2018. **198**(12): p. 1519-1526.
123. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.* Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-2266.
124. Yeghen, T., et al., *Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution.* Clinical infectious diseases, 2000. **31**(4): p. 859-868.
125. Nwachuku, E., et al., *Toxic Clostridioides (formerly Clostridium) difficile colitis: No longer a diarrhea associated infection.* The American Journal of Surgery, 2021. **221**(1): p. 240-242.
126. Raza, S., et al., *Clostridium difficile infection following chemotherapy.* Recent patents on anti-infective drug discovery, 2010. **5**(1): p. 1-9.
127. Davila, M.L., *Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management.* Current infectious disease reports, 2007. **9**(2): p. 116-120.
128. Tanner, J., et al., *Waterlow score to predict patients at risk of developing Clostridium difficile-associated disease.* Journal of Hospital Infection, 2009. **71**(3): p. 239-244.
129. Lazow, S.P., et al., *Abdominal ultrasound findings contribute to a multivariable predictive risk score for surgical necrotizing enterocolitis: A pilot study.* The American Journal of Surgery, 2021.
130. Das, A., A. Trehan, and D. Bansal, *Risk factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia.* Indian pediatrics, 2018. **55**(10): p. 859-864.
131. Asturias, J.E., J. Corral, and J. Quezada, *Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia.* Current oncology, 2010. **17**(2): p. 59-63.
132. Rosa, R.G. and L.Z. Goldani, *Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia.* PLoS One, 2014. **9**(10): p. e108969.

133. Basu, S.K., et al., *Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer.* Journal of clinical oncology, 2005. **23**(31): p. 7958-7966.
134. Gunasekaran, V., et al., *Serum Procalcitonin for Predicting Significant Infections and Mortality in Pediatric Oncology.* Indian pediatrics, 2016. **53**(12).
135. Tumbarello, M., et al., *Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies.* Diagnostic microbiology and infectious disease, 2009. **64**(3): p. 320-326.
136. Caggiano, V., et al., *Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy.* Cancer, 2005. **103**(9): p. 1916-1924.
137. Çalık, Ş., et al., *The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies.* Saudi medical journal, 2018. **39**(9): p. 878.
138. Rosenman, M., et al., *Modeling administrative outcomes in fever and neutropenia: clinical variables significantly influence length of stay and hospital charges.* Journal of pediatric hematology/oncology, 2002. **24**(4): p. 263-268.

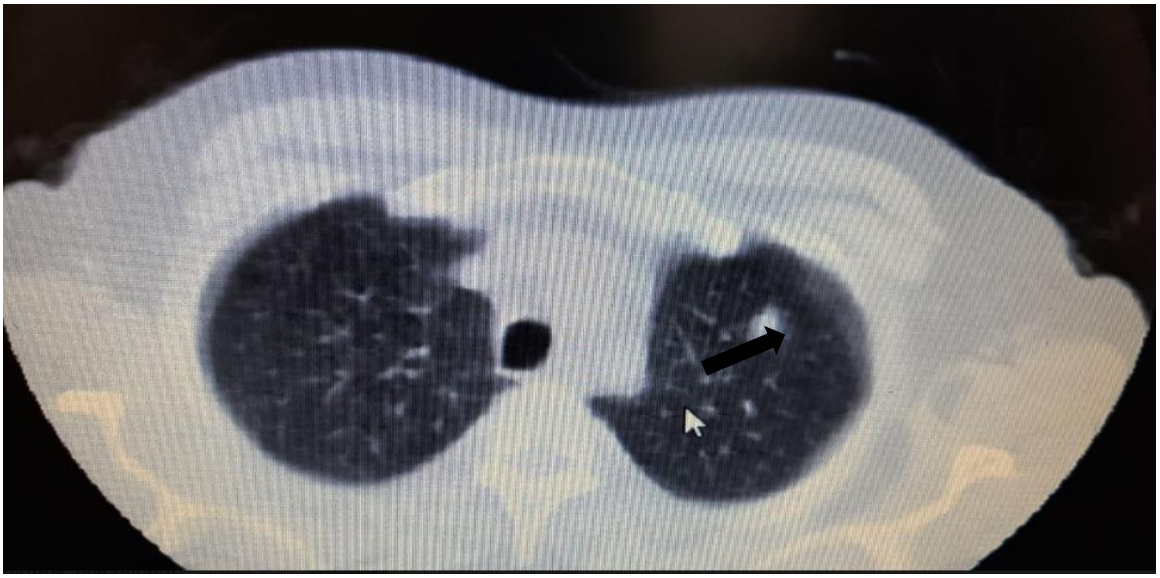
ملحق الصور



الصورة (1): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر الزجاج المُغشى في الساحتين الرئوتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.



الصورة (2): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليمنى (السهم الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



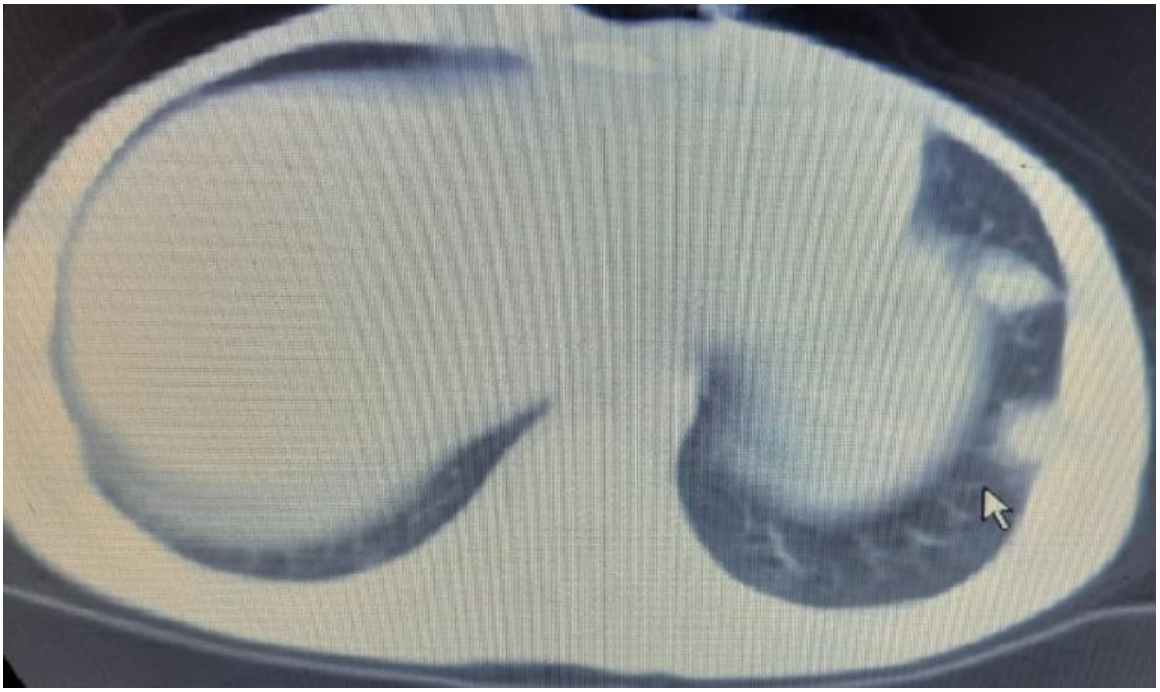
الصورة (3): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



الصورة (4): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليمنى (الأسهم ذات اللون الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



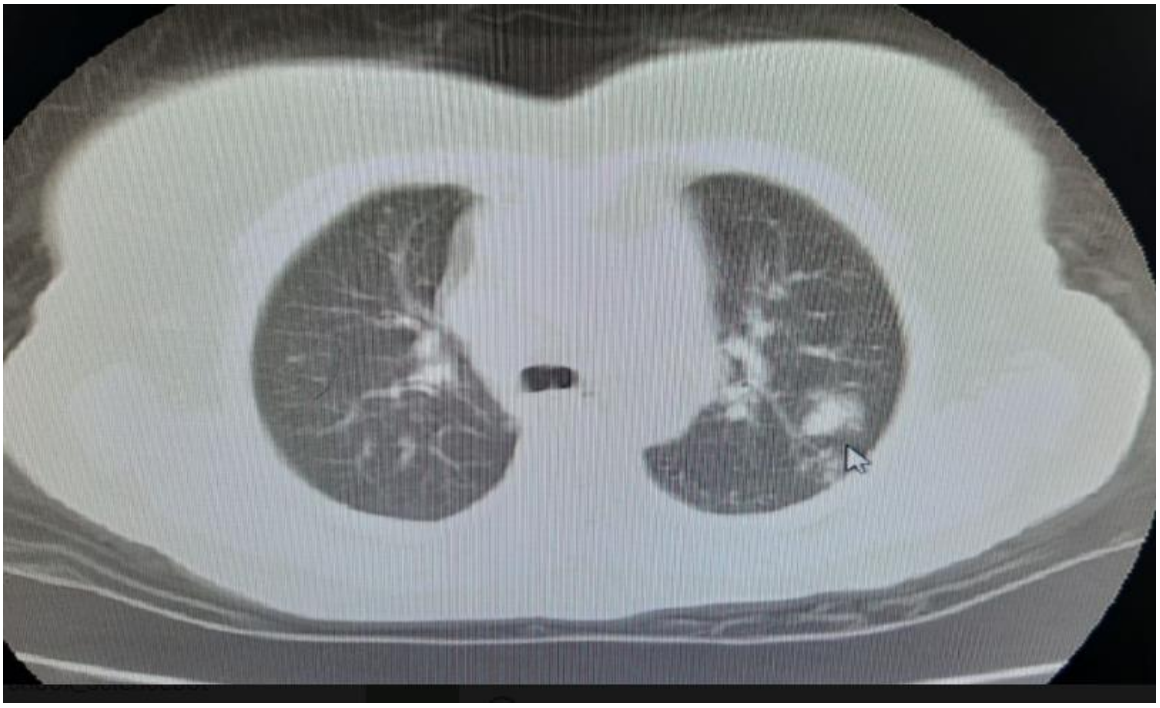
الصورة (5): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحتين الرئوتين (الأسهم ذات اللون الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



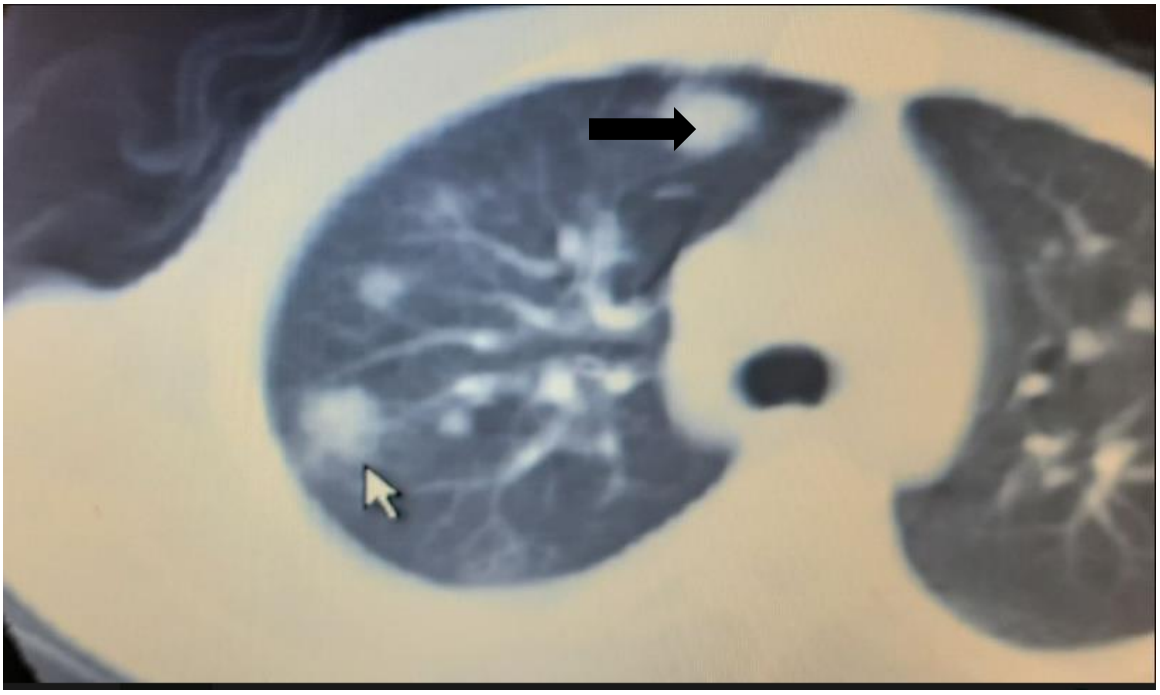
الصورة (6): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأبيض) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



الصورة (7): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحتين الرئوتين (الأسهم ذات اللون الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



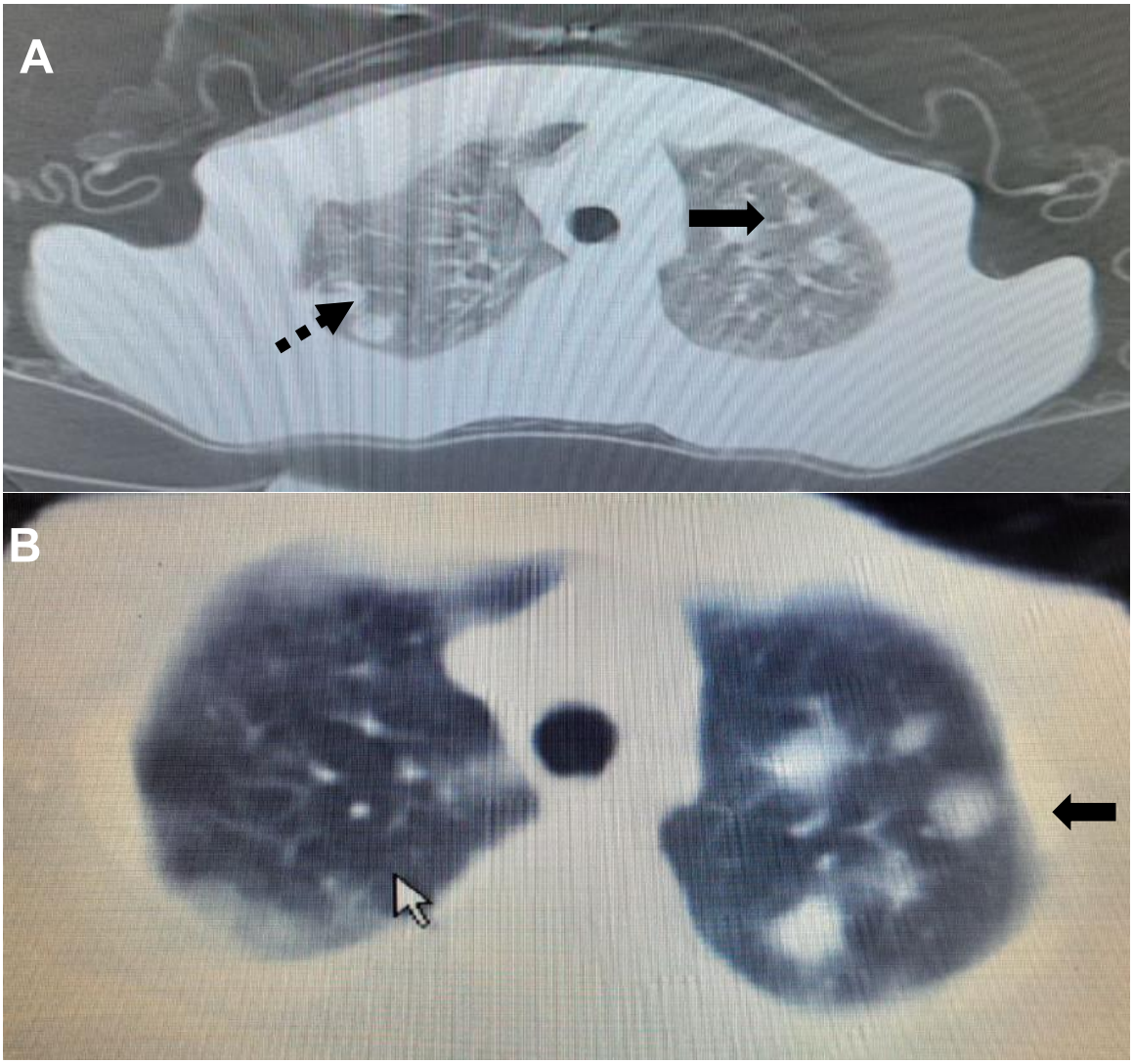
الصورة (8): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأبيض) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



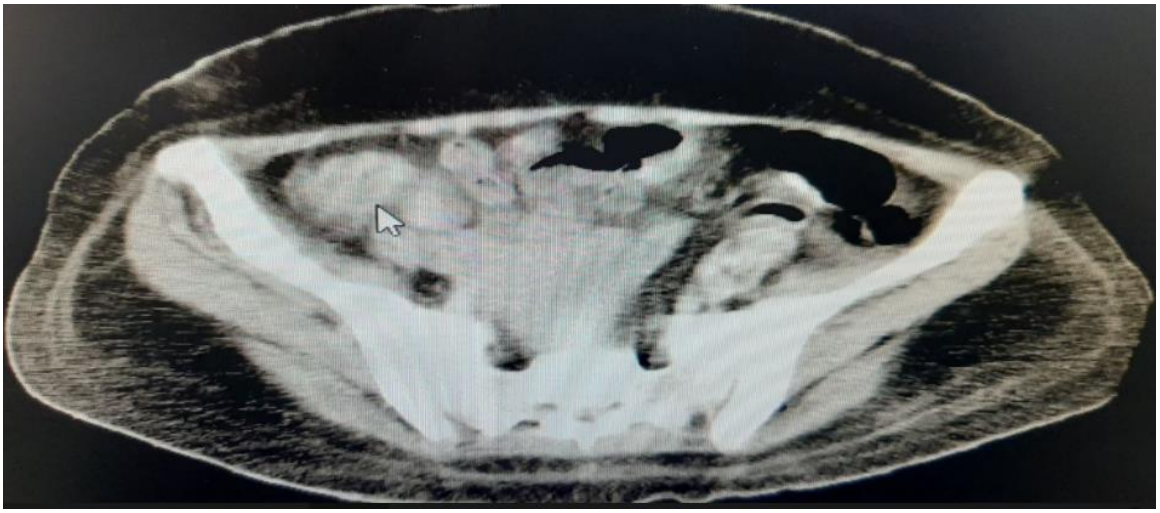
الصورة (9): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليمنى (السهم الأبيض والأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



الصورة (10): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأسود) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



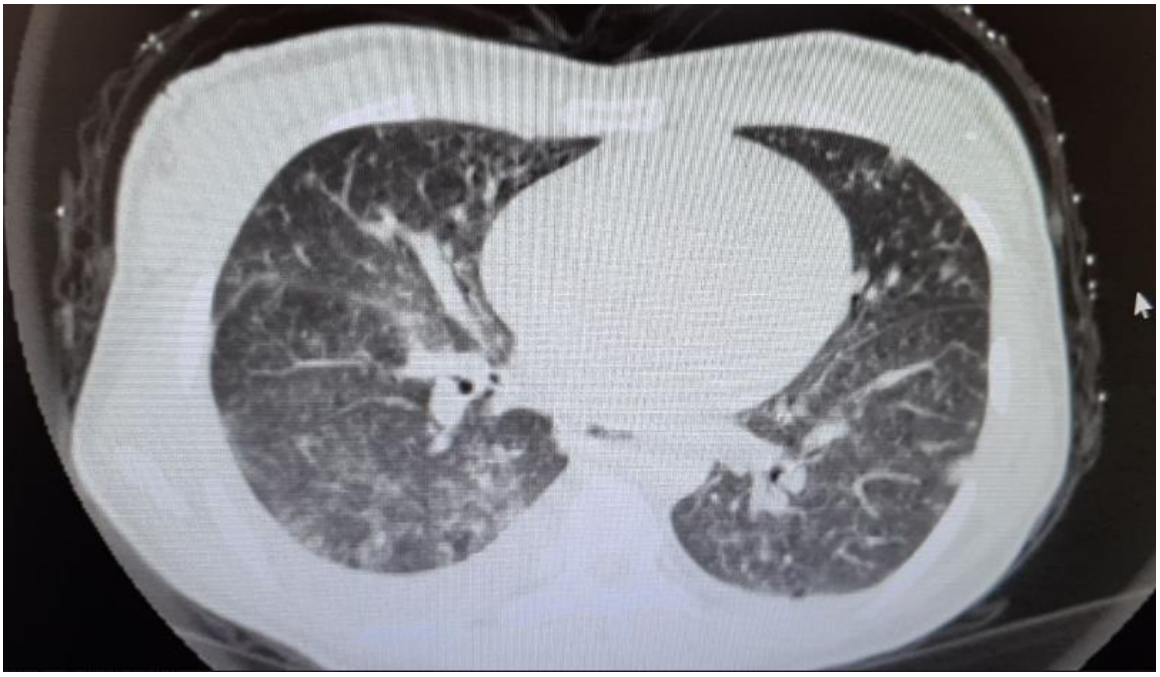
الصورة (11): الصورة (a) صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأسود) مع بداية تشكل علامة الهلال الغازي (air–crescent sign) (السهم المنقط) في الساخة الرئوية اليمنى لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي. الصورة (b) عدة عقيدات تبدي علامة الهالة (halo sign) في الساحة الرئوية اليسرى (السهم الأسود).



الصورة (12): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأبيض).



الصورة (13): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأسود).



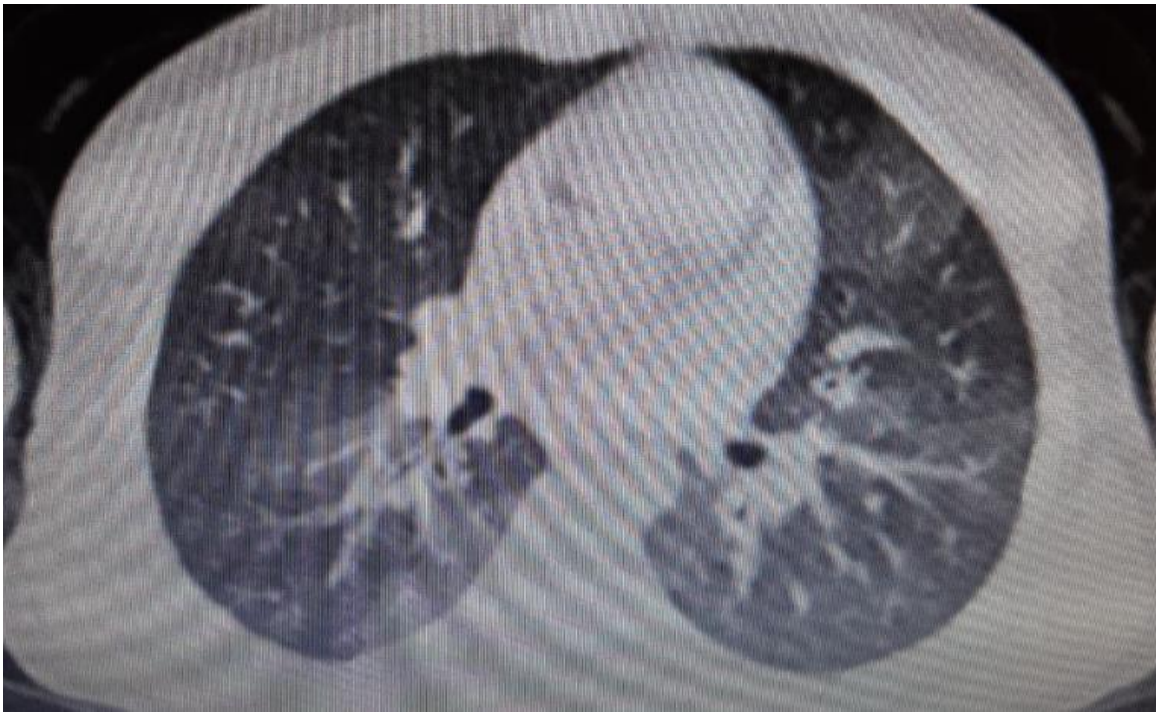
الصورة (14): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر الزجاج المُغشى في الساحتين الرئوتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.



الصورة (15): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأبيض).



الصورة (16): صورة طبقي محوري محوسب للصدر يُبدي عدة عقيدات تُظهر علامة الهالة (halo sign) مع وجود ارتشاحات الزجاج المُغشى في الساحتين الرئويتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي وذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.



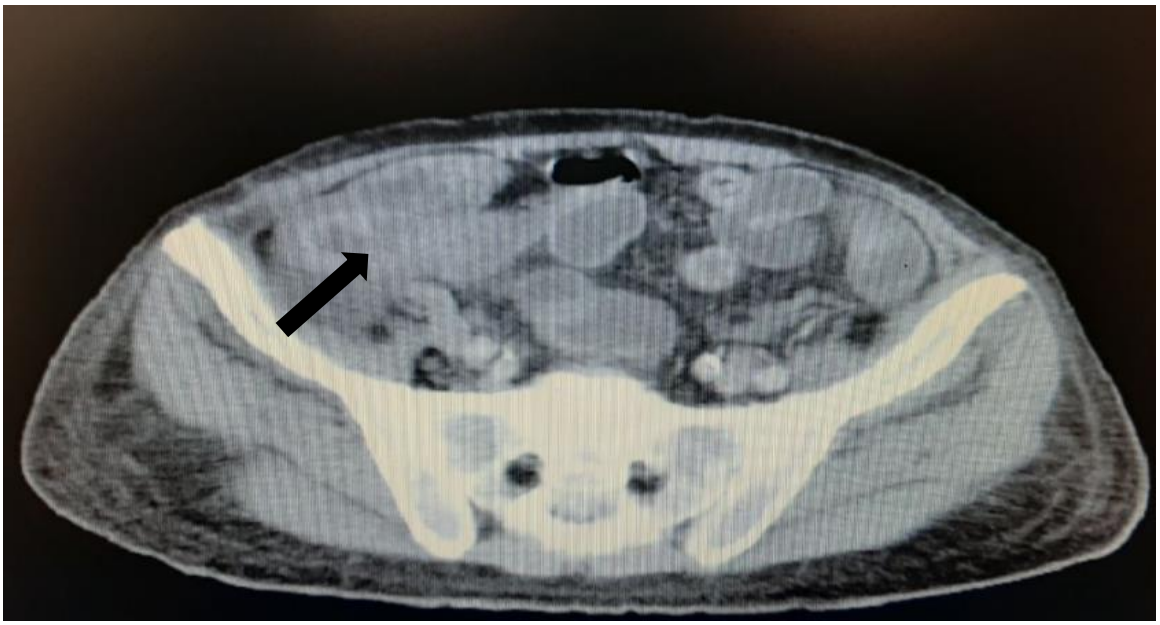
الصورة (17): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر الزجاج المُغشى في الساحتين الرئوتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.



الصورة (18): صورة طبقي محوري محوسب للصدر يُبدي عدة عقيدات تُظهر علامة الهالة (halo sign) مع وجود ارتشاحات الزجاج المُغشى في الساحتين الرئويتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي مشارك لذات رئة جرثومية.



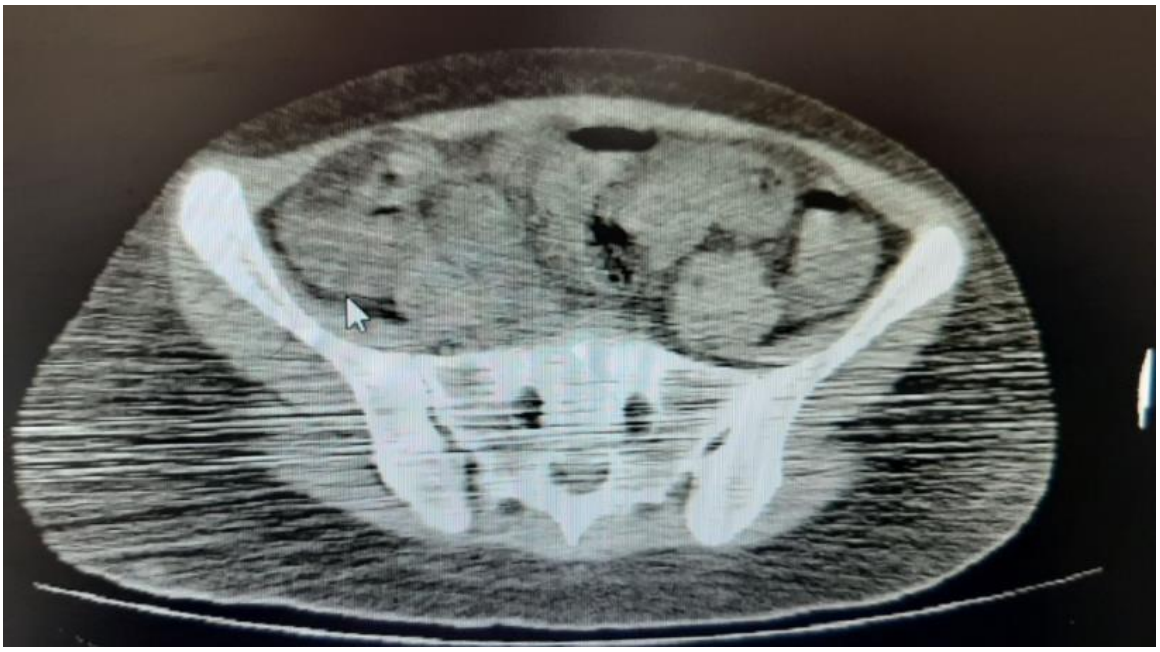
الصورة (19): صورة طبقي محوري محوسب للصدر يُبدي عقيدة تُظهر علامة الهالة (halo sign) (السهم الأبيض) لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بداء الرشاشيات الرئوي الغازي.



الصورة (20): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأسود).



الصورة (21): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأسود)



الصورة (22): صورة طبقي محوري محوسب للحوض تُبدي تسمك ووذمة في جدار الأعور لدى مريض حمى نقص عدلات لديه التهاب أمعاء وكولون بنقص العدلات (NEC) (السهم الأبيض).



الصورة (23): صورة طبقي محوسب للصدر تُبدي منظر الزجاج المُغشى في الساحتين الرئوتين لدى مريض حمى نقص عدلات مُصاب بذات الرئة بالمتكيس الجيروفيزي.

Abstract

Background: The infection in neutropenic patients is poly-microbial and the suggestion of infection-predicting scales plays a critical role in initiating in pre-emptive therapy especially in resource limiting settings.

Objectives: The research tries to suggest predicting scales of common infections in neutropenic patients in order to initiate antibiotics and antifungals while awaiting the obtaining the results of laboratory tests and radiologic investigations.

Materials and methods: A prospective cohort study included 234 episodes of febrile neutropenia in patients who had persistent fever after the fifth day from initiating empirical antibiotics and antifungals or had a recurrence of fever after the fifth day from initiating of empirical therapy. We had classified the episodes into groups according to presenting symptoms (respiratory or gastrointestinal). We began the preemptive therapy according to the criteria referring to the infection when the episodes fulfilled the criteria. Later on, we classified the episodes according to lab and radiology investigations results. A binary multivariate logistic regression is used in order to suggest validated predicting scales for these syndromes (invasive pulmonary aspergillosis, pneumocystis jirovecii pneumonia, neutropenic enterocolitis, clostridioides. *difficile* infection) then the area under the curve were calculated for these predicting scales (IPA P.Scale AUC= 0.69; 95%CI; 0.59-0.79), (PJP P.Scale AUC= 0.82; 95%CI; 0.74-0.90), (CDI P.Scale AUC=0.90; 95%CI; 0.85-0.95), (NEC P.Scale AUC=0.82;95%CI; 0.74-0.89). In order to measure the impact of preemptive therapy strategy on in-hospital mortality rate and duration of hospital stay, the mortality rate was compared between our study populations with historical group who are neutropenic fever patients who had admitted in Al-Mowasat University Hospital during three years before the study beginning of the study. The in-hospital mortality rate in our study was 20.8% compared with 16.5% in historical group with non-significant statistically difference (p=0.08) whereas the hospital stay was lower in our study population compared with historical group (28±8 vs 35±6 respectively, p=0.04) with statistically significant difference.

Conclusion: The application of preemptive therapy according to clinical predicting scales resulted in shortening of hospital stay in febrile neutropenic patients who had persistent fever or recurrence of fever after the fifth day after initiating of empirical therapy.

Key words: neutropenic fever, clinical predicting scales, hospital stay, mortality rate.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Internal medicine

Clinical signs and symptoms guided therapy for febrile neutropenia.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the degree of Ph.D. in infectious diseases

By

ALI IBRAHIM ALRSTOM

Supervisor Dr. ***Raed Abo Harb*** Assistant Professor of gastroenterology

Assist Supervisor Dr. ***Nizar Al daher*** Assistant Professor of infectious diseases

Program Authorized to Offer Degree:

Department of internal medicine, Faculty of Medicine, Damascus University

Damascus
University
Faculty of Medicine

Clinical signs and symptoms guided therapy for febrile neutropenia.

ALI IBRAHIM ALRSTOM

Ph.D. thesis

2022