



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الداخلية

العلاج المبكر بالصادات الحويية لذات الرئة المكتسبة بالمتفيسة والمثبتة عبر الغسالة القصبية السخية " دور النزوع الروتينيه للرشافة الرغامية "

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الداخلية

وإشراف : أ.د. نزار الضاهر

برئاسة أ.د. حسام الدين شبلي

إعداد: د. بيان أحمد الحسن

2012-2013م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



المقدمة:

تعدُّ ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة أشيع خمج مكتسب في العناية المشددة يعاني منه المرضى الموضوعون على التهوية الآلية ، وتتراوح نسبة وقوع الإصابة بين مرضى التهوية الآلية بين 9-20 % ⁽¹⁾ ، على الرغم من أن نسبة الوفيات الناجمة عنها ما تزال موضع نقاش ⁽²⁾ ، ومن المعروف عن ذوات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة أنها تطيل كل من مدة وضع المريض على التهوية الآلية ومن فترة المكث في قسم العناية المشددة ⁽⁴⁻⁵⁾ ، إنَّ غياب العلاج الكافي المضاد للجراثيم بالنسبة لمرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة يترافق مع زيادة نسبة الوفيات ⁽⁶⁻⁷⁾ ، وفي الوقت الذي يُعدُّ أخذ العينات عبر التنظير من مفرزات الطرق التنفسية السفلية هو الطريقة الأنجع في تشخيص ذات الرئة ، فإنَّ انتظار الوقت لصدور نتائج الزروع قد يسيء إلى نسبة البقيا في مرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة ، وبالفعل بينت الدراسات أن العلاج الكافي بالصادات لذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة يطيل البقيا فقط إذا طبقت بشكل مبكر خلال سير المرض ⁸.



القسم النظري:

1. مقدمة

2. الآلية المرضية

3. الوبائيات

4. التشخيص

5. العلاج

6. الوقاية

القسم العملي:

1. خلفية البحث وأهميته :

2. هدف البحث:

3. تصميم الدراسة:

4. مكان الدراسة:

5. المرضى والطرق ومواد الدراسة:

6. حجم العينة والمدة الزمنية:

7. مراحل العمل والتدخل:

8. التحليل الإحصائي أو الدراسة الإحصائية:

9. التكاليف ومصدر التمويل:

10. الفرضية البحثية والسؤال البحثي:

11. النتائج:

القسم النظري:

1. مقدمة:

تعتبر ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة الخمج المكتسب الأكثر شيوعاً بين مرضى التهوية الآلية المتواجدين في قسم العناية المشددة⁽¹⁻²⁾ ، وتعرّف ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة بأنها ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة من وضع المريض على جهاز التهوية الآلية، وتجدر الإشارة إلى أنّ نسبة الوفيات في هذا النوع من الأخماج يتراوح بين 20-50% ويمكن أن يكون أعلى من ذلك إذا كانت ذات الرئة ناجمة عن عضيات شديدة الفوعة⁽¹⁻³⁾ ، بينما تكون نسبة الوفيات في الأخماج البولية المكتسبة في قسم العناية حوالي 1-4%⁽¹⁻³⁾

وعلى الرغم من الشكوك التي تحيط بمعدلات المواتة المعزوة ، فإنّ ثمة دليل قوي يشير إلى دور ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة في إطالة فترة بقاء المريض على التهوية الآلية وفترة مكثه في قسم العناية المشددة بشكل عام⁽¹⁻²⁾ .

ومن الأهمية معرفة أنّ 50% من الصادات الموصوفة في قسم العناية المشددة تُعطى لتغطية إنتانات الطرق التنفسية⁽⁴⁾ .

وفي الوقت الذي أظهرت العديد من الدراسات أنّ استخدام العلاج الملائم بالصادات الحيوية لمرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة يحسن البقاء بشكل مهم ، فإنّ التحديد السريع لوجود إصابة بذات الرئة المكتسبة بالمنفسة وتقديم العلاج الدقيق بالعوامل المضادة للجراثيم يُشكل أهدافاً سريرية هامة أيضاً⁽¹⁾ ، رغم عدم وجود إتفاق عالمي واضح على الاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية والوقائية لذات الرئة المكتسبة

(vap). بالمنفسة

2. الآلية المرضية:

من المعروف أنّ العديد من آليات الدفاع تحمي السبيل التنفسي من الأخطار ، وهذه الآليات تشمل وسائل تشريحية ، أو ما يُعرف بالحواجز التشريحية (anatomic barriers) كلسان المزمار والحنجرة ومنعكسات السعال ومكونات المفرزات القصبية الرغامية والمصعد المخاطي الهدي والظهارية المبطنة للمعة القصبات والسرفكتان ، كما تشمل الوسائل الدفاعية عوامل أخرى مثل المناعة الخلوية والخلطية والجهاز البلعوي phagocytic system والذي يتضمن البالعات الكبيرة macrophages والعدلات النشطة (5-6) ، وعندما تعمل الآليات السابقة بتعاضدٍ وتأزرٍ فسيكون من الصعب دخول الميكروبات لأن الأخيرة ستطرح قبل إحداث مرضٍ سريري، وعندما يتم التغلب على آليات الدفاع هذه إما عبر عدد كبير من الميكروبات أو عبر عضيات شديدة الفوعة تنتج الإصابة السريرية كذوات الرئة pneumonitis .

تظهر النتائج قلة الترافق بين ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة VAP وتجرثم الدم Bacteremia ، كما تظهر ان معظم حالات ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة تنجم عن استنشاق العضيات المتهمة المستعمرة للمخاطية الفموية والبلعومية والمستعمرة للويحات السنية Dental plaques والجيوب المجاورة للأنف (6)

ومن المعروف ان الأنبوب الرغامي endotracheal tube لا يحطم الحاجز الفاصل بين البلعوم الفموي والرغامي فحسب ، وإنما يسهل مرور الجراثيم إلى الرئة من المفرزات المتجمعة حول بالون النفخ الملحق بالأنبوب الرغامي والواقعة تحت الحبلين الصوتيين (7)، وهذه الظاهرة تحدث في معظم الأشخاص المنببيين INTUBATED PATIENTS ، حيث تسهلّ وضعية الاضطجاع من حدوث ما سبق (8) ، علاوةً على ما تقدمه السطوح الداخلية

والخارجية من بيئة محمية لتكاثر العُضيات الممرضة على شكل مستعمرات يمكن تحريكها عبر إجراء سحب المفرزات Suction ، وتحمل هذه المستعمرات على الأنبوب الرغامي خطورة كون آليات الدفاع من أهداب وغيرها بما فيها الصادات الحيوية لا تصل إلى هذه التجمعات ، وتشكل مستعمرات الجراثيم سلبية الغرام (GNB) المستعمرات الأشيع التي تسبق ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة (VAP) ، أما العوامل المؤهبة لحدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة فهي تشبه العوامل المؤهبة لحدوث ذات الرئة بشكل عام والتي تتضمن العمر المتقدم والحالات المرضية الشديدة المرافقة وفترة الاستشفاء الطويلة والاستخدام السابق أو الحالي للصادات الحيوية وسوء التغذية والتنبيب الرغامي وانخفاض مستوى الوعي والتنشيط المناعي سواء الناجم عن الأمراض المضعفة للمناعة أم كتأثير جانبي للأدوية وكذلك فرط الآزوتيمية azotmia والأمراض الرئوية المستبطنة وفترات التهوية الآلية المطوّلة (10-9-1) كما ربطت بعض الدراسات التجريبية عوامل الخطر السابقة بحدوث تغيرات في الخلايا الظهارية التنفسية تؤدي لالتصاق الجراثيم سلبية الغرام GNB ومن هذه التغيرات ما يطرأ على الفيبرونيكتين السطحي SURFACE FIBRONECTINE والكربوهيدرات السطحية للخلايا الظهارية ، ويُعتقد أن الالتصاق البكتيري بالظهارية التنفسية والاستخدام السابق للصادات الحيوية يُسهل هذه التغيرات السابقة ، ويبقى أمراً لافتاً أن نشاهد الجراثيم المعوية في البلعوم الأنفي وأن نصادف الزوائف الزنجارية PSEUDOMONAS AEROGINOSA في الرغامى في معظم الأحيان (11).

وعلى الرغم من كون المعدة مستودعاً للعضيات المسببة لذات الرئة ، فإنّ الطريق المعدي الرئوي ليس طريقاً روتينياً للخمج في المرضى الحرجين (12) ، ولا توجد دراسات كافية تقيّم استعمار الطرق التنفسية العلوية بجراثيم قادمة من المعدة.

وقد فشلت محاولات تطهير المخزون الجرثومي للمعدة باستخدام المضادات الحيوية بدون تطهير جوف البلعوم الفموي في منع ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة (13).

وفي الحقيقة هناك طرق متعددة لانتقال الخمج إلى البلعوم الفموي والرغامى منها تلوث اليدين والأخماج التي يحملها فريق الرعاية الطبية وأدوات المعالجة التنفسية والأنبوب الأنفي المعدي والعناية الفموية وكل ما سبق يوفر فرصاً لعبور العضيات الممرضة إلى المريض.

3. الوبائيات:

الوقوع : تختلف نسب وقوع ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة حسب المراكز باختلاف وجود تشخيص دقيق لذات الرئة بشكل عام وباختلاف العينات المدروسة، وجميع الدراسات العالمية تشير إلى ان نسبة حدوث ذات الرئة المشفوية هي أعلى في المرضى المنبيين منها في باقي مرضى العناية المشددة بما يُقارب 6-20 ضعفاً (بالنسبة للمرضى المنبيين) ¹⁴⁻¹⁵، تبلغ نسبة حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة vap 9-27% من المرضى المنبيين ، وتزداد هذه النسبة في حال طالت مدة التهوية الآلية ¹⁰ ، ويكون احتمال حدوث ذات رئة مكتسبة بالمنفسة أعلى في الأيام الأولى من التهوية الآلية، حيث تكون هذه النسبة 3% في اليوم الأول إلى الخامس من التهوية الآلية ، و2% في الأيام من الخامس إلى العاشر و1% بعد ذلك ¹⁰ ، ولأن معظم أشواط التهوية الآلية قصيرة المدة تأتي معظم التقارير بحدوث vap في الأيام الأربعة الأولى من وضع المريض على التهوية الآلية.

واستناداً إلى 4 دراسات واسعة تبين أن مرضى متلازمة الكرب التنفسي الحاد ARDS أكثر عرضةً لحدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة VAP ، حيث وجد أن هذه الإصابة تحدث عند

34-70% من مرضى الـ ARDS وخطورة هذه الحالة تكمن في ما قد تسببه من إنتان SEPSIS وفشل الأعضاء المتعدد multiple organ failure¹⁶⁻¹⁹.

نسبة الموت المعزو Attributable Mortality والمرضات والتكاليف:

وجدَ أنَّ المواتة في مرضى التهوية الآلية مع ذات رئة مكتسبة بالمنفسة VAP أعلى بـ 2-10 أضعاف مما هي عليه في مرضى التهوية الآلية بدون ذات رئة.

وعلى الرغم من أنَّ ذلك يشير إلى أنَّ VAP عامل مميت Lethal بحدِّ ذاته، فإن الدراسات السابقة لم تشر بوضوح إلى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة على أنها مسؤولة عن ارتفاع نسبة الوفيات ، حيث لم تستطع أن تجزم بأنَّ المرضى الذين لديهم إمرضات مستبطنة متعددة كانوا سينجون لو لم تحصل لديهم ذات الرئة (أي صعوبة فصل هذا العامل VAP كعامل مميت مستقل) ، لكن العديد من دراسات الحالة والشاهد Case control ودراسات التحليل متعددة العوامل اعتبرت VAP عامل إنذار هام في المرضى شديدي المرضات critically ill patients²⁰⁻²⁴.

وبغض النظر عن حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة من عدم حدوثها ، فثمة عوامل أكثر أهمية في تحديد البقاء في مرضى الـ VAP مثل شدة المرض واستجابة العوامل المرضية للمعالجة.

وبالفعل فإنَّ الوفيات قد تزداد في حال كانت شدة ذات الرئة متوسطة²⁴ أو أنَّ المعالجة لم تكن مناسبة²⁵⁻²⁹ أوفي حال كانت العضيات المسببة شديدة الفوعة مثل P-aeruginosa³⁰.

أما في مرضى VAP ذوي شدة المرض المنخفضة جداً ومرضى ذات الرئة مبكرة الحدوث الناجمة عن عوامل ممرضة مثل المستدمية النزلية أو المكورات الرئوية ، فالإنذار جيد ، بينما تضمحل احتمالات نجاة المرضى شديدي المراضة مع بدء متأخر لذات الرئة VAP. ومن ناحية فترة المكث على التهوية الآلية وفي قسم العناية المركزة ، تبين أن مرضى VAP أطول بقاءً في المشفى من نظرائهم الذين لم تحصل لديهم VAP .

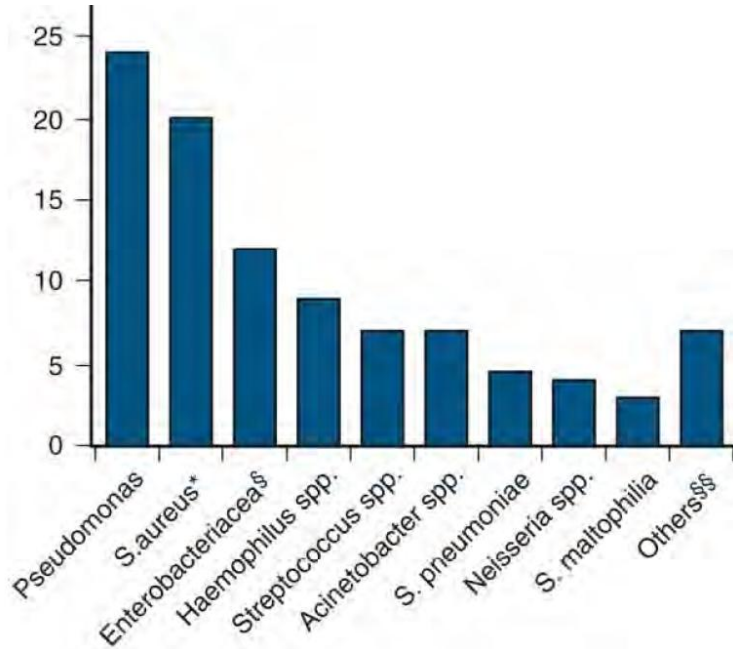
كما لوحظ ضمن البيانات المتاحة أن ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة تطيل فترة المكث في العناية على الأقل 4 أيام ، وهذه الفترة السابقة تزداد في المرضى الداخليين أكثر مما هي عليه في مرضى الجراحة ، وفي مرضى العضيات شديدة الفوعة مما هي في حال العضيات منخفضة الفوعة³¹.

كما لا ننسى العبء المادي الكبير الذي يترتب على المكث المطول لمرضى الـ VAP في المشفى³²⁻³³.

العوامل المسببة:

تختلف العضيات المسببة لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة تبعاً لسبب دخول العناية وفترة المكث ضمن العناية والطرق التشخيصية المعتمدة في تحديد العامل الممرض .

وكما أن الجراثيم سلبية الغرام تسبب العديد من الإنتانات التنفسية ، فقد تبين عبر ما يقارب 24 دراسة مسؤوليتها عن النسبة الأكبر من ذوات الرئة المكتسبة بالمنفسة¹⁻² و تبين أنها تشكل حوالي 58% من العضيات الممرضة ، لاحظ الشكل (1):



حيث كانت الجراثيم السائدة هي الزوائف الزنجارية والأسينتوباكتر ويليها أنواع المتقلبة والاشريكية الكولونية وأنواع الكلبسيلا والمستدمية النزلية HI ، كما كان للجراثيم إيجابية الغرام نسب لا بأس بها حسب هذه الدراسات ، حيث شكلت العنقوديات المذهبة نسبة 20% من المسببات ، كما أن العديد من حالات الـ VAP كانت متعددة العوامل (34).

تؤهب أمراض معينة للإصابة بعوامل ممرضة معينة ، حيث يؤهب الداء الرئوي الانسدادي المزمن للإصابة بالمستدمية النزلية والموراكسيلا النزلية والمكورات الرئوية ، أما الداء الليفى الكيسي فيزيد خطر الإصابة بالزوائف الزنجارية والعنقوديات المذهبة ، كما أن مرضى الرضوح والمرض العصبية تزداد لديهم خطورة التعرض للمكورات العنقودية الذهبية، علاوةً على ذلك فإن العامل المسبب يختلف بين المرضى الجراحيين الموجودين في قسم العناية المشددة ، حيث أن 18% من ذوات الرئة المشفوية تنجم عن الهيموفيليس النزلية أو المكورات الرئوية خصوصاً في مرضى الرضوح ، كما أن لمرضى الخبثة وزرع

الأعضاء ومرضى الجراحة القلبية الوعائية والجراحة البطنية عوامل سببية تختلف باختلاف المراكز (1-2) .

على الرغم من وجود تعريفات مختلفة إلى حدٍ ما لذات الرئة ذات البدء المبكر (من بدء قبل 3 إلى بدء قبل 7 أيام) فإنَّ العضيات الشائعة فيها هي المستدمية النزلية والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية الحساسة للميثيسيلين ASSM والمكورات المعوية الحساسة .

في حين كانت الزوائف الزنجارية والأسينتوباكتر والعنقوديات المعنّدة على الميثيسيلين والجراثيم سلبية الغرام المعنّدة أكثر شيوعاً في ذات الرئة ذات البدء المتأخر (1).

عند القيام بتحليل متعدد المتغيرات لمعرفة عوامل الخطر للإصابة بالجراثيم المقاومة مثل الزوائف الزنجارية والأسينتوباكتر بوماني و *Stenotrophomonas* المالتوزية ، درست ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة على 135 حالة متتالية ، حيث وجدَ أن ثلاثة عوامل فقط تملك تأثيراً هاماً في هذا المجال وهي : 1- فترة المكث على التهوية الآلية لمدة تتجاوز 7 أيام قبل حدوث ذات الرئة .

2- استخدام الصادات بشكل سابق للإصابة .

3- استخدام الصادات واسعة الطيف مثل الجيل الثالث للسيفالوسبورينات والكينولونات المفلورة والإيمبينيم (35).

من المفيد الإشارة أنَّه ليست كل الدراسات تتبع الإجماع المعهود حول العوامل المسببة التي تشيع في ذات الرئة ذات البدء المبكر ، حيث تشير هذه الدراسات إلى شيوع الزوائف الزنجارية والـ MRSA والمكورات المعوية ، كما وجدت الدراسات ذاتها أنَّ نفس العضيات تشيع في ذات الرئة VAP ذات البدء المتأخر (36-37)، وقد تعلل هذه الموجودات

المخالفة بوجود استشفاء سابق أو استخدام سابق للصادات الحيوية قبل تحويل هؤلاء المرضى إلى قسم العناية المشددة.

ويجب أن لا ننسى أن نضع بالحسبان بعض العضيات كالبليجونيل واللاهوائيات والفطور والفيروسات وحتى المتكيسة الرئوي *pneumocystis jirovecii* ، كعوامل مسببة للـ VAP رغم عدم شيوعها ، لكن البعض البعض يعزو قلة شيوعها إلى أنها لا تشخص كما ينبغي بسبب صعوبات هذا التشخيص والتقنيات اللازمة لذلك (38-39).

حيث وجدت صعوبات في عزل الكانديدا ، كما أن الأخماج الغازية بالفطور ليست نادرة عند من لديهم استعداد ، كما أن الخمائر yeasts يمكن عزلها بشكل متكرر من السبل التنفسية حتى في حال عدم وجود مرض ظاهر.

وبناءً على البيانات المتاحة حالياً⁽⁴⁰⁾ قد لا تكفي العينات المأخوذة عبر الوسائل التنظيرية وغير التنظيرية لتشخيص ذات الرئة بالكانديدا ، حيث يتطلب الأمر وجود غزو مجرى الدم بهذه المتعضيات .

4. التشخيص:

يوجد نوعان من الخوارزميات التشخيصية لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة عندما يُشتبه بها، حيث يُشتبه بالتشخيص عند وجود ارتشاحات شعاعية جديدة أو متروقية مع موجودات سريرية تشير إلى الخمج مثل وجود الترفع الحروري والقشع القيحي وزيادة عدد الكريات البيض ونقص مستويات الأكسجة الشريانية.

إن أول خيار (وهو ما يتم عادةً) عند حدوث الإلتهاب الرئوي ، هو أن نعالج المريض باستخدام الصادات الحيوية ، حتى عندما يكون احتمال الخمج منخفضاً، وذلك بحجة أن

العديد من الدراسات تقول بنقص الوفيات في حال البدء الفوري باستخدام الصادات الحيوية المناسبة (41).

أما الخيار الثاني هو إجراء استراتيجية تشخيصية عبر وسائل تنظير القصبات أو الوسائل غير التنظيرية عبر عينات زرع كمية من التفرعات البعيدة للطرق الهوائية بواسطة الغسالة القصبية السخية BAL ، أو عبر فرشاة إعتيان محمية PSB (Protected Specimen Brush) ، من أجل تحديد دقيق لوجود ذات الرئة من عدمه وبالتالي وضع قرار صائب بوضع أو عدم وضع المريض على العلاج بالصادات الحيوية (2-42-43).

وعلى الرغم من عدم وجود إجماع واضح على استراتيجية تشخيصية للـ VAP ، فإنّ الأهداف الموحدة هي أن تعطي الصادات للمرضى الذين لديهم ذات رئة حقيقية True VAP ومنعها عن الآخرين (1-2).

الطرق التشخيصية السريرية :Clinical strategy

تعتمد هذه الاستراتيجية على علاج كل المرضى المشتبه بحدوث ذات الرئة VAP لديهم وعندها يتم اختيار علاج تخبري مناسب بالصادات اعتماداً على عوامل الخطر التي يُعاني منها المريض ونماذج الزرع والمقاومة التي يقررها المركز الذي يُعالج المريض فيه، مع الأخذ بعين الاعتبار الفحوص النوعية المجرأة لتحديد العامل الممرض.

حيث توضع المعالجة البدئية بالصادات بناءً على نتائج الزرع أو الاستجابة السريرية ، ويتم إيقاف المعالجة إذا وفقط إذا تحققت المعايير التالية في اليوم الثالث :

1-كون التشخيص السريري للـ VAP غير مرجح (مثل عدم وجود ارتشاحات واضحة على صورة الصدر الشعاعية بالمتابعة ولا يوجد أي من الموجودات الثلاثة التالية : حرارة أكثر من 38,3 -كثرة أو نقص بيض -افرازات قصبية قيحية).

2- نتائج زرع الرشافة القصبية غير نوعية.

3- لا يوجد إنتان شديد أو صدمة (44).

هذه المقاربة السريرية لها ميزتان غير قابلتان للمناقشة:

الأولى تكمن في عدم وجود تقنيات خاصة مطلوبة.

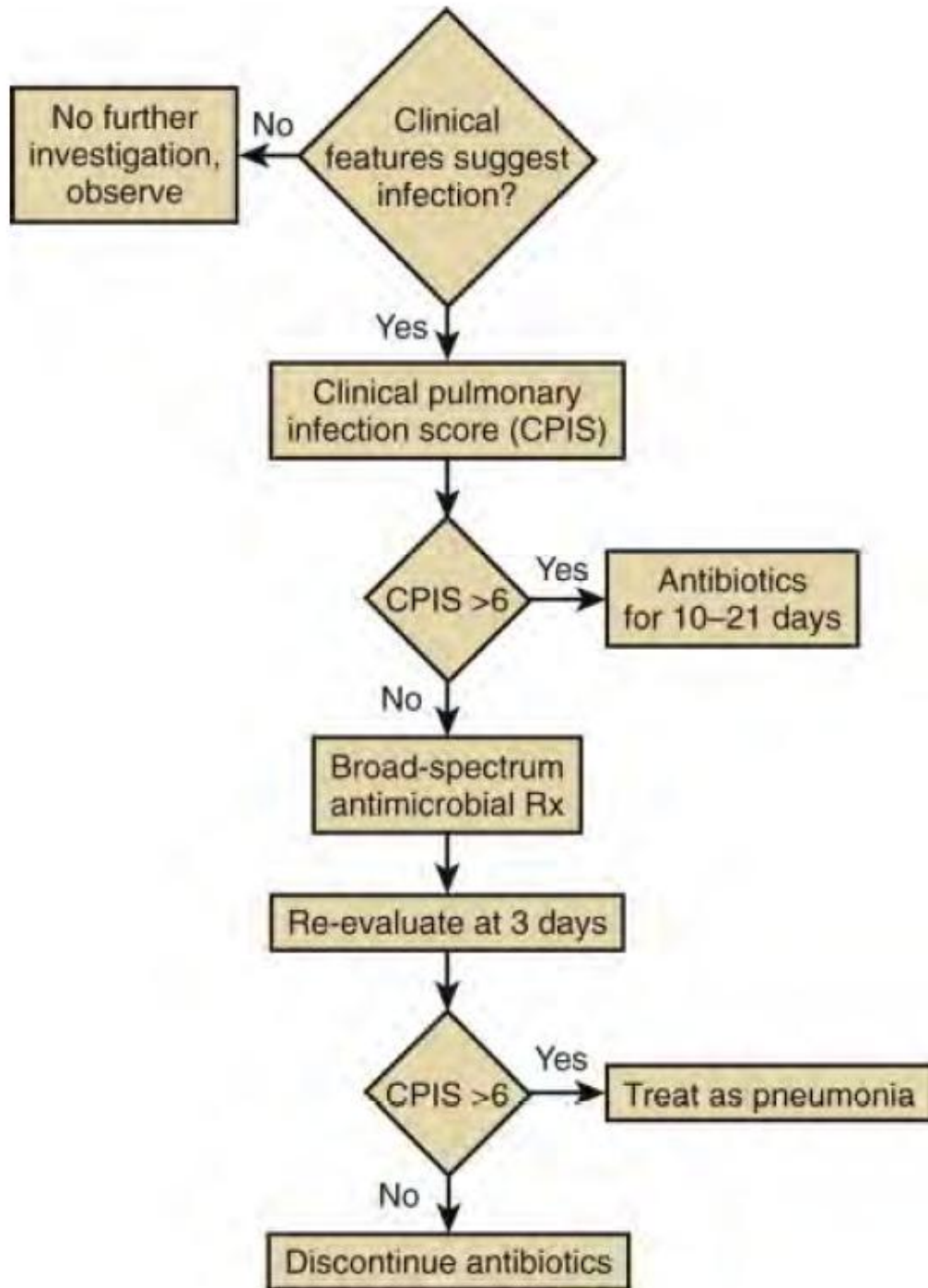
والثانية تتمثل في كون خطورة تفويت فرصة العلاج بالصادات على المريض الذي يحتاج لها تكون في الحد الأدنى لأن جميع المرضى المشتبه بإصابتهم يُعالجون بصادات جديدة.

وعلى الرغم من أن الزرع النوعي البسيط للرشفة الرغامية (EA) تقنية تحمل نسبة عالية من الإيجابية الكاذبة بسبب الاستعمار الجرثومي للطرق الهوائية القريبة للعديد من مرضى العناية المشددة ، فإنّ الدراسات الحديثة التي تستخدم تقنيات الزرع النوعي تشير إلى أنّ الدقة التشخيصية لزروع الرغامية EA مشابهة للدقة التشخيصية للتقنيات الأكثر غزواً (45).

المزايا الكامنة لتقنية زرع الرشفة الرغامية هي أنها أقلّ غزواً ويتوفر استخدامها لأشخاص لا يستطيعون القيام بتنظير القصبات ، كما أنها أقلّ تكلفةً من تنظير القصبات ، أضف أنها لا تسبب اضطراباً في عملية التبادل الغازي ، ويمكن إجراؤها في المرضى المنبئين بأنابيب رغامية صغيرة اللمعة.

أما مساوئها فتكمن في أنّ العينات تؤخذ بشكل أعمى ولا نستطيع تحديد التفرعات القصبية المصابة بشكل فعلي بذات الرئة.

أما الخيار الآخر في المقاربة التشخيصية فقد ذهب إليه Singh et al سنغ ورفاقه ويستند إلى ان قرار البدء بالصادات الحيوية في المعالجة يستند إلى معيار سريري مؤلف من سبع متغيرات ويعرف بمعيار الخمج الرئوي السريري (clinical pulmonary infection score-CPIS)⁽⁴⁶⁾ وبناءً عليه فإنّ المرضى الذين يحرزون درجة أكثر من 6 على هذا المعيار يتم علاجهم على أساس VAP، حيث يأخذون صادات حيوية من 10 إلى 21 يوماً ، أما إذا كانت درجة المعيار أقل من 6 فتوقف الصادات بعد 3 أيام (الشكل 3)،



وهذه المقاربة تفيد في تجنب المعالجة المطوّلة للمرضى الذين يمتلكون احتمالية خمج منخفضة بينما تسمح بمعالجة فورية لمن لديهم احتمال أكثر لامتلاك VAP.

يجب أن يتوفر شرطان عند استخدام الاستراتيجية المذكورة سابقاً:

أولاً-الإختيار الأولي للصادات يجب أن يعتمد على الجراثيم الأكثر شيوعاً في تسببها بذات الرئة المكتسبة بالمنفسّة تبعاً لكل مؤسسة على حده.

فعلى سبيل المثال لا يُعتبر السيبروفلوكساسين خياراً جيداً في المشافي التي تشهد شيوعاً لأخماج MRSA .

ثانياً – على الأطباء المتابعين إجراء مراجعة للعلاج بالصادات الذي اختاروه وذلك في اليوم الثالث على نية أن تكون قد وصلت نتائج التحسس للصادات للمتعضيات التي تمّ الحصول عليها من المفرزات الرئوية وذلك من أجل انتقاء صاد حيوي ذو طيف أضيق (تضيق الطيف وجعله أكثر نوعية).

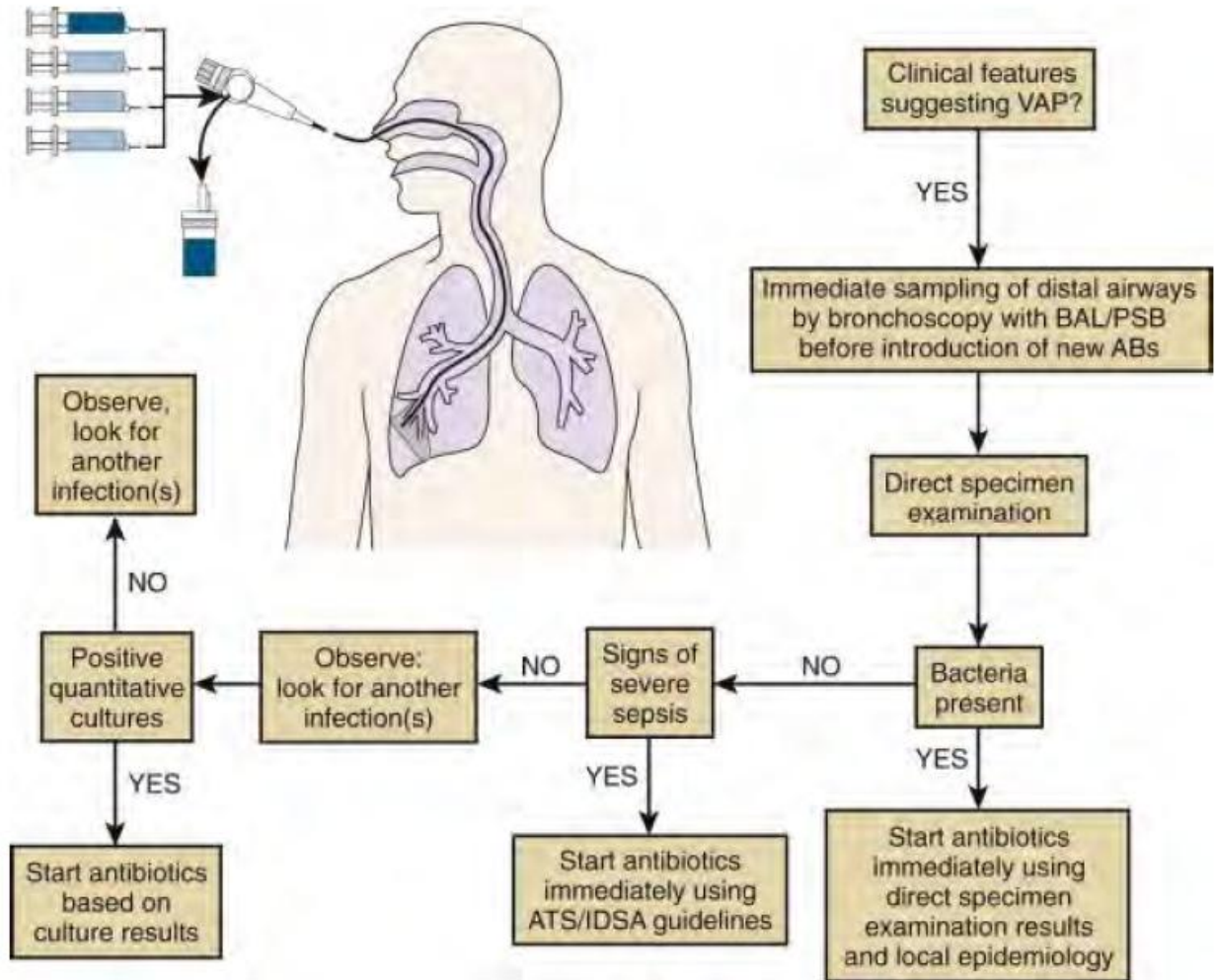
الطرق التشخيصية الغازية Invasive strategy:

تستند هذه الاستراتيجية على القيام بزروع كمية لمفرزات الطرق التنفسية السفلية ، سواء عن طريق الغسالة القصبية السخية أو عبر الفرشاة المحمية والمأخوذة عبر تنظير القصبات أو بدونه، وهذه الزروع يُستفاد منها بأمرين:

أولهما تحديد وجود ذات الرئة من عدمه، وثانيهما معرفة العضية المسببة لذات الرئة.

وتجب الإشارة لوجود عتبة لتراكم الجراثيم المزروعة تعدّ مطلوبةً لتشخيص الـ VAP وتحديد العضيات المسببة⁽⁴⁷⁾، أما نمو الجراثيم تحت هذه العتبة فقد يُعزى إلى أسباب أخرى مثل التلوث الجرثومي واستعمار الطرق الهوائية.

وباستخدام هذه الاستراتيجية يمكننا ضبط المعالجة بإحكام مستندين إلى نتائج الفحص المباشر لعينات الطرق الهوائية ، حيث تسمح لنا هذه الاستراتيجية بأن نبدأ العلاج المضاد للجراثيم وأن نحدد الجراثيم المسؤولة عن الخمج وأي الصادات نستخدم ، وفيما إذا كنا سنتابع العلاج أم لا ، الشكل (4):



ولكون الزرع الكمية للغسالة القصبية السنخية وللفرشاة المحمية تؤمن نمواً أقل للمتعضيات المسببة فوق العتبة التشخيصية التي تحدثنا عنها ، قياساً بما تقدمه الزرع النوعية للرشافات الرغامية tracheal aspirates (2-48) ، لذلك عند ما نتخذ قرارات علاجية استناداً إلى

المعلومات المقدمة من الـ BAL والـ PSB فإنَّ عدداً أقل من المرضى سيتم علاجه ، كما أنه من المحتمل استخدام طيف أضيق من المعالجة قياساً للمقاربة السريرية آنفة الذكر وهذا يُقلل من ظهور السلالات المقاومة للأدوية ويقلل من السمية الدوائية المرتبطة باستخدام الصادات (43-49).

أيضاً ثمة حجة أخرى في صالح استخدام الاستراتيجية الغازية وهي إبعاد الاشتباه عن الرئتين كمصدر للحرارة عندما تكون نتائج زرع الـ BAL والفرشاة المحمية PSB سلبية وهذا ما نعرفه من أن العديد من مرضى العناية المشددة الذين لديهم زرع سلبية عبر تنظير القصبات يحتمل أن يكون لديهم مواقع متعددة للخمج من المفترض أن يتم استقصاؤها لتجنب التأخير في بدء العلاج بالصادات (50).

وتجب الإشارة إلى تأثير نتيجة تنظير القصبات بتلقي المرضى للصادات الحيوية، خصوصاً عند إدخال الصادات عند مجرد الشك بوجود الإلتهاب الرئوي قبل البدء بجمع المفرزات الرئوية، ومع ذلك يجد العديد من الباحثين عدم حدوث تغير كبير على زرع المفرزات التنفسية في المرضى الذين تلقوا صادات حيوية جهازية لعدة أيام قبل ظهور ارتشاحات رئوية جديدة، ويبدو أن السبب في ذلك يعود إلى أن الجراثيم المتسببة في عدوى جديدة من المرجح أن تكون مقاومة للصادات التي تم استخدامها (51-52).

إن المشكلة في إجراء الزرع الحيوية على المفرزات الرئوية بعد البدء باعطاء صادات حيوية جديدة في المرضى المشتبه باصابتهم بـ VAP ،هو أن استخدام هذه الصادات يمكن أن يزيد من النتائج السلبية الكاذبة وذلك بغض النظر عن الطريقة المتبعة في الحصول على هذه المفرزات (52-54).

تبقى المشكلة التقنية الكبيرة الوحيدة في كل تقنيات التنظير القصبي هو الاختيار المناسب لمكان أخذ العينات من الشجرة القصبية.

وعادةً يتم اختيار مكان أخذ العينات استناداً إلى التوضع الشعاعي للارتشاحات أو تحديد شريحة رئوية تحتوي مفرزات قححية عبر تنظير القصبات (55).

ومن المشاكل التي قد تصادف الطبيب هو وجود الارتشاحات الرئوية المنتشرة أو تغيرات في الحدود الدنيا على صورة صدر سابقة غير طبيعية ، حيث يصعب هنا تحديد المنطقة المناسبة لأخذ العينة.

في مثل هذه الحالات يجب أخذ العينات مباشرةً من المنطقة التي تحوي التغيرات العظمى داخل القصبة.

لكن من الأمور المفيدة إشارة الدراسات المجراة على تشريح الجثث بأن الـ VAP تصيب بشكل متواتر الجزء الخلفي من الفص السفلي الأيمن ، ولذلك ينبغي أن تُعطى هذه المنطقة الأولوية في أخذ العينات (56).

خلاصة التشخيص المستند إلى الدليل:

بصرف النظر عن اعتماد دراسات التحليل (57-58) والدراسة ذات الأثر الرجعي الواحد (59) ، فإنّ هناك 5 تجارب استخدمت خطة عشوائية لتقييم أثر استراتيجية التشخيص على استخدام الصادات الحيوية والنتائج في المرضى المشتبه بإصابتهم بـ VAP (26-27-43-60-61)

في ثلاث دراسات عشوائية أجريت في اسبانيا لم يتبين وجود فرق في المراضة والوفيات عندما أُستخدِمت التقنيات الغازية (PSB- BAL) أو عندما استُخدمت التقنيات غير الغازية (زروع الرشافة الرغامية النوعية) في تشخيص الـ VAP (26-57-60) .

هذه الدراسات كانت صغيرة نسبياً تتراوح بين 51-88 مريضاً.

ولقد استمرَّ إعطاء الصادات الحيوية في كل المرضى بالرغم من سلبية الزروع وبالتالي التعويض عن ميزة التشخيص النوعي في المرضى المشكوك بإصابتهم بالـ VAP .

خلصت العديد من الدراسات المستقبلية إلى إمكانية إيقاف الصادات في المرضى الذين لديهم زروع كمية سلبية بدون أن يُؤثر ذلك سلباً على تكرار ذات الرئة أو الوفيات (42-62-63) .

وفي إحدى الدراسات الفرنسية على 413 مريضاً عشوائياً تلقوا علاجاً بالصادات اعتماداً على نتائج الغسالة القصيبية السنخية أو الفرشاة المحمية ، كان معدل الوفيات أقل في اليوم 14 ، إضافة لنقص معدلات قصور الأعضاء المرتبطة بالإنتان في اليوم الثالث والسابع واستخدام أقل للصادات (43).

تم تشخيص 22 إصابة بجمع غير رئوي في المجموعة التي اعتمدت استراتيجية علم الجراثيم ، و5 حالات في المجموعة التي اعتمدت الاستراتيجية السريرية مما يوحي بوجود فرط في تشخيص الـ VAP ، قد يقود إلى أخطاء تعتري تحديد الأحماج غير الرئوية.

أثبتت التجارب العشوائية الأخيرة المجراة من قبل مجموعة العناية المشددة الكندية مدى تأثير المقاربات التشخيصية المختلفة على النتائج في 740 مريضاً يُشكَّ بإصابتهم بالـ VAP (61).

حيث لم يتبين وجود فرق في معدل وفيات اليوم 28 في المرضى الذين أُجريَ لهم غسالة قصيبية سنخية مقارنةً بمن أُجريت لهم الرشافة الرغامية كوسيلة تشخيصية. حيث كلا

مرضى الغسالة القصبية ومرضى الرشافة الرغامية كانت لديهم معدلات متشابهة في كل من تحقيق هدف المعالجة بالصادات في اليوم السادس وأيام البقاء بدون صادات والحد الأعظمي لدرجات قصور الأعضاء.

ولسوء الحظ ، فإن الشكوك التي تعترى المعلومات التي تقدمها الخوارزميات التشخيصية المتبعة عند صدور نتائج الزرع ، تثير الشبهة بفائدة تخفيض الصادات المستخدمة في المرضى سلبية الغسالة القصبية السنخية .

ومن الواضح أن الفائدة المرجوة من استخدام وسائل تشخيصية كالغسالة القصبية السنخية ، هو تقييد المعالجة بالصادات الحيوية ، وهذا يعود بالنتائج فقط في حال تم إرفاقها بدراسة جرثومية جيدة النتائج بما فيها الفحص الدقيق والمباشر وإجراء زرع للعينات المأخوذة من السبيل التنفسي.

5. العلاج:

إن العلاج المضاد للجراثيم هو عملية ذات مرحلتين تتضمن المرحلة الأولى منها تطبيق الصادات واسعة الطيف لتجنب العلاج غير المناسب للمرضى الذين يعانون من ذات رئة حقيقية ، والمرحلة الثانية تتمثل في تحقيق هذا الهدف العلاجي دون الإفراط في استخدام الصادات أو إساءة استخدامها بشكل عام.

ويتحقق الهدف الأول بتحديد المرضى الذين يعانون من ذات الرئة بشكل سريع وبدء العلاج التخبري استناداً إلى العضيات الأكثر شيوعاً في تسببها بذات الرئة في المؤسسة الصحية ذات الصلة.

وهذا بدوره يتطلب توجيه الصادات المختارة بشكل بدئي بشكل علمي تجاه العضيات الجرثومية الأكثر تسبباً بذات الرئة مع مراعاة نماذج المقاومة الجرثومية في المؤسسة الصحية.

أما الهدف الثاني فيتضمن إيقاف المعالجة في المرضى ذوي الاحتمالية المنخفضة لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، وهذا بدوره يركز على تحديد دقيق للمعالجة بالصادات أو تطبيق هامش الطيف الخاص بها عندما يتم تحديد العامل المسبب بدقة ، أضف إلى الانتقال إلى المعالجة الوحيدة بعد ثلاثة أيام إذا سنحت الفرصة، إضافةً إلى تقصير فترة العلاج من 7-8 أيام في معظم المرضى ، وهذا يعود إلى مدى الاستجابة

السريية للمريض والموجودات المخبرية. لاحظ الجدول (1) والذي يوضح الاستراتيجية المقترحة لاجراء العلاج المضاد للجراثيم في مرضى الـ vap.

الاستراتيجية المقترحة	الأساس المنطقي
الخطوة 1: ابدأ بالعلاج باستخدام الصادات واسعة الطيف.	احتمال نشوء جراثيم سلبية الغرام متعددة المقاومة مثل الزوائف الزنجارية والجراثيم سلبية الغرام المنتجة للـ ESBL في معظم المراكز وزيادة دور الـ MRSA.
الخطوة 2: أوقف العلاج عندما يكون تشخيص الخمج غير محتمل .	التأكيد على أهمية تلقي مرضى العناية الذين لديهم خمج جرثومي حقيقي للعلاج الفوري المناسب، لكن مع الإشارة لكون العلامات السريية للخمج غير نوعية وبالتالي لا يمكن الاستناد إليها وحدها لإكمال العلاج بالصادات واسعة الطيف.
الخطوة 3: استخدام الصادات ذات الطيف الأضيّق فور تعرّفك على العامل الممرض.	أن العديد من مرضى ذات الرئة بما فيهم ذات الرئة ذات البدء المتأخر يخضعون لتضييق هامش العلاج عندما تصل نتائج زرع المفرزات التنفسية أو الزرع الدموية، كأن نحدد أن الزوائف الزنجارية أو الأسينتوباكتر هي السبب أو أن المتعضيات المعزولة تكون حساسة لطيف أضيّق من ذلك المستخدم للمعالجة البدئية (63-64).
الخطوة 4: استخدم معلوماتك عن الحرائك الدوائية والاستقلاب الدوائي في تحسين العلاج وانتقاء الأفضل.	حيث وجد أنّ النتائج السريية والجرثومية يمكن تحسينها كلما زادت درايتنا ومعرفتنا بحرائك واستقلاب الصاد المختار ضمن العلاج.
الخطوة 5: حاول الانتقال إلى المعالجة الأحادية في اليوم الثالث إلى الخامس.	حيث تبين عدم وجود فوائد سريية من استمرار نظام المشاركة بين صادين أو أكثر لمدة تتجاوز خمسة أيام ، شرط أن يكون العلاج البدئي مناسباً والتحسين السريي ملائم ، وأن لا تشير النتائج الجرثومية إلى متعضيات صعبة العلاج.
الخطوة 6: تقصير مدة العلاج.	حققت سياسة تقصير فترة العلاج في مرضى VAP نتائج أفضل مع استخدام صادات أقل ، حيث وجد بأن المعالجة طويلة الأمد تقود إلى استعمار الجراثيم المقاومة للصادات وهذا قد يؤهب نكس ذات الرئة المكتسبة بالمرضى.

المعالجة البدئية Initial Treatment:

إن فشل البدء بعلاج مناسب وفوري (أي الفشل في انتقاء دواء تتحسس له العضيات المتهمة أو الفشل في انتقاء جرعة مناسبة أو طريق تطبيق صحيح) ، هذا الفشل يرتبط بزيادة نسبة الوفيات بشكل مستمر في مرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة⁽²⁸⁻⁴¹⁻⁶⁴⁾.

يبرر استخدام العلاج التخبري بالصادات الحيوية واسعة الطيف في مرضى الشك السريري بذات الرئة المكتسبة بالمنفسة بنشوء ذراري من الجراثيم سلبية الغرام المقاومة للصادات مثل الزوائف الزنجارية والبكتريا المعوية المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف ، أضف إلى ذلك زيادة دور الجراثيم إيجابية الغرام مثل MRSA⁽²⁻³⁾ .

ويجب أن يستند اختيار الصاد الحيوي على نماذج الزروع المحلية في المؤسسة الصحية والتحسس للصادات والتأثيرات الجانبية المتوقعة مع الأخذ بالحسبان ماهي الصادات التي تلقاها المريض في الأسبوعين السابقين والسعي لعدم استخدام نفس الصادات التي استخدمت إن أمكن⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾ .

وهنا يُشار بأن التطورات الحاصلة في العلوم الجرثومية ونماذج الزروع المحلية الحديثة زاد من فرصة انتقاء علاج أولي صحيح ومناسب⁽⁶⁷⁾ .

أما بالنسبة لاستخدام الصادات ذات الطيف الأضيق مثل الجيل الثالث للسيفالوسبورينات غير المضاد للزوائف ، فيمكن استخدامها في ذات الرئة ذات البدء المبكر وفي حال عدم وجود عوامل خطر نوعية مثل طول فترة الاستشفاء أو القبول في مراكز الرعاية الصحية أو الاستخدام السابق المطول للصادات⁽¹⁾.

توضح العديد من التقارير العلمية المنشورة وجود علاقة قوية بين تراكيز الصاد الحيوي (البيتالاكتاماز أو الصادات الأخرى) والتي يُعبر عنها بالتركيز الأدنى المثبط MIC وبين معدل استئصال البكتريا من السبيل التنفسي (68-70)، وبناءً على ذلك يمكن تحسين نتائج العلاج استناداً إلى المعرفة المخبرية بتراكيز الصاد المستخدم ونتائج استخدامه التي تتجلى في سلبية الزروع التالية.

ومن الجدير الإشارة إلى ظهور خوارزميات خاصة بالجرعات تستند إلى التراكيز الدنيا المثبطة للدواء وإلى تصفية الكرياتينين وإلى وزن المريض والحرائك الدوائية ، وقد أفادت هذه الخوارزميات في تحسين نتائج علاج المرضى وتبين أن هذه المقاربة أدق بكثير من استخدام التوصيات الحديثة حول انتقاء العامل المضاد للجراثيم .

تجنب الاستخدام المفرط للصادات:

إن الحاجة إلى ضمان تلقي مرضى العناية المشددة والذين لديهم خمج جرثومي حقيقي لصادات حيوية مناسبة على وجه السرعة ، قد تقود إلى إعطاء المريض صادات حيوية أكثر من اللازم ، وذل من منطلق كون العلامات السريرية للانتان غير نوعية نسبياً .

ولهذا في حال استخدام المقاربة السريرية في تشخيص الـ VAP ، فإنه من المهم إجراء سلسلة من التقيّجات السريرية والميكروبيولوجية وإعادة تقييم العلاج بعد 48-72 ساعة، بحيث يمكن إيقاف المعالجة في حال كان الانتان غير محتمل.

ومن هنا كان التوجه إلى تضمين الاستراتيجيات التشخيصية لخطوات تحدد المرضى الذين لديهم احتمالية منخفضة للخمج والذين يمكن إيقاف المعالجة لديهم حين يتبين أن الخمج لديهم

غير وارد، إضافةً إلى إمكانية تضيق الطيف العلاجي في حال ورود نتائج الزرع النوعية ،أو كون العضيات التي تم التوصل إليها حساسة إلى طيف أضيق من ذلك المستخدم في المعالجة البدئية ،على سبيل المثال يجب إيقاف الفانكوميسين واللينزوليد إذا لم يتم تحديد وجود MRSA ، ما لم يكن المريض لديه أرج تجاه البتالاكتاماز أو تطور لديه إنتان تنفسي مسبب بالعضيات إيجابية الغرام.

من المفيد اقتصار استخدام الصادات واسعة الطيف جداً مثل مركبات الكاربينييم والبييراسلين تازوباكتام والسيفييم على المرضى الذين لديهم إنتان مُسبب بعضيات مستجيبة لتلك الصادات .

ويجب أن يتنبّه السريريون دائماً إلى خطر ظهور الذراري المقاومة والتي تقود إلى فشل المعالجة ، كما يحصل عند استخدام الجيل الثالث من السيفالوسبورينات لمعالجة الانتانات المسببة بالأمعائيات والليجونيل والمورغانية والمتقلبة إيجابية الأندول ، حتى ولو تم عزل هذه المتعضيات في البداية.

أما المشاركة الدوائية في العلاج البدئي بالصادات في مرضى ذات الرئة ، فتهدف لتحقيق التآزر في علاج الزوائف الزنجارية والجراثيم الأخرى سلبية الغرام صعبة المعالجة .

وعلى كل حال ، فإنّ التآزر بين الصادات الحيوية تبين أنه ذو قيمة فقط في التجارب المختبرية وفي المرضى الذين لديهم قلة عدلات (71)، أو في الانتانات التي تسبب تجرثم دموي (72) وهذا غير شائع في حال ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة.

وفي تحليل راجع قيّم كل التجارب العشوائية المحتملة للمعالجة الوحيدة بالبيتالاكتام مقارنةً مع مشاركة البيتالاكتام مع الأمينوغلوكونيدات ، وأجريَ على 7586 مريض لديهم إنتان ،

ومنهم 1200 حالة لذات رئة مكتسبة بالمنفسة⁽⁷³⁾ ، حيث تبين تشابه معدلات النجاح السريري للمعالجة الوحيدة مع العلاج المركب ، ولم يكن هناك ميزة للعلاج المركب في إنتان الزوائف الزنجارية .

والأهم مما سبق أن المشاركة الدوائية لم تمنع ظهور الطفرات المقاومة للصادات خلال المعالجة ولكنها كانت مرتبطة بشكل مهم مع معدلات أعلى من السمية الكلوية .

وبناءً على هذه المعطيات ، يمكن تخفيض المعالجة إلى معالجة أحادية في معظم المرضى بعد 3-5 أيام ، وهذا بالطبع إذا كانت المعالجة البدئية مناسبة والسير السريري مناسب ومعطيات علم الأحياء المجهري لا تشير إلى عُضيات صعبة العلاج.

إن الجهود المبذولة لتقليل فترة العلاج في مرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة لها ما يبررها ، خاصةً أن معظم مرضى ذات الرئة هذه والذين يتلقون علاجاً بالصادات المناسبة تحدث لديهم استجابة سريرية جيدة خلال الأيام الستة الأولى⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾، في حين تسبب المعالجة المطولة استعماراً بالجراثيم المقاومة للصادات والذي يؤهب لنكس العلاج.

وفي تجربة عشوائية مضبوطة متعددة المراكز أجريت على 401 مريض لديهم تحسن من وجهة نظر علم الأحياء المجهري ، تبين أن النتائج السريرية للمرضى الذين تلقوا المعالجة التخبرية المناسبة لمدة 5-8 أيام كانت مشابهة لأولئك الذين تلقوا المعالجة لمدة 15 يوماً⁽⁷⁷⁾.

لكن تبين أن الميل إلى نكس العلاج صودف مع بعض المتعضيات مثل الزوائف الزنجارية أو الأسينتوباكتر ، ولكن النتائج السريرية كانت متماثلة تماماً ، وهذه النتائج تم إثباتها في

دراستين لاحقتين تتضمنان تجربةً عشوائيةً مستقبلية على 290 مريض تم تقييم سياسة إيقاف الصادات لديهم (78-79).

6. الوقاية

تشكل الوقاية من ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة تحدياً كبيراً بالنسبة لجميع طواقم العناية في العالم ، نظراً لزيادة نسبة الوفيات المصاحبة ولطول فترة المكث في المشفى ، وزيادة تكاليف الرعاية الصحية وارتفاع نسبة المراضة (1-80-81).

المقاربات التقليدية في مجال ضبط العدوى:

إنَّ المقاربات التقليدية في مجال ضبط العدوى يجب أن تشكل الخطوات الأولى في جميع البرامج المتبعة.

حيث أن أموراً متعددة تقلل من نسبة الخمج مثل تصاميم العناية المشددة ووجود حيز كافٍ وظروف الإضاءة والتهوية الجيدة لقسم العناية وسياسة غسل الأيدي المناسبة⁽⁸²⁾.

وتجب الإشارة إلى أن تحسين البيئة المادية في العناية المشددة لا تفيد في تخفيض نسبة الخمج ما لم يكن ذلك مقروناً بتحسين مواقف وممارسات الفريق الطبي العامل في قسم العناية المشددة.

كما يُشكل موظفوا الرعاية الصحية بحد ذاتهم عاملاً مهماً في ضبط العدوى من حيث عددهم ونوعيتهم ومقدار كفاءة العناصر التمريضية وعددها ، حيث أن وجود عدد كافٍ من

المرضات يحد من حركتهن من مريض لآخر ، كما يخفض من ضغوط العمل المفروضة عليهنّ وما يصاحبها من أخطاء (83-85).

وهنا يجب التأكيد على أهمية إجراءات النظافة الشخصية وطرق التعقيم كلما سنحت الفرصة لذلك، بالإضافة إلى القيام بالرصد والمتابعة لهذه الإجراءات بشكل متواصل ، بما في ذلك تعقيم الأجهزة التي تكون بتماس مباشر مع المريض مثل مُعدات التنظير وسحب المفرزات للحد من الأخماج التنفسية وفي مقدمتها ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة (86).

وتجدر الإشارة إلى أن غسل الأيدي وفركهما جيداً بالمحاليل ذات الأساس الكحولي لاتزال من أهم إجراءات ضبط العدوى في قسم العناية المشددة حتى الآن (87-88).

المراقبة الحيوية للمريض والبيئة تسهّل الكشف المبكر عن الاستعمار الجرثومي والعدوى الانتانية وهي مرتبطة بالانخفاض المهم لمعدل الانتانات المشفوية (89).

تقع على عاتق هيئة ضبط الانتان في المشفى مسؤولية إعداد بيانات حول معدل الإنتان في المشفى والاعتمادات الكفيلة بإنقاص نسبة الأخماج القابلة للانتقال ، وهذه المعلومات تسهل التعرف على الأوبئة عندما تكون معدلات الإنتان مرتفعة فوق عتبة التوطن لنوع معين من الإنتانات المشفوية .

كما أن اعتماد سياسة مناسبة للصادات الحيوية للحد من وصف مضادات حيوية واسعة الطيف وغير مناسبة أمرٌ بالغ الأهمية، كما أن الاستخدام المناسب للصادات الحيوية في وحدة العناية المركزة يمكن تحقيقه بالتنفيذ الصارم للتوصيات وتجنب معالجة المرضى الذين ليس لديهم إنتانات جرثومية، واستعمال صادات حيوية ضيقة الطيف قدر الإمكان ، وتقليل مدة العلاج (90-91).

وبشكل مماثل فإن نقل كريات الدم الحمراء ونقل منتجات الدم الأخرى ينبغي أن يخضع لسياسة صارمة ، كون العديد من الدراسات أشارت إلى تلقي منتجات الدم من شخص آخر (التعرض الخيفي) كعامل خطر للإصابة بالإنذانات بعد العمل الجراحي بما فيها ذات الرئة (92-93).

الوقاية النوعية من VAP:

باعتبار طول فترة التهوية الآلية يُعد عامل خطر كبير لذات الرئة ، تم وضع استراتيجيات محددة للإقلال منها مثل تحسين طرق التركيب (94) ، واستخدام بروتوكولات لتسريع وتسهيل عملية الفطام (94-96) واستخدام مستويات كافية من الضغوط الإيجابية لنهاية الزفير Peep ، بالإضافة إلى الاهتمام بضبط سكر الدم عبر الأنسولين ، باعتباره جزء لا يتجزأ من سياسة ضبط العدوى.

وبشكل مماثل فإن التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي باستخدام قناع الوجه ينبغي تطبيقها كلما أمكن ذلك (99).

هناك بعض الطرق البسيطة والأمنة وغير المكلفة والمنطقية قد يكون لها تأثيرات كبيرة على تواتر ذات الرئة في مرضى التهوية الآلية (1-88) ، وهي تتضمن تجنب المرور بالأنف ومنه إلى الرغامى مع تجنب الأنبيب الأنفية المعدية ، وإبقاء ضغط كف الأنبوب الرغامي فوق 20 سم ماء وذلك لمنع تسرب الجراثيم حول الكف إلى السبيل التنفسي السفلي (101) ، وإعادة التنبيب الفوري للمرضى الذين يفشل نزع التنبيب لديهم (102) والإبقاء على المرضى في وضعية نصف الجلوس وخصوصاً عند استخدام التغذية المعوية (103) ، وإزالة أنابيب المكثفات (104) ، والعناية بصحة الفم أو استخدام مطهرات مثل كلور الهيكسيدين

ولقد تم اقتراح المص المستمر أو المتقطع للمفرزات الأنفية البلعومية باستخدام أنبوب رغامي

صُممَ بشكل خاص مع لمعة معزولة تفتح في المنطقة تحت المزمار، لتجنب الاستنشاق المزمّن للمفرزات المتجمعة حول كم الانبوب الرغامي في المرضى المنبئين (107-108).

في حين أظهرت معظم الدراسات التي قيمت هذه المقاربة ، أنَّ تطور الـ VAP كان متأخراً لكن حدوث تلك الناجمة عن الزوائف أو الأسينتوباكتر لم يتغير حتى مع سحب المفرزات تحت المزمار ، ولم يُسجل فرق في معدل الوفيات .

تدعم العديد من الدراسات الحديثة البشرية والحيوانية العشوائية الكبيرة الفرضية القائلة بأن الأنبوب الرغامي المغلف داخلياً وخارجياً بمادة مضادة للجراثيم مثل الفضة يملك تأثيراً مستداماً كمضاد للجراثيم في الطرق الهوائية القريبة وتحطيم الفلم الحيوي المتشكل على سطحه وتقليل معدل ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة بشكل هام (109-112).

يزداد استعمار المحتوى المعدي بالجراثيم المتهمة بإحداث ذات الرئة كلما نقصت حموضة المعدة (118) ، لذلك فإن الأدوية المضادة للحموضة مثل مضادات الـهستامين قد تزيد الحمل المعدي البكتيري وبالتالي يزداد خطر حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة .

ومن جانبٍ آخر فإنَّ مضادات الحموضة التي لا تؤثر على باهاء المحتوى المعدي مثل السوكرالات لا يبدو بأنها تزيد هذه الخطورة .

وقد أظهرت العديد من التجارب العشوائية من النمط التالي للتحليل meta analysis وجود خطورة لحدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة بشكل مرافق لطرق الوقاية من النزف المعدي المعوي عند المرضى شديدي المراضة (114).

وإحدى هذه التجارب العشوائية التي قامت بمقارنة الرانتيدين مع السوكرفات أظهرت تفوق الرانتيدين على السكرالفات في منع النزف المعدي المعوي دون أن يترافق بزيادة خطورة الـ VAP .

لذلك رغم الفائدة المحتملة والتي يُحققها السكرالفات (احتمال أقل لذات الرئة مع احتمال نزف معدي معوي أكثر) على مضادات مستقبلات الهستامين (نظرياً ذات رئة بالمنفسة أكثر مع نزف معدي معوي أقل) في الوقاية من ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، فإن الوقاية من قرحة الشدة عبر استخدام مضادات مستقبلات الهستامين يبدو أنه آمن في المرضى الذين هم على خطورة تطوير نزف هضمي بالإضافة إلى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة.

وقد تم إجراء العديد من التجارب حول الوقاية الموضعية من تلوث البعوم الفموي والسبيل الهضمي في المرضى الذين هم على خطورة حدوث ذات رئة مشفوية ، وهذا النظام العلاجي الوقائي تضمن استخدام شوط قصير من الصادات الجهازية مثل السيفوتاكسيم والتريميثوبريم والكينولونات المفلورة بالترافق مع الوقاية بصاد موضعي غير قابل للإمتصاص مثل البولي مكسين ب والأمفوتريسين والجنتاميسين ، ونشرت هذه الدراسة من قبل Stouten beek وزملائه في عام 1984م⁽¹¹⁶⁾ ، حيث تبينَ له نقص معدل الخمج الإجمالي في المرضى الذين تلقوا العلاج الوقائي أنف الذكر والذي سميَ بـ SDD (Selective of Digestive tract Decntamination))

كما أن أكثر من 40 دراسة عشوائية مضبوطة وسبع دراسات meta analysis قد نُشرت حول SDD ، حيث أن الدراسات السبعة أظهرت انخفاضاً ملحوظاً في خطورة حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، وأربعة منها أظهرت نقصاً مهماً في الوفيات ، في حين لم يتبين أن المعالجة الوقائية الموضعية تفيد لوحدها في إنقاص نسبة الوفيات .

ورغم الإيضاح السابق لا يبدو أن ثمة إجماع على فعالية الـ SDD ، كون الدراسات السابقة قد واجهت مجموعة من المشاكل مثل وضع تشخيص ذات الرئة واختلاف المجموعات المدروسة من حيث المراضة وتنوع الصادات المقدمة فموياً ، وعدم التوافق في الصادات المستخدمة (السيفوتاكسيم - السيفتازيديم) ، بالإضافة لاختلاف الطرق التحليلية (80-81).

كما قام De jones ورفاقه بدراسة عشوائية غير مُعمّاة على 934 مريض عناية طبقت لهم طريقة SDD حيث تبين له أن النظام السابق ينقص وفيات مرضى العناية والشفى كما يُنقص نسبة الجراثيم سلبية الغرام المقاومة ويُنقص انتشار المكورات المعوية المعندة على الفانكوميسين و MRSA (119).

إنجاز سياسة وقاية شاملة:

إن تطبيق الإجراءات المسندة بالبيانات للوقاية من ذات الرئة بالمنفسة تختلف من عناية إلى أخرى ، وغالباً ما تكون دون المستوى المثالي ، وعلاوةً على ذلك لا يُمكن لطريقة وقاية واحدة أن تتجح بمفردها مما يؤكد الحاجة إلى برامج متعددة الأوجه والتخصصات للوقاية من ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة .

وفي كثيرٍ من الأحيان يُشار إلى مثل هذه البرامج بحزمة الرعاية A ، وحزمة الرعاية هي مجموعة من التداخلات القابلة للتطبيق والتي يجب اتخاذها بالنسبة لكل مريض على حده (120).

والهدف الرئيسي أن كل تداخل ينبغي أن يُطبق لكل مريض في كل يوم من أيام إقامته في المشفى، وينبغي أن تكون المطاوعة والتطبيق لكامل الحزمة ، ومن هنا فإن الفشل في إكمال أحد هذه التداخلات يعني الفشل للحزمة بأكملها .

إن التداخلات السابقة بحاجة لوضعها بطريقة تضمن سهولة التطبيق ، مما يعني عدم وجود أكثر من 5 تداخلات في كل حزمة رعاية .

والهدف هو إنجاز حوالي 95% من المطاوعة بشكل روتيني .

تقدم حزم الرعاية طرائقاً للوقاية تستند إلى الدليل ، بما في ذلك ممرضة بمستوى توظيف مناسب ، ونظافة اليد بمركبات كحولية وبروتوكولات موحدة للقطام ، مع إيقاف يومي للترتين ، مع إنجاز عناية فموية بالكلور هيكسيدين وجعل المرضى المتلقين لتغذية معوية بوضعية نصف الجلوس (121).

ويمكن لكل هذه التدابير أن تطبق لكل المرضى بطريقة منتظمة.

أثبتت التجارب الحديثة التأثيرات الإيجابية لهذه المقاربات في تخفيض تواتر حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة (122-125).

وبشكل أحدث التأكيد على حزم الرعاية في العناية المشددة ، بحيث يتحول التركيز عن تشخيص ومعالجة ذات الرئة إلى هدف أكثر أهمية وهو الوقاية من حدوث ذات الرئة كأولوية.

نقاط مفتاحية:

أولاً : ترتبط ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة بوفيات تتجاوز تلك الناجمة عن المرض الكامن لوحده ، وخاصةً في حال الانتان بمتعضيات عالية الخطورة كالزوائف الزنجارية و MRSA .

ثانياً : المتعضيات السائدة والمسؤولة عن الانتان هي العنقوديات المذهبة والزوائف الزنجارية والأمعائيات ، ولكن العوامل الامراضية تختلف بشكل واسع تبعاً لعدد مرضى المشفى ، ومدة إقامة المريض في المشفى والعلاج السابق بالصادات.

ثالثاً: يمكن للجرعات القليلة من صاد حيوي جديد أن تجعل الزروع الجرثومية سلبية ، ولهذا السبب فإنّ المفرزات الرئوية للمريض المشتبه بإمكانية تطور ذات الرئة المكتسبة لديه يجب أن تؤخذ قبل إعطاء صاد حيوي جديد.

رابعاً: يجب أن يتم العلاج بالصادات الحيوية للمرضى الذين لديهم ذات رئة بالمنفسة على مرحلتين، حيث تتضمن المرحلة الأولى استخدام صادات حيوية واسعة الطيف لتجنب إمكانية العلاج غير المناسب للمريض الذي لديه ذات رئة جرثومية حقيقية.

وتركز المرحلة الثانية على محاولة إنجاز هذا الهدف بدون الإفراط في استخدام الصادات أو سوء استخدامها، والمشاركة بين عدة خطوات مختلفة ، مثل إيقاف المعالجة في المرضى ذوي الاحتمال المنخفض لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، وتبسيط العلاج حالما يُعرف العامل الممرض والتحوّل إلى علاج وحيد بعد 3-5 أيام ، وتقصير مدة العلاج إلى 7-8 أيام وذلك

وفقاً للاستجابة السريرية للمريض على المعالجة، ووفقاً للمعلومات عن الجراثيم المسببة للعدوى.

خامساً: هناك طرائق بسيطة جداً وغير مكلفة مثل إبقاء ضغط كف الأنبوب الرغامي فوق 20 سم ماء منعاً لتسرب الجراثيم حول الكف إلى السبيل التنفسي السفلي ، وإعادة التنبيب الفوري للمريض الذي يفشل نزع التنبيب لديه والعناية بالصحة الفموية باستخدام كلور الهيكسيدين ، وإبقاء المريض في وضعينة نصف الجلوس خصوصاً في حال التغذية المعوية، ونزع أنابيب المكثفات للمنفسة مع الحد الأدنى من التعرض للمرضى وتقليل فترة التهوية الآلية ، وإن لذلك كله أهمية كبيرة في خفض تواتر الإصابة بذات الرئة المكتسبة بالمنفسة.

القسم العملي:

1. خلفية البحث وأهميته :

تعدُّ ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة أشيع خمج مكتسب في العناية المشددة يعاني منه المرضى الموضوعون على التهوية الآلية ، وتتراوح نسبة وقوع الإصابة بين مرضى التهوية الآلية بين 9-20 % ⁽¹⁾ ، على الرغم من أن نسبة الوفيات الناجمة عنها ما تزال موضع نقاش ⁽²⁾ ، ومن المعروف عن ذوات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة أنها تطيل كل من مدة وضع المريض على التهوية الآلية ومن فترة المكث في قسم العناية المشددة ⁽⁴⁻⁵⁾ ، ، إنَّ غياب العلاج الكافي المضاد للجراثيم بالنسبة لمرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة يترافق مع زيادة نسبة الوفيات ⁽⁶⁻⁷⁾ ، وفي الوقت الذي يُعدُّ أخذ العينات عبر التنظير من مفرزات الطرق التنفسية السفلية هو الطريقة الأنجع في تشخيص ذات الرئة ، فإنَّ انتظار الوقت لصدور نتائج الزرع قد يسيء إلى نسبة البقاء في مرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة ، وبالفعل بينت الدراسات أن العلاج الكافي بالصادات لذات الرئة المكتسبة بالمنفسَّة يطيل البقاء فقط إذا طبقت بشكل مبكر خلال سير المرض ⁸.

2. هدف البحث:

1. تحريّ إمكانية التنبؤ بالعوامل الجرثومية المسببة لذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة عبر endotracheal aspirate. الزروعات المتكررة للرشافات الرغامية.
2. كسب الوقت عبر البدء بالعلاج استناداً إلى زروعات الرشافة الرغامية المأخوذة روتينياً ، ريثما تصدر نتائج زرع الغسالة القصبية السخية (والتي اعتمدنا عليها في تشخيص ذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة) .

3. تصميم الدراسة:

دراسة ترقيية مستقبلية prospective observational study .

4. مكان الدراسة:

العنايات المشددة الداخلية والجراحية في مشفى الأسد و المواساة الجامعي بدمشق .

5. المرضى والطرق ومواد الدراسة:

في الدراسة تم تقييم ومتابعة المرضى الذين تلقوا دعماً بالتهوية الآلية لمدة 48 ساعة على الأقل ، وذلك عبر إجراء زروع متكررة للرشافات الرغامية لكل مريض بتواتر مرتين أسبوعياً ، مع ترقب حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة VAP ، أما الاشتباه بذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة VAP فيتم اعتماداً على وجود مريض موضوع على المنفّسة لأكثر من 48 ساعة ، وظهرت عنده ارتشاحات جديدة على صورة الصدر البسيطة مع اثنين مما يلي :

- وجود ترفع حروري (درجة الحرارة < 38م أو > 36 م).
 - كثرة كريات بيض (< 10*10⁹ كرية /ليتر أو > 5 * 10⁹ كرية/ليتر).
 - مفرزات قيحية purulent secretions .
 - خلل في التبادل الغازي gas exchange degradation .
- حيث تمّ إجراء الغسالة القصبية السنخية BAL لجميع المرضى المشتبه بحدوث ذات الرئة لديهم عبر جهاز مص المفرزات المحمي *closed circuit* (في حال الارتشاحات ثنائية الجانب) أو عبر تنظيف القصبات الليفي المرن من الفص المصاب (في حال إصابة فص وحيد) وذلك في غضون 24 ساعة من حدوث ارتشاحات جديدة على صورة الصدر أو ترقى في ارتشاحات قديمة كانت ثابتة *prior stable infiltrate*.
- في مسألة جمع العينات تم أخذ ثلاثة قُسامات *aliquots* (عينات) بحجم 50 مل عبر حقن السائل الملحي الفيزيولوجي *N.S* ، وتجنب العينة الأولى منها في حين سيتم إرسال العينتين الباقيتين للزرع الجرثومي والتحسس للصادات .
- أما وضع تشخيص ذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة فتتمّ وضعه في المرضى المشتبهين والذين كانت زروعات الغسالة لديهم تُظهر $\leq 10^4 \text{ cfu / مل}$.

المرضى المستبعدون من الدراسة :

- (1) مرضى نقص العدلات الشديد (> 500 عدلة / ملم³) .
- (2) مرضى الإيدز .
- (3) المرضى الذين أظهرت الرشافات الرغامية لديهم مسببات غير جرثومية لذات الرئة المكتسبة بالمنفّسة .
- (4)

6. حجم العينة والمدة الزمنية:

الحد الأدنى لحجم العينة 100 مريض⁽¹²⁶⁾، وتمت الدراسة على مدى سنة واحدة.

7. مراحل العمل والتدخل:

تم تقييم ومتابعة جميع المرضى الذين وضعوا على التهوية الآلية لمدة 48 ساعة على الأقل ، مع إجراء زروع روتينية متكررة للرشافة الرغامية المأخوذة من أعلى البالون وذلك بتواتر مرتين أسبوعياً ، مع ترَقُّب حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة عند هؤلاء المرضى ، مع الاهتمام بنتائج الرشافة الرغامية المجراة تماماً ما قبل حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة والتي يرمز لها بـ (EA- pre) ، علماً أن عزل العوامل المسببة لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة تمَّ عبر الغسالة القصبية السخية BAL ، وهذه الاستراتيجية (أي الرشافة القبلية EA- pre) طُبِّقَتْ حسبَ توصيات الجمعية الأميركية لأمراض الصدر ATS. وفي النهاية تم اعتماد النتائج التي تتوافق فيها نتائج الزرع الجرثومية للـ BAL مع نتائج زرع الرشافة الرغامية القبلية (EA-pre) بما في ذلك التحسس الجرثومي للصادات ، مع عدم وجود جراثيم أخرى مخالفة للـ BAL في زروعات الرشافة القبلية. أما البكتريا التي تم الحصول عليها وفق الزروعات فقد تمَّ تقسيمها إلى مجموعتين :

- متعضيات مع خطورة عالية لمقاومة عدة أدوية multidrug resistance والتي

تشمل :أنواع الزوائف Pseudomonas species وأنواع الأسينتوباكتر

Acinetobacter species والـ Stenotrophomonas species والمكورات

العنقودية الذهبية المقاومة للميثيلاين MRSA و...

- متعضيات مع خطورة منخفضة لتطوير المقاومة لأدوية متعددة : والتي تضم بقية البكتريا .

8. التحليل الإحصائي أو الدراسة الإحصائية⁽¹²⁷⁾:

تم تحليل البيانات اعتماداً على توزيع *student-t* للمتغيرات التي تتبع التوزيع الطبيعي واعتماداً على اختبار *Wilcoxon rank-sum* بالنسبة للبيانات التي لا تتبع التوزيع الطبيعي، مع حساب نسبة الأرجحية *OR* للعديد من المتغيرات، كما تم استخدام اختبار كاي مربع χ^2 أو اختبار *Fisher exact* لمقارنة المتغيرات الفئوية .

9. التكاليف ومصدر التمويل:

لا يوجد أي تكاليف خاصة لأن دراستنا تحاول أن تنتهج السلوك المثالي في متابعة المرضى.

10. الفرضية البحثية والسؤال البحثي:

وجود فائدة للرشفة الرغامية القبلية في التنبؤ بالعوامل الجرثومية المسببة لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة مما يتيح البدء المبكر للعلاج الملائم بالصادات قبل صدور نتائج الغسالة القصبية السنخية.

11. النتائج:

تم إدراج 100 مريض في الدراسة ، خلال مدة الدراسة التي استغرقت 12 شهراً ، ممن تلقوا تهوية آلية لمدة 48 ساعة على الأقل، حيث تم خلال هذه الفترة إنجاز ما يُقارب الـ 398 رشفة رغامية ، كما تمَّ إنجاز 24 غسالة قصبية عند المرضى الذين أُشْتَبِهَ لديهم بذات الرئة استناداً إلى المعايير المذكورة سابقاً ، وفيما يلي جدول يوضح خصائص المرضى الـ 24 المشتبه بحدوث ذات الرئة لديهم (الجدول رقم 2):

القيم	صفات مرضى العناية عند القبول
12±60 سنة	العمر
5 19	الجنس أنثى ذكر
19 مريض (80%) 2 (8%) 2 (8%) 1 (4%)	فئات القبول: المرضى الداخليين. جراحات انتخابية. جراحات اسعافية. رضوض متعددة.
15 (70%)	الاستشفاء السابق
5 مريض (21%) 4 مريض 15% 4 مريض 15% 2 مريض 8% 2 مريض 8% 1 مريض 4% 2 مريض 8%	الامراضيات السابقة: أمراض تنفسية مزمنة داء سكري NYHA الصف الرابع تشمع سرطان خباثات دموية قصور كلية

وبناءً على الرشفة الرغامية المأخوذة تبين أن ذات الرئة كانت موجودة عند 12 مريض (12%) (فاصلة ثقة 95% ، 8 إلى 15.9%) وبمعدل 9 مريض لكل 1000 يوم تهوية، وقد تم تشخيص ذات الرئة عند 4 مريض من المرضى الـ 12 (أي 33%) ما بين اليوم الثالث

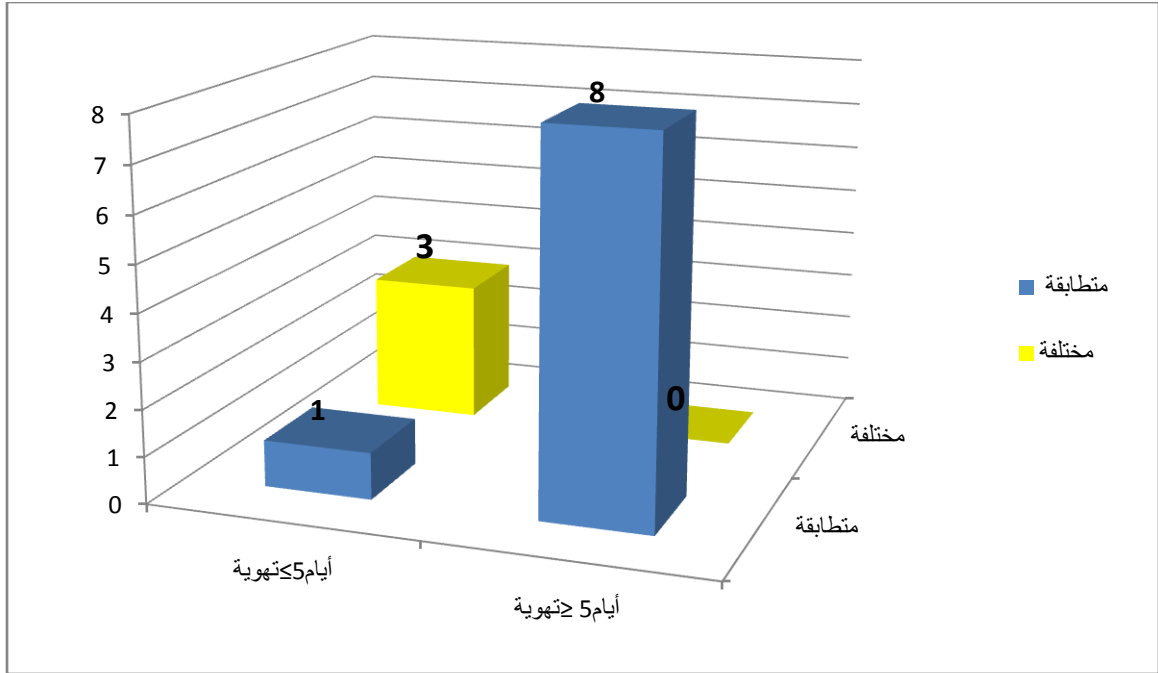
إلى الخامس (أي ذات الرئة ذات البدء المبكر) ، و 8 حالات بعد اليوم الخامس 67% (ذات الرئة ذات البدء المتأخر) .

التوافق بين الغسالة القصبية والرشافة القبلية:

من بين الـ 12 مريض الذين كانت لديهم الغسالة القصبية إيجابية للجراثيم ، وجدنا توافقاً في 9 مرضى بين نتائج الغسالة القصبية ونتائج الرشافة القبلية pre-EA بما فيه نتائج المقاومة والتحسس (75% مع فاصلة ثقة 95CI % ، تقارب 75% - 96% مع قيمة تنبؤية $P=0.004$)، 8 مرضى من هؤلاء كانت لديهم ذات الرئة ذات بدء متأخر ومريض واحد كان البدء مبكراً، كما في الجدول التالي (رقم 3) الذي يوضح التطابق بين الغسالة القصبية والرشافة القبلية بين المرضى إيجابيين الغسالة (BAL):

الرشافة القبلية pre-EA	تهوية أكثر من 5 أيام 8مرضى	تهوية ≥ 5 أيام 4 مرضى
متطابقة	8 (100%)	1
مختلفة	0	3

ويمكن إيضاح ذلك بيانياً:



أما الاختلافات بين زرع الغسالة القصبية (أكثر من 10⁴ مستعمرة/مل) وبين زرع الرشافة القبلية فقد تم إيضاحها في الجدول التالي (رقم 4) :

العضيات المكتشفة عبر الرشافة القبلية	الصادات المعطاة قبل نتائج الغسالة القصبية	نتائج الغسالة القصبية BAL
لا نتائج في وقت أخذ الغسالة القصبية	سفترياكسون	مكورات عنقودية حساسة للميثيسيلين MSSA
مكورات عقدية A	أموكسيسيلين + كلافلينيك أسيد	أسينتبكتتر حساسة للكولستين
لا نمو	لا صادات	زوائف زنجارية حساسة للتيكارسيلين

تجدر الإشارة أن 3 مرضى من المرضى الـ 12 الذين كان لديهم اشتباه بالـ VAP ولكن الغسالة القصبية سلبية وجدت لديهم جراثيم عبر الرشافة القبلية ، وتلقوا صادات بانتظار نتائج الغسالة القصبية التي كانت سلبية، وبالتالي فإن المرضى التسعة الباقين الذين لديهم اشتباه VAP مع رشافة قبلية سلبية لم يتلقوا صادات وكانت نتائج الغسالة القصبية فيما بعد سلبية طبعاً.

تقدير كفاية الصادات المستخدمة طبقاً للاستراتيجية المستخدمة:

تبين لدى استخدام الاستراتيجية المعتمدة على الرشافة القبلية أن الصادات الحيوية كانت كافية في 11 مريض من أصل 12 مريض (92%) (فاصلة الثقة 95% كانت 88 إلى 100%) وبالتالي تكون نتيجة السلبية الكاذبة عند استخدام هذه الاستراتيجية 8% (فاصلة ثقة 95% كانت 1 إلى 11%).

أما عند استخدام استراتيجية Trouillet المعتمدة على استخدام الصادات واسعة الطيف عند الاشتباه بذات الرئة المكتسبة بالمنفسة فقد كان العلاج كافٍ في 9 مرضى من أصل 12 مريض (75%) (فاصلة ثقة 95% كانت 74 إلى 93%)، $P=0.16$ مقابل الاستراتيجية المعتمدة على الرشافة القبلية)، أما إذا استخدمنا التصنيف المعتمد على جمعية أمراض الصدر الأميركية، فإن العلاج سيكون كافياً في 8 مرضى من أصل 12 مريض (66%) فاصلة ثقة 95% تعادل 50-81%، $p=0.004$ مقابل الرشافة القبلية).

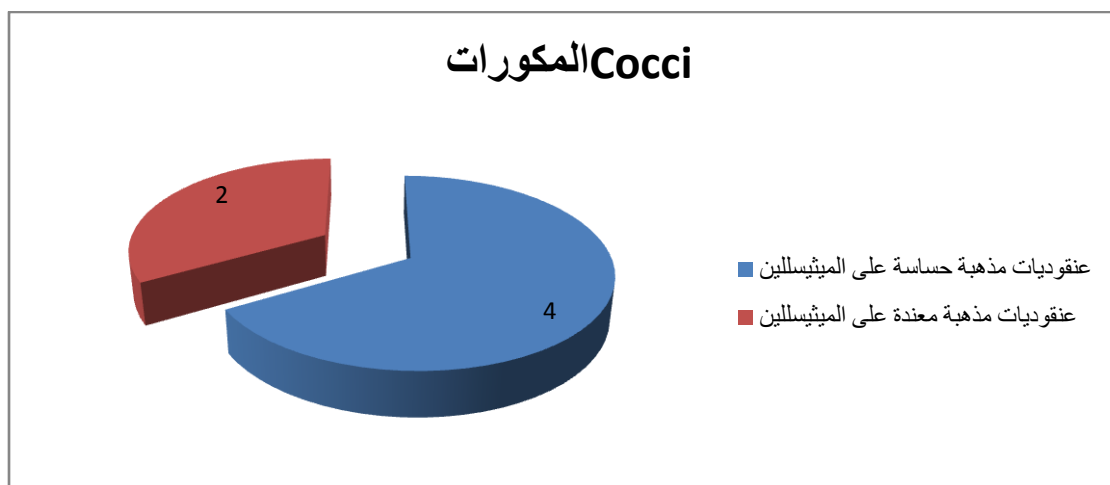
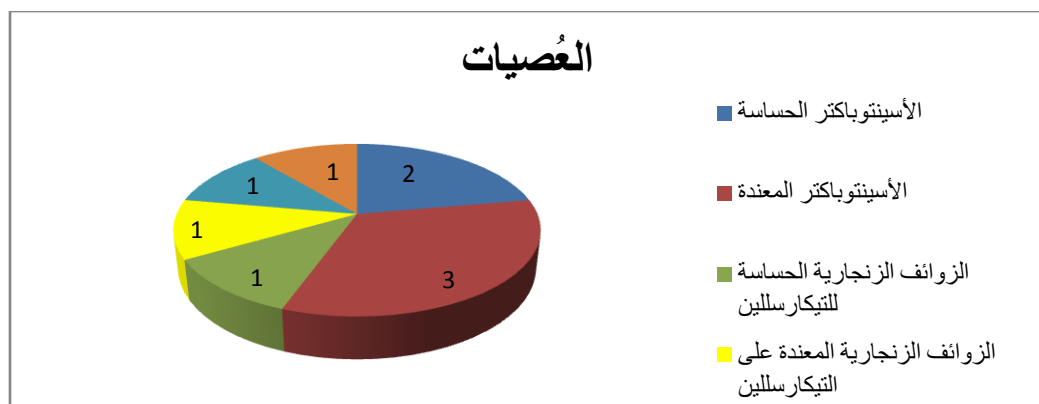
استناداً لما سبق فإن استخدام استراتيجية الرشافة القبلية أدى إلى وصف الصادات في 3 مرضى من المرضى 12 (25% مع فاصلة ثقة 18-50%) ممن كانت لديهم نتائج الغسالة القصبية سلبية، في حين أن جميع المرضى 12 كان يجب أن يأخذوا الصادات الحيوية إذا استخدمنا استراتيجية Trouillet أو تصنيف جمعية أمراض الصدر الأميركية ($p=0.002$ بالنسبة لكلا الاستراتيجيتين مقابل استراتيجية الرشافة القبلية).

النتائج الجرثومية: Microbiological results:

بملاحظة الجدول رقم (5) نجد أن الجرثومة الأكثر شيوعاً استناداً إلى نتائج الغسالة القصبية هي الأسينتوباكتر (33%) ، حيث وجدت في 5 زروع ، ومن هذه الزروع الخمسة وجدنا 3 زروع للأسينتوباكتر المعنّدة على الكوليستين وجميعها لذات رئة ذات بدء متأخر وبالتالي نلاحظ أن ذات الرئة الناجمة عن عضيات متعددة المقاومة للأدوية تبرز بشكل أساسي في ذات الرئة ذات البدء المتأخر ، أما باقي نتائج الزرع فقد أدرجت في الجدول آنف الذكر والذي يوضح نتائج الغسالة القصبية لـ 12 مريض (10^4 مستعمرة/مل) ، حيث تضمنت بعض المزارع أكثر من جرثومة.

المتعضيات	العدد (بدء مبكر/بدء متأخر)	الجراثيم%	ذات الرئة VAP %
العُصيات Bacilli	9(5/4)	60%	73.3%
-الأسينيتوباكتر الحساسة على الكولستين	2(1/1)	13%	15.6%
-الأسينيتوباكتر المعندة على الكولستين	3(3/0)	20%	24.3%
_ زوائف زنجارية حساسة على التيكارسولين	1(0/1)	6.6%	7.5%
-زوائف زنجارية معندة على التيكارسولين	1(1/0)	6.6%	7.5%
-إنتيروباكتر منتجة للـ ESBL	1(1/0)	6.6%	7.5%
-كليبسيلا حساسة على السيفوتاكسيم	1(0/1)	6.6%	7.5%
المكورات Cocci:	6(4/2)	40%	45.7%
-عنقوديات ذهبية حساسة على الميثيسيلين	4(3/1)	26.6%	32.6%
- عنقوديات ذهبية معندة على الميثيسيلين	2(2/0)	13.3%	16.6%
الإجمالي	15(9/6)	100	

ويمكن إيضاح ذلك بيانياً :



مقارنة البيانات طبقاً لنتائج الغسالة القصبية BAL:

كما هو في الجدول رقم (6) نجد أنه لا يوجد أي معيار يترافق مع نتائج الغسالة القصبية باستثناء معيار الخمج الرئوي السريري CPIS ، أما بقية المعايير السريرية والمخبرية المعتادة فلم تختلف سواء كانت نتائج الغسالة القصبية سلبية أم إيجابية.

جدول (6) الموجودات السريرية والمخبرية في وقت أخذ الغسالة القصبية BAL:

الموجودات	غسالة إيجابية، العدد 12	غسالة سلبية، العدد 12	P value
درجة الحرارة	المتوسط $\pm$ إنحراف معياري		
-العظمى	0.8 ± 38.3	0.7 ± 38.5	0.12
-الصغرى	0.6 ± 37	0.5 ± 37	0.33
تعداد الكريات البيضاء	14.6 (19.1-10.5)	13.7 (17.2-10.4)	0.07
Paco2/Fio2	173 (260-150)	166 (244-129)	0.85
Paco2	38 (47-34)	41 (45-32)	0.091
CPIS	2 ± 6.9	1.8 ± 5.3	0.002
عدد أيام التهوية الآلية قبل بدء ذات الرئة	10 (19- 5)	12 (25-8)	0.19
المريض موضوع على صادات	6	5	0.084

وبالنسبة لحدوث الوفيات عبر المتابعة لمدة شهرين من حدوث ذات الرئة فقد حصلت الوفاة عند 5 مرضى ممن حدثت لديهم VAP قياساً بحدوثها عند 3 مرضى ممن لم يطوروا الـ VAP واشتبه لديهم بحدوثها.

وبالتالي نجد نقصاً في بقيا المرضى الذين طوروا ذات رئة قياساً بأولئك الذين لم يطوروا ذات رئة (41.3 % مقابل 77.5 % وقيمة تنبؤية $P = 0.0031$).

المناقشة والمقارنة مع دراسات عالمية :

من الملاحظ أنَّ تقنية الرشافة الرغامية المأخوذة بتواتر مرتين أسبوعياً مكنتنا من تطبيق علاج كافٍ بالصادات الحيوية في 92% من المرضى في الوقت الذي نشبه فيه بحدوث VAP (والمثبتة عبر BAL) وذلك قبل صدور نتائج الغسالة القصبية بحوالي 48 ساعة.

وبالتالي استطعنا تقديم علاج مبكر وكافٍ بالصادات في 92 % من مرضانا عوضاً عن انتظار نتائج الغسالة القصبية.

وفي دراسة مشابهة أُجريت في أحد المشافي الفرنسية على 299 مريض قام الباحثون بتشخيص ذات الرئة VAP (عبر زرع الغسالة BAL) في 41 مريض من أصل 75 مريض أُجريت لهم الغسالة القصبية ومن بين المرضى الـ 41 والذين كانت لديهم ذات رئة تطابقت نتائج الغسالة القصبية مع نتائج الرشافة القبلية في 34 مريض (83%) ، وكانت المعالجة بالصادات الحيوية استناداً إلى استراتيجية الرشافة القبلية كافية في 38 من أصل 40 مريض (95%).

وخلصت الدراسة الفرنسية إلى أنَّ الإجراء الروتيني للرشافة الرغامية بمعدل مرتين أسبوعياً يمكن أن يُمكن الطبيب من وصف علاج كافٍ بالصادات الحيوية عوضاً عن انتظار نتائج الغسالة القصبية في 95% من المرضى الذين شُخصت لهم ذات رئة مكتسبة بالمنفسة.

وكانت جرثومة الزائفة الزنجارية هي الجرثومة الأشيع حسب نتائج زرع الغسالة القصبية بنسبة 24% من المزارع تليها الاشريكية الكولونية بنسبة 8% ثم المكورات المعوية والكليبيلا.

أما Hayon ورفاقه⁽³²⁾ فقد وجدوا أنَّ نتائج الغسالة القصبية من التفرعات الهوائية البعيدة تتطابق مع نتائج الرشافة الرغامية المأخوذة قبل 72 ساعة من أخذ الغسالة في 17 من أصل 33 مريض أي بنسبة 52%.

ومما يدعم أهمية نتائج دراستنا ما أفضت إليه الدراسات العالمية من وجود ترافق قوي بين العلاج البدئي غير الكافي أو غير المناسب بالصادات من جهة وبين زيادة نسبة الوفيات من

جهة أخرى⁽¹¹⁻¹⁴⁾، وهذا يفسر زيادة نسبة الوفيات المرافقة لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة في حال تطبيق علاج غير كافٍ بالصادات خاصةً إذا كانت VAP ناجمة عن جراثيم مقاومة للصادات⁽⁹⁻³¹⁾.

توصّل الباحث Rello ورفاقه⁽³⁸⁾ إلى أن العلاج غير المناسب بالصادات الحيوية لذات الرئة المكتسبة بالمنفسة يرفع نسبة المواتة المعزوة attributable mortality إلى 37% بينما تصبح النسبة 15.4 % عند تقديم علاج كافٍ بالصادات الحيوية.

أما مسألة عدم التأخير في علاج مرضى VAP والذي تسعى إليه دراستنا استناداً إلى نتائج الرشافة القبلية فهي أمرٌ حاسمٌ، وقد أثبت ذلك الباحث Iregui ورفاقه⁽³⁹⁾ حيث وجدوا بأن تأخير علاج المرضى الذين يحققون معايير ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة لمدة تتجاوز 24 ساعة قد رفع نسبة المواتة بين هؤلاء المرضى مقارنةً ببقية مرضى الـ VAP .

الاستنتاج والتوصيات :

وجدنا خلال الدراسة التي أجريناها والتي استغرقت 12 شهراً توافقاً في النتائج الجرثومية بين الرشافة القبلية (erp-AE) وبين الغسالة القصيبة السنخية LAB وذلك في 9 مرضى من أصل 12 مريض (والذين أثبتنا حدوث ذات الرئة لديهم عبر الغسالة القصيبة السنخية) أي في 75% من المرضى الـ 12 كانت النتائج متوافقة ($P=0.004$) .

كما لاحظنا أن هذا التطابق بين نتائج الرشافة القبلية والغسالة القصيبة السنخية يبرز أكثر ما يمكن في ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ذات البدء المتأخر ، حيث أن جميع المرضى الثمانية الذين كانت لديهم ذات رئة ذات بدء متأخر تطابقت عندهم نتائج الرشافة القبلية مع نتائج الغسالة القصيبة السنخية بما في ذلك نتائج الزرع والتحسس للصادات .

كما أن العلاج البدئي الذي استخدمناه اعتماداً على نتائج الرشافة القبلية كان كافياً في 11 مريض من أصل 12 مريض أي في 92% (وبفاصلة ثقة 95% بلغت 88-100%).

أما من ناحية المسببات الجرثومية فقد وجدنا شيوعاً للأسينتوباكتري في العنايةات المشددة في مشافينا التعليمية التي أجريت فيها الدراسة ، وللأسف فإن معظمها من النوع المقاوم للصادات بما فيها الكولستين ، وهذا يخالف ما أظهرته الدراسات المجراة في عدة مراكز والتي وضعت الزوائف الزنجارية على رأس قائمة المسببات الجرثومية .

وجدنا في هذه الدراسة أيضاً شيوع العقنوديات المذهبة في 6 مزارع جرثومية ، لكن 4 مزارع منها حساسة على الميثيسالين وهذا أمر جيد.

وبالنسبة للموجودات السريرية والمخبرية التي درست عند مرضانا ، فقد كان مشعر الخمج الرئوي السريري SIPC من المؤشرات الأكثر دقة وأهمية في ترافقه مع الإصابة بذات الرئة المكتسبة بالمنفسة، وهذا لم يخرج عن نطاق المؤلف عالمياً.

في حين لم نجد ترافقاً هاماً من الناحية الإحصائية بين ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة في مرضى دراستنا وبين كل من درجة الحرارة أو التعداد أو نسبة الأكسجة أو عدد أيام التهوية الآلية...

التوصيات :

بعد الانتهاء من هذه الدراسة نوصي بما يلي :

1- إدراج موضوع الرشفة الرغامية المدروس في خضم اهتمامات طبيب العناية المشددة ، واعتباره أداة مساعدة في علاج المريض.

2- انتهاء سياسة موحدة لاستخدام الصادات الحيوية لعلاج ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، على منوال السياسة التي برهنت دراستنا على جدواها، والتي تعتمد على الاستفادة من نتائج الرشفة القبلية.

3- التنبيه لموضوع التعنيد على الصادات والذي صادفناه خلال دراستنا ، والعمل على مواجهته عبر ترشيد استخدام الصادات من جهة ومراجعة شروط العقمة والطهارة الخاصة بالتعامل مع مرضى العناية من جهة أخرى.

4- أن تُعدَّ هذه الدراسة لَبَنَةً أولية ونافذة صغيرة تفتح المجال أمام المزيد من الدراسات التي تتناول هذا الموضوع ، لما له من أهمية بالنسبة لمرضى العناية المشددة.

الصعوبات التي واجهت هذه الدراسة :

وفي الختام ثمة بعض الصعوبات التي واجهتنا في أثناء الدراسة منها:

1- عدم وجود سياسة محددة لاستخدام الصادات في أقسام العناية المشددة في مشافينا التعليمية .

2-التواصل مع المخبر بشأن تأخر نتائج الزروع الجرثومية وفقدان بعضها، وهنا نذكر بفائدة أتمتة التحاليل المخبرية.

3-لجوء بعض الأطباء إلى استخدام الصادات واسعة الطيف لمجرد وضع المريض على المنفسة أحيانا وصعوبة إقناعهم بأهمية إجراءات الدراسة.

4- وجود أكثر من طبيب مشرف على المريض ولجوء بعض الأطباء المناوبين لتغيير الخطط العلاجية الموصوفة.

وفي النهاية نذكر بأهمية ما خلصت إليه دراستنا بإبراز دور الرشافة الرغامية الروتينية في انتقاء العلاج البدئي بالصادات الحيوية في مرضى ذات الرئة المكتسبة بالمنفسة ، راجين أن تفتح هذه الدراسة الباب لدراسات أوسع تتناول هذا الموضوع (وبجهد جماعي) ، لما لهذا الموضوع من دور في مراضة وموادة مرضى العناية حسبما أفرزته الدراسات العالمية في هذا الصدد والله ولي التوفيق.

وقفه:

في نهاية كل مرحلة لا بد لشريط الذكريات أن يتراءى أمام أعيننا لنحقق فيه بتاً ، نستمتع بكل ذكرى طيبة، نتعلم من كل زلة أو هفوة تعرضنا لها.

نقدّر ما علينا وما يمكن أن يكون لنا.

نتنهد بعد كل جهدٍ لنحمد الله على عنايته ونسأله أن ينير دربنا بهداه.

وبعد لا بد لنا أن نشثي على جهود أساتذتنا الذين كانوا لنا نور علم نهتدي به ، كما أننا نخص بالشكر استاذنا الكريم الدكتور نزار الضاهر الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث.

المراجع العلمية:

References

- 1.. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- 2.. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
- 3.. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27:520-532.
- 4.. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al: Indications for antibiotic use in ICU patients: A one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:527-535.
- 5.. Estes RJ, Meduri GU: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21:365-383.
- 6.. Meduri GU, Estes RJ: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: II. The lower respiratory tract. *Intensive Care Med* 1995; 21:452-461.
- 7.. Craven DE, De Rosa FG, Thornton D: Nosocomial pneumonia: Emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:421-429.
- 8.. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al: Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-543.
- 9.. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, et al: Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24:309-319.
- 10.. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433-440.
- 11.. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, et al: Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units: Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1212-1219.
- 12.. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al: The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105:878-884.
- 13.. Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, et al: Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:351-362.
- 14.. Cross AS, Roup B: Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:681-685.

- 15.. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al: Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986–June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14:73-80.
- 16.. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-1172.
- 17.. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al: Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: Incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1092- 1098.
- 18.. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al: Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1942-1948.
- 19.. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al: Pneumonia in acute respiratory distress syndrome: A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:870-875.
- 20.. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866-869.
- 21.. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-644.
- 22.. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ: Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37:2709-2718.
- 23.. Falagas ME, Kouranos VD, Michalopoulos A, et al: Inadequate statistical power of published comparative cohort studies on ventilator-associated pneumonia to detect mortality differences. *Clin Infect Dis* 2010; 15:468-472.
- 24.. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al: Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55-60.
- 25.. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al: Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-1235.
- 26.. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al: Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: A pilot study [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371-376.[published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 157(3 Pt 1):1005, 1998]
- 27.. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al: Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119-125.
- 28.. Alvarez-Lerma F: Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394.
- 29.. Kollef MH: Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia: How to select an appropriate drug regimen. *Chest* 1999; 115:8-11.

- 30.. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al: Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:146-154.
- 31.. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al: The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-1256.
- 32.. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF: Pneumonia in intubated trauma patients: Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:343-349.
- 33.. Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK: The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008; 23:5-10.
- 34.. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, et al: Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121:1618-1623.
- 35.. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drugresistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
- 36.. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al: A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-1442.
- 37.. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al: Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31:1488-1494.
- 38.. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al: Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: A prospective study. *Lancet* 2003; 362:1536-1541.
- 39.. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al: Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:935-942.
- 40.. Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al: The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114:146-149.
- 41.. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268.
- 42.. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, et al: Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1820-1824.
- 43.. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J: Controversies in ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:47-54.
- 44.. Torres A, Ewig S: Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:433-435.
- 45.. Cook D, Mandell L: Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S-197S.
- 46.. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-511.

- 47.. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-240.
- 48.. Baselski VS, Wunderink RG: Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:533- 558.
- 49.. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, et al: Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:46-53.
- 50.. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221-235.
- 51.. Johanson Jr WG, Seidenfeld JJ, Gomez P, et al: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:259-264.
- 52.. Souweine B, Mom T, Traore O, et al: Ventilator-associated sinusitis: Microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics. *Anesthesiology* 2000; 93:1255-1260.
- 53.. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, et al: Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:38-44.
- 54.. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al: Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19:944-951.
- 55.. Meduri GU, Chastre J: The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator- associated pneumonia. *Chest* 1992; 102:557S-564S.
- 56.. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, et al: Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: Histologic and bacteriologic aspects [see comments]. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1059-1066.
- 57.. Baker AM, Bowton DL, Haponik EF: Decision making in nosocomial pneumonia: An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107:85-95.
- 58.. Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT, et al: Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia—impact on survival: A decision analysis. *Chest* 1996; 110:1025-1034.
- 59.. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al: The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999; 115:1076- 1084.
- 60.. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, et al: Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737-2741.
- 61.. Heyland D, Dodek P, Muscedere J, et al: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-2630.
- 62.. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, et al: Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: A prospective study. *Ann Surg* 1998; 227:743-751.[discussion appears in *Ann Surg* 227:751–755, 1998]
- 63.. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, et al: The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: A multicenter observational study. *J Crit Care* 2008; 23:82-90.
- 64.. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.

- 65.. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al: Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1047-1054.
- 66.. Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, et al: Pseudomonas aeruginosa infections in the intensive care unit: Can the adequacy of empirical beta-lactam antibiotic therapy be improved?. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:458-462.
- 67.. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al: Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608-613.
- 68.. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-1081.
- 69.. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623-629.
- 70.. Schentag JJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers: Studies with fluoroquinolones in patients. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:S21-S24.
- 71.. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *N Engl J Med* 1987; 317:1692-1698.
- 72.. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, et al: Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2639-2644.
- 73.. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326:1111.
- 74.. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-1375.
- 75.. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al: Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the Clinical Pulmonary Infection Score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-682.
- 76.. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, et al: Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-1107.
- 77.. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-2598.
- 78.. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al: A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791-1799.
- 79.. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al: Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-1115.
- 80.. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al: Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of

ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141:305-313.

81.. Collard HR, Saint S, Matthay MA: Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:494-501.

82.. du Moulin G: Minimizing the potential for nosocomial pneumonia: Architectural, engineering, and environmental considerations for the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:69-74.

83.. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, et al: Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med* 2002; 346:1715-1722.

84.. Aiken LH, Clarke SP, Cheung RB, et al: Educational levels of hospital nurses and surgical patient mortality. *JAMA* 2003; 290:1617-1623.

85.. Hugonnet S, Uckay I, Pittet D: Staffing level: A determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2007; 11:R80.

86.. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1-79.

87.. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV: Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program. *Ann Intern Med* 1999; 130:126-130.

88.. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-36.

89.. Haley RW, Culver DH, White JW, et al: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121:182-205.

90.. Kollef MH: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5:189-195.

91.. Struelens MJ, Byl B, Vincent JL: Antibiotic policy: A tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:S19-S24.

92.. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, et al: Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28:935-940.

93.. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, et al: Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link?. *Crit Care Med* 2004; 32:666-674.

94.. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477.

95.. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-134.

96.. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-1869.

97.. Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, et al: Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med* 2008; 36:2225-2231.

- 98.. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
- 99.. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al: Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284:2361-2367.
- 100.. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al: Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:776-783.
- 101.. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al: Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:111-115.
- 102.. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al: Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:137-141.
- 103.. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858.
- 104.. Craven DE, Goularte TA, Make BJ: Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits: A risk factor for nosocomial pneumonia?. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:625-628.
- 105.. Panchabhia TS, Dangayach NS, Krishnan A, et al: Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of nosocomial pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest* 2010; 135:1150-1158.
- 106.. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, et al: Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:131-136.
- 107.. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, et al: Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118:11-18.
- 108.. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al: Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1079-1083.
- 109.. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al: Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: The NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008; 300:805-813.
- 110.. Olson ME, Harmon BG, Kollef MH: Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest* 2002; 121:863-870.
- 111.. Rello J, Kollef M, Diaz E, et al: Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silvercoated

endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. *Crit Care Med* 2006; 34:2766- 2772.

112.. Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, et al: Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: A clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1030-1037.

113.. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, et al: Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986; 7:23-26.

114.. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al: Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:1103-1106.

115.. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338:791-797.

116.. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al: The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10:185-192.

117.. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316:1275-1285.

118.. Nathens AB, Marshall JC: Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: A systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134:170-176.

119.. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011-1016.

120.. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725-2732.

121.. Chastre J: Conference summary: Ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:975-983.

122.. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al: Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002; 30:2407-2412.

123.. Resar R, Pronovost P, Haraden C, et al: Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31:243-248.

124.. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al: Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: A 4-year study. *Clin Infect Dis* 2007; 45:704-711.

125.. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, et al: An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: A comparison of effects. *Chest* 2004; 125:2224-2231.

126 –S.k.lwange et al.sample size determination in health studies apractical manual Geneva 1991.

127– Statistics for the biological sciences 2 edition Addison –Wesley Sydney.