الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

القيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات في المصل لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع المقبولين في المستشفى

The prognostic value of serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with community acquired pneumonia who admitted to hospital

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض الجهاز التنفسي

بإشراف
الأستاذ الدكتور
عمار الزين

برئاسة
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

إعداد طالبة الدراسات العليا
عُلا محمد البوشي

2020 م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 6

Abstract 7

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة 8

1- وبائيات ذات الرئة المكتسبة في المجتمع 9
2- الآلية الإمراضية 10
3- العوامل السببية..... 13
4- التقييم السريري 16
5- التقييم الشعاعي 17
6- اختبارات التشخيص للعوامل الممرضة 19
7- التقييم المخبري 20
8- العلاج 24
9- تحديد إنذار وشدّة ذات الرئة 26

10-لقيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات لدى مرضى CAP 30

الفصل الثاني : الدراسة العمليّة 33

خلفية البحث و أهميته 34
هدف البحث 34
عينة البحث..... 35
مواد و طرق إجراء البحث 36
النتائج 42
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية 59
الاستنتاجات..... 66
التوصيات 67
المراجع 68

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1) : الاستطبابات السريرية للاختبارات التشخيصية المكثفة لدى مرضى CAP 19

الجدول (2) : حرز PSI لتحديد خطر حدوث اختلاطات عند مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع 27

الجدول (3): موقع علاج وإنذار مرضى CAP وفق حرزCURB-65 29

الجدول (4): معايير ATS لقبول مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع في العناية المشددة 30

الجدول (5): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 43

الجدول (6) : توزّع مرضى البحث حسب الجنس 44

الجدول (7): توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة 45

الجدول (8): متوسّط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى البحث 46

الجدول (9): توزّع مرضى البحث حسب تصنيفهم وفقاً لحرزCURB-65 47

الجدول (10): توزّع مرضى البحث حسب المكان الأوّلي للعلاج في المستشفى 48

الجدول (11): توزّع مرضى البحث حسب نتائج ذات الرئة خلال مدّة الاستشفاء 49

الجدول (12) : مقارنة NLR بين مرضى البحث بعد تصنيفهم وفقاً لنتيجة حرز CURB-65 50

الجدول (13) : علاقة ارتباط بيرسون بين قيم NLR وقيم حرز PSI عند القبول 51

الجدول (14) : علاقة ارتباط بيرسون بين قيم NLR وقيم CRP عند القبول 52

الجدول (15) : مقارنة متوسّط المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب موقع علاج CAP..... 53

الجدول (16) : مقارنة متوسّط المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب نتائج CAP 54

الجدول (17): توزّع قيم NLR على الفئات 55

الجدول (18): الدور الإنذاري لقيم NLR في التنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء..... 55

الجدول (19): توزّع قيم CRP على الفئات 57

الجدول (20): الدور الإنذاري لقيم CRP في التنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء 57

الجدول (21) : مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية 65

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث 39

الشكل (2): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث 40

الشكل (3) : توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 43

الشكل (4) : توزّع مرضى البحث حسب الجنس 44

الشكل (5) : توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة 45

الشكل (6) : توزّع مرضى البحث حسب تصنيفهم وفقاً لحرز CURB-65 47

الشكل (7) : توزّع مرضى البحث حسب المكان الأوّلي للعلاج في المستشفى 48

الشكل (8) : توزّع مرضى البحث حسب نتائج ذات الرئة خلال مدّة الاستشفاء 49

الشكل (9) : العلاقة بين NLR و PSI عند القبول 51

الشكل (10) : العلاقة بين NLR و CRP عند القبول 52

الشكل (11) : منحنى ROC لدور NLR في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء 56

الشكل (12): منحنى ROC لدور CRP في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء 58

الشكل (13): العلاقة بين NLR ونقاط CURB-65 في دراسة Yang et al..... 60

الشكل (14): العلاقة الخطية بين NLR وCRP في دراسة Yang et al..... 60

الشكل (15): العلاقة الخطية بين NLR وCRP في دراسة Kartal et al 61

الشكل (16): العلاقةبين NLR و نقاط CURB-65 في دراسة de Jager et al 61

الشكل (17): مقارنة NLR بين مرضى العناية ومرضى الجناح في دراسة Lee et al 62

الشكل (18): منحنى ROC لدور NLR, CRP, WBC في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء في دراسة Yang et al. 64

الشكل (19): منحنى ROC لدور NLR, CRP في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء في دراسة de Jager et al 64

جدول الإختصارات

CAP	Community acquired pneumonia
HAP	Hospital acquired pneumonia
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
PPIs	Proton pump inhibitors
ACEIs	Angiotensin converting enzyme inhibitors
MRSA	Methicillin resistant staphylococcus aureus
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CXR	Chest X-ray
CT	Computed tomography
ATS	the American Thoracic Society
IDSA	the Infectious Diseases Society of America
HRCT	High resolution computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
MERS -coV	Middle east respiratory syndrome – coronavirus
SARS -coV	Severe acute respiratory syndrome – coronavirus
CA-MRSA	Community acquired methicillin resistant staphylococcus aureus
PSI	Pneumonia severity index
ICU	Intensive care unit
PMNs	Polymorphonuclear leukocytes
CRP	C- reactive protein
FDA	the Food and Drug Administration
PCR	Polymerase chain reaction
BTS	the British Thoracic Society
BUN	Blood urea nitrogen
TNF	Tumor necrosis factor
NLR	Neutrophils to Lymphocytes Ratio
ALC	Absolute lymphocytes count

الملخّص

الخلفية : تعتبر نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) التي يتمّ حسابها من تعداد الدم الكامل (CBC) مشعراً واعداً للإنذار في العديد من الأمراض, بما في ذلك الخمج.

الهدف : صمّمت هذه الدراسة لتقييم إمكانية استخدام نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) للتنبؤ بالنتائج لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) المقبولين في المستشفى.

المواد و الطرق : دراسة استقبالية حشدية شملت 195 مريض (80 أنثى/115 ذكر) تمّ قبولهم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق, سوريا, بتشخيص ذات رئة مكتسبة في المجتمع في الفترة ما بين2018 – 2019.
تمّ حساب NLR من CBC المأخوذ من العينات الوريدية عند قبول المرضى. تمّ تقييم قدرة NLR والبروتين الارتكاسي C (CRP) للتنبؤ بالوفيات في المستشفى باستخدام منحنيات خصائص التشغيل للمستقبل Receiver Operating Characteristic Curve (ROC).

النتائج : تمّ قبول 20 مريض (10.3%) في وحدة العناية المشددة (ICU). تخرّج 181 مريض (92.8%) إلى المنزل, وتوفي 14 مريض (7.2%) خلال الاستشفاء.
عند القبول, بلغ متوسّط NLR : 3.5 ± 1.4 (بمجال ما بين 2.1 – 6) وبلغ متوسط CRP 25.4 ± 18 (بمجال ما بين 7 – 84).
كان هنالك ارتفاع في قيم NLR مع ارتفاع نقاط CURB-65 (P<0.05) وارتفاع نقاط PSI (P<0.05), وجد ارتباط إيجابي قوي هام إحصائياً بين قيم NLR ومستويات CRP المصلية (r= 0.312, P<0.05). كان متوسّط قيمة NLR لدى المرضى الذين توفوا في المستشفى (5.5) أعلى بفارق هام إحصائياً منها لدى المرضى الذين تمّ تخريجهم إلى المنزل (3.3) (P<0.05).
عند استخدام القيمة القطعية (cut-off point) 5.5 لـ NLR, كانت الحساسية للوفيات في المستشفى 71.4% والنوعية 78% مع مساحة تحت منحنى ROC بلغت 0.783.

الخلاصة : تقترح هذه النتائج أنّ نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) قد تكون مفيدةً في التنبؤ بالإنذار لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP)

كلمات مفتاحية : ذات الرئة المكتسبة في المجتمع, نسبة العدلات إلى اللمفاويات, الإنذار, الشدّة

Abstract

Background: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as calculated from the white cell differential blood count is considered a promising marker for the prognosis of patients with various diseases, including sepsis.

Aim : This study was designed to assess the possible use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of outcomes in patients with community acquired pneumonia (CAP) admitted to hospital.

Materials and Methods : A prospective analysis of cohort of 195 patients (80 women/ 115 men) admitted to Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria, with the diagnosis of community acquired pneumonia during the period between 2018 - 2019.
NLR was calculated from the white blood cell count (WBC) values measured from a peripheral venous blood specimen drawn on admission. The ability of NLR and CRP to predict in-hospital mortality was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves.

Results : Twenty patients (10.3%) were admitted to ICU. One hundred eighty one patients (92.8%) got finally discharged from the hospital and fourteen (7.2%) died during the hospitalization. Mean NLR and serum CRP values on admission were 3.5 ± 1.4 (min 2.1; max 6) and 25.4 ± 18 mg/dL (min 7; max 84) respectively.
NLR increased with increasing CURB-65 ($P < 0.05$) and pneumonia severity index ($P < 0.05$) and was strongly positively correlated with serum CRP ($r = 0.312$, $P < 0.05$). The mean value of NLR was significantly higher among patients who died in hospital (5.5) than among those who were alive at the end of hospitalization (3.3) ($P < 0.05$).
Based on a cut-off NLR of 5.5, this index predicted in-hospital mortality with a sensitivity of 71.4% and specificity of 78% (area under ROC curve, 0.783).

Conclusion : These results suggest that NLR may be useful for predicting prognosis in patients with community-acquired pneumonia

Keywords: community-acquired pneumonia, neutrophil-lymphocyte count ratio, prognosis, severity

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1- وبائيات ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (Epidemiology)

إنّ ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) هي خمجٌ حادٌّ في البرانشيم الرئوي لدى مريضٍ قد اكتسبَ هذا الخمج في المجتمع قبل 48 ساعة من دخوله إلى المشفى , حيث تُمَيَّز عن ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP).

يُقدّر المعدّل الإجمالي لحدوث CAP عند البالغين ما بين 5.16 – 6.11 حالة لكل 1000 شخص سنوياً. يختلفُ معدّلُ حدوثِ CAP بشكل كبيرٍ من بلدٍ إلى آخرَ.

في الولايات المتّحدة الأمريكية، يُقدّرُ حدوثُ CAP بمعدّل 248 من بين 10 آلاف شخص بالغ. تُبلغُ الدولُ الأخرى عن معدّلاتٍ مختلفةٍ، مثل 8.1 لكل 10 آلاف شخص في فيتنام, و 31.2 لكل 10 آلاف شخص في المملكة المتحدة. في ألمانيا, يُصاب 76.5 من كل 10 آلاف شخص بذات الرئة المكتسبة في المجتمع [1].

تختلفُ معدّلاتُ الحدوثِ أيضاً اعتماداً على مجموعةِ الأفرادِ المدروسةِ, حيث يزداد معدّل الحدوث مع التقدّم في العمر. في ماليزيا, يُقدّرُ معدّلُ حدوث CAP لدى البالغين الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً بحوالي 130.5 لكل 10 آلاف شخص. بالنسبة للأفراد الذين تزيدُ أعمارهم عن 85 عاماً في النرويج، يبلغ معدل حدوث CAP حوالي 172.4 لكل 10 آلاف شخص [1].

هناكَ تباينٌ موسميٌّ، مع حدوثِ المزيدِ من الحالات خلال أشهر الشتاء. إنّ معدلات ذات الرئة أعلى لدى الرجال منها بالمقارنة مع النساء وعند الأشخاص السود مقارنة بالقوقازيين.

تختلفُ مسببات CAP حسب المنطقة الجغرافية. ومع ذلك، فإن العقديات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً لذات الرئة المكتسبة في المجتمع في جميع أنحاء العالم.

ما تزالُ الإنفلونزا وذاتُ الرئة مجتمعتين في قائمة الأسبابِ العشرة الأولى للوفاة في الولايات المتحدة، حيث احتلّت المرتبة 8 من أصل 10 في عام 2015, وكانتا مسؤولتين عن 2% (57062 حالة) من الوفيات في عام 2015، بزيادةٍ قدرها 3.3% عن عام 2014 [2].

بالإضافة إلى ذلك، يملكُ الناجونُ من CAP زيادةً في معدّل الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية وفي خطر الوفاة لأشهرٍ وسنواتٍ بعد CAP. وقد تبين أن ما يصل إلى 20% من الناجين من CAP قد تعرّضوا لحوادث قلبية وعائية، ووصلت الوفيات إلى 30% بعد 2-5 سنوات من الإصابة بذات الرئة المكتسبة في المجتمع [1].

لا يترافق التقدّم في العمر بارتفاع معدّل الإصابة بذات الرئة المكتسبة في المجتمع فحسب، بل يترافقُ أيضاً مع مرضٍ أكثر شدةً، حاجةٍ أكبرَ إلى الاستشفاء، وارتفاعٍ في معدّل الوفيات [3] [4].

2- الآلية الإمراضية (Pathogenesis)

تتعرّضُ الرئتان باستمرارٍ لموادٍ جزيئيةٍ وعواملَ مجهريةٍ موجودةٍ في الطرق التنفسية العلوية، والتي تدخلُ إلى الطرق التنفسية السفلية من خلال الاستنشاق المجهري (microaspiration). على عكسِ الاعتقادِ السائدِ، فإنّ الطرق التنفسية السفلية ليست عقيمةً تماماً. أظهرَ الباحثون باستخدام تقنيات الزرع الحديثة أنّ الطرق التنفسية السفلية الطبيعية تحتوي على بعض الأنواع الجرثومية الموجودة أيضاً في الطرق الهوائية العلوية، مثل أنواع Prevotella , أنواع Veilonella وأنواع العقديات [5]. ومع ذلك، فإن الدفاعات الرئوية للثوي مهمّةٌ للحفاظ على الميكروبيوم (microbiome) عند مستوياتٍ منخفضةٍ وخاليةٍ من العوامل الممرضة التقليدية. يمكن تصنيفُ دفاعات الثوي هذه على أنها فطرية (غير نوعية) أو مكتسبة (نوعية).
تنتج الإصابة بذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) إمّا عن خلل في دفاعات الثوي، أو التعرّضُ إلى عاملٍ ممرضٍ شديد الفوعة [6].

إنّ الاستنشاق المجهري (microaspiration) هو الآلية الأكثر شيوعاً التي تصل من خلالها العواملُ المُمرِضة إلى الرئة. من الآليات الأخرى التي تدخلُ عبرها العواملُ الممرضةُ إلى الرئة: الانتشار الدموي من موقعٍ بعيدٍ مصابٍ، الانتشار المباشر من بؤرةٍ مجاورةٍ.

الإنتان هو المحرض الرئيسي لاستقطاب العدلات باتجاه الطرق الهوائية ويعتبر الموجه الأساسي لتطور هذا المرض نحو مراحل أسوء. سيطرة العدلات تغدو واضحة من خلال قياس تراكيز الإيلاستاز، الميلوبيروكسيدات، الميتالوبروتيناز التي تكون مرتفعة بشدة والتي توجد أصلاً في نواتج الحبيبات التي تطرحها العدلات في القشع. حشد العدلات في الطرق الهوائية يتم التحكم فيه بوساطة سلسلة من الوسائط الكيميائية منها (IL-lB, leukotriene B4, CXCL-8 Complement component Csa, IL-17, TNF-α) وغيرها الكثير. في حال وصولها إلى الرئة الملتهبة تقوم بتحريض وجذب العدلات ونزع تحببها بهدف مهاجمة العامل الممرض.
مهاجمة العوامل الممرضة في الدم من قبل العدلات تتم بآلية البلعمة وهي طريقة داخل خلوية فعالة في القتل وتسبب أقل ضرر ممكن للمضيف.

- تمتلك العدلات آلية أخرى للقتل تسمى NETosis Neutrophill extra cellular Trap formation وهي آلية قتل خارج خلوية فعالة. العدلات تقوم بالبلعمة بالاعتماد على الارتباط مع مستقبلات موجودة على سطح الخلية المستهدفة مثل: (المتممة FCα، مستقبلات Igb، C3b، C4b، IC3b).

البالعات الكبيرة هي مفتاح الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة، تزداد نسبتها كلما ازدادت شدة المرض. تنظم البالعات الكبيرة عملية حشد العدلات في الطرق الهوائية من خلال إفرازها جاذبات كيميائية نوعية للعدلات وهي أيضاً تقوم ببلعمة العدلات المتموتة في الطرق الهوائية بآلية تسمى «Efferocytosis» [6].

2-1- عوامل الفوعة (Virulence factors) [7]

طوّرت بعض الكائنات الحية الدقيقة آلياتٍ نوعيةٍ للتغلب على الدفاعات الرئوية للثوي وإحداثِ الخمج. تشمل الأمثلة ما يلي:

- تُنتِج الكلاميديا الرئوية عاملاً موقفاً لحركة الأهداب.
- يمكن للميكوبلازما الرئوية أن تقطع الأهداب.
- يُقلّلُ فيروس الإنفلونزا بشكلٍ ملحوظٍ من سرعة المخاط الرغامي في غضون ساعاتٍ من بدء الخمج ولمدةٍ تصلُ إلى 12 أسبوعاً بعد الخمج.
- تُنتج العقديات الرئوية والنيسريا السحائية بروتياز يمكنه أن يشطر الغلوبولين المناعي الإفرازي IgA . بالإضافة إلى ذلك، تُنتج المكورات الرئوية عوامل فوعة أخرى، بما في ذلك المحفظة التي تثبط البلعمة، pneumolysin، حال الخلايا (cytolysin) المنشط للثيول الذي يتفاعل مع الكوليسترول في أغشية خلايا الثوي، نورأمينيداز, وهيالورونيداز.
- إنّ أنواع المتفطرات, أنواع النوركاديا, وأنواع الليجونيلا مقاومةٌ لنشاط البالعات القاتل للميكروبات.

2-2- الظروف المؤهبة لدى الثوي [8]

بالإضافة إلى عوامل الفوعة الميكروبية، قد تؤدّي الأمراض والحالات الصحية لدى الثوي إلى ضعفٍ في الدفاعات الرئوية وزيادة خطر الإصابة بـ CAP . تتضمن هذه الحالات:

- التغيرات في مستوى الوعي، والتي تؤهّب لكلٍّ من لاستنشاق المجهري لمحتويات المعدة (بسبب الحوادث الوعائية الدماغية، الاختلاجات، الانسمام الدوائي، التخدير، وفرط تعاطي الكحول) والاستنشاق المجهري لمفرزات الطرق الهوائية العلوية أثناء النوم
- تدخين التبغ واستهلاك الكحول
- نقص الأكسجة
- الحماض
- استنشاق الأبخرة السامة
- وذمة الرئة
- فرط اليوريا في الدم
- سوء التغذية
- الأدوية المثبطة للمناعة (زرع النقي أو زرع الأعضاء, أو العلاج الكيميائي)
- الانسداد الميكانيكي للقصبات الهوائية
- التقدّم في العمر, هناك زيادة ملحوظة في معدّل ذات الرئة في الأشخاص بعمر ≤65 سنة
- ارتداء بدلات الأسنان أثناء النوم

- التليّف الكيسي
- التوسّع القصبي
- الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)
- سوابق ذات رئة أو التهاب قصبات مزمن
- متلازمة الأهداب الخاملة
- متلازمة كارتاغينر (Kartagener)
- متلازمة يونغ (فقد نطاف، التهاب جيوب أنفية، ذات رئة)
- عسرة البلع بسبب آفات المري ومشاكل الحركية
- الخمج بفيروس عوز المناعة البشري (خاصة بالنسبة لذات الرئة بالمكورات الرئوية)
- أخماج الجهاز التنفسي الفيروسية، خاصة الإنفلونزا, يمكن أن تسبب الإنفلونزا ذات رئة فيروسية وتهيّء المرضى لذات رئة جرثومية ثانوية
- سرطان الرئة
- الانسداد القصبي بسبب تضيق, ورم أو جسم أجنبي
- متلازمة فرط الغلوبولين المناعي E

2-3- الأدوية

- **الأدوية الخافضة لحموضة المعدة:** أظهرت العديد من الدراسات زيادة خطر الإصابة بـ CAP بين المرضى الذين يستخدمون مضادات الحموضة، بما في ذلك مثبطات مضخة البروتون (PPIs) وحاصرات مستقبلات الهيستامين H2 [9].
- **الأدوية المضادة للذهان (antipsychotic)**: أظهرت العديد من الدراسات وجود ارتباطٍ بين استخدام الأدوية المضادة للذهان وCAP، على الرغم من أن الآلية لا تزالُ غيرَ واضحةٍ. في إحدى دراسات الحالة - شاهد، ترافق استخدام الأدوية المضادة للذهان بزيادة بنسبة 60% في خطر الإصابة بذات الرئة بين كبار السن الذين احتاجوا دخول المستشفى [10].
- **مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEIs)**: في تحليل تلوي (meta-analysis) للتجارب العشوائية والدراسات الرصدية، ترافقَ استخدامُ ACEIs بانخفاضِ خطرِ الإصابة بذات الرئة [11]. ومع ذلك، لوحظ هذا التأثير فقط في الدراسات الرصدية (ولكن ليس في التجارب العشوائية) وكان هناك عدمُ تجانسٍ كبيرٍ بين الدراسات.
- **الستيروئيدات القشرية**: اقترحت بعض الدراسات وجود ارتباطٍ بين استخدام الستيروئيدات القشرية الإنشاقية للداء الرئوي الانسدادي المزمن وذات الرئة [12].
- **المهدئات (sedatives)**: تزيدُ المهدئات من خطر الإصابة بذات الرئة الاستنشاقية عن طريق تقليل مستوى الوعي.

3- العوامل السببية (Etiological agents)

يتمُّ تحديدُ المسبّبات الميكروبية الأكيدة في أقلّ من نصف المرضى الذين يصابون ب CAP, يعتمدُ المعدّلُ الدقيقُ على جمهرة المرضى والاختبارات التشخيصية المستخدمة [13].
تمّ بشكلٍ تقليديّ تصنيفُ العوامل الممرضة في CAP إلى عوامل ممرضة نموذجية (typical) وعوامل ممرضة غير نموذجية (atypical) اعتماداً على القدرة على اكتشافها بتلوين غرام (Gram stain) أو الزروعات الجرثومية القياسية [14].

3-1- العوامل الممرضة النموذجية:

تشملُ العوامل الممرضة النموذجية التي تسبب CAP ما يلي :

- المكورات العقدية الرئوية (Streptococcus pneumoniae)
- المستدمية النزلية (Haemophilus influenza)
- المواركسيلا النزلية (Moraxella catarrhalis)
- العنقوديات المذهبة (Staphylococcus aureus)
- المجموعة A من العقديات (group A streptococci)
- اللاهوائيات
- الجراثيم الهوائية سلبية غرام

3-2- العوامل الممرضة غير النموذجية:

يمكن تقسيم ذوات الرئة الجرثومية غير النموذجية إلى ذوات رئة تسببها عوامل ممرضة غير نموذجية حيوانية المصدر (zoonotic) أو غير حيوانية المصدر (Nonzoonotic).
تشمل العوامل الممرضة غير النموذجية **حيوانية المصدر**:

- المتدثّرة الببغائية (Chlamydia psittaci)
- الفرنسيسيلة التولارية (tularemia)
- الكوكسيلة البرونتية (coxiella burnetii) (حمى Q)

تشمل العوامل الممرضة غير النموذجية **غير حيوانية المصدر**:

- أنواع الفيليقيات (الليجونيلا) (Legionella)
- المفطورة الرئوية (الميكوبلازما) (Mycoplasma pneumoniae)
- المتدثّرة الرئوية (الكلاميديا) (Chlamydia pneumoniae)
- إنّ فيروسات الجهاز التنفسي هي سبب مهم آخر لذات الرئة المكتسبة في المجتمع غير النموذجية. على الرغم من أن بعض الفيروسات قد تنتقل عن طريق الحيوانات (مثل Hantavirus و إنفلونزا الطيور)، فإن معظمها ينتقل من شخص لآخر.

لدى أيّ مريضٍ, لا توجدُ معطياتٌ من القصة المرضية, الفحص السريري أو الدراسات المخبرية الروتينية يمكنها أن تتيحَ للطبيب التمييزَ بين ذات الرئة الناجمة عن العوامل الممرضة النموذجية أو غير النموذجية.
يختلف تواتر إحداث هذه العوامل الممرضة لذات الرئة وفقًا لعوامل وبائية (مثل الموسمية، الخصائص السكانية للمرضى، قصّة التعرّض) والاختبارات التشخيصية المستخدمة.

في الماضي، كان يتمّ الإبلاغ عن أنّ العوامل الممرضة النموذجية مسؤولةٌ عن معظم حالات CAP [15]. ومع تحسّن تقنيات التشخيص التي تسمح بتحديدٍ أفضلَ للفيروسات والجراثيم شديدة الحساسية، فقد تطوّر فهمنا للعوامل الممرضة المساهمة في حدوث CAP.
ونتيجة لذلك، تُعزى الآن نسبةٌ مئويةٌ أقلّ من CAP إلى العوامل الممرضة الجرثومية النموذجية.
بالإضافة إلى ذلك، يُلقَى الضوءُ على احتمال حدوث خمجٍ متعدّدِ الجراثيم. في الدراسات الوبائية الحديثة، تم تحديدُ وجودِ تشاركٍ بين اثنين من العوامل الممرضة (عادةً فيروس وجرثوم) في أكثر من 30% من حالات CAP [13].

لا تزالُ المكورات العقدية الرئوية (S. pneumoniae) هي العامل الجرثومي الأكثر شيوعاً المسؤول عن CAP. يختلف حدوث ذات الرئة بالعقديات الرئوية تبعاً لجمهرة الأفراد المشمولة في الدراسة. أفادت دراسة أجريت عام 2015 شملت 267 مريض CAP في النرويج أن العقديات الرئوية كانت مسؤولةً عن 30% من الحالات, وشكّل ذلك 48.5 % من الحالات التي تم فيها تحديدُ العامل الممرض [14]. حدّدت دراسةٌ شملت البالغين المصابين بـ CAP في الولايات المتحدة العقديات الرئوية باعتبارها العامل المُمرِض فقط في 5% من إجمالي حالات CAP (13.5% من الحالات التي تم فيها تحديدُ العامل الممرض) [16]. تمّ اعتبار التراجع في تدخين التبغ والانتشار الواسع للتلقيح ضد المكورات الرئوية عاملين مساهمين محتملين في انخفاض معدلات الخمج بالعقديات الرئوية في الولايات المتحدة [13].

لم تُعتبر العنقوديات المذهبة (Staphylococcus aureus) بشكلٍ تقليديٍّ سبباً نموذجياً لـ CAP لدى الأفراد الأصحّاء، باستثناء حالة CAP الشديدة بعد الخمج بالإنفلونزا [17].
تترافق ذات الرئة المكتسبة في المجتمع بالعنقوديات المذهّبة المقاومة للميتسيللين (MRSA) بالتهابٍ رئويٍّ نخريٍّ متعدّدِ الفصوص, بما في ذلك الأفراد الأصحّاء سابقاً.

في دراسة استقبالية متعدّدة المراكز في الولايات المتحدة شملت 2259 مريض بالغ تمّ قبولهم في المستشفى بتشخيصCAP، تم تحديد العنقوديات المذهّبة فقط في 1.6% من المرضى، وشكلت MRSA فقط 0.7% من جميع الحالات [18]. من المثير للاهتمام في تلك الدراسة، أنّه لم يختلف التظاهر السريري لمرضى CAP بـ MRSA عن التظاهر السريري لمرضى CAP ببقية العوامل الممرضة (غير العنقوديات المذهبة والعقديات) فيما يتعلق بخمج الأنفلونزا المتزامن، وجود ارتشاحات متعدّدة الفصوص، أو نفث الدم. ترافقت CAP الناجمة عن MRSA بشكلٍ هامٍّ إحصائياً مع الاستخدام المطوّل للغسيل الكلوي وحققت أعلى معدّل لوفيات المرضى داخل المشفى (13.3%) مقارنةً بـ CAP الناجمة عن بقية العوامل الممرضة [18].

إنّ الكلبسيلا الرئوية (Klebsiella) والزائفة الزنجارية (Pseudomonas aeruginosa) ليستا من الأسباب النموذجية لـ CAP لدى الأثوياء الأصحّاء. تحدث CAP بالكلبسيلا الرئوية في المقام الأول لدى الأفراد الذين يعانون من الإدمان المزمن للكحول أو الداء السكري.
تسبب الزوائف الزنجارية CAP لدى الأفراد مع أمراض رئوية مستبطنة كالتوسّع القصبي أو التليف الكيسي.

في بعض المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة، قد تكون المسببات المرضية لذات الرئة معقّدةً. في دراسة أجراها (Cilloniz et al)، كانت 11% من حالات CAP متعددة العوامل الممرضة. كانت أكثر العوامل الممرضة التي تم تحديدها في CAP متعدّدة العوامل هي العقديات الرئوية, الفيروسات التنفسية، والزوائف الزنجارية. كان مرض الجهاز التنفسي المزمن ومعايير متلازمة العسرة التنفسية الحادة (ARDS) عوامل منبئة مستقلة للخمج متعدّد العوامل الممرضة [19]. يحملُ الخمج المتشارك بين الجرثوم و الفيروس إنذاراً أسوأ [20].

نادراً ما تسبب العوامل الممرضة سلبية غرام الأخرى كأنواع الأمعائيات (Enterobacter), أنواع السيراتية (Serratia)، Stenotrophomonas maltophilia، و Burkholderia cepacia ذات رئة مكتسبة في المجتمع لدى المرضى بدون مرضٍ رئويٍّ مستبطنٍ أو نقصٍ مناعيّ.

4- التقييم السريري (Clinical evaluation)

تبدأ مقاربة مريض CAP بالتقييم السريري الذي يتبعهُ التصوير الشعاعي للصدر مع أو بدون اختبارات تشخيص العامل الممرض.

تشملُ المظاهرُ السريرية الشائعة لـ CAP السعال, الحمّى, ألم الصدر الجنبي, الزلة التنفسية وإنتاج القشع. غالباً ما يُشاهَدُ إنتاج القشع المخاطي القيحي بالترافق مع ذات الرئة الجرثومية، في حين يُشيرُ إنتاج القشع الضئيل أو المائي إلى وجودِ عاملٍ مُمرضٍ غير نموذجي.
على الرغم من وجود توصيفاتٍ كلاسيكيةٍ لأنواعٍ معينةٍ من إنتاج القشع خاصةٍ بعواملَ ممرضةٍ محدّدةٍ (كذات الرئة بالمكورات الرئوية والقشع بلَون الصدأ)، لا تساعد هذه التوصيفات السريرية في اتخاذ القرارات السريرية المتعلّقة بالعلاج.

تشملُ المظاهر السريرية الشائعة الأخرى أعراض الجهاز الهضمي (غثيان، إقياء، إسهال)، وتغيرات الحالة العقلية. يحدث الألم الصدري في 30% من الحالات والعرواءات في 40-50%. نظراً للظهور السريع للأعراض، يسعى معظم الأفراد للحصول على الرعاية الطبية خلال أيامٍ قليلةٍ [21].

بالفحص السريري، توجد الحمّى لدى ما يقارب 80% من المرضى، على الرغم من أنّ الحمّى قد تغيبُ في كثيرٍ من الأحيان لدى المرضى كبار السن وقد تكون درجة الحرارة منخفضةً بشكلٍ مخادعٍ في الصباح. يُشاهَد معدّل التنفس الذي يزيد عن 24/دقيقة لدى 45 – 70% من المرضى وقد يكون أكثر العلامات حساسيةً لدى المرضى المسنين, من الشائع أيضاً وجودُ تسرّعٍ في القلب.

يكشفُ فحص الصدر عن وجود خراخرَ لدى معظم المرضى، في حين يبدى ثلثُ المرضى أدلةً على التكثّف (consolidation) كخفوت الأصوات التنفسية والأصمية بالقرع .

بالرغم من أنّ المظاهر السريرية السابقة تدعم تشخيص ذات الرئة، لا يوجد توليفةٌ واضحةٌ من الأعراض والعلامات للتنبؤ بدقةٍ ما إذا كان المريض مصاباً بذات الرئة أم لا [22].
أظهرت مراجعةٌ منهجيةٌ عدم حساسية المعايير السريرية للتشخيص الدقيق لذات الرئة المكتسبة في المجتمع, حتى أنّ تشارك الأعراض (السعال) والعلامات (الحمى، تسرّع القلب، والخراخر) لم يحقّق حساسية أعلى من 50% عند استخدام الأشعة السينية للصدر كمعيارٍ للتشخيص [22].

5- التقييم الشعاعي (Radiologic evaluation) :

يعتبرُ وجودُ ارتشاحٍ على الصورة الشعاعية البسيطة للصدر (CXR) المعيارَ الذهبي لتشخيص ذات الرئة عندما تكون المظاهر السريرية والميكروبيولوجية داعمةً. ينبغي - قدر الإمكان - إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر عند المرضى المشتبهين بذات الرئة.

وفقًا للمبادئ التوجيهية المتفق عليها عام 2007 من قبل جمعية الأمراض الخمجية الأمريكية وجمعية الصدر الأمريكية (IDSA / ATS) يتطلّب تشخيص CAP إثباتَ وجودِ ارتشاحٍ عن طريق التصوير الشعاعي البسيط للصدر أو أية تقنيةِ تصويرٍ أخرى [3].

إنّ التوصيات أقل وضوحاً في المرضى الذين يبدو أنهم مصابون بخمجٍ فيروسي مع احتقان في الأنف وسعال. تتمثل إحدى المقاربات في هذه الحالات, الحصول على CXR عند وجود اضطرابٍ في إحدى العلامات الحيوية خاصةً معدل التنفس > 20 /د أو الحمى. تعدُّ هذه التوصية غير حساسةٍ نسبياً في المرضى المسنين.

قد يشمل المظهر الشعاعي لـ CAP تكثفاً فصياً، ارتشاحاتٍ خلالية، و/أو تكهّف. لطالما اعتبر بشكلٍ تقليديٍّ أنّ التكثف الفصي ناتجٌ عن الجراثيم النموذجية وأنّ الارتشاح الخلالي ناتجٌ عن العوامل الممرضة غير النموذجية بما في ذلك الفيروسات. ومع ذلك، لا يمكن لأخصائي الأشعة التمييزُ بشكلٍ موثوقٍ بين ذات الرئة الجرثومية وغير الجرثومية على أساس المظهر الشعاعي [21].

من الواضح أيضاً أن التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة (HRCT) يتفوّق على التصوير الشعاعي للصدر في اكتشاف الآفات وتحديد التغييرات التشريحية [23]. ومع ذلك، فإنّ التصوير البسيط للصدر (الخلفي الأمامي والجانبي) مناسبٌ بشكلٍ عامٍ للعناية السريرية لمعظم مرضى CAP.

إذا كان التقييم السريري لا يدعم تشخيص ذات الرئة عند مريضٍ يملكُ صورة شعاعية غير طبيعية للصدر, فيجب مراعاة الأسباب الأخرى للشذوذات الشعاعية كالخباثة، النزف، وذمة الرئة، الصمّة الرئوية، والالتهاب الثانوي لأسبابٍ غير خمجيةٍ. من ناحيةٍ أخرى، إذا كانت المتلازمة السريرية ترجّح ذات الرئة ولكن الصورة الشعاعية سلبية، فقد يمثل التصوير الشعاعي سلبية كاذبة. في بعض الحالات، يمكن توضيحُ ذلك من خلال التصوير المقطعي المحوسب، والذي يملكُ حساسيةً ودقةً أعلى من الصور الشعاعية للكشف عن CAP [23].

هنالك تقارير حالات (case reports) وتجارب حيوانية تؤيد فرضية أن نقص الحجم قد يُنتِجُ صورة شعاعية أوّلية سلبية، والتي تتطوّر إلى ارتشاحاتٍ بعد إعادة الإماهة [24]. دعماً لهذه الفرضية، وجدت دراسة حشدية قائمة على السكان شملت المرضى المشتبهين بـ CAP أنّ 7% من المرضى مع صورة صدر أولية سلبية قد طوّروا تغيّراتٍ تتوافقُ مع CAP على صور الصدر الشعاعية المتسلسلة [25].

بالنسبة للمرضى المقبولين في المستشفى المشتبه لديهم بذات الرئة مع CXR طبيعية، تعتبر المبادئ التوجيهية لـ IDSA / ATS لعام 2007 أنّه من المنطقي البدء بالعلاج بالصادات الحيوية التجريبية وإعادة صورة الصدر في غضون 24 إلى 48 ساعة [3].
يأتي أساسُ هذه التوصية من الدراسات الكلاسيكية لذات الرئة بالمكورات الرئوية، والتي وجدت أن عدمَ وجودِ ارتشاحٍ خلال 24 ساعة بعد ظهور الأعراض يقترح ضرورة إعادة التفكير بالتشخيص. بدلاً من ذلك، يمكن إجراء CT للمرضى مع CXR طبيعية عندما يكون هناك اشتباهٌ سريري مرتفعٌ بذات الرئة. يُعدُّ التصوير المقطعي المحوسب، خاصةً التصوير المقطعي عالي الدقة (HRCT) ، أكثر حساسية من CXR لتقييم المرض الخلالي، المرض ثنائي الجانب، التكهّف، تقيّح الجنب، واعتلال العقد اللمفية السرية [23].

عموماً, لا يُنصح بالاستخدام الروتيني لـ CT الصدر نظرًا لأن البيانات الخاصة باستخدامه في CAP محدودة، تكلفته المرتفعة، وعدم وجود دليلٍ على أنّهُ يُحسّن النتائج. وبالتالي، فإن CXR هي الطريقة المفضلة للتصوير الأولي، مع الاحتفاظ بـ CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) عند الحاجة لمزيدٍ من التحديد التشريحي (كاكتشاف التكهّف، اعتلال العقد اللمفية، أو الآفات الكتلية).

6- اختبارات التشخيص للعوامل المُمْرِضة :

الجدول (1) : الاستطبابات السريرية للاختبارات التشخيصية المكثفة لدى مرضى CAP [3]					
الاستطباب	زرع دم	زرع قشع	اختبار المستضد البولي لـ ليجونيلا	اختبار المستضد البولي للرئويات	اختبارات أخرى
الدخول إلى وحدة العناية المركزة	X	X	X	X	*X
فشل العلاج بالصادات للمرضى الخارجيين		X	X	X	
ارتشاحات كهفية	X	X			●X
نقص كريات بيض (leukopenia)	X			X	
تعاطي الكحول الفعال	X	X	X	X	
داء كبدي مزمن شديد	X			X	
داء رئوي بنيوي/انسدادي شديد		X			
استئصال طحال (تشريحي أو وظيفي)	X			X	
سفر حديث (خلال الأسبوعين السابقين)			X		X
اختبار مستضد بولي إيجابي لـ الليجونيلا		X			
اختبار مستضد بولي إيجابي للرئويات	X	X			
انصباب جنب	X	X	X	X	◊X

* : الغسالة القصبية في حال التنبيب, الغسالة السنخية عبر تنظير القصبات
● : زروعات فطرية وسلية
◊ : بزل جنب وزروعات على سائل الجنب

لكن وفقاً لتوصيات الجمعية الأمريكية لطب الصدر IDSA وجمعية الأمراض الخمجية الأمريكية ATS لعام 2019 فإن الاختبارات التشخيصية لتحديد مسبّبات CAP غير موصى بها روتينياً للمرضى الذين لا يحتاجون إلى دخول المستشفى , ويوصى بإجراء تلوين غرام وزرع قشع لمرضى CAP المقبولين في المستشفى ولديهم :

- المصنفون Sever CAP وخصوصاًإذا كانو منبيين
- المعالجون تخبرياً للعنقوديات المذهبة المقاومة للميتاسيللين MRSA أو الزوائف الزنجارية
- من لديهم إصابة سابقة بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميتاسيللين MRSA أو الزوائف الزنجارية وخاصة من لديهم إنتان سابق في الطرق التنفسية
- من كانو مقبولين في المستشفى سواء تلقوا صادات وريدية أو لا خلال فترة استشفائهم خلال 90 يوم الماضية

7- التقييم المخبري :

7-1- زرع الدم :

تكون زروعات الدم قبل العلاج إيجابيةً للعوامل الممرضة في 7 – 16% من مرضى CAP المقبولين في المستشفى [26]. تمثل ذات الرئة بالعقديات الرئوية ثلثي زروعات الدم الإيجابية.

عادةً ما يُنصح بالزروعات الدموية لدى مرضى CAP المقبولين في المستشفى بسبب [27]:

- عندما تكون إيجابيةً لعاملٍ ممرضٍ محتملٍ, يتمّ وضع التشخيص الميكروبي.
- إنّه الاختبار التشخيصي الوحيد الذي يتمّ إجراؤه في معظم الحالات، وهو بذلك المصدر الرئيسي للبيانات الميكروبيولوجية لـ CAP في العديد من المستشفيات.
- تعمل الجراثيم التي يتمّ عزلها كمرجعٍ مهمٍ لتتبع الأنماط المقاومة من العقديات الرئوية (على سبيل المثال، تعتمد شبكة مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة بشكل كبير على بيانات زرع الدم). هذه هي البيانات المستخدمة لتقييم فعالية لقاحات العقديات الرئوية الحالية والأنماط المصلية اللازمة لإدراجها في اللقاحات المستقبلية.

الحجج المضادة لعدم إجراء اختبارات زرع الدم هي [28] :

- إنّ معدّل إيجابية زرع الدم منخفضٌ نسبياً.
- هناك نسبة عالية من زروعات الدم ذات الإيجابية الكاذبة. قد تطيل الملوثات بالفعل الإقامة في المستشفى بسبب الحاجة إلى فانكوميسين لعلاج العنقوديات المذهبة، عندما يبلغ المخبر عن مكورات إيجابية غرام، والتي هي في الواقع العنقوديات سلبية كوأغيولاز التي لم يتم تحديدها بعد.

- نادراً ما تقودُ الزروعات الإيجابية إلى تعديل أو تضييق العلاج بالصادات الحيوية.

في إحدى الدراسات، شملت المتغيرات المرتبطة بتجرثم الدم عدم الاستخدام المسبق للمضادات الحيوية، أمراض الكبد المزمنة، الألم الجنبي، تسرّع القلب (> 125/دقيقة)، تسرع التنفس (> 3/دقيقة)، وانخفاض ضغط الدم الانقباضي (< 90 مم زئبقي) [26]. اقترحت بعض الدراسات أن المرضى الأكثر شدّةً (عد تقييمهم مثلاً وفقاً لمشعر شدّة ذات الرئة) (PSI) هم أكثر عرضة لزروعات الدم الإيجابية [29]، على الرغم من أن هذا لم يلاحظ في تقارير أخرى [30].

زرع الدم غير موصى به لمرضى CAP غير المقبولين في المستشفى , وتقترح المبادئ التوجيهية (ATS/IDSA 2019) أن زرع الدم يجب ألا يجرى روتينياً للمرضى المقبولين في المستشفى وإنما يجرى فقط قبل المعالجة لمن هم :

1. مصنفون sever CAP .

2. المعالجون تخبرياً ل p.aergenosa أو MRSA

3. من سبق و أصيب ب MRSA أو p.aergenosa خاصة من لديهم انتان طرق تنفسية سابق .

4. المقبولين في المستشفى سواء تلقوا صادات وريدية خلال استشفائهم أولا خلال فترة 90 يوم الماضية

7-2- تحاليل عامة :

غالبًا ما يتم إجراء العديد من الفحوص المخبرية غير النوعية أثناء تدبير CAP، خاصةً في حالة الاشتباه بذات الرئة غير النموذجية. قد توفّر المستويات المصلية لناقلات الأمين، الصوديوم، الفيريتين، فوسفوكيناز الكرياتين أدلة تدعم عاملاً ممرضاً معيناً، مثل الليجيونيلا.
يمكن استخدام حمض اللبن، عدد كريات الدم البيضاء، نيتروجين اليوريا في الدم، والكرياتينين في تقييم شدّة المرض.

7-3- بروكالسيتونين (Procalcitonin) والبروتين الارتكاسي C (CRP)

تُستخدم الواسمات الحيوية الالتهابية أحياناً في محاولةِ التمييز بين الأسباب الجرثومية وغير الجرثومية لذات الرئة وتسهيل اتخاذ القرار بشأن استخدام الصادات الحيوية.
إنّ بروكالسيتونين هو سليفة ببتيد الكالسيتونين التي تطلقها الخلايا البرانشيمية استجابةً للسموم الجرثومية، مما يؤدّي إلى ارتفاع المستويات المصلية لدى مرضى الخمج الجرثومي. يُكتَشف بروكالسيتونين في المصل بعد 4 ساعات, ويبلغ ذروة مستواه بين 12 – 48 ساعة [31].
في دراستين، أوصى الأطباء بشدةٍ بعدم وصف الصادات الحيوية لدى المرضى مع مستوى

بروكالسيتونين أقل من 0.1 مكغ/لتر، ولكن تم تشجيعهم على استخدام الصادات الحيوية لدى المرضى مع مستويات أعلى من 0.25 مكغ/ لتر [32][33].أظهرت دراسات أخرى أن مستويات بروكالسيتونين ترتبط بشدة ذات الرئة [34], وتتنبأ أيضاً بتجرثم الدم [35].

مستوى البروكالسيتونين أقل من 0.1 mg/l يشير الى احتمالية عالية لإصابة فيروسية بينما مستوى أقل من 0.25 mg/l يشير إلى احتمالية عالية لاصابة جرثومية.

توصي (ATS/IDSA 2019) بأن المعالجة التخبرية بالعلاجات الحيوية ينبغي ان تبنى على اعتبارات سريرية و شعاعية مؤكدة ل CAP بغض النظر عن مستوى البروكالسيتونين البدئي في المصل .

أظهر CRP فائدة أكثر محدودية، ويرجع ذلك جزئياً إلى ندرة الدراسات. أظهرت إحدى الدراسات أن CRP > 40 مغ/لتر يملك حساسية 70% ونوعية 90% لذات الرئة الجرثومية [36]. أظهرت دراسة أخرى شملت 364 مريض بخمجٍ تنفسيٍّ حساسية 73% ونوعية 65% [37]. يبدو أن CRP أقل حساسية من بروكالسيتونين لاكتشاف ذات الرئة الجرثومية [34]. يحتاجُ كلٌّ من هذين الاختبارين إلى التفسير في سياق الملاحظات السريرية.

7-4- الاختبارات المصلية :

تمّ استبدال الاختبارات المصلية بمقايساتٍ أسرعَ قائمةٍ على PCR في العديد من الحالات, كانت الاختبارات المصلية مفيدةً تاريخيًا في تحديد الكائنات الحية شديدة الحساسية، خاصة عند التعامل مع العوامل الممرضة التي لها آثار وبائية محتملة (أي الحالات الوبائية أو المخاطر البيولوجية)، مثل السعال الديكي، الميكوبلازما الرئوية، الفيلقية المستروحة، أوالكوكسيلة البورنيتية.
يعتمد التشخيص المصلي على ارتفاع بمقدار ≤ 4 أضعاف في العيار للعينات المصلية بين المرحلة الحادة ومرحلة النقاهة، لذا فهي غيرُ مفيدةٍ بشكلٍ عامٍ في سياق الرعاية الحادة. قد يساعد عيار IgM المرتفع بشكل كبير (الموجود عادةً في المرحلة الحادة من الخمج) في دعم التشخيص [38].

7-5- اختبار المستضد البولي :

يمثّل إحدى الطرق البديلة أو المكمّلة للكشف عن العقديات الرئوية والفيلقيات (ليجونيلا). هناك العديد من المزايا والعيوب لاختبار مستضد البول مقارنة بالزرع.

تشمل المزايا ما يلي :

- تُظهر معظم الدراسات أن اختبارات المستضد البولي هذه أكثر حساسية ونوعيةً من تلوين غرام و زرع القشع.

- عادة ما تكون عينات البول متاحة في 30 إلى 40% من المرضى الذين لا يستطيعون وضع عينة قشع.
- تتوفّر نتائج اختبار المستضد البولي بشكلٍ سريعٍ.
- يحتفظ الاختبار بصلاحيته حتى بعد بدء العلاج بالصادات الحيوية.
- يملك الاختبار حساسيةً عاليةً مقارنةً بزروعات الدم ودراسات القشع.
- إنّ اختبارات المستضد البولي للعقديات الرئوية وليجونيلا مصرّح لها من منظمة الدواء والغذاء الأمريكية (FDA), متوفّرة تجارياً, لا تتطلّب معدّاتٍ خاصةٍ ويمكن القيام بها في العيادة أو في قسم الإسعاف.

تشملُ عيوب فحص مستضد البول لتشخيص المكورات الرئوية ما يلي :

- قد تكون الحساسية والنوعية أقلّ في المرضى دون تجرثم الدم.
- لا يوجد عامل ممرض جرثومي متاح لاختبار حساسية الصادات الحيوية.
- تتطلب هذه الاختبارات وجود فني مُرخّص لهُ ولا يمكن أن يقوم به الطبيب على الرغم من بساطته.

إنّ عيب اختبار المستضد البولي لتشخيص الليجونيلا هو أنّه مفيد فقط لتشخيص الخمج بالمجموعة 1 من الفيلقية المستروحة. ومع ذلك، فإن هذه المجموعة المصلية تمثل 80% من داء الليجونيلا المكتسب في المجتمع [39]. غالبًا ما تتضمن أخماج الليجونيلا المشفوية أنماطاً مصليةً أخرى، لذا تقل الحساسية.

تقترح توصيات ATS/IDSA 2019 ألا يجري اختبار المستضد البولي للرئويات روتينياً لمرضى CAP ما عدا ذات الرئة الشديدة Sever CAP .

كما اقترحت عدم اجراء اختبار المسضد البولي لليبجونيلا روتينياً عند مرضى CAP ما عدا :

•الحالات التي تشير الى وجود عوامل وبائية (كالجائحات او قصة سفر حديثة)

• ذات الرئة الشديدة Sever CAP

7-6- تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) :

يساعد في تحسين دقة التشخيص الميكروبيولوجي لمرضى CAP خلال وقتٍ قصيرٍ [40]. يتمثل أحد قيود استخدام PCR على عينات الجهاز التنفسي، بما في ذلك عينات تنظير القصبات، في تلوّث العينات بفلورا الطرق الهوائية العلوية [41]. وبالتالي، فإن مقايسة PCR الكمية ضرورية، ويجب تفسير النتائج مع فهم أن بعض العوامل الممرضة المعزولة قد تكون مُستعمِرةً للجهاز التنفسي العلوي [42]. هنالك قيدٌ آخر يتمثل في أن هذه الاختبارات تحتاج إلى فني

مخبري ومختبر. قد يمثل ذلك مشكلات لوجستية في المنشآت التي تستعين بمصادر خارجية للميكروبيولوجيا أو ذات تغطية ماديةٍ محدودةٍ.

كما أوصت (ATS/IDSA 2019) بإجراء اختبار المقايسة المناعية الجزيئية السريعة للانفلونزا PCR وهو المفضل على الاختبار التشخيصي السريع للانفلونزا (اختبار المستضد)عندما يكون هناك جائحة انفلونزا

8- العلاج :

حسب توصيات (ATS/IDSA 2019) :

المرضى الخارجيين :

بدون أمراض مرافقة أو عوامل خطورة لمقاومة الصادات العلاج يكون ب :

Amoxicillin 1g ثلاث مرات يومياً

Doxycycline 100mg مرتين يومياً

ماكروليد (أزيترومايسين أو كلاريثرومايسين) فقط في المناطق التي تكون فيها المقاومة على الماكروليدات أقل من 25%

بالنسبة للمرضى مع أمراض مرافقة مزمنة (قلب ,رئة, كبد ,كلية) أو سكري , كحولية ، خباثة او استئصال طحال يوصى بالتالي :

• معالجة مشتركة:

إما Amoxicillin 500 mg / clavulante 125 mg ثلاث مرات يومياً , أو 875 / mg 125 mg مرتين يومياً أو 22mg 125 / g مرتين يومياً.

أو سيفالوسبورين (سيفبدوكسيم 200 mg مرتين يومياً أوسيفوركسيم 500 mg مرتين يومياً) و

ماكروليد .

• معالجة وحيدة :

كينولونات تنفسية (ليفوفلوكساسين 750 mg يومياً ,أو موكسيفلوكساسين 400 mg يومياً أو جيميفلوكساسين 320 mg يومياً).

المرضى المقبولين في المستشفى :

1. ذات الرئة غير شديدة non sever CAP :

• معالجة مشتركة :

B-lactam (ampicillin / sulbactam) 1.5 – 3 g كل 6 ساعات

سيفوتاكسيم 1-3 g كل 8 ساعات.

سيفترياكسون 1 – 2 g يومياً

أو سيفتارولين 600 mg كل 12 ساعة

و

ماكروليد

• معالجة وحيدة :

الفلوروكينولونات التنفسية

خيار ثالث للمرضى الذين لديهم مضاد استطباب للماكروليد أو الفلوروكينولون :

معالجة مشتركة (B-lactam – و Doxycycline)

2- ذات الرئة الشديدة sever CAP :

B-lactam + ماكروليد

B-lactam + فلوروكينولون

توصي (ATS/IDSA 2019) السريريين فقط بالتغطية التخبرية ل MRSA أو الزوائف الزنجارية لمرضى CAP إذا ثبت محلياً وجود عوامل خطر لعوامل ممرضة أخرى .

خيارات العلاج التخبري ل MRSA :

Vancomycin 15 mg كل 12 ساعة أو Linzolid 600 mg كل 12 ساعة .

التغطية التخبرية للزوائف الزنجارية:

piperacillin –Tazobactam

Meropenem، cafepime، ceftazidime

9- تحديد إنذار وشدّة ذات الرئة :

9-1- مشعر شدّة ذات الرئة Pneumonia Severity Index(PSI):

هو نظام تسجيل نقاط مستمد من التحليل الراجع لحشدٍ من 14199 مريض ذات رئة مكتسبة في المجتمع في عام 1989. تم تطبيقه بشكل مستقبلي على حشد مستقل من 38039 مريض CAP عام 1991 [43].

يصنّف حرز PSI مرضى CAP إلى خمس مجموعاتٍ لخطر الوفاة خلال 30 يوماً من التظاهر. يتضمّن PSI 20 متغيّرٍ مختلفٍ, يُشكّل العمر عامل الأخطر الأبرز, مع إعطاء نقطةٍ لكلّ سنة من العمر (عند النساء يتم حذف 10 نقاط من العمر الكلي). تتضمّن عوامل الخطر الأخرى التركيبة السكانية للمرضى, الحالات المرضية المرافقة, موجودات الفحص السريري, والنتائج المخبرية.

يتم تطبيق PSI على خطوتين. تحدّد الخطوة الأولى المرضى في مجموعة الخطر الأدنى (class I) دونَ استخدام الفحوص المخبرية بناءً على غياب 11 من العوامل الديموغرافية، الأمراض المرافقة، وموجودات الفحص السريري.

تتكوّن هذه العوامل من:

- العمر > 50 سنة
- وجودالأمراض المرافقة:
  - أورام
  - قصور قلب
  - أمراض وعائية دماغية
  - مرض كلوي
  - مرض كبدي

- وجود شذوذات بالفحص السريري:
  - تغيّر الحاله العقلية
  - النبض ≤ 125/ دقيقة
  - معدّل التنفس ≤ 30 / دقيقة
  - ضغط الدم الانقباضي < 90 مم زئبقي
  - درجة حرارة < 35 درجة مئوية أو ≤ 40 درجة مئوية

في حال عدم وجود أيّ من عوامل الخطر السابقة، يتم تصنيف المرضى في الفئة الأقل خطورة (class I). في حال وجود عامل خطر واحد أو أكثر، ينتقل تقييم شدة المرض إلى الخطوة الثانية (الجدول 2).

الجدول (2) : حرز PSI لتحديد خطر حدوث اختلاطات عند مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع [43]	
المقياس	**النقاط**
عوامل ديموغرافية	
الذكور	العمر(بالسنوات)
الإناث	العمر(بالسنوات) – 10
المقيمين في مركز عناية تمريضية	العمر(بالسنوات) + 10
أمراض مرافقة	
مرض تنشؤي (فعّال)	+ 30
مرض كبدي مزمن	+ 20
قصور قلب	+ 10
مرض وعائي دماغي	+ 10
مرض كلوي مزمن	+ 10
موجودات الفحص السريري	
تغير الحالة العقلية	+20
عدد مرات التنفس أكثر أو يساوي 30/ د	+20
الضغط الإنقباضي أقل من 90 مم زئبقي	+20
حرارة أكثر أو يساوي 40 درجة مئوية أو أقل من 35	+ 15
معدل النبض أكثر أو يساوي 125 / د	+ 10
الموجودات المخبرية والشعاعية	
pH أقل من 7.35	+30
BUN أكثر أو يساوي 30 مغ/دل	+20
Na أقل من 130 ميلي مكافئ/ لتر	+20
سكر أكثر أو يساوي 250 مغ/دل	+ 10
هيماتوكريت أقل من 30 %	+ 10
PO_2 أقّل من 60 مم رئبقي أو الإشباع أقل من 90 %	+ 10
انصباب جنب على CXR	+ 10

في الخطوة الثانية, يتمّ الأخذ بالاعتبار المعلومات المخبرية والشعاعية وتصنيف المرضى إلى 4 مجموعات خطر اعتماداً على المجموع الكلي للنقاط وفقاً لعوامل الخطر الموجودة لدى المريض كما يلي [43]:

1- المرضى مع مجموع نقاط ≤ 70 (class II): يكون خطر الوفاة لديهم في غضون 30 يوماً أقل من 1 % ويوصى بعلاجهم كمرضى خارجيين.
2- المرضى مع مجموع نقاط 71- 90 (class III): يكون خطر الوفاة لديهم في غضون 30 يوماً 2.8 % ويمكن أن يستفيدوا من الاستشفاء لفترةٍ قصيرةٍ.
3- المرضى مع مجموع نقاط 91 - 130 (class IV): يوصى بدخولهم إلى المستشفى ذلك لأن خطر الوفاة خلال 30 يوم هو (8.2 – 9.3)% .
4- المرضى مع مجموع نقاط > 130 (class V): يوصى بدخولهم إلى المستشفى ذلك لأن خطر الوفاة خلال 30 يوم هو (27 – 31.1) % .

تمّ التحقّق من فعالية وسلامة حرز PSI في اتخاذ القرار بشأن موقع علاج المريض (المنزل أو المستشفى) في العديد من الدراسات والتجارب المعشاة [44] [45].
ومع ذلك, هنالك قيود على استخدام PSI كأداةٍ مساعدةٍ على اتخاذ قرار موقع العلاج. لا يمثل انخفاض خطر الوفاة المحدّد الوحيد لصنع قرار الموقع الأوّلي للعلاج، كما هو موضح في دراسة مراقبة مستقبلية فحصت السير الطبيعي لـ CAP في 586 مريض مع PSI (class I,II) الذين تم إدخالهم إلى المستشفى في كندا [46]. كانت العوامل التالية مرتبطة بشكل مستقل بدخول المستشفى:

- الجنس الأنثوي
- تناقص الحالة الوظيفية السابقة للمرض
- الأمراض المرافقة (مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن، الربو، أمراض القلب، و الداء المعوي الالتهابي)
- تعاطي المواد المخدّرة
- المرض النفسي
- معدل التنفس ≤ 28 /دقيقة
- العرواءات، الضيق في التنفس، الغثيان ، أو الإسهال

:(CURB-65) -2-9

وضعت قواعد مماثلة لتصنيف شدة CAP من قبل جمعية الصدر البريطانية (BTS) [47].
يعتمد هذا الحرز على 5 عوامل سهلة القياس:

1- التخليط الذهني (confusion) (بناءً على اختبار عقلي محدّد أو عدم توجّه حديث للأشخاص, المكان أو الزمان)

2- البولة الدموية (urea) (أكثر من 42 مغ/دل)

3- معدل التنفس (respiratory rate) ≤ 30 / دقيقة

4- ضغط الدم (blood pressure)(الانقباضي < 90 مم زئبقي أو الانبساطي ≤ 60 مم زئبقي)

5- العمر ≤65 سنة

يتمّ حساب الحرز من خلال نقطة واحدة لكل عاملٍ مما سبق, يوضّح الجدول (3) إنذار المرضى وفقاً لحرز CURB -65.

الجدول (3): موقع علاج وإنذار مرضى CAP وفق حرز CURB-65 [47]

المجموعة	عدد النقاط	موقع العلاج	معدل الوفاة خلال 30 يوم
1	1-0	المنزل	%1.5
2	2	المستشفى لفترة قصيرة	%9.2
3	5-3	المستشفى لفترة قصيرة مع الأخذ بعين الاعتبار القبول في العناية المشددة في حال الحصول على 4 أو 5 نقاط	%22

9-3- معايير ATS/IDAS للقبول في ICU:

نشرت الجمعية الأمريكية للأمراض الخمجية (IDAS) وجمعية الصدر الأمريكية (ATS) 2019 معايير لقبول مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع في العناية المشددة.

وفقاً لهذه المعايير, فإن ذات الرئة المكتسبة في المجتمع تعتبر شديدة إذا حققت معياراً كبيراً أو ثلاثة معايير صغرى (الجدول 4). و يستحق المريض القبول في العناية المشددة إذا حقق معياراً كبيراً أو المعايير الصغرى مع الحكم على الحالة السريرية .

الجدول (4): معايير ATS لقبول مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع في العناية المشددة [3]
المعايير الصغرى
• معدل التنفس ≤ 30/دقيقة • نسبة PO2 / FIO2 أقل من 250 • اشتمال الخمج شعاعياً على عدة فصوص • تغير في حالة الوعي والاستعراف • ارتفاع البولة الدموية (BUN أكثر من 20 مغ/دل) • نقص تعداد الكريات البيض (أقل من 4000 خلية/دل) • نقص صفيحات (أقل من 100ألف خلية /دل) • هبوط حرارة (أقل من 36 درجة مئوية) • هبوط ضغط يتطلب تعويض شديد للسوائل
المعايير الكبرى
• الحاجة إلى التهوية الآلية • صدمة إنتانية مع الحاجة إلى استخدام الدواعم

10- القيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات لدى مرضى CAP

يتمّ استخدام الواسمات الحيوية, بالتشارك مع المعلومات السريرية و/أو الشعاعية للصدر لتحديد المرضى المعرضين للخطر، تقييم شدّة وإنذار CAP, وكذلك من أجل اتخاذ قرار استخدام الصادات الحيوية المناسبة.

تمّ اختبار العديد من الواسمات الكيميائية الحيوية لدى مرضى CAP مثل بروكالسيتونين، البروتين الارتكاسي C (CRP), عامل النخر الورمي (TNF)، وإنترلوكين 6(IL-6) . ومع ذلك, لم يكن أداء هذه المشعرات الحيوية مُرضِياً [48]. بالتالي، هنالك حاجة ماسّة لمشعرات حيوية جديدة يمكن أن تساعد في تقييم شدة المرض وتبسيط عملية التشخيص.

وفقًا للدراسات الحديثة، تمّ طرح واسمات حيوية التهابية جديدة مثل نسبة العدلات إلى اللمفاويات في المصل (NLR) كمؤشرٍ للخمج والالتهاب الجهازي [49]. تعتبر نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) واسماً حيوياً مخبرياً سهل القياس يتأثّر بكلٍّ من الاستجابة المناعية الطبيعية والاستجابة المناعية المكتسبة [50].

في الأدبيات، ثَبُتَ أنّ نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) تتفوق على CRP، عدد كريات الدم البيضاء, والعدد المطلق للعدلات للتنبؤ بتجرثم الدم (bacteremia) في قسم الإسعاف [51].

يمكن أن تملك (NLR) دوراً إنذارياً محتملاً في العديد من الأمراض كالتهاب الشغاف الخمجي, آفات القلب الصمامية, ارتفاع التوتر الشرياني، داء الشريان الإكليلي، التهاب الزائدة الدودية، التهاب العصب الدهليزي، التهاب الكبد B و C، الداء السكري، اضطرابات الغدة الدرقية, سوء الوظيفة الكلوية والكبدية [52] [53] .

في العديد من أشكال ذات الرئة المكتسبة في المجتمع, يُشاهد انخفاضٌ في العدد المطلق للمفاويات (ALC)، خاصة في المرحلة الحادة [54].
في المرحلة المبكرة من الخمج، تتميّز الاستجابات المناعية للكريات البيض الدورانية بازدياد عدد العدلات الناجم عن تحرّكها بعيداً عن جدران الأوعية (إزالة التهامش) (demargination)، تثبيط الموت الخلوي المبرمج للعدلات، وتحفيز إنتاج العدلات من الخلايا الجذعية استجابةً لعوامل النمو [55]. إلى جانب ذلك، فإنّ التهامش (margination), إعادة التوزيع, وزيادة الموت الخلوي المبرمج في الطحال والتيموس مسؤولةٌ عن الانخفاض الملحوظ في ALC في الدم المحيطي [56] [57]. كذلك يمكن لإنتاج أرجيناز, أكسيد النيتريك, وأنواع الأكسجين التفاعلي من قبل العدلات أن يثبط تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية [58].
بالإضافة إلى ذلك، يقترحُ الانخفاض في العدد المطلق للخلايا التائية في الدم المحيطي لدى مرضى CAP تحولاً لهذه الخلايا نحو الرئة ليتم احتجازها كآليات دفاعية [59].

في ظلّ وجود خمجٍ مستبطنٍ، تتميّز استجابة المضيف بشكلٍ عامٍ بزيادةٍ في عدد العدلات وانخفاضٍ في عدد اللمفاويات. تمّ تقييم الدور الإنذاري لنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في العديد من الحالات الخمجية.
في دراسة رصديةٍ حشديةٍ أجراها (Liu et al) نشرت في عام 2016، تمّ تقييم 333 بالغاً مصاباً بالخمج، خلصت تلك الدراسة إلى أنّ ارتفاع مستويات NLR كانت مترافقةً بشكلٍ مستقلٍ مع إنذارٍ سريريٍّ سيّءٍ [60].

في دراسةٍ أجراها (Hwang et al) في عام 2017، تمّ فيها تقييم 1395 مريضاً مع خمج، أشارت إلى أنّ NLR الأوّلية المقاسة في الإسعاف كانت مترافقةً بشكلٍ مستقلٍ مع الوفيات خلال 28 يوم. بالإضافة إلى ذلك، خلصت تلك الدراسة إلى أنّه يمكن استخدام التغيّر في NLR كمشعرٍ إنذاريٍّ هامٍّ [61].

نظراً للازدياد في عدد المرضى الحرجين المراجعين لقسم الإسعاف يومياً في جميع أنحاء العالم، ينبغي إجراء التداخلات والعلاج في الوقت المناسب لتقليل الوفيات. من أجل هذا السبب، هناك ما يبرر البحث عن أدواتٍ سهلةِ الوصول لتقييم مرضى الخمج.

أجريت دراساتٌ بهدف تقييم دور NLR كمشعرٍ للالتهاب الجهازي ودوره الإنذاري في ذات الرئة المكتسبة في المجتمع.

في عام 2017, أجرى (Cataudella et al) دراسةً شملت 195 مريض CAP لاكتشاف أداء NLR كمشعرٍ للالتهاب الجهازي ودوره الإنذاري. وجد أنّ NLR قادرةٌ على التنبؤ بالوفيات خلال 30 يوم وكانت أفضل من PSI , CURP-65 , CRP, وتعداد الكريات البيض في التنبؤ بالإنذار [62].

ثانياً ــ الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث وأهميّته :

إنّ ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) هي واحدٌ من أكثر الأمراض الخمجية شيوعاً وتترافق مع نسبةٍ عاليةٍ من المراضة والوفيات وارتفاعٍ في التكلفة الاقتصادية للعلاج.

تم استخدام العديد من المشعرات لتقييم CAP منها (مشعر شدة ذات الرئة) (PSI) الذي توصي باستخدامه الجمعية الأمريكية لطب الصدر (ATS) وجمعية الأمراض الإنتانية في أمريكا (IDSA) ولكنه يتطلب وقتاً طويلاً لحسابه مما يحدّ من فائدته. أوصت الجمعية البريطانية لطب الصدر (BTS) باستخدام مشعر (CURB-65) لتقييم إنذار مرضى CAP وهو أسهل استخداماً لكنه أقل حساسية من PSI في التنبؤ بمعدل الوفيات. بالإضافة إلى أن كلي المشعرين (PSI) و (CURB-65) لا يقيّمان الاستجابة الالتهابية للمريض والتي تلعب دوراً هاماً في تحديد إنذار مرضى CAP.

قيّمت العديد من الدراسات أهمية نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في عينة دم محيطي كواسمٍ التهابيّ جهازيّ, واستخدمت بالفعل كمشعرٍ إنذاري في العديد من الحالات السريرية بما في ذلك الخمج وذات الرئة المكتسبة في المجتمع. إنّ NLR اختبارٌ بسيطٌ, سريعٌ, رخيصُ التكلفة ومتوفرٌ في معظم المخابر، ويمكن أن يصبح أداة استقصائية سريعة وعملية تضاف إلى المشعرات الأخرى في تحديد إنذار CAP.

انطلاقاً من ذلك, سنقوم من خلال هذه الدراسة بتقييم فائدة NLR لدى عينةٍ من المرضى المراجعين لمشافي وزارة التعليم العالي في دمشق.

هدف البحث :

تقييم الفائدة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في المصل في ذات الرئة المكتسبة في المجتمع وذلك من خلال:

- دراسة العلاقة بين (NLR) والمشعرات الالتهابية (CRP).
- دراسة العلاقة بين (NLR) والأحراز الإنذارية (PSI , CURB-65).
- دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى ومقارنته مع الدور الإنذاري لـ CRP.

عينة البحث :

جميع المرضى المقبولين في شعبة الأمراض الصدرية أو شعبة العناية المشدّدة بتشخيص ذات رئة مكتسبة في المجتمع.

معايير الإدخال في الدراسة :

- العمر ≤ 18 سنة.
- تشخيص ذات رئة مكتسبة في المجتمع بناءً على معايير جمعية الأمراض الخمجية الأمريكية (IDSA) وجمعية الصدر الأمريكية (ATS) [3] بوجود ارتشاحات جديدة على صورة بسيطة للصدر أو طبقي محوري مع واحد أو أكثر مما يلي : زلة تنفسية, انخفاض أو ارتفاع حرارة, سعال منتج لقشع, تسرع تنفس>20 مرة في الدقيقة, ارتفاع الكريات البيض > 10000/مم^3, نقص أكسجة الضغط الجزئي للأوكسجين < 60 مم زئبقي, تبدل مرضي بالأصوات التنفسية أثناء الفحص السريري.
- موافقة المريض على الاشتراك في البحث.

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- العمر < 18 سنة
- ذات رئة مكتسبة في المشفى (HAP)
- تلقي صادات حيوية خارج المستشفى قبل القبول
- وجود: أيّ سرطان أو أمراض دمويةأو مريض مضعف مناعيا أوإنتان حاد آخر مرافق.
- رفض المريض للدخول في الدراسة.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 195 مريض بتشخيص ذات رئة مكتسبة في المجتمع تم حسابها اعتمادا" على موقع Open epi

مواد وطرق البحث :

- **تصميم البحث**: دراسة حشدية استقبالية (prospective cohort study).
- **مكان البحث** : شعبة الأمراض الصدرية وشعبة العناية المشدّدة في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة البحث** : سنة كاملة (تشرين الأوّل 2018 – تشرين الأوّل 2019).

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية.

لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ خطيرةٍ حيث أنّ إجراء التحاليل المخبرية (CBC وCRP) هي خطوة روتينية في مقاربة المرضى المشتبهين بذات الرئة.

خضع جميع المشاركين في البحث لتقييمٍ سريريٍّ, مخبريٍّ, و شعاعيٍّ تضمّن :

1- **أخذ قصة مرضية مفصّلة** وتسجيل المعلومات المتعلقة بالأعراض, العمر, الجنس, حالة التدخين, والأمراض المرافقة. **فحص سريري دقيق** وتوثيق العلامات الحيوية عند القبول.

2- تقييم شعاعي :
صورة بسيطة خلفية – أمامية للصدر (CXR) و/أو طبقي محوري للصدر.

3- تقييم مخبري :
عند القبول وقبل البدء بالعلاج, تمّ سحب عينات صيامية من الدم المحيطي لجميع المشاركين في هذا البحث (تقريباً 10 مل) وإجراء تحاليل مخبرية.
قمنا بتوثيق نتائج قياس:

- CBC , تعداد العدلات, تعداد اللمفاويات وحساب نسبة العدلات إلى اللمفاويات(NLR)
- وظائف الكلية
- سكر الدم
- الصوديوم
- غازات الدم الشريانية
- مستوى CRP باستخدام جهاز تحليل آلي من نوع (Mindray) مع أدنى حد للكشف (0.5 مغ/ل).

قمنا بتقييم شدّة ذات الرئة لدى جميع المرضى عند القبول وفقاً لمشعر CURB-65 [47]. حيث يأخذ المريض نقطة واحدة في حال وجود أيٍّ مما يلي:

1- التخليط الذهني: بناءً على عدم التوجّه الحديث للأشخاص, المكان أو الزمان
2- البولة الدموية $\leq$ 42 مغ/دل
3- معدل التنفس $\leq$ 30 / دقيقة
4- ضغط الدم : الانقباضي < 90 مم زئبقي أو الانبساطي $\geq$ 60 مم زئبقي
5- العمر $\leq$ 65 سنة

بعد حساب النقاط, تمّ تصنيف المرضى إلى أربعة مجموعات إنذارية:

مجموعة أولى : عدد النقاط = 0
مجموعة ثانية : عدد النقاط = 1
مجموعة ثالثة : عدد النقاط = 2
مجموعة رابعة : عدد النقاط = (3 – 5)

كذلك, قمنا بتقييم شدّة CAP لدى جميع المرضى عند القبول وفقاً لمشعر PSI (الجدول 2) [43] وتصنيف المرضى إلى ثلاثة مجموعاتٍ إنذارية:

1- (class III): المرضى مع مجموع نقاط 71- 90
2- (class IV): المرضى مع مجموع نقاط 91 – 130
3- (class V): المرضى مع مجموع نقاط > 130

تمّ تصنيف المرضى إلى مجموعتين وفقاً للموقع الأوّلي للعلاج :

1- في الشعبة
2- في وحدة العناية المركزة (ICU)

تمّت متابعة المرضى أثناء فترة الاستشفاء وكانت النقطة النهائية للدراسة هي التخريج إلى المنزل أو الوفاة ضمن المستشفى, وكانت النتائج الإنذارية في هذا البحث هي الحاجة إلى دخول العناية المشدّدة والوفيات خلال الاستشفاء.

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) و كذلك برنامج Excel 2010.
تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على التكرار, النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري, المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار ت ستيودنت (t – student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة متوسطي متغيرين متواصلين. واختبار (One – Way anova test) لمقارنة أكثر من متوسطين حسابيين.
- اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.
- اختبار ارتباط بيرسون (Pearson correlation analysis) **:** لقياس العلاقة بين متغيرين كميين (NLR و CRP) (NLR و PSI).

- تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبِل (ROC), وتمّت ملاحظة القدرة الإنذارية لـ NLR و CRP في التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى باستخدام المنطقة تحت منحنى ROC (AUC).
تم استخدام Chi-squared Automatic Interaction Detection and Classification and Regression Trees لتحديد أفضل نقطة قطعية (cutoff- point) لقيمة NLR و CRP من أجل التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى.

تم إنشاء منحنيات (ROC) لتقييم حساسية ونوعية العوامل التنبؤية المحتملة للوفيات داخل المستشفى. تعرض منحنيات ROC (الحساسية) مقابل (1 - النوعية) بحيث تتباين المنطقة تحت المنحنيات (AUC) من 0.5 إلى 1، وكلما ارتفعت AUC, أشار ذلك إلى قدرة تمييزية أعلى [63].

تم حساب الحساسية, النوعية, القيمة التنبؤية الإيجابية, القيمة التنبؤية السلبية, والدقة لـ NLR للتنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى:

- الحساسية (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً, وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على كشف الحالات المرضية في العينة المدروسة.

- النوعية (specificity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات السلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلاً, وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على استبعاد الحالات المرضية في العينة المدروسة.

- القيمة التنبؤية السلبية (negative predictive value) (NPV): تعبر عن احتمالية أن شخص خالي من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبية.

- القيمة التنبؤية الإيجابية (positive predictive value) (PPV): تعبر عن احتمالية أن شخص مصاب حقيقي بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابية

- الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابيّة الحقيقيّة والسلبيّة نسبة للمجموع.

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر ويجب أن تكون هاتان القيمتان ركيزتين للإعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. في بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية, الثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن القيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في المصل لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع المقبولين في المستشفى, وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك, لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية :

- في حال الموافقة على الاشتراك, سيتم إجراء تحاليل مخبرية دموية كجزءٍ من الاستقصاءات الروتينية التي تجرى لدى جميع المرضى المقبولين في المستشفى بتشخيص ذات رئة مكتسبة في المجتمع.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه : .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه : .....

اسم الباحث : د .علا البوشي

توقيع الباحث : .....

الشكل (1) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

القيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات في المصل لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع المقبولين في المستشفى

د.علا البوشي

الاسم :	العمر :	المهنة :
الجنس :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف :
الأمراض المرافقة:		
العلامات الحيوية :		
الاستقصاءات الشعاعية : CXR : Chest CT		
نتائج التحاليل المخبرية الدموية		
WBC (x 10^9/لتر): اللمفاويات (x 10^9/لتر): المعتدلات (x 10^9/لتر): نسبة اللمفاويات إلى العدلات (NLR): CRP (مغ/دل): بولة دموية (مغ/دل): كرياتينين (مغ/دل): صوديوم (ميلي مكافئ/لتر): سكر الدم : غازات الدم الشريانية :		
نتيجة CURB – 65 :		
نتيجة PSI :		
مكان العلاج (شعبة أو ICU):		
مدّة البقاء في المستشفى :		
الوفيات ضمن المستشفى :		

الشكل (2): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

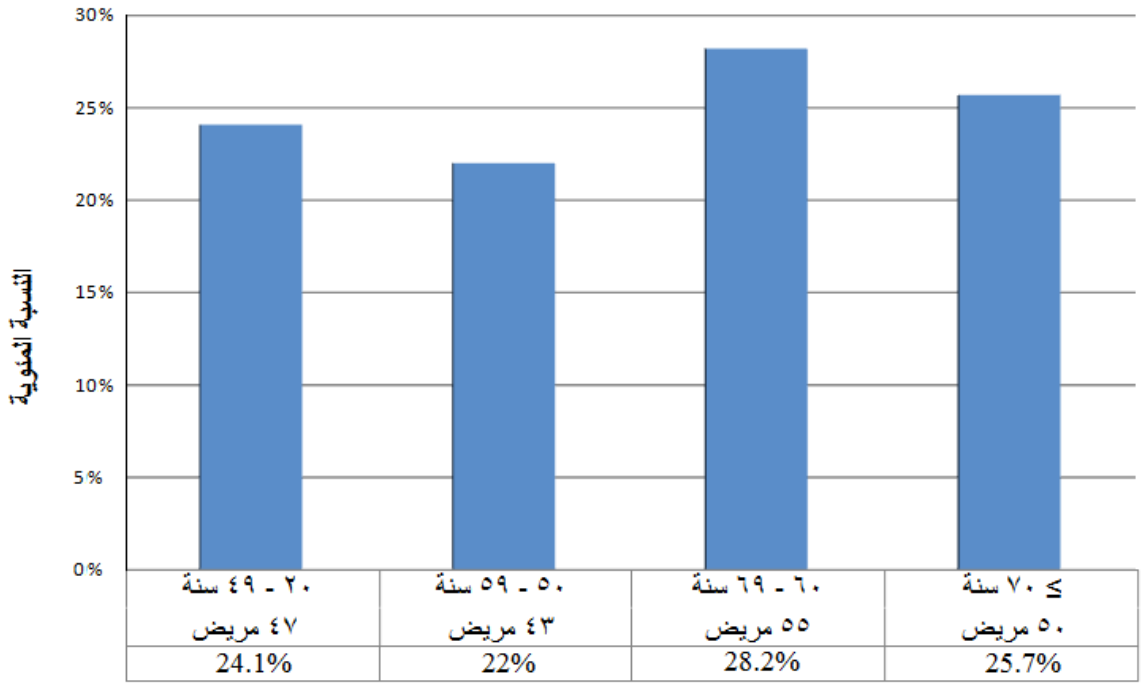
النتائج

❖توزّع مرضى البحث حسب العمر

بلغ متوسّط عمر مرضى البحث 62 ± 17 سنة, بمجال تراوح ما بين 20 – 83 سنة.

يوضّح الجدول (5) والشكل (3) توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

الجدول (5): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية		
الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
20 – 49 سنة	47	%24.1
50 – 59 سنة	43	%22
60 – 69 سنة	55	%28.2
≤ 70 سنة	50	%25.7

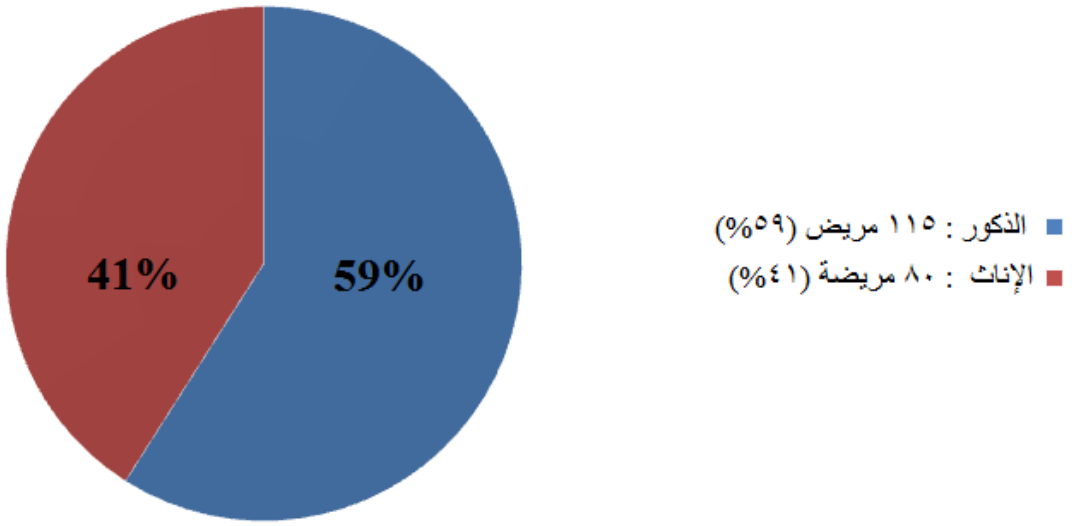


الشكل (3) : توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

❖توزّع مرضى البحث حسب الجنس

يوضّح الجدول (6) والشكل (4) توزّع مرضى البحث حسب الجنس.

الجدول (6) : توزّع مرضى البحث حسب الجنس		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	115	%59
الإناث	80	%41

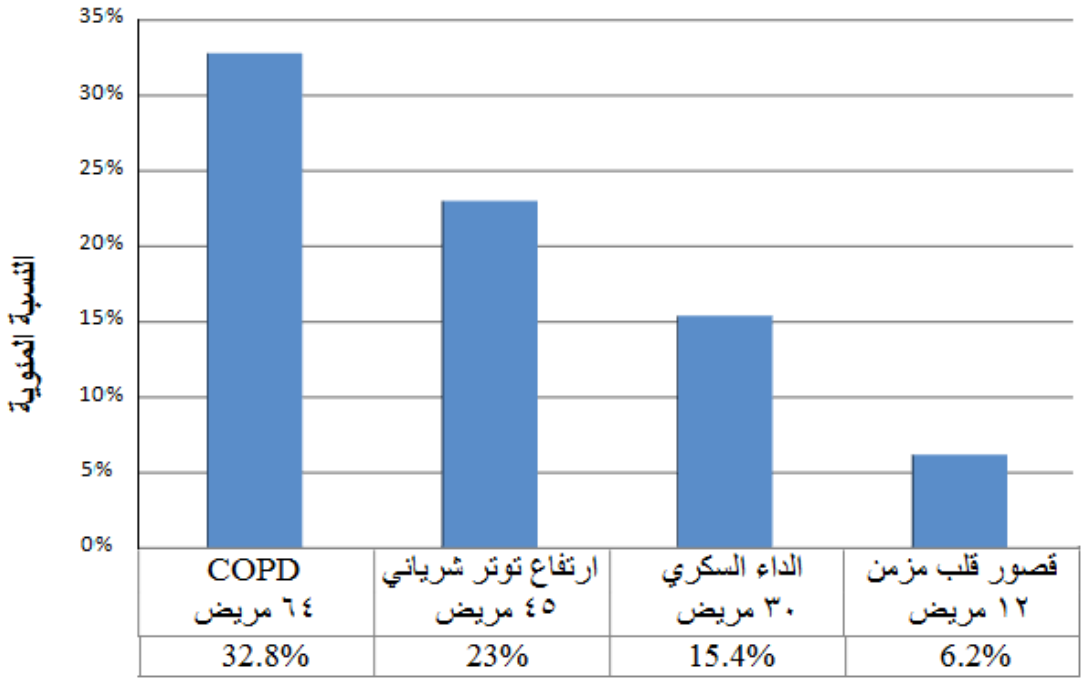


الشكل (4) : توزّع مرضى البحث حسب الجنس

❖توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة

يوضّح الجدول (7) والشكل (5) توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة

الجدول (7): توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة		
الأمراض المرافقة	العدد	النسبة المئوية
COPD	64	%32.8
ارتفاع التوتر الشرياني	45	%23
الداء السكري	30	%15.4
قصور قلب مزمن	12	%6.2



الشكل (5) : توزّع مرضى البحث حسب الأمراض المرافقة

❖توزّع مرضى البحث حسب نتائج التحاليل المخبرية

يوضّح الجدول (8) متوسّط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى البحث عند القبول

الجدول (8): متوسّط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى البحث			
التحليل	المتوسّط	المجال	الانحراف المعياري
WBC (10×10^9/لتر)	12.1	19 – 4.5	5.3
اللمفاويات (10×10^9/لتر)	3.1	4 - 0.7	1.2
المعتدلات (10×10^9/لتر)	9.26	17 – 3	3.44
نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR)	3.5	7.4 – 2.1	1.4
CRP (مغ/دل)	25.4	84 - 7	18

❖توزّع المرضى حسب نتائج الأحراز الإنذارية

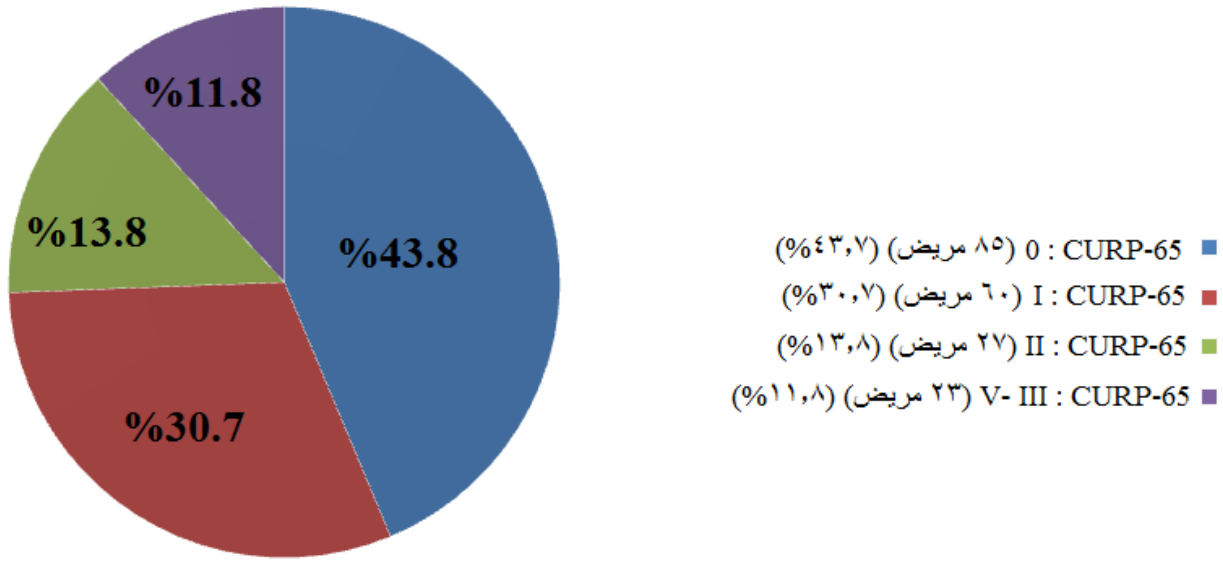
بلغ متوسّط حرز PSI : 116 ± 33 بمجال تراوح ما بين 75 – 144.

بلغ متوسّط حرز CURB-65 : 1.1 ± 0.2 بمجال تراوح ما بين 0 – 5 .

يوضّح الجدول (9) والشكل (6) توزّع مرضى البحث حسب تصنيفهم وفقاً لحرز CURP-65.

الجدول (9): توزّع مرضى البحث حسب تصنيفهم وفقاً لحرز CURB-65

التصنيف	العدد	النسبة المئوية
مجموعة أولى (عدد النقاط 0)	85	%43.7
مجموعة ثانية (عدد النقاط 1)	60	%30.7
مجموعة ثالثة (عدد النقاط 2)	27	%13.8
مجموعة رابعة (عدد النقاط 3 – 5)	23	%11.8



الشكل (6) : توزّع مرضى البحث حسب تصنيفهم وفقاً لحرز CURB-65

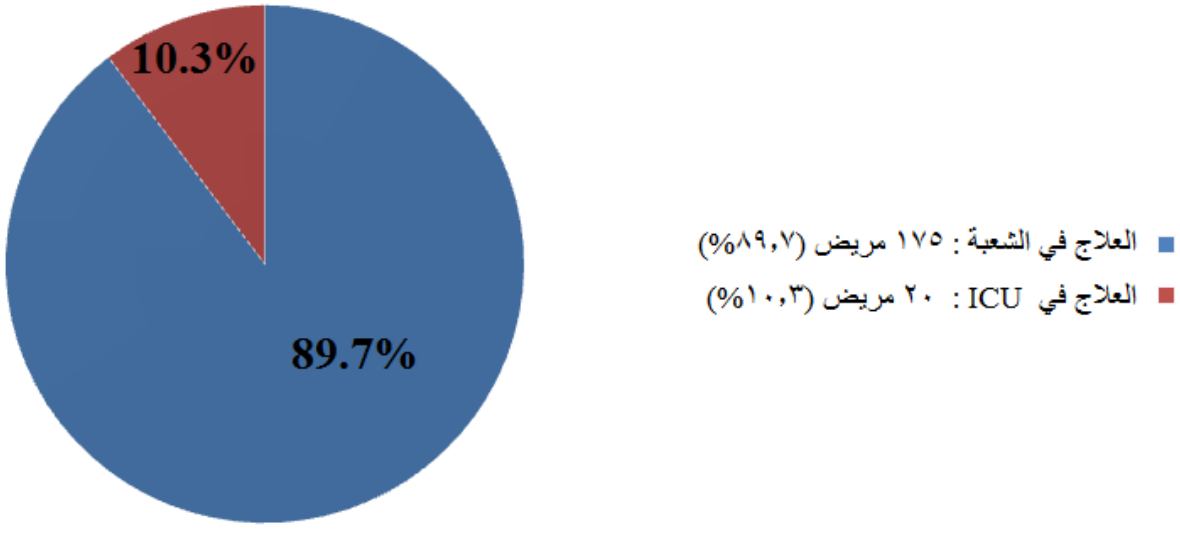
❖توزّع المرضى حسب مكان العلاج في المستشفى

بلغ متوسّط مدّة الإقامة في المستشفى (وهي الفترة الممتدة ما بين قبول المريض في المستشفى إلى حين التخريج أو الوفاة): 8.9 ± 4.2 يوم بمجال تراوح ما بين 6 – 15 يوم.

يوضّح الجدول (10) والشكل (7) توزّع مرضى البحث حسب المكان الأوّلي للعلاج في المستشفى.

الجدول (10): توزّع مرضى البحث حسب المكان الأوّلي للعلاج في المستشفى

المكان	العدد	النسبة المئوية
الشعبة	175	%89.7
وحدة العناية المركزة (ICU)	20	%10.3

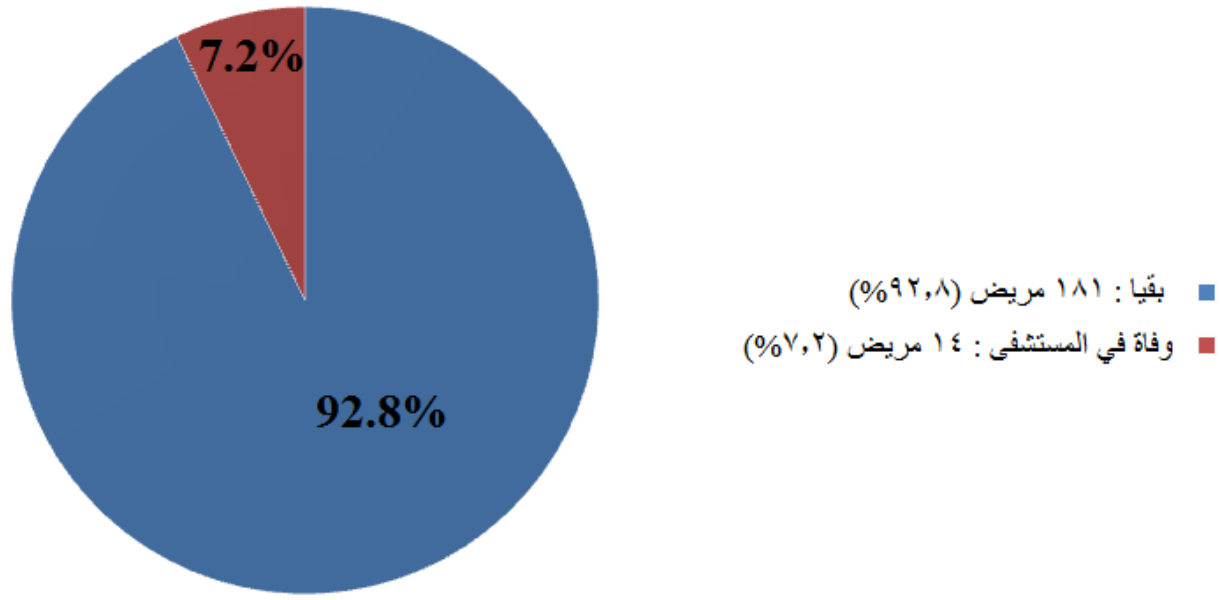


الشكل (7) : توزّع مرضى البحث حسب المكان الأوّلي للعلاج في المستشفى

❖توزّع المرضى حسب نتائج ذات الرئة

توفي 14 مريض (7.2%) أثناء فترة الاستشفاء. يوضّح الجدول (11) والشكل (8) توزّع مرضى البحث حسب نتائج ذات الرئة خلال مدّة الاستشفاء.

الجدول (11): توزّع مرضى البحث حسب نتائج ذات الرئة خلال مدّة الاستشفاء		
النتائج	العدد	النسبة المئوية
بقيا	181	%92.8
وفاة في المستشفى	14	%7.2



الشكل (8) : توزّع مرضى البحث حسب نتائج ذات الرئة خلال مدّة الاستشفاء

❖العلاقة بين قيم NLR و حرز CURB-65

يوضّح الجدول (12) مقارنةً لمتوسط نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) لمرضى CAP وفقاً لنتيجة حرز CURB-65.

الجدول (12) : مقارنة NLR بين مرضى البحث بعد تصنيفهم وفقاً لنتيجة حرز CURB-65				
نتيجة CURB-65	متوسط NLR	الانحراف المعياري	One- Way ANOVA	P-value
مجموعة أولى (عدد النقاط 0)	2.9	1.1	15.476	<0.0001
مجموعة ثانية (عدد النقاط I)	3.1	1.4		
مجموعة ثالثة (عدد النقاط II)	3.8	3.8		
مجموعة رابعة (عدد النقاط III -V)	4.7	4.7		

بلغ متوسّط NLR لمجموعة CURB 0 : 2.9 ± 1.1, لمجموعة CURB I : 3.1 ± 1.4, لمجموعة CURB II : 3.8 ± 3.8, لمجموعة CURB III-V : 4.7 ± 4.7

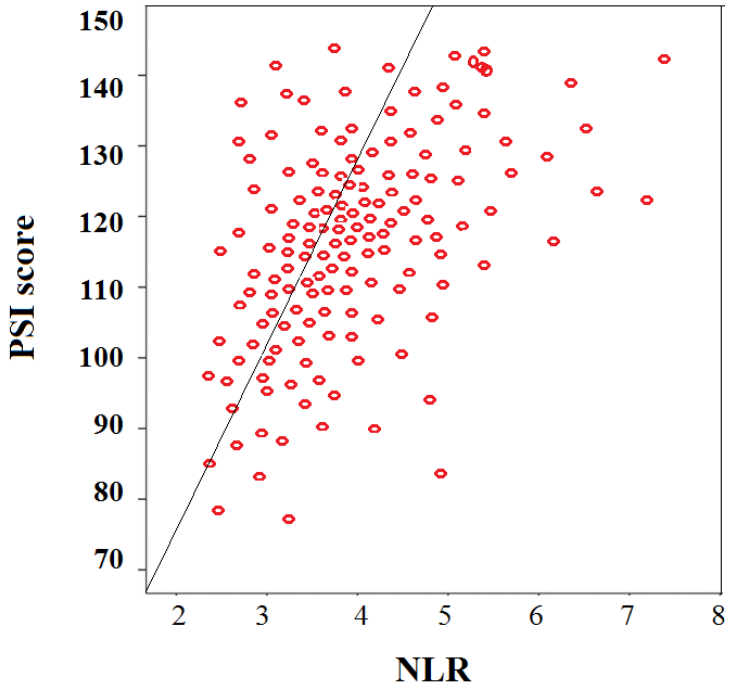
قمنا بمقارنة متوسط NLR بين المجموعات الأربعة السابقة بواسطة اختبار One-way anova وهو اختبار يبحث في العلاقة الإحصائية عند مقارنة أكثر من متوسطين, وكانت نتيجة الاختبار المحسوبة رياضياً هي 15.476 ودلالتها الإحصائية : P<0.0001. أي هنالك علاقة هامة من الناحية الإحصائية بين متوسط NLR وعدد النقاط على حرز CURB-65, حيث نلاحظ أنّه كلما زاد عدد نقاط الحرز, هنالك ارتفاع في متوسّط NLR.

❖العلاقة بين قيم NLR و حرز PSI

قمنا بدراسة العلاقة الخطية بين قيم NLR وقيم حرز PSI عند القبول كما هو موضّح في الجدول (13) والشكل (9) حيث تمّ استخدام علاقة ارتباط بيرسون التي تدرس العلاقة بين متغيرين رقميين.

الجدول (13) : علاقة ارتباط بيرسون بين قيم NLR وقيم حرز PSI عند القبول		
العلاقة المدروسة	نتيجة ارتباط بيرسون (r)	p-value
NLR و PSI	0.228	<0.001

كانت نتيجة اختبار بيرسون للارتباط الخطي بين قيم NLR وقيم PSI عند القبول المحسوبة رياضياً هي 0.228, ودلالتها الإحصائية : P<0.001.



الشكل (9) : العلاقة بين NLR و PSI عند القبول (المحور الأفقي هو قيم NLR, المحور الشاقولي هو قيم PSI)

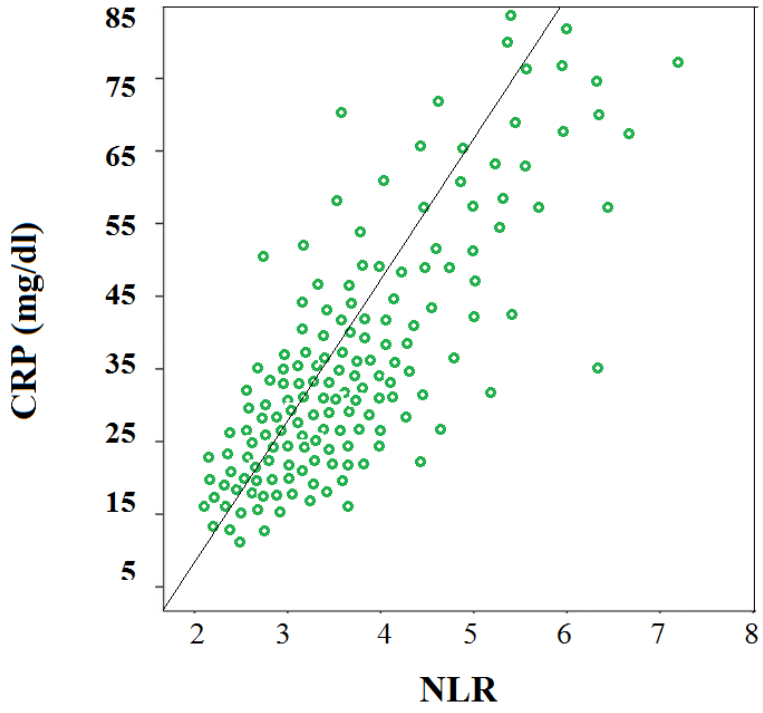
إنّ قيمة ارتباط بيرسون (0.228) تعني وجود ارتباط إيجابي (تناسب طردي) بين المتغيرين المدروسين (NLR) من جهةٍ و(PSI) من جهةٍ أخرى, وباعتبار أنّ قيمة P-value أصغر من 0.05 (P<0.001) فهذا يعني أنّ الارتباط هام من الناحية الإحصائية, أيّ أنّه مع ارتفاع شدّة ذات الرئة وفقاً لحرز PSI, هنالك ارتفاع في قيم NLR.

❖العلاقة بين NLR و CRP

قمنا بدراسة العلاقة الخطية بين قيم NLR وقيم CRP عند القبول كما هو موضّح في الجدول (14) والشكل (10), حيث تمّ استخدام علاقة ارتباط بيرسون التي تدرس العلاقة بين متغيرين رقميين.

الجدول (14) : علاقة ارتباط بيرسون بين قيم NLR وقيم CRP عند القبول		
العلاقة المدروسة	نتيجة ارتباط بيرسون (r)	p-value
NLR وCRP	0.312	<0.001

كانت نتيجة اختبار بيرسون للارتباط الخطي بين قيم NLR وقيم CRP عند القبول المحسوبة رياضياً هي 0.312, ودلالتها الإحصائية : P<0.001.



الشكل (10) : العلاقة بين NLR و CRP عند القبول (المحور الأفقي هو قيم NLR, المحور الشاقولي هو قيم CRP)

إنّ قيمة ارتباط بيرسون (0.312) تعني وجود ارتباط إيجابي (تناسب طردي) بين المتغيرين المدروسين (NLR) من جهةٍ و(CRP) من جهةٍ أخرى, وباعتبار أنّ قيمة P-value أصغر من 0.05 (P<0.001) فهذا يعني أنّ الارتباط هام من الناحية الإحصائية, أيّ أنّه مع ارتفاع قيم CRP, هنالك ارتفاع في قيم NLR.

❖مقارنة المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب مكان العلاج

يوضّح الجدول (15) مقارنةً لمتوسّط كلّ من NLR, CRP ومشعر شدّة ذات الرئة (PSI) بين المرضى الذين عولجوا في الشعبة (جناح المشفى) والمرضى الذين احتاجوا للدخول إلى وحدة العناية المشددة (ICU).

الجدول (15) : مقارنة متوسّط المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب مكان علاج CAP

المتغيرات	علاج في الشعبة (175 مريض)	علاج في ICU (20 مريض)	t- test	P-value
NLR	1.2 ± 3.1	1 ± 3.7	2.15	0.0327
CRP (مغ/دل)	19 ± 23.6	15 ± 34	2.363	0.0191
PSI	50 ± 105	54 ± 129	2.017	0.045

1- NLR: كان متوسط NLR للمرضى الذين عولجوا في الشعبة 3.1 ±1.2 , وللمرضى الذين عولجوا في ICU : 3.7 ± 1, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت-ستيودنت (وهو الاختبار الإحصائي الذي يدرس العلاقة الإحصائية بين متوسطين) كانت نتيجة الاختبار t = 2.15 ودلالته الإحصائية (P-value = 0.0327) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط NLR للمرضى الذين يحتاجون العلاج في ICU أعلى من متوسط NLR للمرضى الذين يحتاجون علاجاً في الشعبة.

2- CRP: كان متوسط CRP للمرضى الذين عولجوا في الشعبة 23.6 ±19 مغ/دل, وللمرضى الذين عولجوا في ICU : 34 ± 15 مغ/دل, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت-ستيودنت كانت نتيجة الاختبار t = 2.363 ودلالته الإحصائية (P-value = 0.0191) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط CRP للمرضى الذين يحتاجون العلاج في ICU أعلى من متوسط CRP للمرضى الذين يحتاجون علاجاً في الشعبة.

3- PSI: كان متوسط حرز PSI للمرضى الذين عولجوا في الشعبة 105 ±50, وللمرضى الذين عولجوا في ICU: 129 ± 54, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت-ستودنت كانت نتيجة الاختبار t = 2.017 ودلالته الإحصائية (P-value = 0.045) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط حرز PSI للمرضى الذين يحتاجون العلاج في ICU أعلى من متوسط NLR للمرضى الذين يحتاجون علاجاً في الشعبة.

❖مقارنة المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب نتائج ذات الرئة

يوضّح الجدول (16) مقارنةً لمتوسّط كلّ من NLR, CRP ومشعر شدّة ذات الرئة (PSI) بين المرضى الذين ماتوا خلال فترة استشفائهم والمرضى الذين تخرّجوا إلى المنزل بعد الاستشفاء.

الجدول (16) : مقارنة متوسّط المشعرات الحيوية والأحراز الإنذارية حسب نتائج CAP

المتغيرات	وفاة (14 مريض)	لا وفاة (181 مريض)	t- test	P-value
NLR	0.9 ± 5.5	1.4 ± 3.3	5.78	>0.0001
CRP (مغ/دل)	14.3 ± 35	19 ± 21	2.69	0.0076
PSI	56 ± 132	53 ± 99	2.235	0.0265

1- NLR: كان متوسط NLR للمرضى الذين توفوا 5.5 ±0.9, وللمرضى الذين لم يتوفوا: 3.3 ± 1.4, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت- ستيودنت, كانت نتيجة الاختبار t = 5.78 ودلالته الإحصائية (P-value <0.0001) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط NLR للمرضى الذين توفوا أعلى من متوسط NLR للمرضى الناجين.

2- CRP: كان متوسط CRP للمرضى الذين توفوا 35 ± 14.3, وللمرضى الذين لم يتوفوا: 21 ± 19, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت- ستيودنت, كانت نتيجة الاختبار t = 2.69 ودلالته الإحصائية (P-value =0.0076) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط CRP للمرضى الذين توفوا أعلى من متوسط CRP للمرضى الناجين.

3- PSI: كان متوسط حرز PSI للمرضى الذين توفوا 132 ±56, وللمرضى الذين لم يتوفوا: 99 ± 53, عند المقارنة بين المتوسطين باستخدام اختبار ت- ستيودنت, كانت نتيجة الاختبار t = 2.235 ودلالته الإحصائية (P-value =0.0265) أي العلاقة هامة إحصائياً ويمكن القول أنّ متوسط حرز PSI للمرضى الذين توفوا أعلى من متوسط حرز PSI للمرضى الناجين.

❖الدور الإنذاري لـ NLR في التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى

بلغ متوسط NLR في البحث 3.5 ± 1.4 , وتراوحت الأرقام لدى المرضى ما بين 2.1 – 7.4

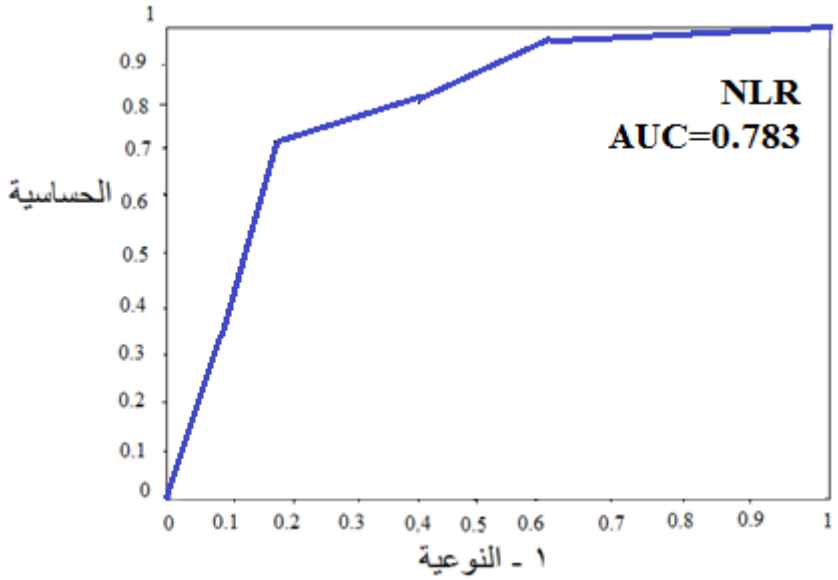
يوضّح الجدول (17) فئات توزّع قيم NLR.

الجدول (17): توزّع قيم NLR على الفئات		
الفئة	عدد المرضى	النسبة المئوية
3.4 – 2.1	66	%33.8
4.4 – 3.5	58	%29.7
5.4 – 4.5	21	%10.8
6.4 – 5.5	24	%12.3
7.4 – 6.5	26	%13.4

تمّت دراسة دور NLR الإنذاري للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (18).

الجدول (18): الدور الإنذاري لقيم NLR في التنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء						
NPV	PPV	النوعية	الحساسية	بقيا (181 مريض)	وفاة (14 مريض)	NLR
%98.5	%10	%40	%92.8	116	**13**	≤ 3.5
%96.9	%11.3	%52.5	%78.6	86	**11**	≤ 4.5
%97.2	%20	%78	%71.4	40	**10**	≤ 5.5
%94.7	%19.2	%88.4	%35.7	21	**5**	≤ 6.5

تمّ تقييم أفضل نقطة قطعية للدور الإنذاري لـ NLR للتنبؤ بالوفيات باستخدام منحنى ROC , حيث يتمّ حساب هذه النقطة القطعية حاسوبياً كأفضل قيمة تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً.
إنّ أفضل نقطة قطعية للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء وفقاً لمنحنى ROC (الشكل 13) هي عند قيمة NLR ≤ 5.5 حيث تترافق مع حساسية 71.4%, نوعية 78%, قيمة تنبؤية إيجابية 20%, قيمة تنبؤية سلبية 94.7% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.783.



الشكل (11): منحنى ROC لدور NLR في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء

يمثّل الشكل البياني السابق منحنى ROC الذي يتمّ اختطاطهُ حاسوبياً, يمثل المحور الشاقولي قيم الحساسية والمحور الأفقي قيم (1 - النوعية).

يتمّ اختيار النقطة القطعية الأفضل حاسوبياً عند النقطة التي تتوافق مع أعلى حساسية ونوعية معاً.

يتمّ حساب المساحة تحت منحنى ROC (AUC) حاسوبياً وبلغت في حالة NLR: 0.783

تتراوح قيم AUC بين 0 و 1. تشير AUC بين 0.8 - 0.9 إلى دقة تشخيصية ممتازة، تعتبر AUC بين 0.7 – 0.8 مفيدةً، تعتبر AUC بين 0.6 – 0.7 مقبولةً في حين أنه من النادر مشاهدة AUC ≥ 0.9 [63].

وبالتالي فإنّ الدقة التشخيصية لـ NLR تعتبر مفيدةً.

❖الدور الإنذاري لـ CRP في التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى

بلغ متوسط CRP في البحث 25.4 ± 18 مغ/دل, وتراوحت الأرقام لدى مرضى البحث ما بين 7 – 84 مغ/دل يوضّح الجدول (19) فئات توزّع قيم CRP.

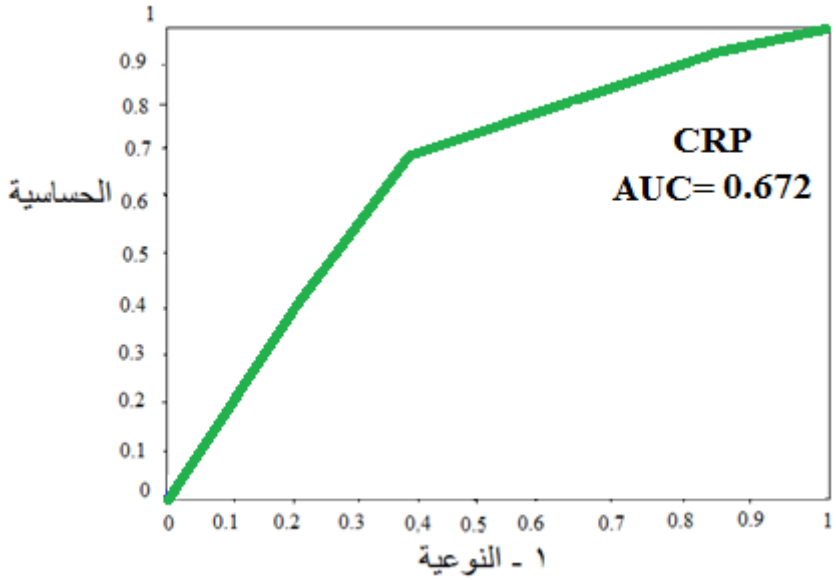
الجدول (19): توزّع قيم CRP على الفئات		
الفئة (مغ/دل)	عدد المرضى	النسبة المئوية
10 >	36	%18.4
19 – 10	88	%45.1
29 – 20	34	%17.4
39 – 30	21	%10.7
40 ≤	16	%8.4

تمّت دراسة دور CRP الإنذاري للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (20).

الجدول (20): الدور الإنذاري لقيم CRP في التنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء						
CRP (مغ/دل)	وفاة (14 مريض)	بقيا (181 مريض)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV
10 ≤	**13**	146	%92.8	%19.3	%8.2	%97.2
20 ≤	**10**	61	%71.4	%66.3	%14	%96.7
30 ≤	**6**	31	%42.8	%82.8	%16.2	%94.9
40 ≤	**2**	14	%14.3	%92.3	%12.5	%93.3

تمّ تقييم أفضل نقطة قطعية للدور الإنذاري لـ CRP للتنبؤ بالوفيات باستخدام منحنى ROC , حيث يتمّ حساب هذه النقطة القطعية حاسوبياً كأفضل قيمة تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً.

إنّ أفضل نقطة قطعية للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء وفقاً لمنحنى ROC (الشكل 12) هي عند قيمة CRP ≤ 20 مغ/دل حيث تترافق مع حساسية 71.4%, نوعية 66.3%, قيمة تنبؤية إيجابية 14% وقيمة تنبؤية سلبية 96.7% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.672 .



الشكل (12): منحنى ROC لدور CRP في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء

يمثّل الشكل البياني السابق منحنى ROC الذي يتمّ اختطاطهُ حاسوبياً, يمثل المحور الشاقولي قيم الحساسية والمحور الأفقي قيم (1 - النوعية).

يتمّ اختيار النقطة القطعية الأفضل حاسوبياً عند النقطة التي تتوافق مع أعلى حساسية ونوعية معاً.

يتمّ حساب المساحة تحت منحنى ROC (AUC) حاسوبياً وبلغت في حالة CRP: 0.672

تتراوح قيم AUC بين 0 و 1. تشير AUC بين 0.8 - 0.9 إلى دقة تشخيصية ممتازة، تعتبر AUC بين 0.7 – 0.8 مفيدةً، تعتبر AUC بين 0.6 – 0.7 مقبولةً في حين أنه من النادر مشاهدة AUC ≥ 0.9 [63].

وبالتالي فإنّ الدقة التشخيصية لـ CRP تعتبر مقبولةً.

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

لا تزال ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) واحدةً من أشيع أسباب المراضة والوفيات حول العالم. يمكنُ للتقييم الباكر والتنبّؤ الجيد بالإنذار أن يحسّن تدبير المريض, يؤمّن العلاج بالصادات الحيوية في التوقيت المناسب, ويوفّر العناية التمريضية اللازمة.

كان بحثنا هذا بهدف دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في المصل لدى مرضى CAP المقبولين في المستشفى. أظهرت نتائج دراستنا أنّه يمكن لـ NLR أن يكون عاملاً منبئاً بالوفيات ضمن المستشفى بحساسيةٍ ونوعيةٍ مقبولتين.

شملت الدراسة 195 مريض تمّ قبولهم في المستشفى بتشخيص CAP, تمّ قبول 20 مريض (10.3%) منهم في وحدة العناية المركزة, وحدثت الوفاة لدى 14 مريض (7.2%).

بلغ متوسّط NLR لدى مرضى CAP في دراستنا 3.5 ± 1.4 (المجال 2.1 – 7.4)

العلاقة مع المشعرات الحيوية الإنذارية

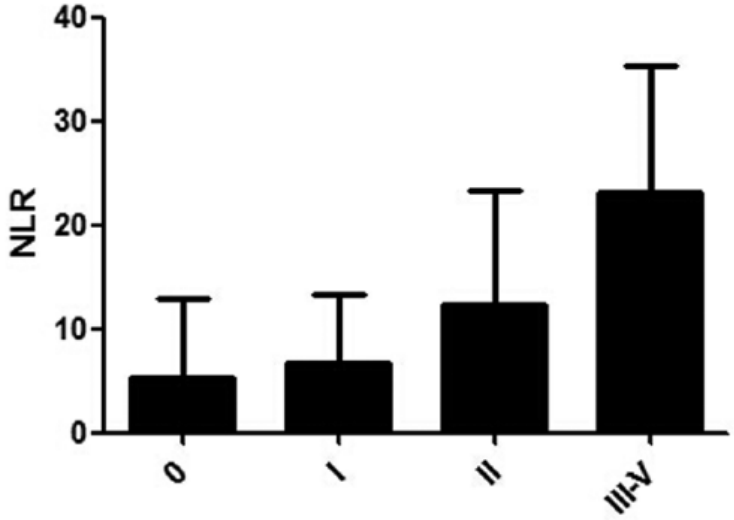
أظهرت قيم NLR عند القبول ارتباطاً خطياً إيجابياً هاماً إحصائياً مع قيم البروتين الارتكاسي C (CRP) ($r = 0.312$, $P<0.05$).

العلاقة مع الأحراز الإنذارية لذات الرئة

أظهرت دراستنا ارتفاعاً في متوسط NLR كلما زاد عدد النقاط على مشعر CURB-65 ($P>0.05$), كذلك كان هنالك ارتباطاً خطياً إيجابياً هاماً إحصائياً بين قيم NLR وقيم PSI ($r = 0.228$,$P<0.05$).

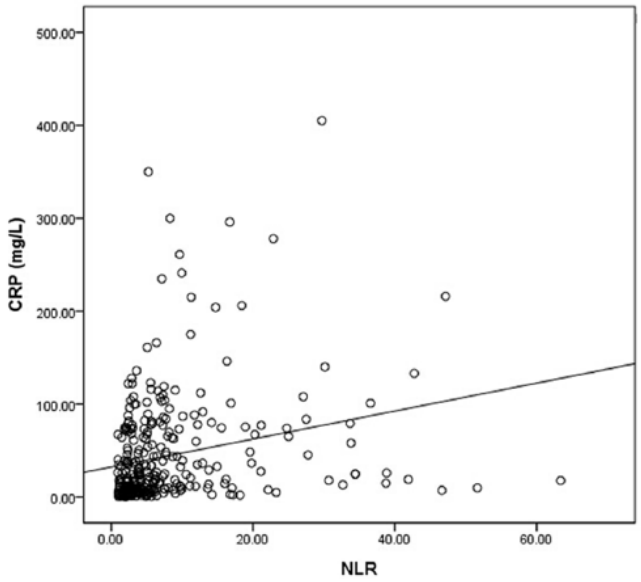
تتوافق نتائج دراستنا مع العديد من نتائج الدراسات العالمية التي أظهرت توافقاً بين NLR والمشعرات الالتهابية الأخرى مثل CRP وكذلك توافقاً مع الأحراز الإنذارية والمحددة لشدّة المرض مثل CURB-65 و PSI .

في دراسة (Yang et al) [64] في الصين عام 2017, وهي دراسةٌ بأثر راجعٍ شملت 318 مريض CAP, بلغ متوسط NLR لجميع المرضى 4.67 وأفصحت النتائج عن ارتفاع NLR مع ارتفاع نقاط CURB-65 (P<0.05) كما هو موضّح في الشكل (13).



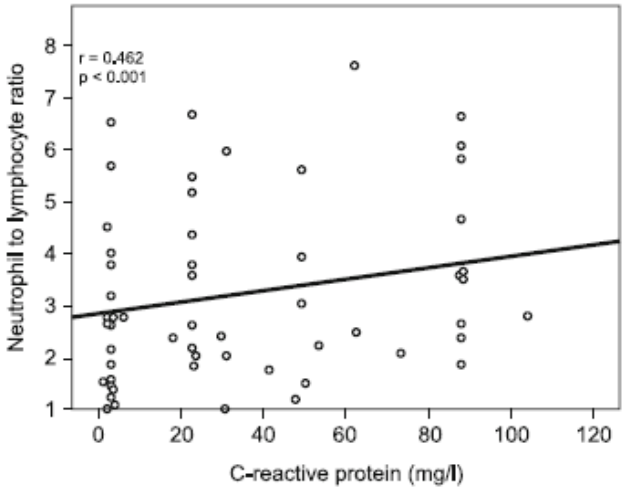
الشكل (13): العلاقة بين NLR و نقاط CURB-65 في دراسة Yang et al

كذلك أظهرت تلك الدراسة ارتفاع NLR مع ارتفاع نقاط PSI (P<0.05) ووُجِدَ ارتباط خطي إيجابي هاماً إحصائياً بين قيم NLR وقيم CRP (P<0.05 , r =0.239) (الشكل 14).



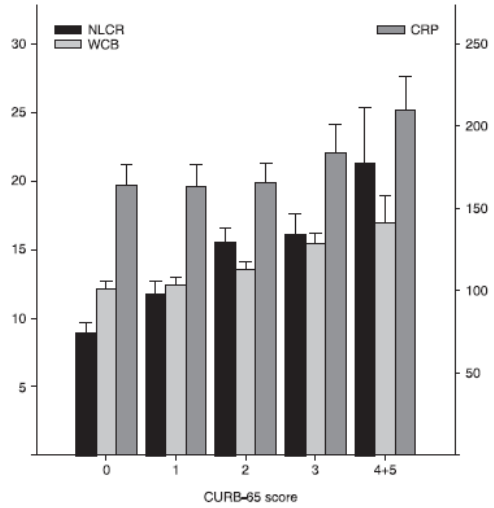
الشكل (14): العلاقة الخطية بين NLR وCRP في دراسة Yang et al

في دراسة (Kartal et al) [65] في تركيا عام 2017, وهي دراسةٌ بأثر راجعٍ شملت 114 مريض CAP (36 مقبول في المستشفى و 78 مريض خارجي) و50 شاهد, بلغ متوسط NLR لدى مرضى CAP المقبولين في المستشفى 3.48 وكان أعلى بفارق هام إحصائياً منه لدى الشاهد (2.46) (P<0.05). وجدت هذه الدراسة ارتباطاً خطياً إيجابياً قوياً بين NLR و CRP (r = 0.462 , P<0.05) (الشكل 15).



الشكل (15): العلاقة الخطية بين NLR وCRP في دراسة Kartal et al

في دراسة (de Jager et al) [66] في هولندا عام 2012, وهي دراسة استقبالية شملت 395 مريض CAP, احتاج 87.6% (346 مريض) إلى دخول المستشفى, تمّ قبول 7.8% منهم في العناية المشدّدة, وحدثت الوفاة لدى 5.8% (395/23). بلغ متوسط NLR لجميع المرضى 13.6 ولوحظ ارتفاع NLR كلما زاد عدد النقاط على مشعر CURB-65 (P>0.05) (الشكل 16) , في حين لم تكن العلاقة بين CRP ونقاط CURB-65 هامة إحصائياً (p=0.08).

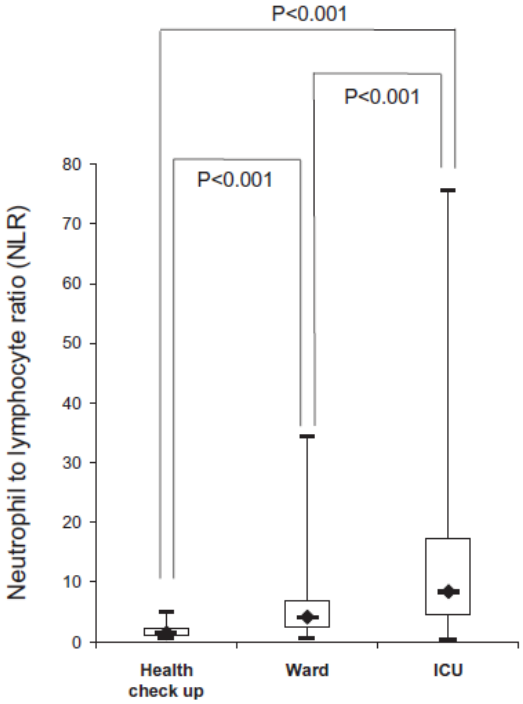


الشكل (16): العلاقة بين NLR و نقاط CURB-65 في دراسة de Jager et al

العلاقة مع موقع العلاج الأوّلي

أظهرت دراستنا أنّ المرضى الذين يحتاجون للدخول إلى وحدة العناية المشددة (ICU) يملكون عند القبول متوسّط NLR (3.7 ± 1) أعلى وبفارق هامّ إحصائياً من المرضى الذين عولجوا في الشعبة (جناح المشفى) (3.1 ± 1.2) (P<0.05).

تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة (Lee et al) [67] في كوريا الجنوبية عام 2016, وهي دراسة استقبالية شملت 227 مريض CAP مقبول في المستشفى (134 في جناح المشفى و93 في العناية المشددة). كان متوسّط NLR لمرضى العناية المشددة (8.4) أعلى بفارق هام إحصائياً من المرضى الذين عولجوا في الشعبة (جناح المشفى) (4.1) (P<0.05) (الشكل 17).



الشكل (17): مقارنة NLR بين مرضى العناية ومرضى الجناح في دراسة Lee et al

كذلك تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (de Jager et al) [66], حيث كان متوسّط NLR عند القبول للمرضى الذين احتاجوا العناية المشددة (18.7) أعلى بفارق هام إحصائياً من المرضى الذين عولجوا في الشعبة (جناح المشفى) (14.4) (P<0.05)

العلاقة مع الوفيات في المستشفى

في دراستنا, كان متوسّط NLR لدى مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجتمع الذين توفوا أثناء فترة الاستشفاء (5.5 ± 0.9) أعلى وبفارق هامٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الناجين الذين تمّ تخريجهم إلى المنزل بعد نهاية فترة الاستشفاء (3.3 ± 1.4) (P<0.05). كذلك كان متوسّط CRP لدى الذين توفوا (35 ± 14.3 مغ/دل) أعلى منه مقارنةً بالناجين (21 ± 19 مغ/دل) (P<0.05).

تتوافق نتائجنا مع نتائج دراسة (Yang et al) [64], حيث كان متوسط NLR لدى مرضى CAP الذين توفوا أثناء فترة الاستشفاء (11.96) أعلى وبفارق هامٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الناجين (4.19) (P<0.05). كذلك كان متوسّط CRP لدى الذين توفوا (27.5 مغ/دل) أعلى منه مقارنةً بالناجين (19 مغ/دل) (P<0.05).

في دراسة (de Jager et al) [66], كذلك كان متوسط NLR لدى مرضى CAP الذين توفوا أثناء فترة الاستشفاء (23.3) أعلى وبفارق هامٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الناجين (13) (P<0.05).

الدور الإنذاري

قمنا بدراسة الدور الإنذاري لكلٍّ من NLR وCRP للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء

- **NLR**

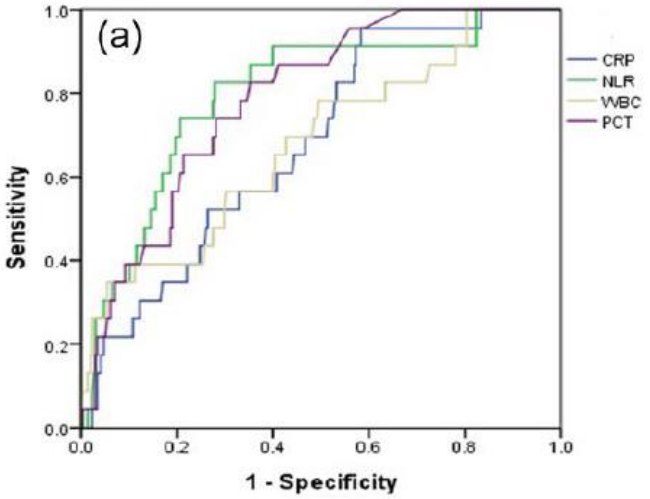
كانت أفضل نقطة قطعية (cut-off point) للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء وفقاً لمنحنى ROC هي عند قيمة NLR ≤ 5.5 حيث تترافق مع حساسية 71.4%, نوعية 78%, قيمة تنبؤية إيجابية 20%, قيمة تنبؤية سلبية 94.7% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.783.

- **CRP**

كانت أفضل نقطة قطعية للتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء وفقاً لمنحنى ROC هي عند قيمة CRP ≤ 20 مغ/دل حيث تترافق مع حساسية 71.4%, نوعية 66.3%, قيمة تنبؤية إيجابية 14% وقيمة تنبؤية سلبية 96.7% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.672 .

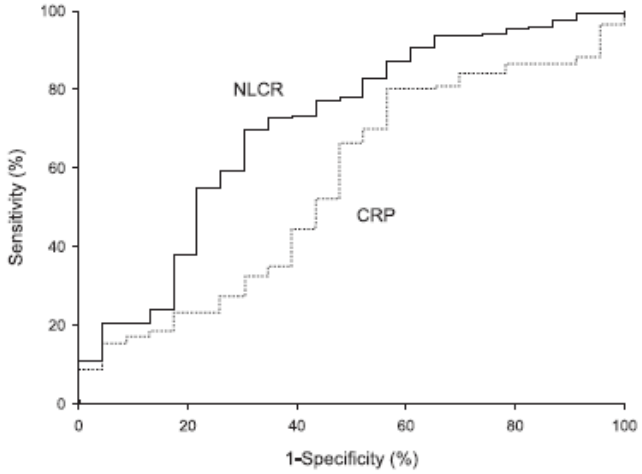
وبالتالي وفقاً لقيمة AUC , تعتبر NLR أداةً إنذاريةً أفضل من CRP للتنبؤ بالوفيات (بالنسبة للمشعرات الإنذارية، تتراوح AUC بين 0 و 1. تشير AUC بين 0.8 - 0.9 إلى دقة تشخيصية ممتازة، تعتبر AUC بين 0.7 – 0.8 مفيدةً، تعتبر AUC بين 0.6 – 0.7 مقبولةً في حين أنه من النادر مشاهدة AUC ≥ 0.9) [63].

في دراسة (Yang et al) [64], أظهر تحليل منحنى ROC أنّ NLR عند قيمة ≤ 7.12 قادرة على التنبؤ بالوفيات في المستشفى بحساسية 82.61% ونوعية 72.2% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.799 . وكانت هذه القدرة التنبؤية أفضل من CRP الذي أظهر عند قيمة ≤ 1215 مغ/دل حساسية 95.56% نوعية 41.69% مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.681 (الشكل 18).



الشكل (18): منحنى ROC لدور NLR, CRP, WBC في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء في دراسة Yang et al

في دراسة (de Jager et al) [66], أظهر تحليل منحنى ROC أنّ NLR قادرة على التنبؤ بالوفيات في المستشفى مع مساحة تحت المنحني (AUC) = 0.701. وقد خلصت هذه الدراسة أنّ NLR قادر على التنبؤ بالوفيات ضمن المستشفى أكثر من CRP الذي أظهر مساحة تحت المنحنى (AUC) = 0.565 .



الشكل (19): منحنى ROC لدور NLR, CRP في التنبؤ بالوفيات خلال الاستشفاء في دراسة de Jager et al

الجدول (21) : مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية					
المتغير	دراستنا 2020	Yang et al [64] الصين 2017	de Jager et al [66] هولندا 2012	Kartal et al [65] تركيا 2017	Lee et al [67] كوريا 2016
العينة وطريقة الدراسة	استقبالية 195 مريض CAP مقبول في المستشفى	استرجاعية 318 مريض CAP مقبول في المستشفى	استقبالية 395 مريض CAP مقبول في المستشفى	استرجاعية 36 مريض CAP مقبول في المستشفى و78 مريض خارجي	استقبالية 227 مريض CAP مقبول في المستشفى
نسبة الوفيات	%7.2	%7.2	%5.8	-	-
متوسط NLR عند القبول	3.5	4.67	13.6	3.48	الجناح: 4.1 ICU: 8.4
علاقة NLR مع CRP	r = 0.312 P<0.05	r =0.239 P<0.05		r = 0.462 P<0.05	
علاقة NLR مع PSI	r = 0.228 P<0.05	r = 0.443 P<0.05			
علاقة NLR مع CURB -65	ارتفاع NLR مع ازدياد نقاط CURB-65	ارتفاع NLR مع ازدياد نقاط CURB-65	ارتفاع NLR مع ازدياد نقاط CURB-65		
علاقة NLR مع القبول في ICU	NLR أعلى لدى المرضي الذين يحتاجون ICU	NLR أعلى لدى المرضي الذين يحتاجون ICU	NLR أعلى لدى المرضي الذين يحتاجون ICU		NLR أعلى لدى المرضي الذين يحتاجون ICU
علاقة NLR مع الوفيات	NLR أعلى لدى المرضي الذين توفوا	NLR أعلى لدى المرضي الذين توفوا	NLR أعلى لدى المرضي الذين توفوا		
دور NLR الإنذاري	أداة مفيدة للتنبؤ بالوفاة مع AUC = 0.783	أداة مفيدة للتنبؤ بالوفاة مع AUC = 0.783	أداة مفيدة للتنبؤ بالوفاة مع AUC =0.701		
دور CRP الإنذاري	أداة مقبولة للتنبؤ بالوفاة مع AUC = 0.672	أداة مقبولة للتنبؤ بالوفاة مع AUC = 0.681	أداة مقبولة للتنبؤ بالوفاة مع AUC = 0.565		

الاستنتاجات

1- بلغت نسبة الوفيات لدى مرضى CAP في دراستنا 7.2%.

2- يمتلك مرضى CAP الذين يحتاجون إلى الدخول إلى العناية المشددة متوسط NLR عند القبول أعلى مقارنةً بالمرضى الذين يعالجون في جناح المشفى (الشعبة).

3- يوجد ترابط بين NLR عند القبول والمشعر الالتهابي CRP.

4- يوجد ترابط بين NLR عند القبول والأحراز الإنذارية لذات الرئة (CURB-65 وPSI)

5- امتلك مرضى CAP الذين توفوا أثناء إقامتهم في المستشفى متوسط NLR عند القبول أعلى مقارنةً بالمرضى الناجين.

6- أظهرت NLR أنها أداةٌ مفيدةٌ للتنبؤ بالوفيات مع مساحة تحت المنحني (AUC) تبلغ 0.783. تتنبّأ قيمة NLR ≥ 5.5 بالوفيات ضمن المستشفى بحساسية 71.4%, نوعية 78%, قيمة تنبؤية إيجابية 20%, قيمة تنبؤية سلبية 94.7%

7- أظهرت CRP أنه أداةٌ مقبولةٌ للتنبؤ بالوفيات مع مساحة تحت المنحني (AUC) تبلغ 0.672. تتنبّأ قيمة CRP ≥ 20 مغ/دل بالوفيات ضمن المستشفى بحساسية 71.4%, نوعية 66.3%, قيمة تنبؤية إيجابية 14%, قيمة تنبؤية سلبية 96.7%.

8- تتوافق نتائج دراستنا مع معظم نتائج الدراسات العالمية ويمكن اعتبار نسبة العدلات إلى اللمفاويات مشعراً مفيداً لشدّة ذات الرئة (ارتفاعه لدى مرضى ICU والمرضى الذين توفوا) وللتنبؤ بالوفيات خلال فترة الاستشفاء.

التوصيات

1- نظراً لما أظهرته نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) من ارتباطٍ مع المشعرات الالتهابية (CRP) والأحراز الإنذارية لذات الرئة, نوصي بالاعتماد على NLR عند وصول المريض للمستشفى إلى جانب بقية المعطيات الإنذارية لتحديد شدّة ذات الرئة.

2- نوصي بإجراء مزيد من الدراسات في المستقبل حول قيمة NLR الحدية التي تتنبّأ بالوفيات (في دراستنا 5.5) لاعتمادها كمشعر مساعد في تحديد موقع العلاج الأوّلي للمريض.

3- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تشمل مرضى ذات الرئة المكتسبة في المجنمع المعالجين كمرضى خارجيين وتقييم NLR لديهم.

4- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تقارن NLR مع عدّة مشعرات التهابية (إضافةً إلى CRP).

5- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تقيّم NLR بعد العلاج.

المراجع

1. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017 Jul 10. 358: 2471
2. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2015. National Vital Statistics Reports. Available at https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66_05.pdf. November 27, 2017; Accessed: September 2019.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1. 44 Suppl 2:S27-72.
4. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, et al. Lower respiratory tract infection outcomes are predicted better by an age >80 years than by CURB-65. *Eur Respir J*. 2008 Feb. 31 (2):477-8; author reply 478.
5. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. Annu Rev Physiol 2016; 78:481.
6. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. Infect Dis Clin North Am 2004; 18:743.
7. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. Clin Chest Med 2005; 26:11.
8. Almirall J, Bolíbar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. Eur Respir J 1999; 13:349.
9. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2007; 167:950.
10. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. Ann Intern Med 2010; 152:418.
11. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345:e4260.
12. Almirall J, Bolíbar I, Serra-Prat M, et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2010; 36:1080.
13. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30. 65 (10):1736-1744

14. Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 15. 15:64.
15. Howard LS, Sillis M, Pasteur MC, Kamath AV, Harrison BD. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. *J Infect*. 2005 Feb. 50(2):107-13
16. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30. 373 (5):415-27
17. Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin N Am*. 2010. 24:203-228.
18. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1. 63 (3):300-9.
19. Cilloniz C, Ewig S, Ferrer M, et al. Community acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care*. 2011 Sep 14. 15(5):R209.
20. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun. 25 (140):178-88.
21. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1994; 18:501.
22. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2003; 138:109.
23. Nyamande K, Lalloo UG, Vawda F. Comparison of plain chest radiography and high-resolution CT in human immunodeficiency virus infected patients with community-acquired pneumonia: a sub-Saharan Africa study. Br J Radiol 2007; 80:302.
24. Feldman C. Pneumonia in the elderly. Clin Chest Med 1999; 20:563.
25. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. Am J Med 2004; 117:305.
26. Falguera M, Trujillano J, Caro S, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2009; 49:409.
27. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39:165.
28. Corbo J, Friedman B, Bijur P, Gallagher EJ. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. Emerg Med J 2004; 21:446.
29. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. Respir Med 2001; 95:78.

30. van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:241
31. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1512.
32. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004; 363:600.
33. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:84.
34. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2006; 32:469.
35. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest 2010; 138:121.
36. Flanders SA, Stein J, Shochat G, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. Am J Med 2004; 116:529.
37. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract 2007; 57:547.
38. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Nucleic Acid Amplification Techniques and Serological Diagnostics. *Front Microbiol*. 2016. 7:448
39. Ewig S, Schlochtermeier M, Göke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. Chest 2002; 121:1486.
40. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 2005; 41:345.
41. Park HK, Lee HJ, Kim W. Real-time PCR assays for the detection and quantification of Streptococcus pneumoniae. FEMS Microbiol Lett 2010; 310:48.
42. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis 2010; 50:202.
43. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia.NEngl J Med **1997**; 336:243–50.
44. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2005; 143:881.
45. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. Ann Intern Med 2005; 142:165.

46. Marrie TJ, Huang JQ. Low-risk patients admitted with community-acquired pneumonia. Am J Med 2005; 118:1357.
47. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58:377.
48. Abers MS and Musher DM Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: Lies, damn lies and statistics. *QJM* 2014;107: 595–596.
49. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? Ann Surg Oncol 2015; 22: 4363–4370.
50. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. Med Sci Monit 2015; 21: 477–481.
51. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010; 14: R192.
52. Tanoglu A, Karagoz E, Yiyit N, Berber U. Is combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma? Onco Targets Ther 2014; 7: 433–434.
53. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. J Clin Lab Anal 2014; 28: 27–31.
54. Fantin B, Joly V, Elbim C et al Lymphocyte subset counts during the course of community-acquired pneumonia: evolution according to age, human immunodeficiency virus status, and etiologic microorganisms. Clin Infect Dis 1996; 22:1096–1098
55. Jimenez MF,Watson RW, Parodo J et al . Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. Arch Surg 1997; 132(12):1263–1269
56. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. J Leukoc Biol 2005; 78(2):325–337
57. Unsinger J, Kazama H, McDonough JS, Hotchkiss RS, Ferguson TA. Differential lymphopenia-induced homeostatic proliferation for CD4+ and CD8+ T cells following septic injury. J Leukoc Biol 2009; 85:382–390
58. Muller I, Munder M, Kropf P, Hansch GM . Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? Trends Immunol 2009; 30(11):522–530
59. Laurence J . T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+T lymphocytopenia. Ann Intern Med 193; 119:55–62
60. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. Mediators Inflamm 2016; 2016: 8191254.
61. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, *et al*. Neutrophil-tolymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. Am J Emerg Med 2017; 35: 234–9.

62. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, *et al*. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. J Am Geriatr Soc 2017; 65: 1796–801.
63. Cook NR . Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007; 115: 928–935.
64. Ting Yang, Chun Wan, Hao Wang, Jiangyue Qin, Lei Chen, Yongchun Shen and Fuqiang Wen. The prognostic and risk-stratified value of neutrophil–lymphocyte count ratio in Chinese patients with community-acquired pneumonia. European Journal of Inflammation 2017, Vol. 15(1) 22–27
65. Kartal O, Kartal AT**.** Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Med J 2017; 118 (9)513- 516*
66. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF et al. (2012) The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS ONE* 7: e46561.
67. Jong-Han Lee, Sungwook Song, Soo-Young Yoon, Chae Seung Lim, Jae-Woo Song & Hyon-Suk Kim . Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic markers for pneumonia severity. British Journal of Biomedical Science, 2016;73 (3)140–142.

68. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2019 .oct.1. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST