



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
مشفى الأطفال الجامعي

الجراثيم المعزولة في الإنتانات الصدرية عند مرضى الداء الليفي الكيسي وحساسيتها للمضادات

Bacteria isolated in Pneumonia in children with Cystic Fibrosis (CF) and its antibiotic sensitivity

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الماجستير في طب الأطفال

رئيسة قسم الأطفال
الأستاذة الدكتورة
لينا الخوري

إشراف
الأستاذ الدكتور
عصام أنجق

إعداد طالبة الدراسات العليا
غادة بهاء العودة

2021م

كلمة شكر

أتوجه بالشكر الجزيل لى كل من ساندنى فى مسيرتى الدراسية و البحثية وكان لى على

كبير الفضل

و أخص بالشكر للأستاذ المشرف

الدكتور عصام أنجق

والإساتذة أعضاء لجنة الحكم على نصابهم الثمينة وتوجيهاتهم القيمة

والحمد لله من قبل ومن بعد ...

الإهداء

معلمي الأول .. قدوتي و مثلي الأعلى ... أبي

منارة طريقي .. ملاكي الحارس و محب العالمين لي قلبي ... أمي

سندي .. عزوتي و من أشد بهم عضدي ... إخواني

رفيقات روحي .. زهراتي العطرates و العقد المتين ... إخواتي

مصدر سعادتي .. و عمي و قوتي ... عائلتي الثانية

رفيق ويلي .. توأم روحي و رضا الله عليّ ... زوجي الدكتور كنان

أول الحب و آخره .. قرّة عيني ... ابني محمد

من وقفوا بجاني .. و شاركوني لحظات التعب و الجهد و النجاح و الفرح ... صديقاتي و زملائي

إليك جميعاً أهدي ثمرة جهدي المتواضع

غادة 

الفهرس

رقم الصفحة	العنوان
4	- الملخص -
	- الدراسة النظرية -
7	تعريف الداء الليفي الكيسي
8	الفيزيولوجيا المرضية
10	الأعراض والعلامات
13	طرق تشخيص المرض
16	وسائل المتابعة
19	معايير تشخيص الداء الليفي الكيسي
20	علاج الداء الليفي الكيسي
22	الإنذار
23	التعايش مع الداء الليفي الكيسي
	- الدراسة العملية -
25	مخطط الدراسة العملية
26	هدف الدراسة
26	مكان الدراسة وزمانها
26	تصميم الدراسة وطرائقها
28	الاعتبارات الأخلاقية للدراسة
29	النتائج
39	المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة
41	المناقشة
45	المحددات والمعوقات
46	الخلاصة
47	التوصيات
48	- المراجع -
51	- Abstract -

جدول المصطلحات والمفردات

المفردة	الاختصار	المعنى
Cystic Fibrosis	CF	الداء الليفي الكيسي
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	CFTR	مورثة الداء الليفي الكيسي
Hemophilus influenza	H. influenza	المستدميات النزلية
Staphylococcus aureus	S. aureus	العنقوديات المذهبة
Pseudomonas aeruginosa	P. aeruginosa	الزوائف الزنجارية
Burkholderia cepacia	B. cepacia	أجناس البورخولدريا
Escherichia coli	E.Coli	الإشريشية الكولونية
Klebsilla pneumonia	K. pneumonia	الكليبسيلا الرئوية
Immunoreactive trypsinogen	IRT	التريبسينوجين المتفاعل مناعياً في المصل
Meconium ileus	-	العلوص بالعقي
Oropharengeal Swab	OP	مسحة البلعوم الفموي
Bronchoalveolar Lavage	BAL	الغسالة القصبية السخية
Respiratory Syncytial Virus	RSV	الفيروس التنفسي المخلوي

الملخص

خلفية البحث: الداء الليفي الكيسي هو مرض موروث وراثه جسدية متتحيه يصيب أجهزة متعددة يؤثر في الرئتين والجهاز الهضمي والغدد العرقية والسبيل التناسلي ويتصف بانسداده مزمن وإنتانات مهددة للحياة في الطرق التنفسية.

هدف البحث: دراسة أشيع العوامل الممرضة المعزولة في الإنتانات الصدرية لدى مرضى الداء الليفي الكيسي عن طريق مسحة البلعوم الفموي والغسالة القصبية السخية وحساسيتها للصادات في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

طرائق البحث: دراسة حشدية راجعة شملت 26 طفلاً مصاباً بالداء الليفي الكيسي تم قبولهم في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بإنتان صدري، بين عامي 2014-2019، بالعودة إلى سجلات المرضى وجمع المعلومات اللازمة.

النتائج: شملت عينة الدراسة 14 ذكراً بنسبة 53.8% و12 أنثى بنسبة 46.2%، كان أغلب المصابين من الرضع بنسبة 61.5%. تم عزل 10 عوامل ممرضة بطريقتي مسحة البلعوم الفموي والغسالة القصبية هي (الزوائف الزنجارية، الأسينتوباكتر، العنقوديات المذهبة، الفطور، الكلبسيلا الرئوية، الجراثيم المعوية، الرئويات، الفلورا الطبيعية، الإشريشية الكولونية، المكورات المعوية) مرتبة حسب الأشيع.

- بدراسة التحسس الجرثومي للجراثيم المعزولة لوحظ أنّ أغلب الجراثيم سلبية الغرام كانت متحسسة على الكولستين والأميكاسين والتازوسين والميروبنيم، بينما أغلب الجراثيم إيجابية الغرام كانت متحسسة على اللينزولايد والفانكوميسين والتيكوبلانيين، مع ملاحظة زيادة المقاومة النسبية للجراثيم في الدراسة على الأوغمنتين والسيفوتاكسيم والسفترياكسون.

الاستنتاج: تبين سيطرة سلبيات الغرام وخاصة الزوائف الزنجارية في الإنتانات الصدرية لدى الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي مع ملاحظة الزيادة النسبية في المقاومة الجرثومية تجاه الصادات الحيوية ذات الاستعمال الواسع مثل البنسلينات والسيفالوسبورينات.

كلمات مفتاحية: أطفال، الداء الليفي الكيسي، مسحة البلعوم الفموي، الغسالة القصبية السنخية، عامل ممرض، إنتان صدري.

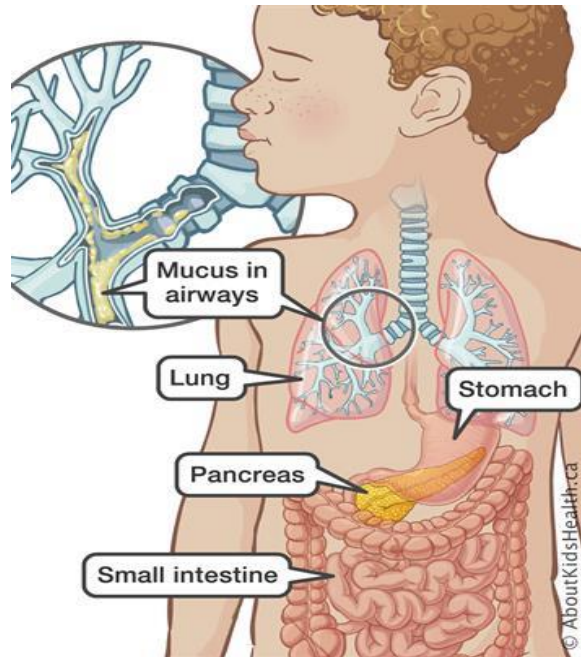
الدراسة النظرية

تعريف الداء الليفي الكيسي (Cystic Fibrosis)

الداء الليفي الكيسي هو مرض موروث وراثية جسمية متحثة محمول على الصبغي 7 يصيب أجهزة متعددة يؤثر في الرئتين والجهاز الهضمي والغدد العرقية والسبيل التناسلي. يكون لدى المرضى المصابين بالداء الليفي الكيسي اضطراب بنقل الكلور والصوديوم عبر الظهارة المفرزة، مما يؤدي إلى مفرزات ثخينة ولزجة في القصبات والطرق الصفراوية والبنكرياس والأمعاء والجهاز التناسلي. (1) (2) الشكل (1).

وعلى الرغم من أنّ المرض جهازى، تشكل الإصابة الرئوية المتقدمة السبب الأساسي للمراضة والوفيات لمعظم المرضى خلال فترة زمنية متفاوتة تتراوح من أشهر إلى عقود بعد الولادة يُطوّر الأفراد إنتاناً مزمناً في السبيل التنفسي مع استعمار جراثيم مميزة له مما يؤدي إلى قصور متدرج في الجهاز التنفسي وفشل تنفسي نهائي. (3)

يصيب الداء الجنسين بشكل متساوٍ وجميع الأعراق ولكن يشيع بشكل أكبر عند البيض، حيث يحدث بنسبة 1\3500 ولادة حية عند البيض و 1\17000 ولید من أصول أفريقية في الولايات المتحدة.



الشكل (1): CF.

الفيزيولوجيا المرضية

ينتج الداء الليفي الكيسي عن عيوب في المورثة CFTR المرمزة للبروتين المسؤول عن تنظيم عبور الماء والأملاح عبر الأغشية الخلوية، يعمل هذا البروتين كقناة لشاردة الكلور. لذا تؤدي هذه الطفرات إلى شذوذات في نقل الكلور عبر الخلايا الظهارية في السطوح المخاطية. (4)

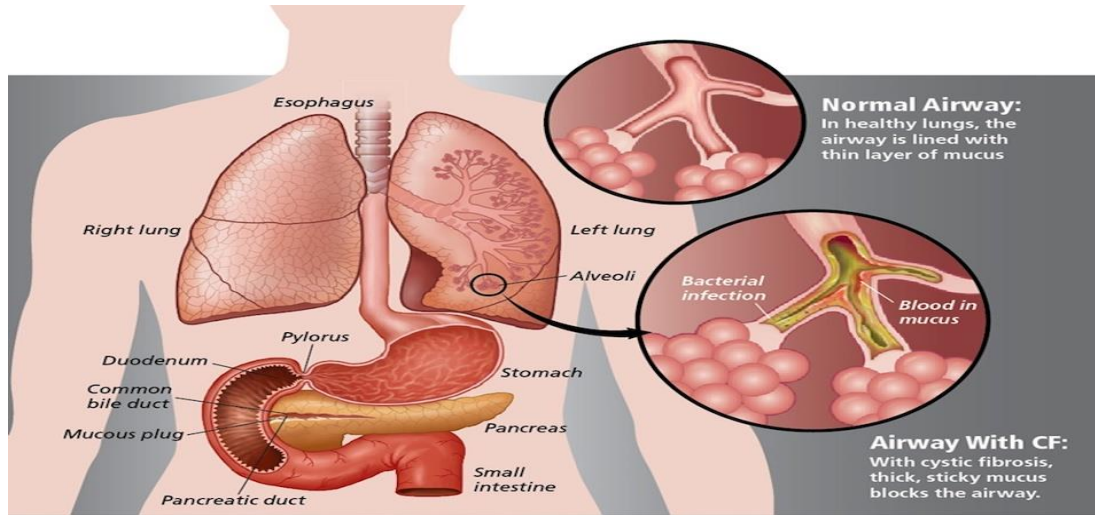
يترافق الخلل في الظهارة التنفسية الذي يحدث في الداء الليفي الكيسي مع العديد من التبدلات في نقل الماء والشوارد، ونتيجة لهذه التبدلات تصبح مفرزات السبيل التنفسي لزجة وصعبة الإطراح. (5) الشكل (2).

ويتلو انسداد السبيل التنفسي المزمن الذي يحدث بسبب المفرزات اللزجة حدوث استعمار رئوي متروك بجراثيم ممرضة، بما في ذلك المستدميات النزلية *H. influenza* والعنقوديات المذهبة *S. aureus* والزوائف الزنجارية *P. aeruginosa* و *B. cepacia*.

يكون الأفراد المصابون بالداء الليفي الكيسي عرضةً بشكل خاص لإنتانات مزمنة بالزوائف الزنجارية وذلك نظراً لزيادة استخدام الأوكسجين من قبل الخلايا الظهارية والذي يؤدي إلى توتر منخفض للأوكسجين بشكل غير طبيعي ضمن الطبقة المخاطية مفرطة اللزوجة. (6) يُحرّض نقص الأكسجة الموضعي حدوث التغييرات النمطية المميزة في الزوائف الزنجارية (وبعض الجراثيم سلبية الغرام الأخرى)، بما في ذلك إنتاج الألبينات وفقدان القدرة على الحركة. يتوافق النمط الظاهري هذا مع تطور المستعمرات الجرثومية ضمن المناطق ناقصة الأكسجة من الطبقة المخاطية للسبيل التنفسي، وحالما يحدث ذلك يصبح استئصال العامل الممرض مستحيلاً تقريباً.

تكتسب الزوائف الزنجارية أيضاً القدرة على مقاومة العوامل البيئية في رئة المصاب بالداء الليفي الكيسي، فقد أظهرت إحدى الدراسات أن 36% من مرضى الداء الليفي الكيسي يحدث لديهم استعمار بسلالة من الزوائف قابلة للتحوّل الوراثي بشدة والتي تستمر عادة

لسنوات، هذه السلالات المتحورة لم تُعزل من المرضى الذين لديهم إنتان حاد بالزوائد
الزنجارية من غير المصابين بالداء الليفي الكيسي. (7)



الشكل (2): يبين الأعضاء التي تصاب في CF، بالإضافة لمقطع عرضي في الطرق
الهوائية الطبيعية والطرق الهوائية عند مرضى CF، حيث تمتلئ الطرق الهوائية المصابة
بالمخاط اللزج الكثيف المليء بالدم والبكتريا.

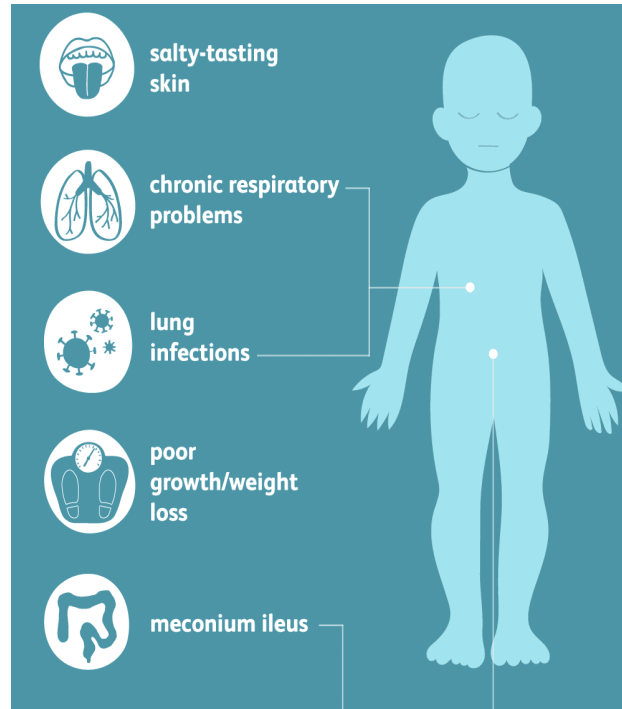
- أما بالنسبة للتأثيرات الهضمية تؤدي المفرزات اللزجة لاضطراب جريان الصفراء
والأنزيمات البنكرياسية مما يسبب سوء الهضم وسوء الامتصاص، بالإضافة لحدوث
إصابة متفرقة بالكبد والبنكرياس تقود إلى حدوث الداء السكري المرتبط بالداء الليفي
الكيسي. ونتيجة للزوجة وثنائية المفرزات المعوية وسوء الهضم يكون مرضى الداء
الليفي الكيسي عرضة لحدوث انسداد معوي (متلازمة الانسداد المعوي البعيد أو
الانغلاف المعوي) وهبوط مستقيم.

الأعراض والعلامات

تتنوع أعراض وعلامات الداء الليفي الكيسي بشكل كبير حسب العمر والعضو المصاب.

ومن الأعراض المميزة للداء الليفي الكيسي هي القيلة المالحة وفشل النمو وعدم كسب الوزن كما تحدث الإنتانات الصدرية المتكررة بسبب تراكم المخاط اللزج. قد يتظاهر الولدان بشكل باكر بأعراض انسداد أمعاء بسبب العلوص بالعي Meconium ileus. الشكل (3).

في الماضي كان يتم تشخيص حالات الداء الليفي الكيسي بعد ظهور الأعراض ولكن بسبب توسع برامج المسح الولادي خلال العقد الماضي ازداد عدد الحالات المشخصة قبل ظهور أعراض. في عام 2001 كان أقل من 10% من الأطفال يشخصون على أساس برامج المسح الولادي، أما في 2014 أصبحت النسبة 63%. (8)



الشكل (3)

الأعراض والعلامات الصدرية:

يتظاهر المرضى بسعال متكرر مزمن يكون في البداية جافاً ثم يصبح منتجاً للقشع. يحدث لدى الرضع أعراض التهاب قصيبات شعرية مديدة، وقد تحدث نوبات سعال شديدة يتلوها إقياءات أحياناً.

قد يكون الوزيز المتكرر وذات الرئة المتكررة والربو غير النموذجي والريح الصدرية ونفث الدم من اختلاطات الداء الليفي الكيسي ولكنها قد تكون أيضاً التظاهرة السريرية الأولى.

من التظاهرات الأخرى الزلة التنفسية والتهاب الجيوب المتكرر والبوليبات الأنفية.

تتميز الإصابة الرئوية لدى مرضى الداء الليفي الكيسي بالجراثيم الانتهازية التي يتم عزلها لديهم وأشيعها الزوائف الزنجارية والعنقوديات المذهبة والمستدميات النزلية بالإضافة لعضويات أخرى كفطور الأسبيرجيلوز والمتفطرات.

الأعراض والعلامات الهضمية:

يحدث العلوص بالعقي في 7-10% من حالات الداء الليفي الكيسي، حيث يتظاهر الولدان المصابون بالعلوص العقوي البسيط عادةً بانتفاخ في البطن عند الولادة، يتطور في النهاية إلى فشل في تمرير العقي وإقياءات صفراوية وترقي مستمر بانتفاخ البطن.

أما الولدان المصابون بالعلوص العقوي المعقد فيتظاهرون عند الولادة بانتفاخ شديد بحجم البطن، مترافق أحياناً باحمرار ووذمة بجدار البطن قد يكون شديداً لدرجة أنه يسبب عسرة تنفسية.

تتضمن التظاهرات الهضمية الأخرى عند الولدان انسداد الأمعاء عند الولادة وموجودات جراحية متنوعة (كانفتال الأمعاء، رتق الأمعاء، انثقاب الأمعاء، والتهاب البريتوان بالعقي)،

وبشكل أقل شيوعاً حدوث تأخر في إفراغ العقي أكثر من 24-48 ساعة أو تطاول باليرقان الركودي.

نتيجة لانسداد الأقنية البنكرياسية بالمخاط وعدم وصول الأنزيمات الهاضمة للأمعاء، يحدث عوز بالفيتامينات المنحلة بالدم وسوء امتصاص للدهون والبروتينات، ويحدث إسهال مزمن دهني كريه الرائحة كبير الكمية بعدد مرات متكرر. وبشكل مختلف قد يحدث لدى بعض الأطفال قهم بدون إسهال دهني واضح.

كذلك يتظاهر الأطفال بفشل في النمو (على الرغم من بقاء الشهية جيدة) وعدم كسب الوزن.

ومع تطور الداء الليفى الكيسي، يتعرض المرضى للعديد من المشاكل:

- التهاب البنكرياس.
- يرقان أو نزيف من السبيل الهضمي نتيجة لاضطراب كبدي صفراوي.
- الداء السكري بسبب قصور البنكرياس داخلي الإفراز.
- الحصيات المرارية.

الأعراض والعلامات البولية التناسلية:

يمكن حدوث القيلة المائية أو عدم نزول الخصيتين لدى الذكور، ويكون الذكور عقيمين في كثير من الأحيان بسبب غياب الأسهر الخلقي، لذلك قد يكون العقم عند الذكور أحد تظاهرات المرض.

يُحافظ على الخصوبة عند الإناث على الرغم من أنها تكون منخفضة بسبب المخاط الكثيف المتراكم في عنق الرحم، ويتأخر لديهم تطور الصفات الجنسية الثانوية، قد يحدث انقطاع طمث عند ترافقه مع إصابة رئوية شديدة أو عوز غذائي شديد.

الأعراض والعلامات الأخرى والاختلاطات:

تتعلق الأعراض والعلامات الأخرى للداء الليفي الكيسي باضطراب التوازن الشاردي في الجسم، حيث يصبح العرق مالحاً جداً، وبالتالي يخسر الجسم الكثير من الأملاح عند التعرق مما يؤدي للجفاف وزيادة عدد ضربات القلب والتعب والوهن وانخفاض ضغط الدم والصدمة القلبية.

ومن العلامات المتأخرة للداء الليفي الكيسي تنقرط أصابع اليدين والقدمين، والتي تعود لانخفاض تركيز الأوكسجين في الدم، ويحدث أيضاً نقص كثافة عظمية قد يؤدي لاحقاً إلى تخلخل العظام ومن الاختلاطات أيضاً اعتلال العضلة القلبية وتليفها.

طرق تشخيص المرض

العمر الوسطي لتشخيص الداء الليفي الكيسي هو 6-8 أشهر، إذ يُشخص ثلثا المرضى بعمر السنة. ويتراوح عمر التشخيص بشكل واسع بسبب اختلاف التظاهرات السريرية وشدة الأعراض ومعدل ترقى المرض في الأعضاء المصابة. يشخص المرض بناءً على عدة اختبارات:

اختبار المسح عند الولادة:

يؤدي الكشف الباكر للداء الليفي الكيسي إلى تدخل باكر وتحسين نوعية حياة الطفل. يتضمن اختبار المسح عند الولادة نوعين من التحاليل، وهما عيار التريبسينوجين المتفاعل مناعياً في المصل immunoreactive trypsinogen أو اختصاراً IRT، واختبار وراثي لتحليل الـ DNA بحثاً عن طفرات في مورثة CFTR، ويجرى الاختبار الأول بحثاً عن مستويات أعلى من المعدل الطبيعي لـ IRT التي يُطلقها البنكرياس. (9).

يتم جمع عينة الدم عن طريق وخز كعب الطفل وجمع بعض قطرات الدم في أنبوب شعري أو كبقة دم على ورقة رشاحة. الشكل (4).

قد ترتفع هذه المادة عند حديثي الولادة بسبب الولادة البكرة أو المخاض العسير، ولهذا السبب قد نحتاج لإجراء اختبارات أخرى لدى الولدان مثل الاختبار الوراثي واختبار شوارد العرق، حيث يُمكن إجراء فحص للعرق بمجرد بلوغ الرضيع أسبوعين من العمر.



الشكل (4): اختبار المسح.

اختبار شوارد العرق:

يُجرى عن طريق تطبيق مادة الـ pilocarpine على بقعة صغيرة من الجلد لتحريض تشكّل العرق ثم يُجمع العرق ويتم تحليله، ⁽¹⁰⁾ في حال كان عيار الكلور بالعرق < 60 ممولال يُعتبر الاختبار إيجابياً ومتوافقاً مع تشخيص الداء الليفي الكيسي. ⁽¹¹⁾

أما إذا كانت القيمة > 30 ممولال فيكون الاختبار طبيعياً.

وتعتبر القيم بين 30-60 ممولال حديثة يجب إعادتها وقد تُمثّل حاملاً للمرض متخالف اللواقح. ⁽¹²⁾

يجب إجراء الاختبار للطفل مرتين على الأقل ويُفضّل أن تكون بفواصل أسابيع.

يجب إعادة الاختبار في حال كانت النتيجة إيجابية لتأكيدّها ويجب إعادته في حال كانت النتيجة سلبية إذا كانت الموجودات السريرية تقترح وجود داء ليفي كيسي وهناك بعض الحالات لمرضى موثق لديهم تشخيص الداء الليفي الكيسي باختبار الطفرة مع أعراض نموذجية ولكن اختبار شوارد العرق سلبي لديهم باستمرار.

اختبار التنميط المورثي:

تم التعرف على أكثر من 1893 طفرة لداء الليفي الكيسي. ⁽¹³⁾ يتم في الطريقة المتبعة تضخيم منطقة الترميز الوراثي بالكامل عن طريق الـ PCR ومن ثم إخضاعها لتحليل تسلسل النكليوتيدات بحثاً عن طفرات CFTR.

يكفي إيجاد طفرتين في مورثة CFTR مع وجود أعراض سريرية لتشخيص الداء الليفي الكيسي.

قياس فرق الكمون الأنفي: ⁽¹⁴⁾

فحص نادر الاستخدام لصعوبة إجرائه تقنياً وعدم وجود مراكز متخصصة لإجرائه.

يعتمد على قياس فرق الجهد الكهربائي الناتج عن اختلاف تدفق أيونات الصوديوم والكلور عبر الأغشية الأنفية، ويختلف فرق الجهد الكهربائي الناتج تماماً عند المصابين بالـ CF عن غير المصابين نظراً لحركة الشوارد غير الطبيعية لديهم.

مما يعطي نتيجة إيجابية عند الإصابة بالـ CF وسلبية في حال عدمها.

وسائل المتابعة

➤ صورة الصدر البسيطة:

تكون التبدلات المبدئية على صورة الصدر هي فرط تهوية وتسمك حول القصبات. يظهر توسع القصبات المترافق مع احتباس الهواء المتري في الفصوص العلوية، ومع تقدم المرض تُلاحظ التبدلات التالية:

- عقيدات رئوية ناجمة عن الخراجات.
- ارتشاحات مع انخماصات فسية أو من دونها.
- فرط تهوية ملحوظ مع تسطح في قبة الحجاب الحاجز.
- تحذب صدري.
- تقوس في القص. الشكل (5).



الشكل (5): صورة صدر لمريض CF.

➤ صورة البطن البسيطة بالوقوف:

تُظهر صورة البطن البسيطة بالوقوف في 71% من حالات العلوص بالعقي غير المختلطة عند الولدان نمطاً مميزاً من توسع العرى المعوية بشكل غير متساوٍ مع سويات سائلة غازية مختلفة وقد تغيب هذه السويات أحياناً بسبب طبيعة العقي اللزجة. (15)

➤ صورة الجيوب البسيطة:

يظهر تغيم شامل للجيوب في جميع مرضى الداء الليفي الكيسي تقريباً، ووجوده يوجه بشدة لتشخيص الداء الليفي الكيسي، وعلى العكس تماماً فإن غياب التغيم الشامل للجيوب يستبعد وجود الداء الليفي الكيسي.

➤ الطبقي المحوري للصدر:

على الرغم من أن الطبقي المحوري للصدر لا يجرى كاختبار روتيني لدى المرضى إلا أنه يساعد في دعم التشخيص وإظهار التبدلات الرئوية المرافقة لداء الليفي الكيسي مثل بدء حدوث توسع القصبات.

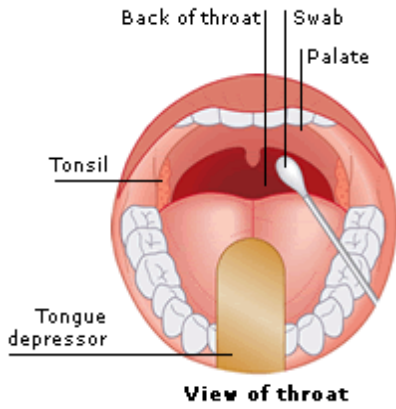
➤ زرع القشع Sputum Culture:

تؤخذ عينة من القشع للشخص المصاب بالداء الليفي الكيسي لمعرفة نوع الجراثيم التي تنمو فيها ويجرى أخذ العينة بعد جلسة العلاج الفيزيائي لصدر المريض.

أشيع الجراثيم الممرضة المعزولة في قشع مرضى الداء الليفي الكيسي هي: (16)

- العنقوديات المذهبة (60%).
- المستدميات النزلية (30%).
- الزوائف الزنجارية (15%): وتزداد نسبة الاستعمار بها مع التقدم بالعمر.
- *Burkholderia cepacia* (10%).

➤ مسحة البلعوم الفموي Oropharengeal Swab:



يتم مسح السطح الداخلي للبلعوم الفموي قرب اللوزتين بواسطة ماسحة خشبية بنهايتها قطنة عقيمة، مع الانتباه لعدم لمس جدران الفم أو اللسان أو الأسنان. الشكل (6)، تُستخدم عادةً لتشخيص وجود نمو جرثومي مرضي في البلعوم من عدمه، وهي اختبار سهل محتمل من قبل الأطفال ويمكن إجراؤه في العيادة أو في المستشفى. (17)

الشكل (6): الموقع التشريحي

لأخذ المسحة.

توضع المسحة المأخوذة على الوسط الخاص بالزرع الجرثومي، الشكل (7). وتُستخدم أحياناً اختبارات كيميائية خاصة لكشف الإنتانات غير المألوفة، وتظهر نتيجة الزرع خلال يومين ن2 عادةً وقد لا يحصل أي نمو جرثومي مما يعني سلبية نتيجة الزرع الجرثومي لمسحة البلعوم، علماً أنّ هناك نسبة من النتائج السلبية الكاذبة أحياناً. (18)



الشكل (7): نموذج لأحد أوساط الزرع.

➤ الغسالة القصبية السنخية (BAL): Bronchoalveolar Lavage (19)

من أهم الأسباب التي دعت لإجرائها لدى الأطفال هو الإنتانات وخاصةً عند المضعفين مناعياً، حيث تفيد في تحديد نوع الجرثوم المسبب للإنتان الرئوي قبل بدء العلاج .

تُجرى الغسالة القصبية السنخية بواسطة التنظير القصبي المرن، وتؤخذ من الفص المتوسط الأيمن بشكل مفضل في حال كانت الارتشاحات منتشرة ومن الفص المرتشح في حال توضع الإصابة في مكان معين بالرئة، أو يُمكن أخذ الغسالة القصبية بشكل أعمى عند الأطفال الموضوعين على جهاز التهوية الآلية.

قد تُبين نتيجة الزرع وجود استعمار جرثومي معين، مثل الزوائف الزنجارية وفطور الأسبيرجيلوس والمبيضات، خاصة عند مرضى العناية المشددة الموضوعين على جهاز التهوية الآلية.

معايير تشخيص الداء الليفي الكيسي

يجب توافر المعيارين التاليين لتشخيص الداء الليفي الكيسي: (20)

1. وجود تظاهرات سريرية تتوافق مع الداء الليفي الكيسي في عضو واحد من الجسم على الأقل.
 2. دليل على خلل في وظيفة بروتين CFTR (أي دليل من الأدلة التالية مقبول):
 - a. ارتفاع كلور العرق $60 \leq$ ممولال (لمرتين منفصلتين).
 - b. وجود إيجابية طفرتين في CFTR، واحدة من كل أليل أبوي.
 - c. شذوذات في اختبار قياس فرق الكمون الأنفي.
- لا يُشترط تحقق المعيار الأول (وجود تظاهرات سريرية) في حال إيجابية اختبار المسح عند الولدان أو في حال وجود قصة عائلية للداء الليفي الكيسي مشخصة عند الأشقاء.

علاج الداء الليفى الكيسى

لا يوجد علاج شافٍ لداء الليفى الكيسى، ولكن يجب متابعة المرضى والعناية بهم في مراكز مختصة بالداء الليفى الكيسى وذلك بسبب تعدد الأجهزة المصابة به، وتتضمن أهداف المعالجة ما يلي:

- ✕ منع حدوث الإنتانات الرئوية وتدبيرها عند حدوثها.
- ✕ تمييع المفرزات المخاطية اللزجة المتراكمة في الطرق الهوائية.
- ✕ منع حدوث الانسدادات المعوية وتدبيرها.
- ✕ تأمين التغذية الكافية للطفل المصاب.
- ✕ منع التجفاف الناتج عن زيادة طرح الملح في العرق.

علاج الإصابة الصدرية:

في البداية عند تأكيد التشخيص يجب أن يخضع الطفل لتقييم قاعدي، بالإضافة لتوعية الأهل حول المرض بما في ذلك تعليمات حول تقنيات العلاج الفيزيائي للصدر.

- يتضمن العلاج الفيزيائي ضغط الصدر والظهر بشكل متزايد تدريجياً باليدين أو بجهاز خاص لتحرير المفرزات المخاطية من الرئتين وتسهيل إخراجها بالسعال عند الطفل الكبير أو سحبها بجهاز مص المفرزات عند الأطفال الصغار، ويفضل أن يكون الطفل بوضعية استقلال بطني للاستفادة من الجاذبية في نزح هذه المفرزات خارجاً. الشكل(8).

Postural drainage is a technique for loosening mucus in the airway so that it may be coughed out



الشكل (8): العلاج الفيزيائي للصدر (التفجير بالوضعية).

- يجد بعض الأهالي صعوبة في تطبيق العلاج الفيزيائي للصدر لذا تتوفر أجهزة كهربائية تساعد الطفل على تحريك المفرزات المخاطية إلى الطرق الهوائية العلوية وإخراجها بالسعال.
- يجب تشجيع الأطفال الكبار على ممارسة الرياضة مما يساعد على إخراج المفرزات المخاطية وتحسين الحالة الصحية، مع الانتباه إلى أن فرط التعرق يزيد خسارة الأملاح، لذا من الممكن وضعهم على حمية عالية الملح أو وصف مستحضرات دوائية للتزويد بالأملاح المعدنية اللازمة.
- يوضع غالبية المرضى على علاج وقائي لمنع التخرب الرئوي التدريجي، كالصادات ومضادات الالتهاب والموسعات القصبية والأدوية الحالة للمخاط.
- في حالات الإصابة الرئوية الإنتانية التي تتطلب قبول الطفل في المستشفى للعلاج بالصادات الوريدية يجب البدء بعلاج واسع الطيف يشمل الجراثيم الأشيع عند هؤلاء الأطفال بانتظار نتيجة زرع المفرزات القصبية والتحسس الجرثومي، من الصادات المستخدمة في العلاج الأميلوكس (أمبيسيلين + كلوكساسيلين) بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيدات والباكتريم (سلفاميتوكسازول + تريمتوبريم) والسيفالوسبورينات من الجيل الثالث (مثل السفتازيديم) والتازوسين (بيراسيلين + تازوباكتام) والفلوروكينولونات (السيبروفلوكساسين).

علاج الإصابة الهضمية:

قد يعاني مرضى الداء الليفي الكيسي من المشاكل الهضمية كالبراز كبير الكمية كريه الرائحة والغازات وتطبل البطن مع الألم البطني أو عدم الارتياح، وكثيراً ما يعاني هؤلاء الأطفال من فشل النمو وسوء الامتصاص. لذا فالعلاج التغذوي يحسن القوة العضلية والنشاط والنمو عندهم، ومن الأفضل أن تكون حمية هؤلاء الأطفال تحت إشراف أخصائي تغذية لمتابعة احتياجاتهم التغذوية من الحريات والدهن والبروتينات بالإضافة إلى دعم حميتهم الغذائية بما يلي:

- ✓ الأنزيمات البنكرياسية الفموية لتسهيل امتصاص الدهن والبروتينات والفيتامينات.
- ✓ الفيتامينات المنحلة بالدهن A,D,E,K بسبب نقص امتصاصها عند هؤلاء الأطفال.
- ✓ مركبات عالية الحريات لتأمين حاجة الجسم.
- ✓ حمية مرتفعة الملح أو مستحضرات مالحة تؤخذ قبل التمارين لتجنب نقص الشوارد في الجسم.

كما قد يحتاج بعض أطفال الداء الليفي الكيسي للرحضات الشرجية والمزلاقات لعلاج الانسدادات المعوية وقد يتطلب الأمر إجراء جراحة خاصة عند الولدان الذين يصابون بانسداد الأمعاء بالعقي.

الإنذار (21)

تحسّن معدّل البقاء عند مرضى الداء الليفي الكيسي بشكل كبير في السنوات الأخيرة بسبب التطوّر الكبير في وسائل التشخيص والعلاج.

يبقى معظم الأطفال أصحاء نسبياً حتى مرحلة البلوغ والمراهقة، وتشير الإحصائيات إلى أنّ المصابين بال (CF) يتمتعون بنوعية حياة أفضل من الذين أصيبوا في العقود السابقة ومعدّل البقاء المتوسط لديهم أصبح يتجاوز 40 سنة ويعيش بعضهم حتى سن الخمسينات من العمر.

التعايش مع الداء الليفي الكيسي

يجب متابعة الطفل المصاب بالداء الليفي الكيسي من قبل اختصاصيين ضمن مركز طبي كبير أو في مركز للعناية بمرضى الداء الليفي الكيسي. يوجد ما يزيد على 100 مركز مختص في الولايات المتحدة الأمريكية وأغلبها مختص للعناية بالأطفال والبالغين المصابين بالداء، مع إجراء محاضرات وجلسات تعريف بالمرض وسيره واختلاطاته وعلاجها وتعليم الأطفال المصابين كيفية أخذ دور فعال في تقليل اختلاطات المرض وزيادة معدل الحياة وتحسين نوعيتها لديهم. (22)

يجب أن يُتابع مريض الداء الليفي الكيسي كل 3 أشهر، كما يجب أن يُعطى اللقاحات الوقائية للإنفلونزا والـ RSV والمكورات الرئوية إضافةً لجدول اللقاحات المعتاد. كما يجب الالتزام بالأدوية الموصوفة من قبل الاختصاصي ويتم التواصل معه خارج مواعيد الفحص الدوري في حالات خاصة كزيادة المفرزات المخاطية أو ملاحظة خيوط دموية فيها أو تغير في قوام المخاط، وحالات حصول إسهال أو إمساك شديدين وألم بطني شديد أو إقياءات خضراء، أو في حال الترفع الحرجي الذي يدل على الإنتان.

كما يجب الاهتمام بتغذية هؤلاء الأطفال مع تضمين حميتهم الفواكه والخضار والحبوب الكاملة بكميات كافية، مع تنبيه الأهل إلى الامتناع عن التدخين وتشجيع أطفالهم على القيام بالعلاج الفيزيائي والتمارين الرياضية بانتظام.

علمًا أنَّ هؤلاء الأطفال قادرون على الالتحاق بالمدرسة والعمل لاحقاً.

ويجب الانتباه إلى موضوع الدعم النفسي للأطفال المرضى حيث يعانون غالباً من الخوف والقلق والاكتئاب والتوتر المستمر نتيجة وضعهم الصحي واختلافهم عن أقرانهم الأصحاء، مما يستدعي أحياناً الالتحاق بجلسات الدعم النفسي أو العلاج ببعض الأدوية النفسية لتحسين نوعية حياتهم.

الدراسة العملية

المخطط:

1. هدف الدراسة.
2. مكان الدراسة وزمانها.
3. تصميم الدراسة وطرائقها:
 - ✓ تصميم الدراسة.
 - ✓ مجموعة الدراسة.
 - ✓ الزرع الجرثومي والدراسة الجرثومية.
4. الاعتبارات الأخلاقية للدراسة.
5. النتائج.
6. المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.
7. المناقشة.
8. المحددات والمعوقات.
9. الخلاصة.
10. التوصيات.

أولاً: هدف الدراسة

- 1) التعرف على أشيع العوامل الممرضة المسببة للإنتانات الصدرية لدى مرضى الداء الليفي الكيسي.
- 2) التأكيد على أهمية الغسالة القصبية ومسحة البلعوم في تحديد العامل الجرثومي المستعمر للطرق الهوائية عند مرضى الداء الليفي الكيسي.
- 3) التعرف على أهم الصادات التي يجب بدء العلاج بها في الإنتانات الصدرية عند مرضى الداء الليفي الكيسي.

ثانياً: مكان الدراسة وزمانها

مشفى الأطفال الجامعي ابتداءً من 2014\1\1 لغاية 2019\12\31 في شعب المستشفى المختلفة.

ثالثاً: تصميم الدراسة وطرائقها

تصميم الدراسة:

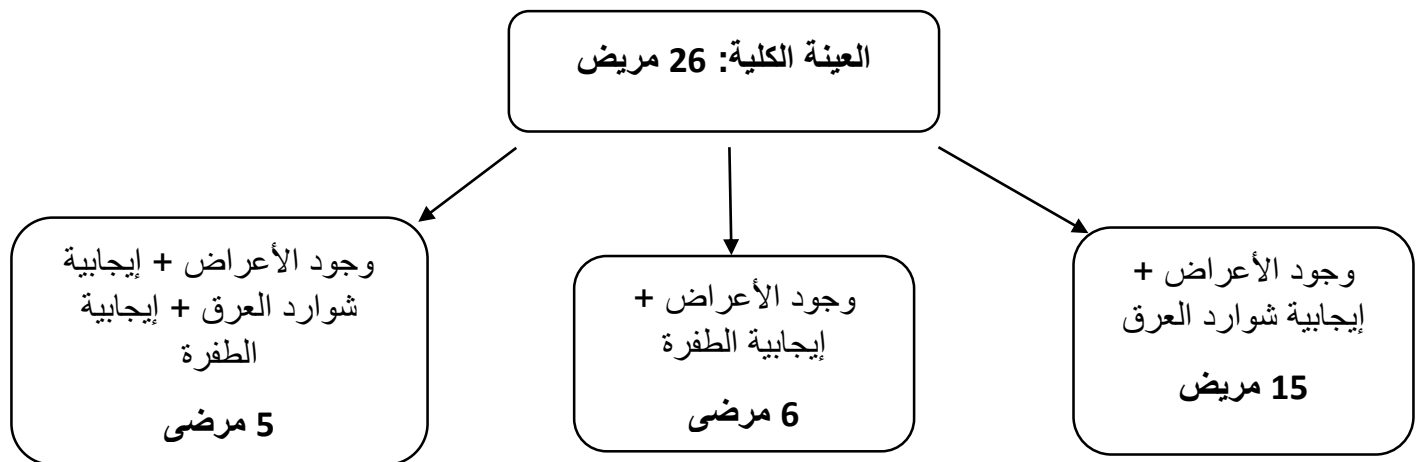
- دراسة حشدية راجعة ضمّت الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بين عامي (2014-2019) وفق المعايير التالية:
- العمر أكثر من شهر وأقل من 13 سنة.
 - الإصابة بالـ (CF) مؤكدة اعتماداً على وجود التظاهرات السريرية للداء الليفي الكيسي مع وجود واحد أو اثنين ممايلي (الكولر < 60 في شوارد العرق، إيجابية الطفرة المشخصة للـ CF).
 - الإصابة بإنتان صدري احتاج لقبول مشفوي.

- أخذ عينة قشع أو مسحة بلعوم أو غُسالة قصبية سنخية لإجراء الزرع والتحسس للجراثيم المعزولة منها.

بدايةً تم اختيار الأطفال المقبولين بإنتانات صدرية مع شك بإصابتهم بالداء الليفى الكيسي والذين بلغ عددهم 62 حالة خلال مدة الدراسة ثم تم استبعاد الحالات التي تعذر تأكيد إصابتها بالداء الليفى الكيسي، وبالتالي حصرت الدراسة بـ 26 حالة تم تشخيصها اعتماداً على وجود التظاهرات السريرية للداء الليفى الكيسي سواءً الصدرية أو الهضمية مع وجود واحد أو اثنين مما يلي:

1. الكلور < 60 في شوارد العرق.

2. إيجابية الطفرة المشخصة لـ CF في التحليل الجيني لمورثة CFTR. الشكل (9).



الشكل (9): معايير التشخيص.

بعد العودة إلى سجلات المرضى وجمع المعلومات اللازمة تم إدخال البيانات إلى الحاسب باستخدام برنامج مايكروسوفت إكسل 2013 وتمت دراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS واستخلاص النتائج.

الزراع الجرثومي والدراسة الجرثومية:

❖ طريقة أخذ مسحة البلعوم الفموي:

تعتمد على مسح الجدار الخلفي للبلعوم ومنطقة خلف اللوزتين بماسحة معقمة خاصة مع تجنب التماس مع جدران الفم أو اللسان، وتوضع الماسحة على وسط منم عام هو المرق المغذي ثيوغليكولات آغار وتوضع في الحاضنة لمدة ساعتين، ثم تزرع بعدها على الأوساط التالية في حال توافرها:

1. آغار مدمى منم عام لإيجابيات وسلبيات الغرام.
 2. Bacitracin-chocolate agar للجراثيم الهشة مثل الرئويات والسحائيات والمستدميات النزلية.
 3. EMB (Eosin Methylene Blue agar) هو وسط انتقائي لسلبيات الغرام.
 4. تشابمان مانيتول يميز بين العنقوديات المذهبة والعنقوديات البشروية.
- وتستخدم نفس الأوساط لزراع الغسالة القصبية السنخية.

رابعاً: الاعتبارات الأخلاقية للدراسة

ن2

بالنسبة لمسحة البلعوم تُعتبر إجراءً سهلاً غير راضٍ لا يشكل أي خطر على الأطفال المجراة لهم. أما الغسالة القصبية فقد أجريت للأطفال المرضى المحضرين مسبقاً للتنظير القصبي أو الموضوعين على جهاز التهوية الآلية في قسم العناية المشددة، أي لم يتم تعريض الأطفال لأي إجراء راضٍ هم ليسوا بحاجة خلال قبولهم في المستشفى.

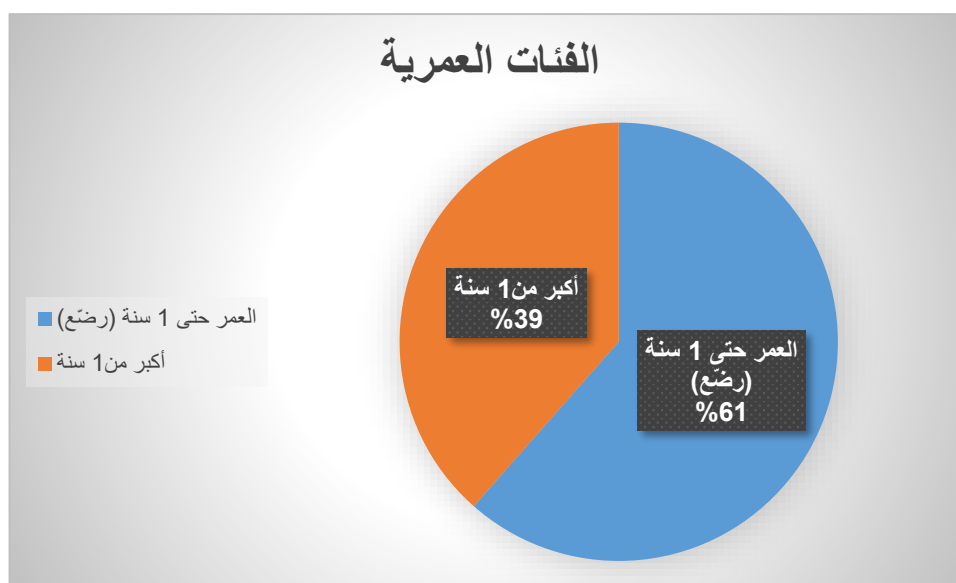
خامساً: النتائج

❖ دراسة توزيع العينة حسب العمر:

تبين من خلال الدراسة أنّ 16 طفلاً مريضاً من أصل 26 هم من الرضع و10 فقط هم فوق عمر السنة بمتوسط عمر (سنتين وخمسة أشهر). الجدول (1)، الشكل (10).

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية	متوسط العمر
العمر حتى 1 سنة (رضع)	16	61%	2 سنة و 5 أشهر
أكبر من 1 سنة	10	39%	
المجموع	26	100%	

الجدول (1).



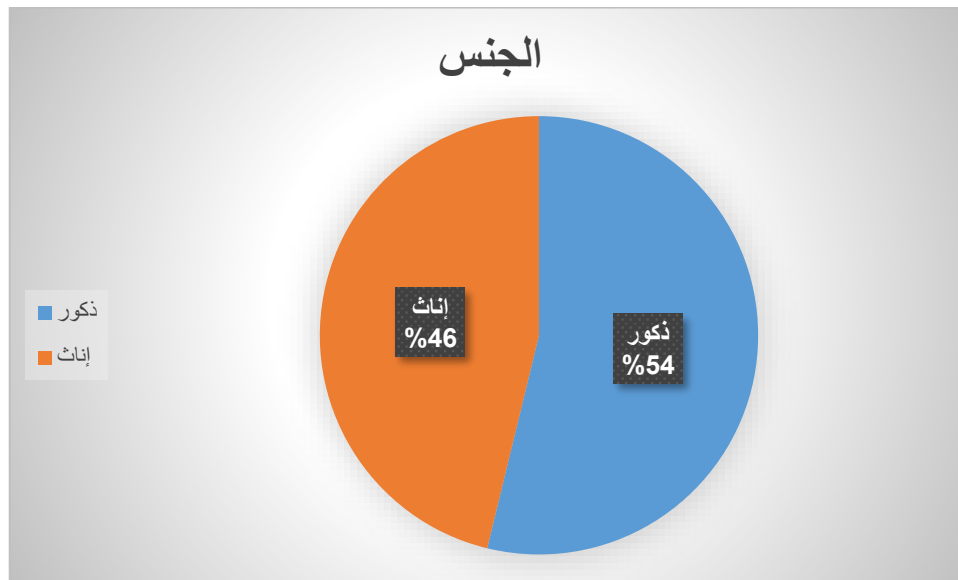
الشكل (10): توزيع العينة حسب العمر.

❖ دراسة توزيع العينة حسب الجنس:

تبين أنّ 14 من الأطفال المرضى هم ذكور، بينما 12 منهم إناث مع رجحان طفيف للذكور. الجدول (2)، الشكل (11).

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	14	54%
إناث	12	46%
المجموع	26	100%

الجدول (2).



الشكل (11): توزيع العينة حسب الجنس.

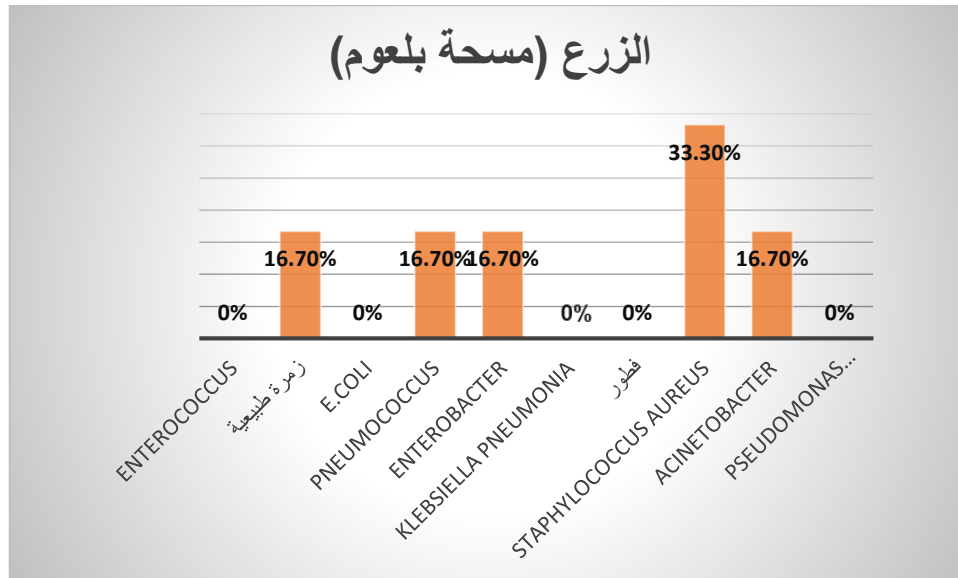
في دراستنا تم إجراء زرع مسحات البلعوم الفموي عند 4 مرضى، بينما تم إجراء زرع الغسالة القصبية السنخية عند 20 مريضاً، وتم الإجراءان معاً عند مريضين فقط.

❖ دراسة العوامل الممرضة المعزولة من زرع مسحة البلعوم الفموي عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي:

عند 6 أطفال مصابين تم أخذ زرع مسحة البلعوم الفموي نجحنا بعزل 5 عوامل ممرضة كانت العنقوديات المذهبة أشيعها بنسبة 33.3%، كما هو موضح في الجدول (3)، الشكل (12).

مسحة بلعوم/6		الزرع
النسبة المئوية	عدد الحالات	
0%	0	Pseudomonas aeruginosa
16.7%	1	Acinetobacter
33.3%	2	Staphylococcus aureus
0%	0	فطور
0%	0	Klebsiella pneumonia
16.7%	1	Enterobacter
16.7%	1	Pneumococcus
0%	0	E.Coli
16.7%	1	زمرة طبيعية
0%	0	Enterococcus

الجدول (3)



الشكل (12): توزع العينة حسب نتيجة الزرع لحالات مسحة البلعوم.

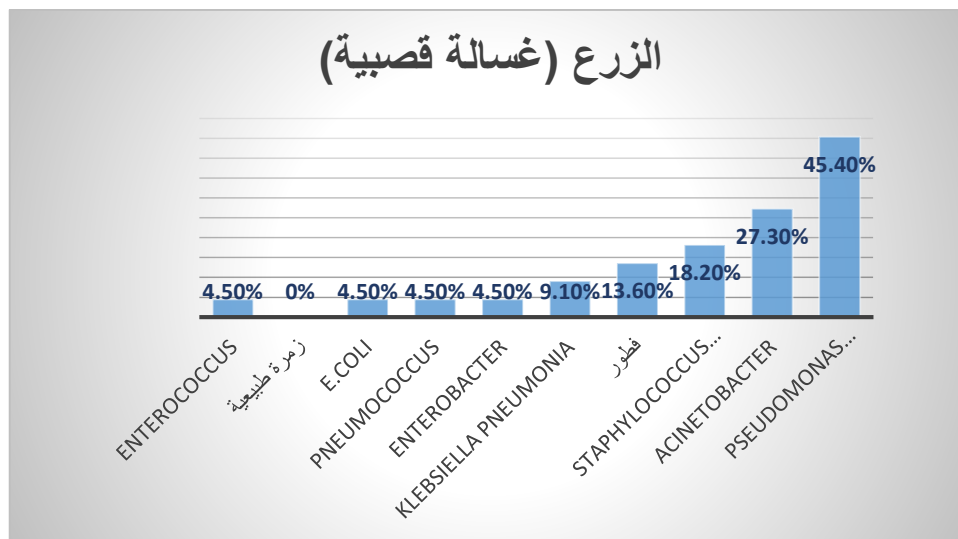
❖ دراسة العوامل الممرضة المعزولة من زروع الغسالة القصبية السخية عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي:

تم النجاح بعزل 9 عوامل ممرضة لدى 22 طفلاً مصاباً أخذت لهم زروع غسالة قصبية ، كما هو موضح في الجدول (4)، الشكل (13).

علماً أنه تم عزل أكثر من نوع جرثومي ضمن وسط الزرع في بعض الحالات، مما يفسر عدم توافق الجراثيم مع عدد الحالات، ولأحظنا سيطرة الجراثيم سلبية الغرام متمثلة بالزوائف الزنجارية والأسينتوباكتر والكلبسيلا والجراثيم المعوية والـ E.Coli على معظم نتائج الزروعات بنسبة (68.9%).

غسالة قصبية/22/		الزرع
النسبة المئوية	عدد الحالات	
45.4%	10	Pseudomonas aeruginosa
27.3%	6	Acinetobacter
18.2%	4	Staphylococcus aureus
13.6%	3	فطور
9.1%	2	Klebsiella pneumonia
4.5%	1	Enterobacter
4.5%	1	Pneumococcus
4.5%	1	E.Coli
0%	0	زمرة طبيعية
4.5%	1	Enterococcus

الجدول (4)



الشكل (13): توزع العينة حسب نتيجة الزرع لحالات الغسالة القصبية.

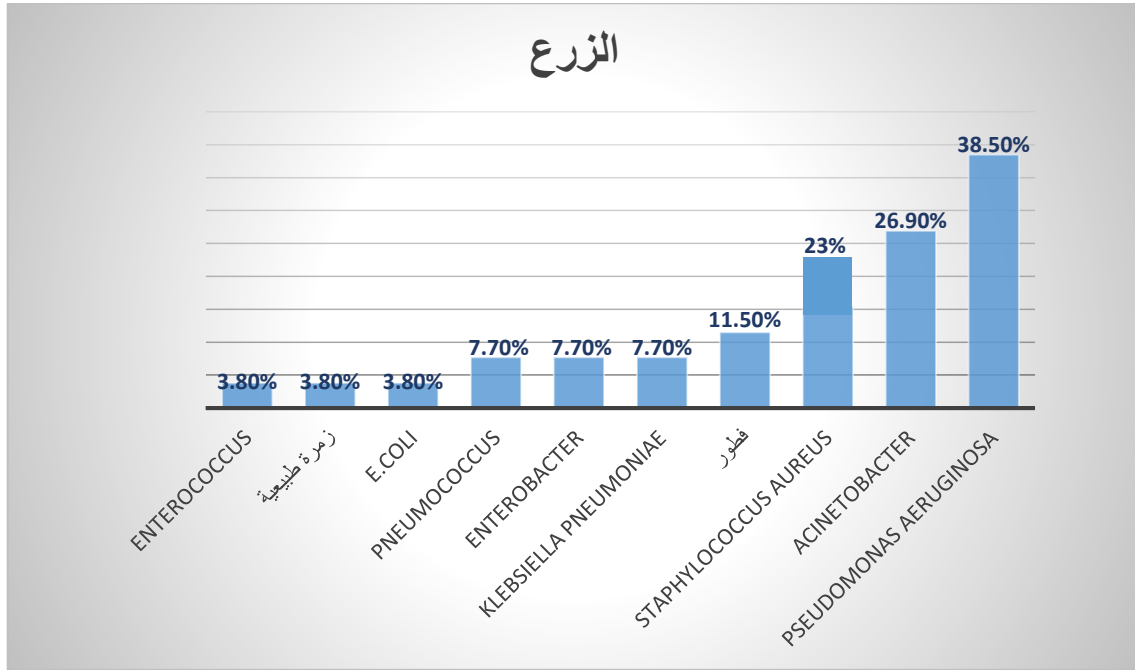
❖ دراسة نتائج الزرع الجرثومي لدى جميع الأطفال المدروسين:

عند 26 طفلاً مصاباً أجري لهم زرع سواءً بطريقة الغسالة القصبية أو مسحة البلعوم تم عزل 10 عوامل ممرضة من الجراثيم سلبية الغرام وإيجابية الغرام والفطور، كما هو موضح في الجدول (5)، الشكل (14).

وقد تم عزل أكثر من نوع جرثومي ضمن وسط الزرع في بعض الحالات، مما يفسر عدم توافق الجراثيم مع عدد الحالات.

النسبة المئوية	عدد الحالات	الزرع
%38.5	10	Pseudomonas aeruginosa
%26.9	7	Acinetobacter
%23	6	Staphylococcus aureus
%11.5	3	فطور
%7.7	2	Klebsiella pneumonia
%7.7	2	Enterobacter
%7.7	2	Pneumococcus
%3.8	1	E.Coli
%3.8	1	زمرة طبيعية
%3.8	1	Enterococcus

الجدول (5)



الشكل (14): توزع العينة حسب نتيجة الزرع.

❖ دراسة نتائج التحسس الجرثومي للصادات في الجراثيم المعزولة:

يجرى التحسس الجرثومي في المخبر في مشفى الأطفال على الصادات التالية:

• الجراثيم سلبية الغرام:

إيمبينيم، ميروبينيم، سيفوتاكسيم، ليفوفلوكساسين، كلورامفينيكول، سفترياكسون، سيفبيم، أوغمنتين، باكتريم، ليفوفلوكساسين، أميكاسين، جنتاميسين سيفتازيديم، تازوسين، سيبروفلوكساسين، كولستين.

✓ الجراثيم إيجابية الغرام:

إيمبينيم، ميروبينيم، سيفوتاكسيم، ليفوفلوكساسين، كلورامفينيكول، سفترياكسون، سيفبيم، أوغمنتين، باكتريم، ليفوفلوكساسين، تيكوبلانين، فانكومايسين، كلندامايسين، لينزولايد.

والجدول (6) يوضح التحسس الجرثومي للجراثيم المعزولة في زورع مسحة البلعوم والغسالة القصبية السنخية لجميع الأطفال في دراستنا والشكل (15) و(16) يوضحان التحسس لكل من سلبيات الغرام وإيجابيات الغرام على الترتيب.

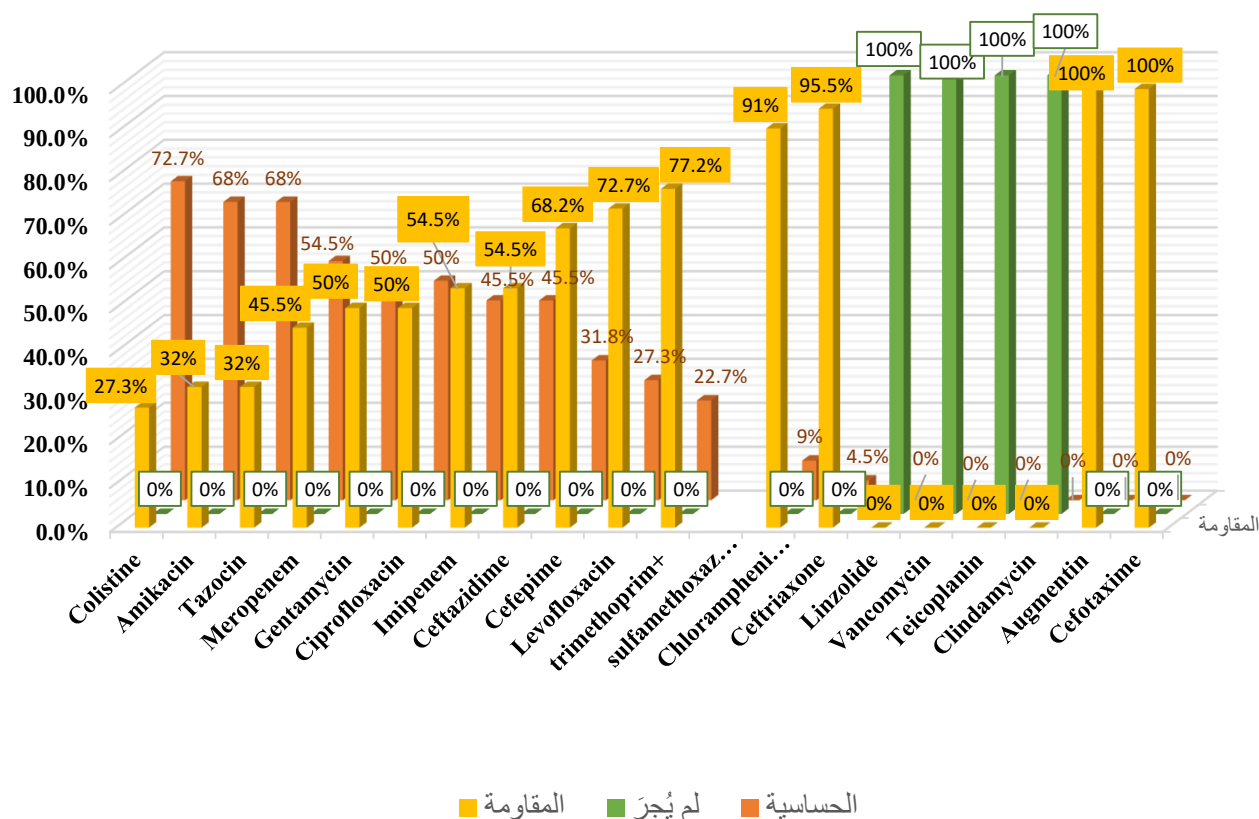
إيجابيات الغرام			سلبيات الغرام			الصاد
لم يجرَ	مقاوم	حساس	لم يجرَ	مقاوم	حساس	
%100	%0	%0	%0	%27.3	%72.7	Colistine
%100	%0	%0	%0	%32	68%	Amikacin
%100	%0	%0	%0	%32	68%	Tazocin
%0	%62.5	%37.5	%0	%45.5	%54.5	Meropenem
%100	%0	%0	%0	%50	%50	Gentamycin
%100	%0	%0	%0	%50	%50	Ciprofloxacin
%0	%50	%50	%0	%54.5	%45.5	Imipenem
%100	%0	%0	%0	%54.5	%45.5	Ceftazidime
%0	%100	%0	%0	%68.2	%31.8	Cefepime
%0	%87.5	%12.5	%0	%72.7	%27.3	Levofloxacin
%0	%87.5	%12.5	%0	%77.2	%22.7	trimethoprim+ sulfamethoxazole
%0	%87.5	%12.5	%0	%91	%9	Chloramphenicol
%0	%87.5	%12.5	%0	%95.5	%4.5	Ceftriaxone
%0	%12.5	%87.5	%100	%0	%0	Vancomycin
%0	%25	%75	%100	%0	%0	Teicoplanin
%0	%0	%100	%100	%0	%0	Linzolide
%0	%75	%25	%100	%0	%0	Clindamycin
%0	%100	%0	%0	%100	%0	Augmentin
%0	%100	%0	%0	%100	%0	Cefotaxime

الجدول (6): التحسس الجرثومي على الصادات.

تبين لدينا من الجدول السابق أن الجراثيم سلبية الغرام كانت حساسة على الكولستين والأميكاسين والتازوسين والميروبينيم بنسب عالية (72.7%-54.5%) بينما كانت مقاومتها كبيرة على كل من الأوغمنتين والسيفوتاكسيم والسفترياكسون.

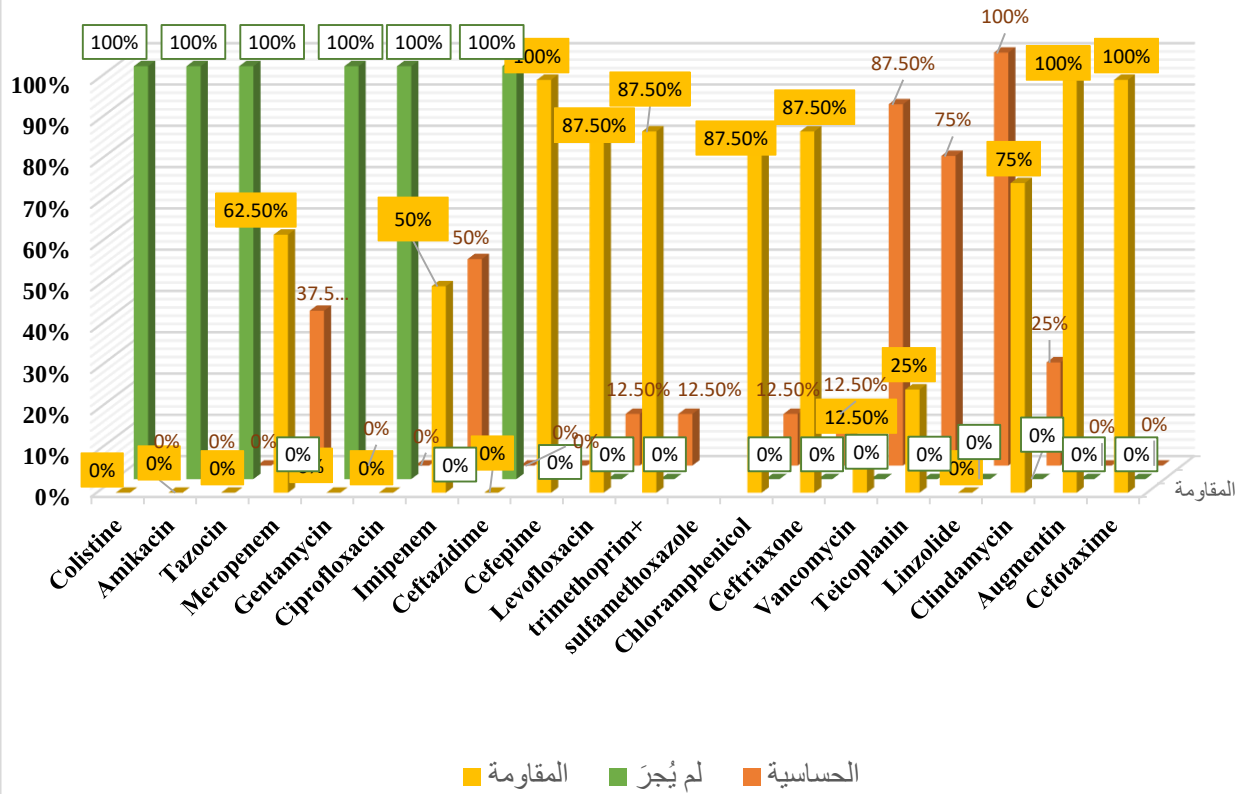
وأن الجراثيم إيجابية الغرام كانت أعلى حساسية لها على اللينزولايد والفانكوميسين والتيكوبلانيين (100%-75%)، وكانت نسبة المقاومة الأعلى على الأوغمنتين والسيفوتاكسيم والسيفيفيم.

التحسس الجرثومي لسلبيات الغرام



الشكل (15): يبين نتائج التحسس الجرثومي على الصادات للجراثيم سلبية الغرام المعزولة في الدراسة.

التحسس الجرثومي لإيجابيات الغرام



الشكل (16): يبين نتائج التحسس الجرثومي على الصادات للجراثيم إيجابية الغرام المعزولة في الدراسة.

سادساً: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

1. دراسة University Hospital of North Staffordshire المجرة المستشفى الجامعي، المملكة المتحدة، 2013: (23)

تم إجراء الدراسة عند الأطفال في الفترة ما بين شهر 5\2009 وشهر 9\2012. خلال فترة الدراسة تم إجراء 64 عينة الهدف الأساسي منها هو الحصول على نتيجة زرع محدد للعامل الممرض، وتم عزل 6 عوامل ممرضة منها، حيث كانت الفطور هي المسيطرة في نصف الحالات.

2. الدراسة المجرة في قسم الأمراض التنفسية عند الأطفال، مركز أوترخت للداء الليف الكيسي، هولندا، 2010: (24)

خلال فترة الدراسة تم إجراء زروع مسحة بلعوم وغسالة قصبية عند 157 طفلاً مصاباً بالداء الليف الكيسي، تم عزل 9 عوامل ممرضة من خلالها، كانت أشيعها العنقوديات المذهبة،

والجدول (7) للمقارنة بين نسب العوامل الممرضة المعزولة في دراستنا وكل من الدراستين السابقتين.

الدراسة الهولندية	الدراسة البريطانية	دراستنا	الزرع
%45.8	%25	%38.5	Pseudomonas aeruginosa
%0	%0	%26.9	Acinetobacter
%77	%35.9	%15.4	Staphylococcus aureus
%4.5	%0	%7.7	Klebsiella pneumonia
%2.5	%0	%7.7	Enterobacter
%2	%6.25	%7.7	Pneumococcus
%3.8	%0	%3.8	E.Coli
%0	%0	%3.8	Enterococcus
%0	%15.6	%3.8	زمرة طبيعية
%0	%50	%11.5	الفطور
%21.6	%17.1	%0	Haemophilus influenza
%3.1	%0	%0	S. maltophilia
%0.6	%0	%0	Burkholderia cepacia

الجدول (7): مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة.

سابعاً: المناقشة

إنّ اكتشاف ومعالجة العامل المستعمر للطرق الهوائية عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي أساسي في متابعة ومعالجة هؤلاء الأطفال إذ إنّ التعرف الدقيق والباكر على هذه الجراثيم يساعد على توجيه المعالجة بالصادات الحيوية خاصة عند الأطفال المختلطين بذات رئة شديدة بإحدى العضويات الممرضة الشديدة الأمراض في الداء الليفي الكيسي (الزوائف الزنجارية، العنقوديات المذهبة، المستدميات النزلية، فطور الأسبيرجيلوز، والمتقطرات).⁽²⁵⁾

يمكن عند الأطفال الذين يستطيعون التقشع زرع القشع الذي قد يعكس صورة واقعية عن العضويات المستعمرة للطرق التنفسية السفلية لديهم أما عند الأطفال الصغار وغير القادرين على التقشع فإنّ مسحة البلعوم الفموي تعتبر الطريقة الأفضل وغير الغازية الوحيدة التي تسمح بزرع المفرزات التنفسية لديهم.⁽²⁶⁾

✓ شملت عينة الدراسة 26 طفلاً حسب المعايير التي تم تحديدها في الدراسة أعلاه والتي استمرت مدتها 5 سنوات، كان 16 منهم من الرضع بنسبة (61%) و10 أطفال بأعمار فوق السنة بنسبة (38%) كما في الجدول (1) وربما يعزى هذا إلى عدم قدرة الأطفال الصغار على التقشع مقارنةً بالأطفال الأكبر سناً، مما يؤدي لانسداد السبيل التنفسي لديهم بالمفرزات اللزجة بشكل أكبر وحدوث استعمار رئوي مترقٍ بجراثيم ممرضة.

✓ وتبين من الجدول (2) أن 14 منهم كانوا ذكوراً بنسبة (54%) و12 كانوا إناثاً بنسبة (46%).

✓ تم إجراء مسحة البلعوم الفموي وحدها لدى 4 أطفال وتمكن إجراؤها مع الغسالة القصبية السخية عند 2 آخرين وبدراسة نتائج زروعات مسحات البلعوم كانت العنقوديات المذهبة هي الجرثوم المسيطر بنسبة 33.3% (حالتين) مع نسب متساوية لكل من الأسينتوباكتر والرئويات والـ Enterobacter والزمرة الطبيعية (حالة لكل منهم) كما في الجدول (3).

✓ بينما في الجدول (4) الذي يبين نتائج زروعات الغسالة القصبية السخية التي أجريت لـ 22 طفلاً مريضاً، لاحظنا عزل 9 عوامل ممرضة علماً أنه قد تم عزل أكثر من نوع جرثومي في بعض العينات، مع سيطرة الجراثيم سلبية الغرام على النتائج (الزوائف الزنجارية 10 حالات، الأسينتوباكتر 6 حالات، الكلبسيلا حالتان يليها الإيشريشيا الكولونية والجراثيم المعوية بنسبة متساوية حالة لكل منهما)، إذ يُوْهب الـ CF للإصابة بمثل هذه الجراثيم، بينما شكلت الجراثيم إيجابية الغرام النسبة الأقل متمثلة بالعنقوديات المذهبة 4 حالات والرئويات والـ Enterococcus حالة واحدة لكل منهما، مع وجود 3 حالات لزروع فطرية فقط.

✓ بمقارنة نتائج الزروعات لدينا مع الدراسات العالمية المشابهة (الدراسة البريطانية 2013، والدراسة الهولندية 2010)، تبين معنا التالي:

➤ الزوائف الزنجارية هي الجرثوم المسيطر في دراستنا داخل مشفى الأطفال بنسبة (38.5%)، بينما كانت موجودة في الدرجة الثانية في الدراسة الهولندية (45.8%) وفي الدرجة الثالثة في الدراسة البريطانية (25%).

➤ بينما كانت العنقوديات المذهبة تحتل الدرجة الثالثة لدينا بنسبة (23%)، كانت هي الجرثوم المسيطر في الدراسة الهولندية (77%) وكانت بالدرجة الثانية في الدراسة البريطانية (35.9%).

مما يؤكد أهمية الجرثومتين السابقتين كمسبب للإنتان الصدري عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي.

- تم عزل الأسينتبواكتر بالدرجة الثانية في دراستنا بنسبة (26.9%) ولم يظهر هذا العامل الممرض في أي عينة في كل من الدراستين الهولندية والبريطانية.
- كانت نسبة الفطور في دراستنا (11%) بينما كانت هي العامل الممرض الأشيع في الدراسة البريطانية (50%) من الحالات ولم ينوه إلى ذكرها نهائياً في الدراسة الهولندية.
- تم عزل الكلبسيلا في دراستنا بنسبة متساوية مع كل من الجراثيم المعوية والرئويات (7.7%) لكل منها.
- لاحظنا أن نسبة الكلبسيلا في دراستنا (7.7%) تقاربت مع نسبتها في الدراسة الهولندية (4.5%) بينما انعدمت في الدراسة البريطانية.
- وكذلك تقاربت نسبة الرئويات في دراستنا (7.7%) مع نسبتها في الدراسة البريطانية (6.25%) وكانت أقل في الدراسة الهولندية (2%).
- وبمقارنة نسبة الجراثيم المعوية في دراستنا (7.7%) مع الدراسات المشابهة وجدنا أنها كانت أقل في الدراسة الهولندية (2.5%) وكانت معدومة في الدراسة البريطانية.
- تم عزل الـ E.Coli بنسب متساوية في كل من دراستنا والدراسة الهولندية (3.8%)، بينما لم تظهر في الدراسة البريطانية.
- بينما تم عزل الفلورا البلعومية الطبيعية لدينا بنسبة (3.8%) مع وجودها بنسبة عالية في الدراسة البريطانية (15.6%) وغيابها في الدراسة الهولندية.
- وكذلك الـ Enterococcus ظهرت لدينا بنسبة (3.8%) ، ولم تظهر أي منها في أي عينة في الدراستين الهولندية والبريطانية.
- وأخيراً بيّنت الدراسة الهولندية وجود المستدميات النزلية بنسبة (21.6%)، مع نسبة متقاربة لها في الدراسة البريطانية (17.1%)، ووجود الـ maltophilia

بنسبة (3.1%) والـ *Burkholderia cepacia* بأقل نسبة (0.6%) مع

غيابهما في الدراسة البريطانية.

وننوه هنا إلى أنّ أوساط الزرع في مشفانا لم تبين وجود أي زرع إيجابي لأي من الجراثيم الثلاث الأخيرة.

✓ لاحظنا في الجدول (7) الذي يبين نتائج التحسس الجرثومي للجراثيم المعزولة في دراستنا أن الجراثيم سلبية الغرام كانت متحسسة في أكثر من نصف الحالات على كل من الكولستين والأميكاسين والتازوسين والميروبينيم، وفي حوالي نصف الحالات على الجنتاميسين والسيبروفلوكساسين، بينما كانت مقاومة بنسبة (91%-95.5%) على السفترياكسون والكلورامفنكول وفي كل الحالات على الأوغمنتين والسيوفوتاكسيم. ولاحظنا أيضاً أن حساسية الجراثيم إيجابية الغرام كانت كبيرة على اللينزولايد والفانكوميسين والتيكوبلانيين حيث تراوحت بين (75%-100%) من الحالات بينما كانت المقاومة شائعة على الليفوفلوكساسين والباكتريم والكلورامفنكول والسفترياكسون بنسبة 87%، وكانت مقاومة بنسبة 100% على السيفيم والأوغمنتين والسيوفوتاكسيم.

إذاً يمكن القول أن المقاومة على الصادات شائعة لدينا وهي في ازدياد لذا يجب إجراء اختبار تحسس على الصادات في جميع الحالات وعدم الاكتفاء بالعلاج التخبري.

ثامناً: المحددات والمعوقات

هناك بعض المحددات والمعوقات لدراستنا وأهمها:

- ✓ تعذر تأكيد تشخيص الـ CF لدى العديد من الأطفال بسبب عدم قدرة الأهل إجراء تحليل الطفرة الوراثية لأطفالهم وبالتالي تم استبعادهم من الدراسة.
- ✓ البدء بالعلاج التخبري فور القبول عند أغلب المرضى قبل أخذ عينات مسحة بلعوم لديهم مما أدى لصغر حجم عينة الدراسة.
- ✓ صعوبة جمع البيانات من الأرشفة والعودة لسجلات الزروعات في المخبر.
- ✓ البحث شمل مرضى الداء الليفي الكيسي المقبولين في مشفى واحد فقط وبالتالي لايمكن تعميم النتائج لكنها خطوة لدراسات لاحقة.

تاسعاً: الخلاصة

- أظهرت الدراسة سيطرة سلبيات الغرام على الجراثيم المعزولة لدى الأطفال المصابين بالداء الليفى الكيسي في مشفانا وخاصة الزوائف الزنجارية، تليها العنقوديات المذهبة، مع الغياب النهائي لعزل المستدميات النزلية في دراستنا.
- نلاحظ أنّ زرع مسحة البلعوم الفموي عند الأطفال المصابين بالداء الليفى الكيسي قد توفر قيمة تنبؤية إيجابية مرتفعة لاستعمار الطرق التنفسية السفلية بنفس الجرثوم، لذا فإننا نستنتج بأنّ إيجابية زرع مسحة البلعوم الفموي عند أطفال CF توفر إمكانيات إضافية لتدبير المرضى وتوجيه معالجتهم بالصادات دون الحاجة أحياناً للجوء إلى طرق غازية كالتنظير القصبي للحصول على الغسالة القصبية السخية لدى هؤلاء الأطفال واتخاذ قرار العلاج.
- أما زرع مسحة البلعوم الفموي السلبية لا تنفي استعمار الطرق التنفسية السفلية بالعوامل الجرثومية الممرضة ولا يمكن اعتماد هذه النتيجة لعدم علاج المرضى بالصادات الحيوية.
- أظهرت الدراسة زيادة نسبية في المقاومة الجرثومية تجاه الصادات الحيوية ذات الاستعمال الواسع مثل البنسلينات والسيفالوسبورينات.

عاشراً: التوصيات

1. التوصية بإجراء مسحة البلعوم الفموي عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي المقبولين في المشفى قبل البدء بعلاجهم بالصادات تخبيراً كإجراء بدئي غير راض لتدبير هؤلاء المرضى مع تأمين الماسحات العقيمة وأوساط الزرع والتحسس المناسبة والسعي للحصول على نتائج الزرع والتحسس بالسرعة القصوى، مع متابعة تطورات الحالة السريرية للطفل وتعديل التغطية الإنتانية لاحقاً حسب النتائج الصادرة عن المخبر والحالة السريرية للمريض.
2. توجيه المعالجة التخبرية عند مرضى الداء الليفي الكيسي نحو الجراثيم سلبية الغرام وخاصة الزوائف الزنجارية وشمل العقنوديات المذهبة بهذه التغطية كونها عزلت بنسبة عالية في الدراسات العالمية.
3. لا بد من اللجوء إلى الغسالة القصبية السخية لتعديل التغطية الإنتانية في حال عدم الاستجابة للعلاج البدئي بالصادات المقررة حسب نتائج زرع مسحة البلعوم.
4. التأكيد على التعقيم الدوري لأجهزة التهوية الآلية لاحتمال استعمارها من قبل بعض الجراثيم المعنزة على العلاج بالصادات كالأسينتوباكتر التي عزلت بنسبة كبيرة من الطرق الهوائية السفلية للأطفال الموضوعين على جهاز التهوية الآلية.
5. الحدّ من الاستخدام العشوائي للصادات عن طريق التثقيف الصحي حول الجراثيم ومقاومتها للصادات على كل المستويات.
6. إجراء جلسات توعية للطفل والأهل لشرح المرض وتظاهراته واختلاطاته وضرورة المتابعة الدورية للحصول على نتائج أفضل من حيث نوعية الحياة وتقليل الاختلاطات بعيدة المدى.
7. إجراء أبحاث مشابهة على ضوء دراستنا بعينة أكبر وعلى مستوى القطر قد تكون أكثر فائدة.

المراجع

- 1-Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005;352(19):1992.
- 2-Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361(9358):681.
- 3-Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(8):918.
- 4-Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(7):815.
- 5-Donaldson SH, Boucher RC. Sodium channels and cystic fibrosis. Chest. 2007;132(5):1631.
- 6-Wheeler WB, Williams M, Matthews WJ Jr, Colten HR. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: a 5-year longitudinal study. J Pediatr. 1984;104(5):695.
- 7-Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest. 2002;109(3):317.
- 8-Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, Rosenfeld M, Marshall BC. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. Pediatrics. 2015;135(6):e1386. Epub 2015 May 11.

- 9-Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S15.
- 10-Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, Castello M, Aleksandar V, Bignamini E. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):888-95.
- 11-Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 181S:S4-S15.e1.
- 12-Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996 Apr. 97(4):524-8.
- 13-Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic fibrosis mutation database-. CFMDB Statistics. Available at <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>.
- 14- Steven M. Rowe, Jean-Paul Clancy, and Michael Wilschanski. Nasal Potential Difference Measurements to Assess CFTR Ion Channel Activity. *Methods Mol Biol*. Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 3.
- 15-Leonidas JC, Berdon WE, Baker DH, Santulli TV. Meconium ileus and its complications. A reappraisal of plain film roentgen diagnostic criteria. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970 Mar. 108(3):598-609.
- 16-Marie E. Egan, Michael S. Schechter, Judith A. Voynow. Cystic Fibrosis, Microbiologic studies. *Nelson Textbook of Pediatrics*.
- 17-Amy Weekley. What is a Throat Swab?. Available at <https://www.wise-geek.com/what-is-a-throat-swab.htm>.
- 18-https://en.wikipedia.org/wiki/Throat_culture.

19-Pujan H. Patel; Marsha Antoine; Saad Ullah. Bronchoalveolar Lavage. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430762/>.

20-O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891.

21-Marie E. Egan, Michael S. Schechter, Judith A. Voynow. Cystic Fibrosis, Prognosis. *Nelson Textbook of Pediatrics*.

22-Mogayzel PJ, Dunitz J, Marrow LC. The impact of the cystic fibrosis Care Center Network *BMJ Quality & Safety* 2014;23:i3-i8.

23-M. Jawad, S. Clayton, J. Peach. A two and half year review of bronchoscopy findings in paediatrics patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. Volume 12, Supplement 1, June 2013, Page S101.

24-Hilde J C Bonestroo 1, Karin M de Winter-de Groot, Cornelis K van der Ent, Hubertus G M Arets. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 9 (2010) 130-134.

25-James F. Chmiel, Timothy R. Aksamit, Sanjay H. Chotirmall. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Sep; 11(7): 1120–1129.

26-S K Kabra 1, Atul Alok, A Kapil. Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis?. *Indian J Pediatr*. 2004 Jan;71(1):21-3.

Abstract

Background: Cystic fibrosis is an autosomal recessive multisystem disease that affects the lungs, digestive system, sweat glands, and the reproductive tract. It is characterized by chronic obstruction and life-threatening infections in the respiratory tract.

Objective: Studying the most common isolated pathogens from respiratory infections in cystic fibrosis patients using oropharyngeal swab (OP) and bronchoalveolar lavage (BAL) and its antibiotic sensitivity, in Damascus Children University Hospital.

Methodology: This is a retrospective cohort study of 26 children with cystic fibrosis that admitted to Damascus Children University Hospital with a respiratory tract infection between 2014-2019. We access patients' files and collected necessary information.

Findings: Fourteen (%53.8) cases were males and twelve (%46.2) were females. Most patients were infants (%61.5). We isolated 10 pathogens using OP and BAL which are: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. aureus*, Fungi, *K. pneumonia*, *Enterobacter*, *S. pneumonia*, Normal Flora, *E. Coli*, and *Enterococcus* sorted by the most common. Studying the antibiotic sensitivity, we notice that most Gram-negative bacteria are susceptible to Colistine, Amikacin, Tazocin (Piperacillin-Tazobactam), and Meropenem. While most Gram-positive bacteria are susceptible to Linzolid, Vancomycin and Teicoplanin. With increasing resistance to Augmentin, Cefotaxime, and Ceftriaxone.

Conclusion: We notice the dominance of Gram-negative bacteria, especially *P. aeruginosa*, in respiratory infections in children with

cystic fibrosis, with increasing resistance to commonly-used antibiotics like Penicillins and Cephalosporins.

Keywords: Children, Cystic Fibrosis, Oropharyngeal swab, Bronchoalveolar lavage, Pathogen, Respiratory Infections.

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



Bacteria isolated in Pneumonia in children with Cystic Fibrosis (CF) and its antibiotic sensitivity

**A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master Degree in Pediatrics**

Supervisor

Issam Anjek

Prof. Pediatric Department, faculty of Medicine, Damascus
University.

By

Ghada Bahaa Al Ouda

٢٠٢١م