الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

انتانات الدَّم المكتسبة في المشافي

Nosocominal Bloodstream Infections

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في الأمراض المعدية

بإشراف
الأستاذ الدكتور
نزار الضاهر

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
ميسون قدسي

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. إيمان علي المصري

2016 م

الفهرس

القسم النظري	3
مقدمة	6
تعريف	7
زرع الدم	7
أهم الجراثيم المسببة لانتانات الدم المشفوية	12
الجراثيم ايجابية الغرام	13
العنقوديات المذهبة	14
الجراثيم سلبية الغرام	18
الزوائف	20
الايشريشية كولي	26
الكلبسيلا	28
الراكدة	31
المتقلبة	32
أهم الصادات المستخدمة في علاج انتانات الدم المشفوية	33
الفانكومايسين	33
التازوسين	35
السيفالوسبو رين	36
الكاربابينيمات	37
التيغاسيللين	38
الكولستين	38
القسم العملي	40
المواد والأساليب	41
الاستبيان	41
النتائج	43
المناقشة	51
المراجع	56

كلمة شكر

- لابد قبل البدء من الاعتراف بفضل من كان له الفضل باكمال هذه الرسالة واتمام هذه البحث العلمي والالمام بكافة جوانبه

أستاذنا الفاضل : أ .د . نزار الضّاهر

الذي اشرف على هذا البحث اشرافا تميز بلطفه وغزير علمه ... فله كل الشكر والتقدير

- ولا يمكن انكار فضل من تابع مسيرتنا في الشعبة الانتانية واهدى الينا خبرته العلمية والعملية

أ . د. وحيد رجب بيك

لك منا كل الشكر والتقدير

- لجنة التحكيم لك فضل الاهتمام بهذا البحث لك مني كل الشكر والتقدير

أ.د . ميسون قدسي
أ.د. أمين سليمان

اهداء

كثيرون هم من يستحقون أن يهدوا ثمار وحصائد أعمالنا لأننا لولاهم لما وصلنا إلى ما نحن عليه
لكن في بحثي هذا اهديه الى من كان له الفضل من بعد فضل ربي لاتمامه بطريقة مباشرة أو غير مباشرة

وطني

أمي

زوجي

ولدي عبد الرحمن

إليكم أهدي عملي هذا

القسم النظري

مقدمة *Introduction:*

- تعد انتانات الدم المكتسبة بالمشافي nBSIs من الأسباب الرئيسية للوفيات والمراضة (1)
- إن الحدوث الحقيقي لإنتانات الدم المكتسبة في المشافي غير معروف ،ولكن يقدر حدوث حوالي 250 ألف حالة انتان دم مكتسب بالمشفى سنويا في الولايات المتحدة الامريكية (2)
- سجلت الدراسات الحديثة نسبة حدوث nBSIs بنسب تتراوح بين 1 % لدى مرضى وحدات العناية المشددة (3) وَ 36 % لدى مرضى مجرى لهم زرع نقي عظم (4)
- نسبة الوفيات عالية بشكل واضح ولاسيما عند مرضى وحدات العنايات المشددةICU (5)
- وحسب الحقائق المسجلة من شهادات الوفيات في الولايات المتحدة الامريكية تعتبر انتانات الدم المشفوية BSIs السبب العاشر للوفيات (6)
- نسبة الوفيات هذه تختلف حسب أقسام المشفى في حين تكون 12 % لدى مرضى أجنحة المشفى ترتفع النسبة إلى 80% لدى مرضى وحدات العناية المشددة(8,7)
- تتراوح فترة الإستشفاء لمرضى nBSI (7,5 – 25 يوم) في ICU وَ (4,5-32 يوم) مجمل فترة الاستشفاء (9)
- كانت الجراثيم سلبية الغرام بين عامي 1960 وَ 1970 هي الأكثر شيوعا بين الجراثيم المسببة لمثل هذه الانتانات ، منذ ذلك الوقت حتى الآن بدأت الجراثيم ايجابيات الغرام بالارتفاع في احداثها لهذه الانتانات بشكل متكرر(10،11،12)
- بالإضافة لذلك فان نسبة التعنيد على الصادات في ارتفاع مستمر في العقدين الاخيرين لجميع العضيات ولاسيما : العنقوديات المذهبة (11,13,14) ، العنقوديات سلبية المخثرازCoNS (15,16) ، المكورات المعوية (17) و الجراثيم سلبيات الغرام (12,18,19).
- يقترح هذا الارتفاع في نسب التعنيد على الصادات حاجتنا لبرنامج رقابة يحدد انواع الانتشار ونماذج التعنيد للعضيات المسببة لإنتانات الدم المكتسبة في المشافي مما يساعد السريريين باختيار الصاد المناسب لعلاج هذه الانتانات (1)

تعريف :

- تعرف انتانات الدم المكتسبة بالمشافي ب: **الانتانات التي يكتسبها المريض بعد مرور 48 ساعة أو أكثر لقبوله في المشفى مثبتة بزرع دم واحد أو أكثر ايجابي**

<u>زرع الدم :</u>

- ينبغي الحصول على عينات زرع الدم (قبل بدء العلاج المضادة للميكروبات) لأي مريض بما في ذلك من لديه اشتباه في تجرثم الدم ، وذلك

للمرضى في المستشفيات و العيادات الخارجية المحدد مع حمى و زيادة عدد الكريات البيضاء أو نقص الكريات البيض .(36)

- ومع ذلك، تعداد كريات الدم البيضاء الطبيعي لا يستبعد تجرثم الدم .
- وتشمل الظروف التي يكون زرع الدم ذات أهمية خاصة انتان الدم والتهاب السحايا و التهاب العظم والنقي والتهاب المفاصل و التهاب الشغاف ، والالتهاب الرئوي ، و حمى مجهولة المنشأ . (37,38)
- قبل بدء العلاج المضادة للميكروبات ، ينبغي الحصول على مجموعتين على الأقل من زرع الدم المأخوذة من مواقع بزل الوريد منفصلة .(39)
- هذه التقنية، و عدد من العينات ، و حجم الدم هي عوامل أكثر أهمية للكشف عن تجرثم الدم من توقيت جمع العينة

* <u>خطوات فحص الدم</u> (52 ، 53 ، 54)

تعتبر زراعة عينة الدم من أهم العينات التي تحدد نوع المرض مثل التهاب الرئة Pneumococcal pneumonia والتهاب السحايا البكتيري Bacterial meningitis والتهاب المسالك البولية وحمى التيفوئيد Typhoid feverو الإصابات بالسالمونيلا والتهاب الجروح Wound infictions والتهاب المرارة Infection off gall bladder والتهاب القناة الصفراوية والتهاب العظام والتهاب الغشاء المبطن للبطن.

* ويتم جمع عينات الدم بسحبه مباشرة بواسطة إبرة معقمة مع مراعاة تعقيم الجلد باليود وكذلك بالكحول لمنع تلوث العينة بالميكروبات الموجودة على الجلد
* بحيث يسحب 10 – 12 ملل من الدم وتنقل العينة إلى أنبوب معقم به 3.4 ملل من مانع التجلط Lioquoid بتركيز 0.35 % مذاب في محلول saline هذا المانع مفيد في معادلة نشاط المضادات التالية خاصة إذا أخذ المريض أحداها قبل أخذ العينة مثل , kanamycin , streptomycin (gentamycin , polymyxin أو يمكن استخدام مانع التجلط-Na citrate .
* يؤخذ 5 ملل من الدم وتضاف إلى 100 ملل من بيئة Thioglycolate medium وذلك لتنمية البكتيريا اللاهوائية بحيث تحضن في ظروف لاهوائية . والباقي تضاف إلى قنينة بها 100 ملل من بيئة Trypticasesoybroth .

و ينصح باستخدام قنينة محتوية على 100 ملل من المرق المغذي المكون من البيئات التالية:

Thioglycolate , Trypticasesoybroth , Brain heart infusion , Pepton water , Broth Brucella . كما يتم إضافة 10 % سكروز و) Penicillinaseفي حال أخذ المريض علاج البنسيلين) ومانع للتجلط.

* وتحضن القناني عند 35 – 37 ْم في ظروف هوائية بحيث تفحص يومياً خلال الأسبوع الأول وعدة مرات يومياً في الأسبوع الثاني للتأكد من وجود أو عدم وجود النمو البكتيري.
- ويكون النمو البكتيري بعدة أشكال وذلك بحسب الميكروب الموجود في الدم(53 ،54)

عند نمو العصويات السالبة الغرام تكون الطبقة فوق الخلايا الحمراء معكرة بشكل متناسق مع وجود فقاعات هوائية بسبب تخمر سكر الجلوكوز.

عند وجود Pneumococci أوMeningococci يشبه النمو السابق ولكن تكون نسبة العكورة أقل مع ظهور لون أخضر في البيئة.

تنمو Streptococci فقط في بيئةThioglycolateوتظهر على شكل كرة قطنية على سطح راسب الخلايا الحمراء في قاع القنينة بينما تكون الطبقة العلوية من الميديا صافية دون شوائب.

وعند نمو beta haemolytic streptococci أو أي من محللات الدم فإن تحلل الدم يظهر بوضوح مع وجود العكورة.

عند نمو الممرضات من Staphylococci تُظهر طبقة متجلطة مثل الجيلي على سطح البيئة بفعل إنتاجها إنزيم. Coagulase

عند تلوث البيئة السائلة ببكتيريا Bacillus أو Saprophytic fungi فإنه يحصل تحلل للدم في الوسط السائل وسيتكون تجمعات سميكة على السطح.

تنمو بكتيريا Clostridium في بيئة الثيوجلايكوليت منتجة تحلل للدم مع ظهور رائحة عفنة وغاز تحت الضغط.

عند نموH.influenzaلايحدث أي تغير في البيئة ولابد من زراعتها مرة أخرى على وسط. Chocolate agar

عند الإستمرار في التحضين لمدة تزيد عن 10 أيام تزداد العكورة في بيئة الثيوجلايكوليت بسبب وجود الفيبرين الذي يتكون فوق طبقة خلايا الدم مما يسبب الإعتقاد بوجود نمو بكتيري.

وللتأكد من أن العكورة تحتوي على نمو بكتيري فلابد من عمل شريحة وصبغها بصبغة جرام.

عند التأكد من وجود نمو في البيئة تنقل عينة من المزرعة إلى طبق به بيئة

Blood agarو أنبوب به . Thioglycolate broth وعند احتمالية وجودH.influenzaتزرع على بيئة . Chocolate agar أما وجود العصويات السالبة لجرام فتنقل العينة إلى بيئة EMB أو Macconkey agar .

عند ظهور نتيجة إيجابية يفضل إجراء فحص التحسس للمضادات الحيوية.

- وهناك طرق مفضلة لزراعة عينة الدم يفضل استخدامها في المعمل (55)

طريقة المزارع السائلة: Broth culture procedure

بعد 18 – 24 ساعة من التحضين للقنينة المحتوية على بيئةThioglycolateتخلط القنينة جيداً وينقل واحد لوب منها ومن Blood broth إلى طبق من Bloood agarوطبق من Chocolate agar وفي نفس الوقت يحضر شريحة من) Blood broth غشاء رقيق) ويصبغ بصبغة جرام ويعاد تحضين القنينتين لإكمال فترة التحضين إلى 14 يوم.

تحضن أطباق Blood agar و Chocolate agar في Candle jar وتفحص الأطباق بعد 24 – 48 ساعة مع التخلص من الأطباق في حال كون النتيجة سالبة.

بعد 14 يوم من التحضين للقنينتين المحتويتين على بيئةThioglycolateو بيئة Blood broth أعد الخطوة السابقة (رقم 1) ثم تخلص من القنينتين السابقتين إذا كانت الشريحة تشير إلى نتيجة سالبة وكذلك الأطباق إذا كانت نتيجتها سالبة بعد تحضينها لمدة 48 ساعة.

- طريقة مزارع الثيوجلايكوليت السائلة:Thioglycolate culture broth

بعد تحضين بيئة الثيوجلايكوليت لمدة 18 – 24 ساعة اعمل شريحة واصبغها بصبغة جرام وأعد الزراعة على طبق Blood agar وأنبوب Thioglycolate broth ثم حضنهما لمدة 24 – 48 ساعة إذا أعطت نتيجة سالبة تخلص من الطبق والأنبوب . مع الأخذ بعين الإعتبار استمرار التحضين للقنينة المحتوية علىThioglycolateلمدة 14 يوم.

بعد 14 يوم من التحضين أعد الخطوة السابقة (رقم 1) وتخلص من القنينة والطبق والأنبوب إذا كانت النتيجة سالبة لكل منهم وكذلك إذا كانت نتيجة الشريحة سالبة وذلك بعد تحضين الأطباق الجديدة لمدة 48 ساعة.

عند ظهور بكتيريا في الشريحة ولم يظهر نمو على الأطباق المحضنة هوائياً فيجب عمل طبق من Blood agar وتحضينه في ظروف لاهوائية.

- الأنظمة الآلية لمزارع الدم:Automated blood culture systems

- يوجد في الوقت الحاضر العديد من الأنظمة الحديثة والآلية لفحص عينة مزرعة الدم وتحديد وجود النمو في مزارع الدم بحيث يتم باستخدامها توفير الوقت في سرعة تحديد ومعرفة حدوث النمو للبكتيريا وكذلك الدقة في التحديد. (56)

وتقوم هذه الطرق بقياس النمو وتحديده بقياس نسبة ثاني أكسيد الكربون الناتج من تحلل السكر في المزرعة . ومن هذه الأنظمة الأكثر شيوعاً:

نظام: Bactec

تعتمد هذه الطريقة على قياس نسبة ثاني أكسيد الكربون في مزرعة الدم وذلك بطريقتين:

تعتمد على قياس نسبة ثاني أكسيد الكربون بالطريقة الإشعاعية بحيث يستخدم مركب السكر المحتوي على الكربون المشع glucose 14 C بحيث تستهلكه البكتيريا وتنتج ثاني أكسيد الكربون المحتوي على الكربون المشع . وبالتالي يتم قياس نسبة ثاني الكربون المنتج في المزرعة والمحتوي على الكربون المشع لتحديد وجود النمو البكتيري من عدمه (أي عند عدم وجود ثاني أكسيد الكربون المشع في المزرعة يدل على عدم وجود البكتيريا) .

تقاس كمية ثاني أكسيد الكربون في بداية الزراعة ثم تتابع القياسات لمعرفة الزيادة في كمية ثاني أكسيد الكربون كمؤشر لوجود البكتيريا ونموها وذلك باستخدام جهاز المطياف المزود بالأشعة تحت الحمراء Infrared spectrophotometer .

- نظام: Bac-T/Alert

يعتمد هذا النظام على قياس تغير لون المزرعة بسبب زيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون في المزرعة والذي يؤدي بدوره إلى تغير PH الوسط من قاعدي إلى حامضي والذي يدل عليه تغير لون الدليل المضاف للمزرعة وباستخدام جهاز الطيف الضوئي العادي يمكن قياس التغير في لون الوسط المزروع.

- الطرق غير المزرعية(57):

وذلك من خلال الكشف عن الأنتيجينات البكتيرية أوالأجسام المضادة الخاصة بمسبب المرض وذلك بالطرق المصلية مثل استخدام فحص Latex agglutinationوطريقة. ELISA

كما يمكن استخدام تقنية PCR للكشف عن العديد من جراثيم الدم.

ويمكن استخدام طريقة الكروماتوجرافي للكشف عن وجود نواتج الأيض الناتجة من الميكروب مثل الأحماض الدهنية والسموم.

أهم الجراثيم المسببة لإنتانات الدم المكتسبة بالمشافي : (11,16)

✓ جراثيم ايجابية الغرام

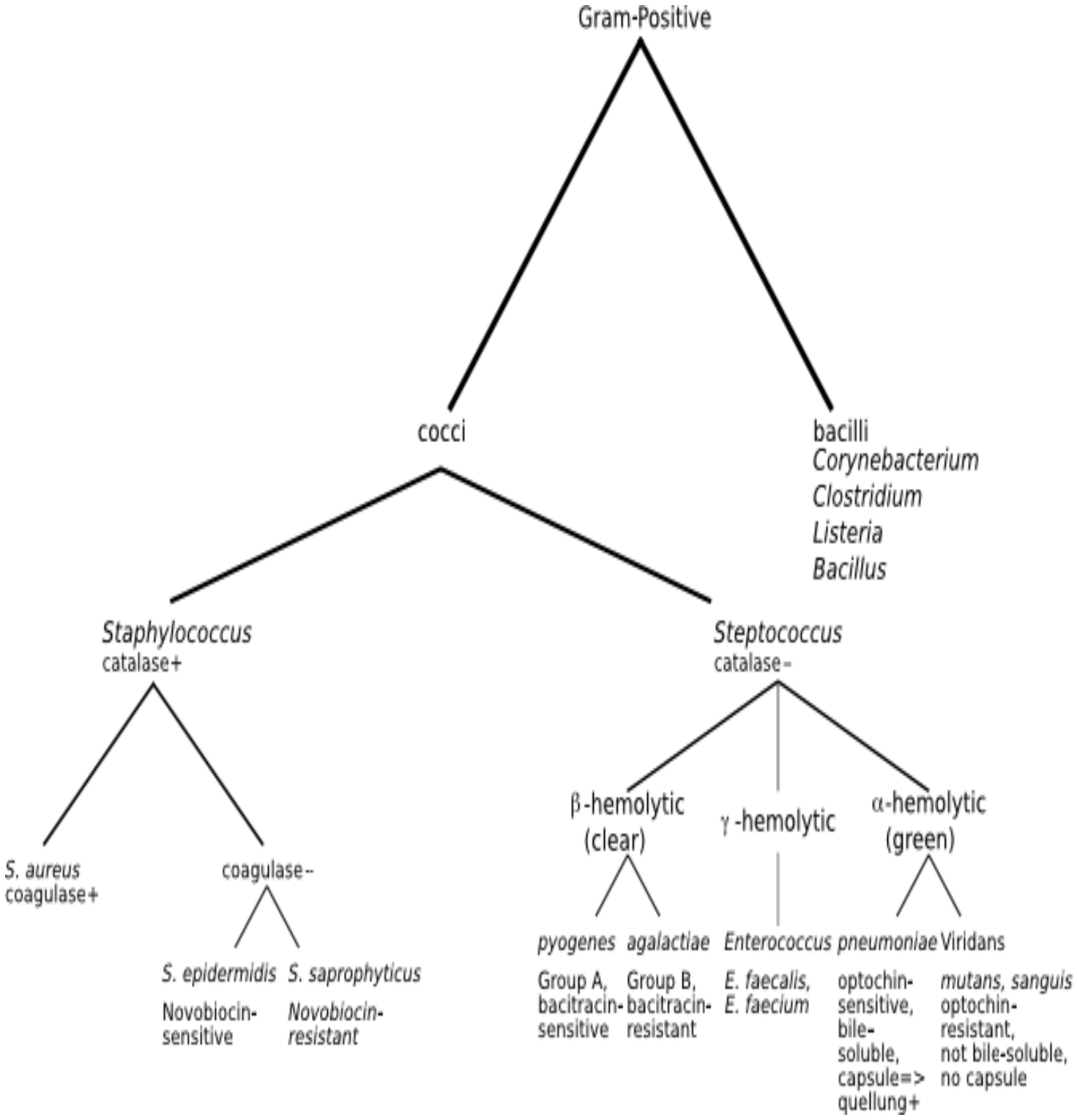
- العنقوديات المذهبة staphylococcus aureue
- العنقوديات سلبية المخثرازCoNS
- المكورات المعوية

✓ جراثيم سلبية الغرام

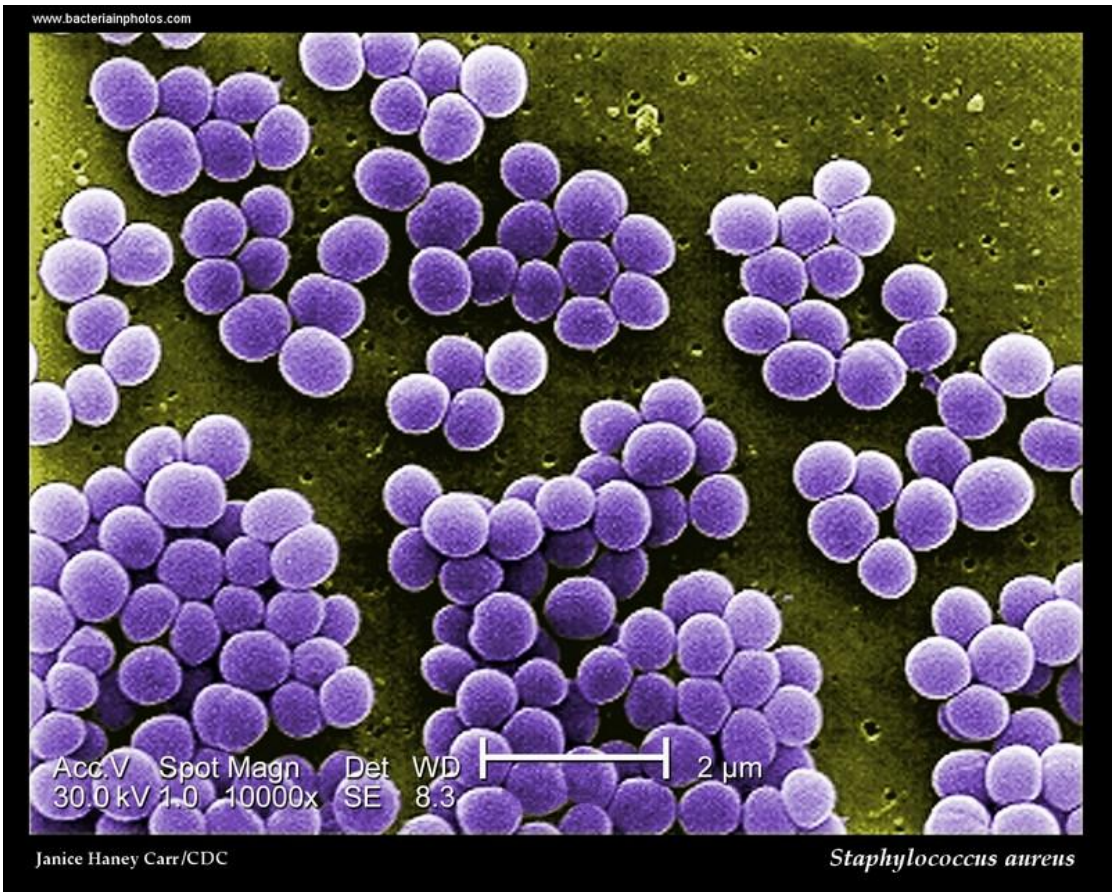
- الزوائف الزنجارية *P. Aeruginosa*
- الايشريشية الكولونية E .Coli
- الراكدة *Acinetobacter*
- الكلبسيلا *Klebsiella*spp
- *المتقلبة* *Proteus* spp
- الامعائيات *Enterococcus* spp

✓ فطور

الجراثيم ايجابية الغرام

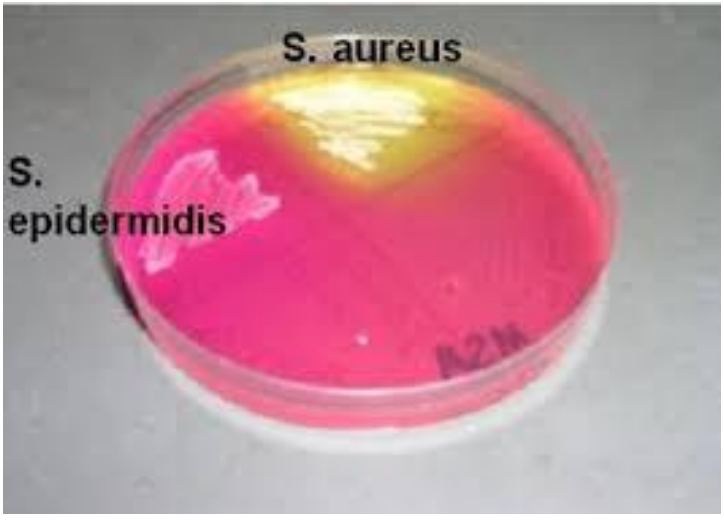


العنقوديات المذهبة *Staphylococcus aureus*:



- لمحة بيولوجية :

المكورات العنقودية المذهبة هي مكورات ايجابية الغرام تتوضع على شكل عناقيد تشبه العنب ، تنمو على الأوساط الاعتيادية بالدرجة 37° هوائيا ولاهوائيا وتتشكل المستعمرات خلال 24 ساعة وتكون العنقوديات المذهبة حالة للدم من النمط β غالبا(45)



- مورفولوجيا تأخذ العنقوديات المذهبة شكل خلايا كروية بقطر حوالي (µm1) تقريبا ، وهي غير متحركة ، غير مبذرة ، جميع أنواعها تنتج الكاتالاز الذي يفكك الماء الاكسجيني
- تنتج العنقوديات المذهبة عددا من الأنزيمات خارج الخلوية والذيفانات الخارجية تكون هي المسؤولة عن الأعراض السريرية
- أهم الذيفانات والأنزيمات خارج الخلوية التي تنتجها : (46)
  - ✓ مخثرة البلازما plasma Coagulase
  - ✓ الذيفان ألفا α Toxin
  - ✓ قاتل الكريات البيض Leukocidins
  - ✓ المقشرات Exfoliatins
  - ✓ الذيفانات المعوية Enterotoxins
  - ✓ ذيفان متلاذمة الصدمة السمية TSST
- تصنف العنقوديات المذهبة حسب الاستجابة للمعالجة بالصادات إلى(48)

♣ **MSSA** العنقوديات المذهبة الحساسة لمجموعة المتسللينات methicillin-susceptible Staphylococcus aureus

♣ **MRSA** العنقوديات المذهبة المقاومة لمجموعة المتسللينات methicillin-resistant Staphylococcus aureus

- تعتبر العنقوديات المذهبة المقاومة لمجموعة المتسللين MRSA من الجراثيم الشائعة في احداث انتانات الدم المكتسبة في المشافي(15)
- يعرض الجدول التالي أهم الصادات المستخدمة في علاج الباكتريميا المسببة بالعنقوديات المذهبة المعنّدة على المتسللينات Antimicrobial therapy for Bacteremia due to MRSA in adults

• **Alternative** العلاج البديل	• **Preferred** العلاج المفضل
• دابتومايسين • Daptomycin (6 mg/kg IV once daily) • لينوزولايد • Linezolid (600 mg IV or orally twice daily; IV preferred)	• فانكومايسين بجرعة 30 ملغ\كغ وريدي كل 24 ساعة مقسمة على جرعتين متساويتين • Vancomycin (30 mg/kg IV every 24 hours in 2 equally divided doses

وبائيا :

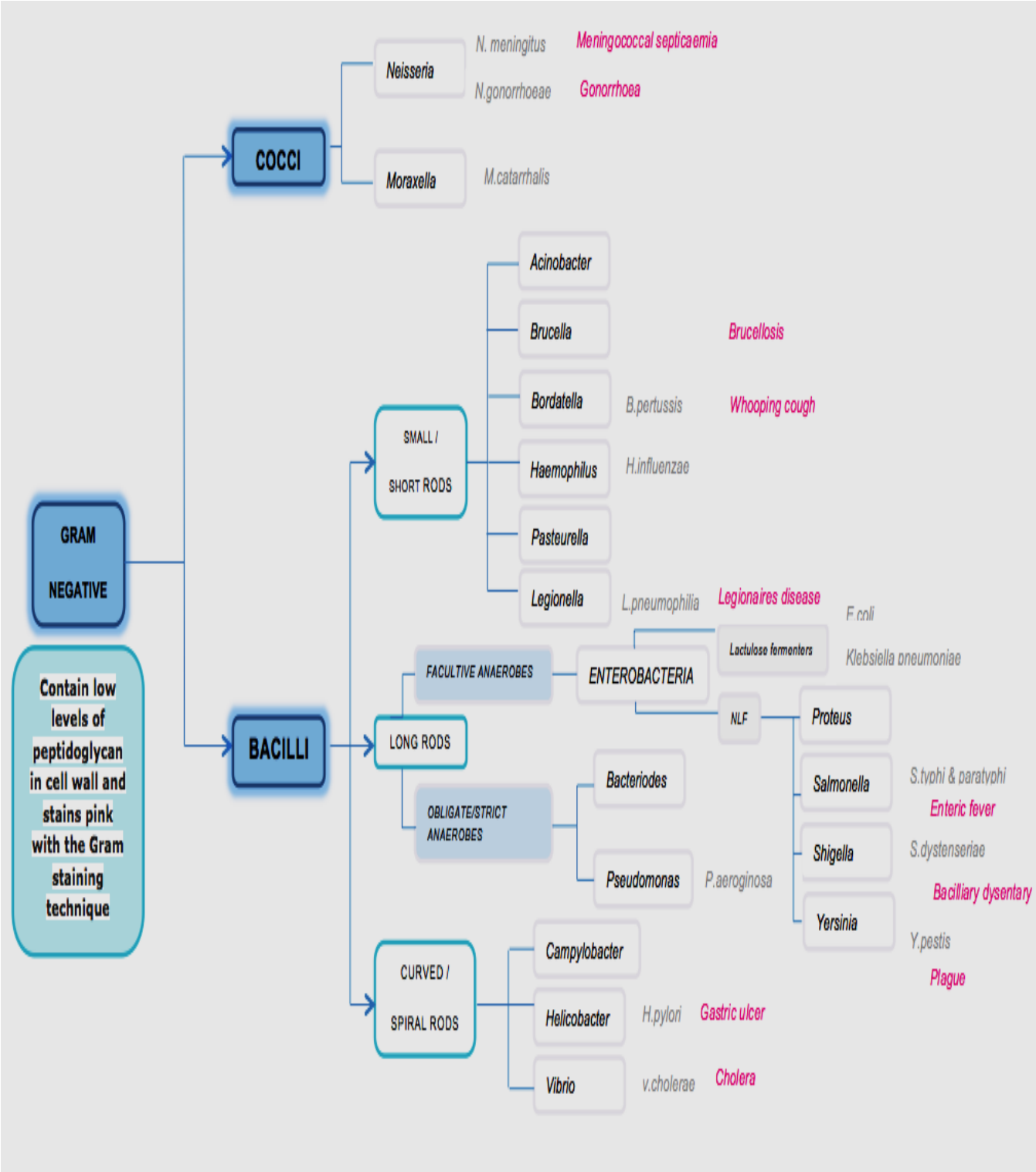
- تعدّ المكورات العنقودية المذهبة SA هي أحد الأسباب الرئيسية في كل من انتان الدم المكتسبة من المجتمع و المتعلقة بالرعاية الصحية .
- معدلات المراضة والوفيات من SA مرتفع حتى عندما يتم إعطاء العلاج المناسب .
- انتان الدم بسبب بكتريا المكورة العنقودية المذهبة يمكن تصنيفها إلى ثلاث فئات :
  * المتعلقة بالرعاية الصحية ،بداية بالمستشفى (المكتسبة بالمستشفيات) healthcare-associated hospital onset (nosocomial),
  * المكتسبة من المجتمع ،community-acquired
  * و المتعلقة بالرعاية الصحية ظهور المجتمع (غير المكتسبة بالمستشفيات) healthcare-associated community onset (non-nosocomial). (19)
- وقد زاد معدل الإصابة SA لكل فئة من الفئات المذكورة أعلاه بشكل كبير خلال العقود القليلة الماضية
- أصبح تجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة SAB السبب الرئيسي لالتهابات مجرى الدم بالمستشفيات في الولايات المتحدة. (20)
- ويرجع هذا الاتجاه إلى حد كبير إلى تزايد استخدام القثطرة داخل الأوعية الدموية .
- المرضى الذين يعانون من العنقوديات المذهبة المكتسبة من المستشفيات SA تميل إلى أن تكون أكبر سنا ، و عادة ما يكون لديهم واحد أو أكثر من عوامل الخطورة التالية : القثطرة داخل الأوعية الدموية ، و أمراض الجهاز التنفسي ، أو جروح العمليات الجراحية .
- وجود SAB المكتسبة من المجتمع ، لاسيما في ظل غياب تركيز جهود لضبط العدوى، هو علامة هامة لانتشارعدوى المكورات العنقودية المقاومة.
- بدأت المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للمتسللين المكتسبة في المجتمع بالازدياد منذ 1990

  CA- MRSA،الذي يختلف جينيا من سلالات MRSA التقليدية المكتسبة من المستشفيات .

على الرغم من CA- MRSA عادة ما يسبب التهابات الجلد و التهابات الانسجة الرخوة ، فإنه يمكن أيضا أن يسبب تجرثم الدم .(21)

- بشكل عام، فإن عبء MRSA آخذ في الازدياد. ومع ذلك، فقد بدأت تتناقص حالات انتانات الدم بـ MRSA المرافقة للقثاطرفي وحدات العناية المركزة في الولايات المتحدة الأمريكية .(22)
- إن أي جسم غريب مزروع يمكن أن يصاب هو مصدر محتمل ل .SAB كالأجهزة مزروعة في الأوعية الدموية، المسالك البولية، والأطراف الاصطناعية وأجهزة تقويم العظام.
- وعلى النقيض من المرضى الذين يعانون من المرتبطة القثطرة SAB،متعاطي المخدرات بالحقن (متعاطي المخدرات بالحقن) الذين يصابون SABوعادة ما تكون من الشباب والأصحاء. (23,24)
- العيوب الموروثة في وظيفة خلايا الدم البيضاء أو الاستجابات المناعية مثل متلازمة جوب Job's syndrome ومتلازمة شدياق- هيغاشي Chediak-Higashi syndrome، ومتلازمة Wiskott-Aldrich syndrome يؤهب المرضى لعدوى المكورات العنقودية المتكررة. (25,26)
- المرضى الذين يعانون من الاستعمار الأنف (على سبيل المثال، مرض السكري، وغسيل الكلى) هم أيضا أكثر عرضة للإصابة بالمكورات المذهبة .SA،(25)

الجراثيم سلبية الغرام :



مقدمة :

- انتان الدم بسبب عصيات سلبية الغرام مشكلة كبيرة لدى المرضى في المجتمع و المستشفى .
- نسبة انتانات الدم المكتسبة بالمشافي BSIs المرتبطة بجراثيم عصيات سلبية الغرام انخفض ، مع ذلك لا تزال هذه الكائنات تشكل الآن مشاكل علاجية خطيرة بسبب المقاومة للأدوية المتعددة .(27)
- في عام 2003، أعلنت مستشفيات NNIS أن عصيات سلبية الغرام مسؤولة عن 24 في المئة من bacteremias المكتسبة بالمستشفيات في وحدة العناية المركزة (ICU) في الولايات المتحدة؛ وتحدث بمعدلات أعلى في كبار السن ، ولا سيما في دور رعاية المسنين.(28)
- في أمريكا اللاتينية ، و بعض مناطق أوروبا والشرق الأقصى ، فإن نسبة تجرثم الدم الناجم عن عصيات سلبية الغرام أكبر من التي حددت في الولايات المتحدة. (28)
- لدى معظم مرضى المشافي الذين يعانون من تجرثم دم بسلبيات الغرام على الأقل حالة مرضية مؤهبة .(29 ، 30)
- سريريا: المرضى الذين يعانون من تجرثم الدم بسلبيات الغرام عادة مع حمى ، مع أو بدون قشعريرة . و انخفاض ضغط الدم، و فشل في الجهاز التنفسي قد تعقد تجرثم الدم و عادة ما يشير إلى أن المريض يمكن أن يطور الصدمة الإنتانية ، والتي تشاهد لدى نحو 25 في المئة من المرضى الذين يعانون من تجرثم الدم بسلبيات الغرام.(31)
- نادرا ما يحدث تجرثم الدم بعصيات سلبية الغرام بشكل عفوي دون الإصابة في موقع آخر .
- استثناء لهذه القاعدة هم مرضى نقص العدلات ومنهم من تسبب العلاج الكيميائي السام للخلايا إصابة المخاطية مما يسمح للبكتيريا عبور ل الأغشية المخاطية و دخول مجرى الدم (32)
- لأي مريض لديه واحد من ثلاث : إنتان شديد severe sepsis أو صدمة إنتانية septic shock أو عندما يكون مستوى المقاومة بين مسببات الأمراض سلبية الغرام الأكثر شيوعا في المستشفى > 20-25 في المئة نوصي Grade 1C الجمع بين المضادات الحيوية واسع الطيف على الشكل التالي :(33)
- الأميكاسين (7.5 ملغ / كغ كل 12 ساعة) PLUSأحد الأدوية التالية :
- السيفالوسبورين) Antipseudomonalعلى سبيل المثال ، سيفيبيم 2 غرام كل 12 ساعة أو السيفنازيديم 2 غرام كل 8 ساعات-)

- ORبيتا لاكتام / بيتا لاكتاماز المانعAntipseudomonal (بيبيراسيلين - تازوباكتام 4.5 غرام كل ست ساعات أو تيكارسيلين 3.1 clavulanate غرام كل أربع ساعات
- OR Carbapenemعلى سبيل المثال ، imipenem 500ملغ كل ست ساعات ، الميروبينيم 1 غرام كل ثماني ساعات ، doripenem 500ملغ كل ثماني ساعات ، أو ertapenem 1غرام مرة واحدة يوميا

- وينبغي أن تحدد مدة العلاج من الاستجابة السريرية للمريض و المصدر و مدى الإصابة .
- بالإضافة إلى العلاج بالمضادات الحيوية ، وإدارة سلبية الغرام تجرثم الدم تتطلب تحديد مصدر العدوى
- معدل وفيات المرضى الذين يعانون من سلبية الغرام تجرثم الدم هو 12 الى 38 في المائة (34 ، 35)

أهم الجراثيم السلبية الغرام المسببة لإنتانات الدم المكتسبة بالمشافي:

1 . الزوائف pseudomonase

- الزوائف عصيات سلبية الغرام تشبه أعضاء عائلة الامعائيات لكنها تختلف عنها بأنها هوائية مجبرة أي أنها تحصل على

Pseudomonas aeruginosa - an easy bug to identify

A. Gram-negative rod, motile

B. Aerobic, prototroph (no special growth requirements)

C. Oxidase-positive (like *Neisseriae*)

D. Fruity odor, greenish-blue color

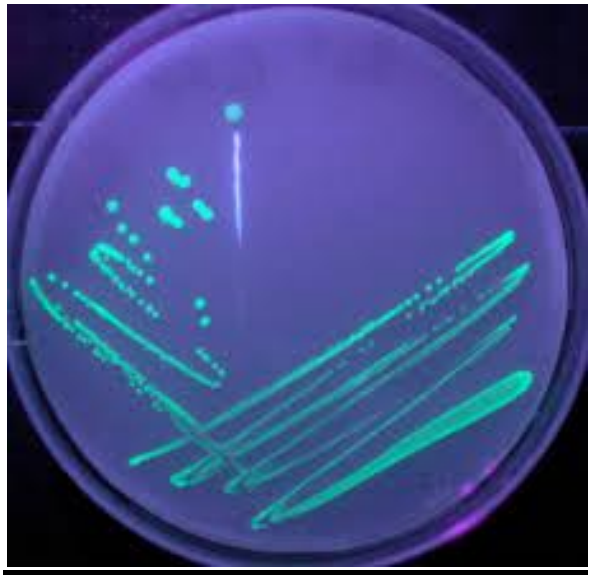
E. Some strains are mucoid (e.g. CF lung)

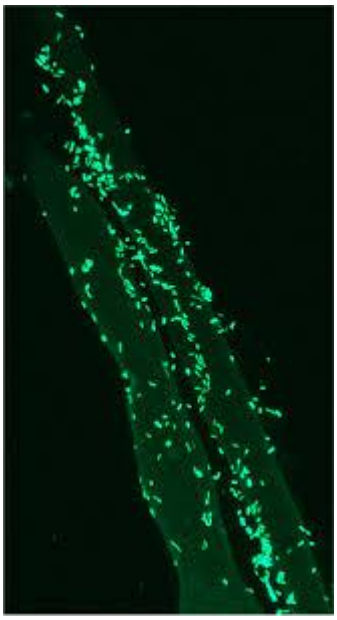
(c) 2004, Andrew Camilli, Ph.D.

الطاقة بأكسدة السكاكر وليس بالتخمر وبما أنها لا تخمر الغلكوز فهي تدعى اللامخمرة

- ايجابية الاكسيداز
- تستطيع الزوائف النمو في الماء الحاوي على آثار من المغذيات كماء الحنفيات وهذا يسهل بقاؤها في بيئة المستشفى
- الزوائف تمتلك القدرة على الصمود في وجه المطهرات مما يفسر دورها في العدوى المكتسبة في المستشفيات(58)

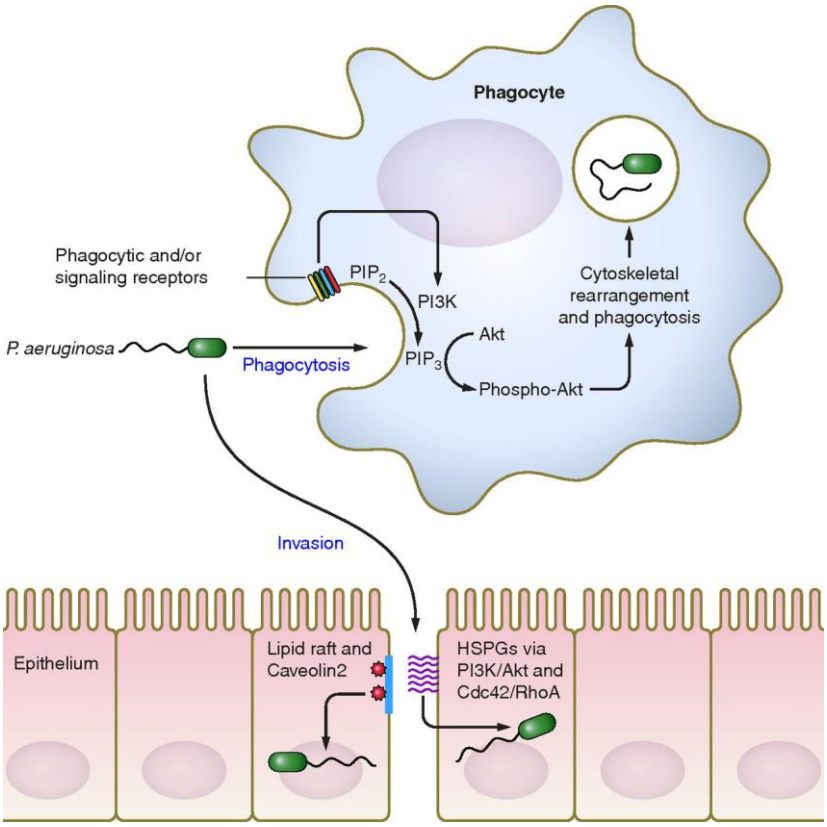
- كما وجد أنها تنمو في محاليل الصابون الحاوي على هكساكلوروفين وفي المنظفات.
- تنتج الزائفة الزنجارية صباغين مفيدين في التشخيص السريري والمخبري وهما البايوسيانين pyocinin الذي يلون القيح في الجرح بالأرزق
البايوفريدين pyoverdin (الفلوريسئين) وهوصباغ أخضر مصفر يتألق تحت الضوء فوق البنفسجي(59)





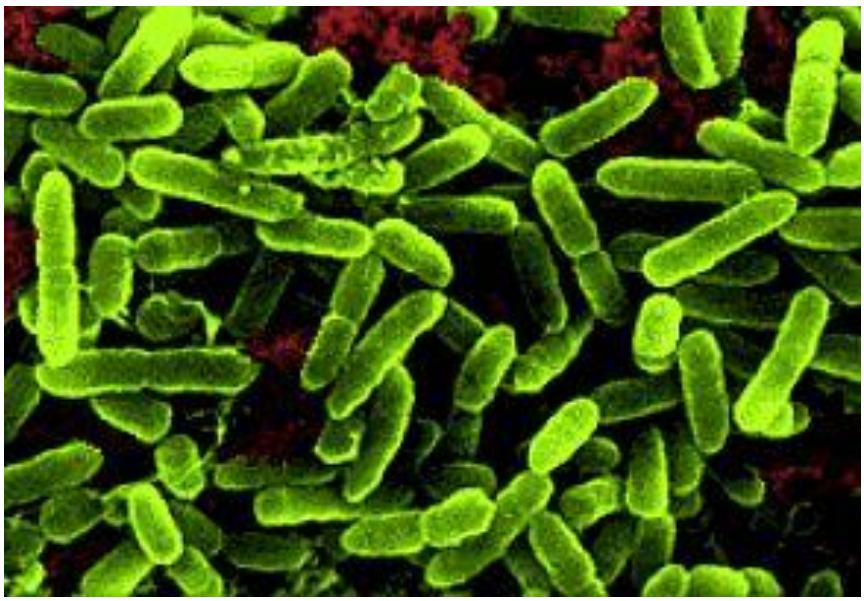
- توجد الزوائف الزنجارية بشكل رئيس في التربة والماء على الرغم من أن 10% من الناس تقريبا يحملونها في الفلورا الطبيعية للكولون
- كما توجد على الجلد في المناطق الرطبة ويمكنها أن تستعمر الطرق التنفسية العليا في مرضى المستشفيات
- إن قدرتها على النمو في المحاليل المائية البسيطة أدت إلى تلوث تجهيزات التخدير والسوائل الوريدية وحتى الماء المقطر(60)

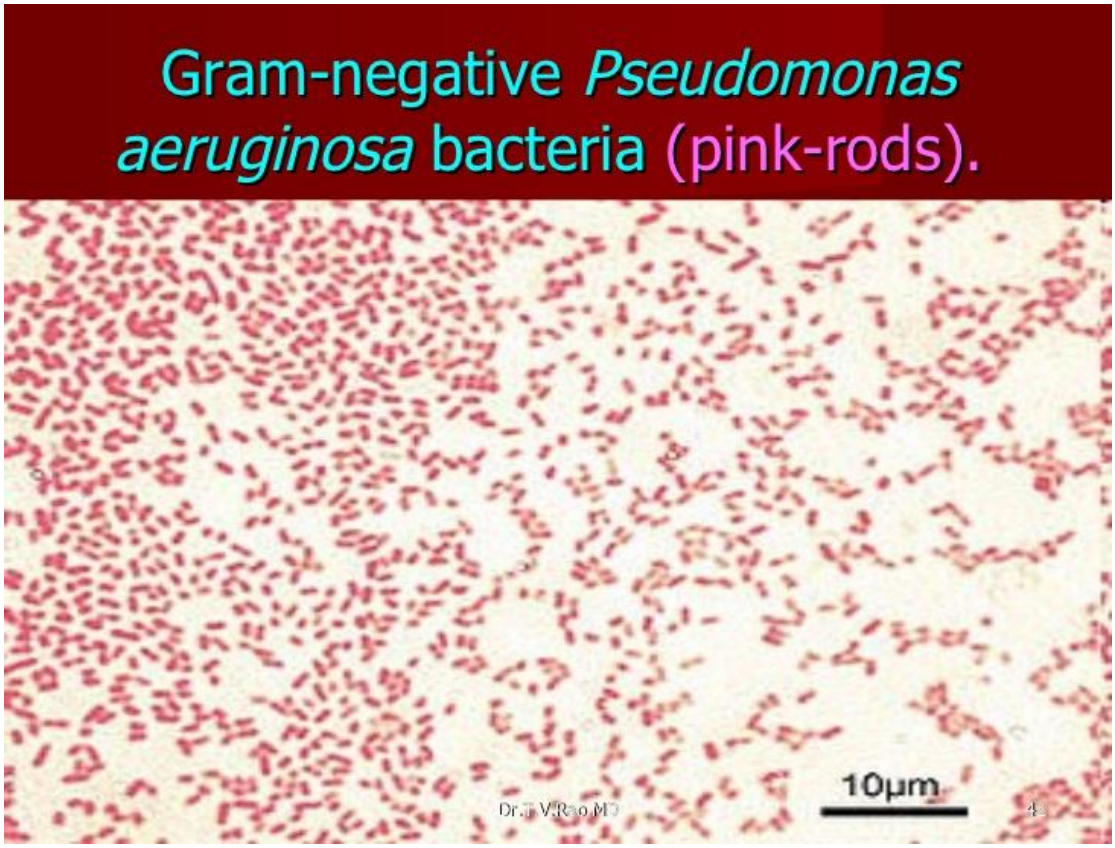
- إن الزائفة الزنجارية هي بشكل رئيس عامل ممرض انتهازي يسبب العداوى عند مرضى المستشفيات مثل الحروق الواسعة حيث تكون دفاعاتهم الجلدية مدمرة والمرضى المصابين بمرض تنفسي مزمن مثل التليف الكيسي حيث تكون آلية التنقية وإطراح المفرزات لديهم قاصرة وكذلك المرضى مثبطي المناعة والذين تعداد العدلات لديهم أقل من 500 ومرضى القثاطر الدائمة
- تعد الزوائف السبب الأكثر لذات الرئة المستشفوية بسلبيات الغرام في كثير من المستشفيات .
- تنتج الزائفة الذيفان الخارجي A الذي يسبب تنخر الأنسجة
- وتنتج إنزيمات مثل البروتيازوالايلاستاز وهي تسهل غزو الجراثيم ووصولها إلى المجرى الدموي(59 ، 60)



- إن الزائفة الزنجارية تسبب عدوى في أي مكان في الجسم ولكن المسيطرة هي عداوى السبيل البولي وذات الرئة خاصة في مرضى التليف الكيسي وعداوى الجروح وخاصة الحروق ومن هذه الأماكن يمكن أن تدخل إلى الدم مسببة انتان الدم bloodstream infections

- تنمو الزوائف الزنجارية بشكل مستعمرات غير مخمرة للاكتوز على أغار ماك كونكي أو EMB وهي ايجابية الأكسيداز



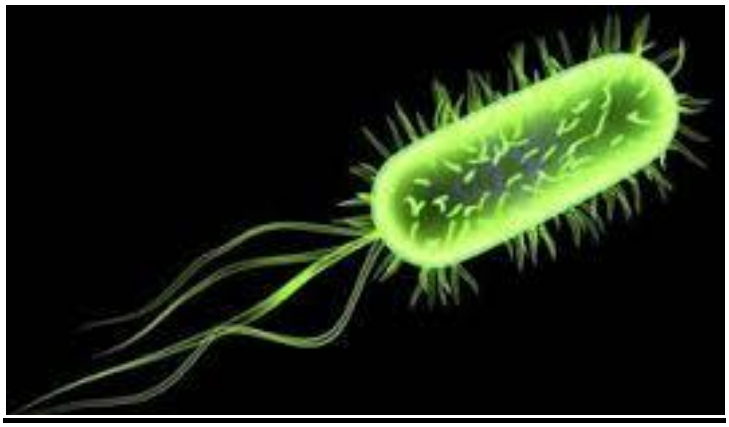


إن الزائفة الزنجارية مقاومة للعديد من الصادات لذلك يجب أن توضع المعالجة وفقا لحساسية الذرية المعزولة وأن تراقب باستمرار حيث يمكن أن تظهر ذراري مقاومة أثناء المعالجة

المعالجة المختارة هي بنسلين مضادة للزائفة متل التيكاسيلين أو الببراسلين مع أمينوغليكوزيد متل الجنتاميسين أو الأميكاسين

تتضمن الوقاية من عداوى الزائفة الزنجارية المجافظة على العدلات بتعداد فوق ال500 وإزالة القثاطر الدائمة بشكل مناسب والعناية بحروق الجلد واتخاذ اجراءات مناسبة أخرى للحد من الانتان عند المرضى مضعفي الدفاعات (61)

2 . الايشريشيةالكولونية E .Coli

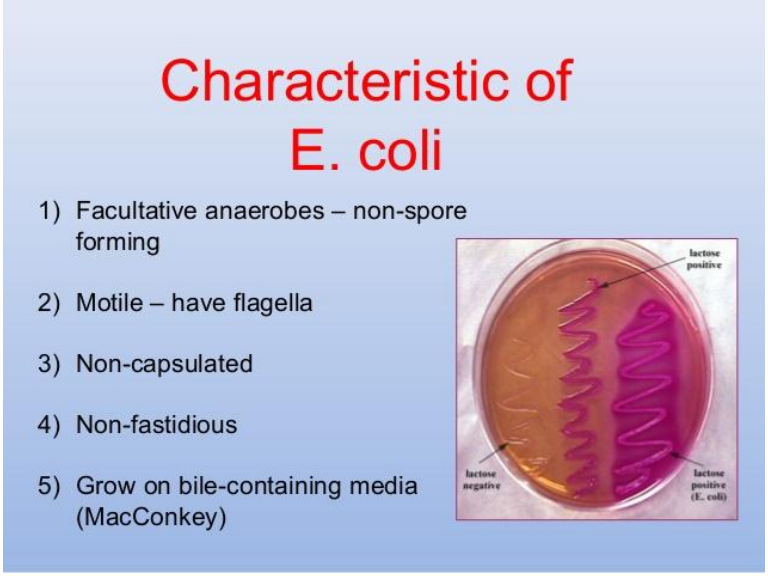


- تعد الإيشريشية كولي أهم الجراثيم سلبية الغرام المسببة لإنتانات السبيل التنفسي وانتان الدم Bloodstream infections وهي أحدى الأسباب المهمة لالتهابات السحايا عند الوليد والعامل الأكثر ترافقا مع اسهالات المسافرين(62)

الإيشريشية كولي هي عصية سلبية الغرام متحركة لاهوائية مخيرة و تعد أغزرلاهوائية مخيرة في الكولون والبراز

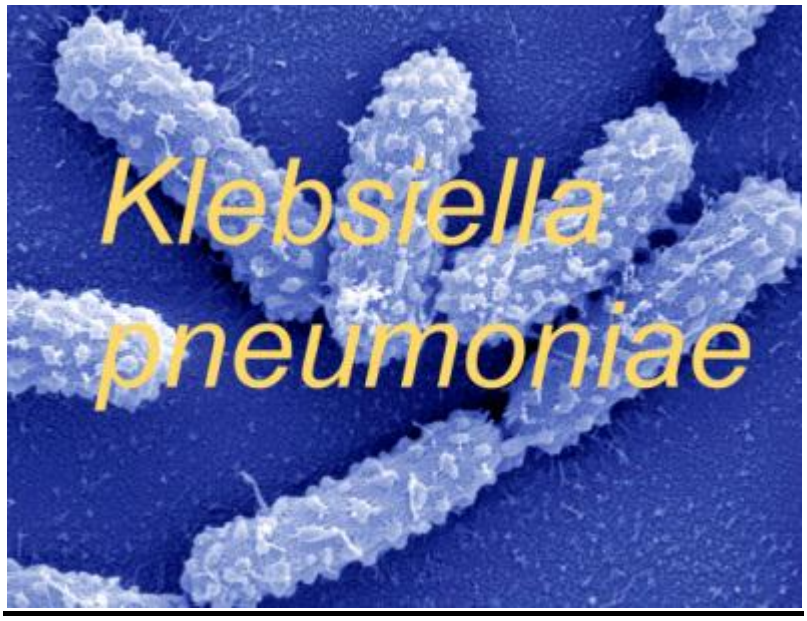
- تخمر الإيشريشية كولي اللاكتوز وهي خاصة تميزها عن الشيغلا و السالمونيلا
- تستخدم الإيشريشية كولي السيترات كمصدر وحيد للكربون وتنزع كاربوكسيل الليزين

- تنمو مستعمرات ال الإيشريشية كولي على آغار ال EMBوتبدي لمعة خضراء معدنية مميزة (63)

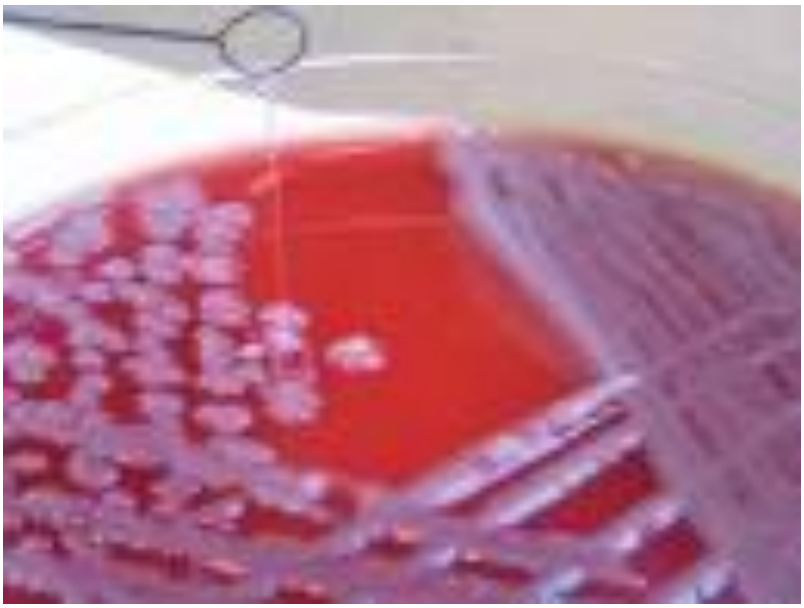


- للايشريشية كولي ثلاث مستضدات تستخدم في التعرف على المتعضية في التحريات الوبائية :
المستضد Oأو مستضد الجدار الخلوي
المستضد H أو المستضد السوطي
المستضد K أو المستضد المحفظي
- يوجد أكثر من 1000 نمط مستضدي للايشريشية كولي
- تترافق أنماط محددة مع بعض الأمراض فمثلا النمط 55O والنمط 111Oيترافق مع اسهالات حديثي الولادة
- تعتبر الايشريشية كولي من أشيع الجراثيم المعزولة من عداوى الدم المكتسبة في المشافي والتي تنشأ أساسا من عداوى بولية أو صفراوية أو صفاقية ، وهي السبب الأكبر من عقديات الزمرة B في التهاب السحايا وانتان الدم عند حديثي الولادة بسبب استعمار تلك الجراثيم المهبل وانتقالها للوليد عند الولادة (64)
- يلعب المكونان البنيويان المحفظة والذيفان الداخلي الدور الأبرز في إمراضية الانتان الجهازي منه في المرض المعوي
- إن الذيفان الداخلي للايشريشية كولي هو عديد السكاريد الشحمي في جدار الخلية ، وهو يسبب مظاهر عديدة لانتان الدم بسلبيات الغرام كالحمى وهبوط التوتر والتخثر المنتشر داخل الأوعية (65)

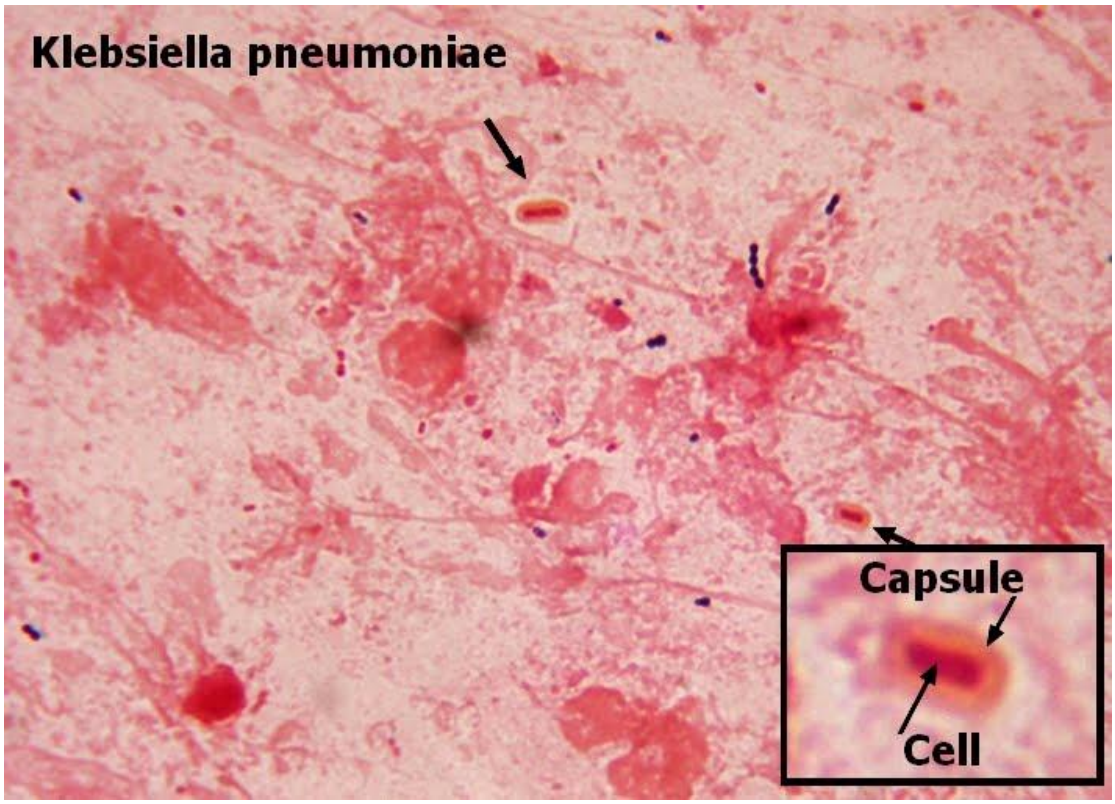
3. ***Klebsiellasp الكلبسيلا***



- هي عصيات سلبية الغرام وهي أحد أعضاء عائلة الجراثيم المعوية غير متحركة غير مبوغة ذات محفظة بارزة مكونة من عديد السكاريد(66)
- تسبب العديد من الأمراض مثل ذات الرئة وانتان الجهاز البولي وانتان الدم
- تنتج الكلبسيلا مستعمرات مخمرة للاكتوز (ملونة) على الآغار التفريقي متل آغار ماك كونكي أو EMB(67)



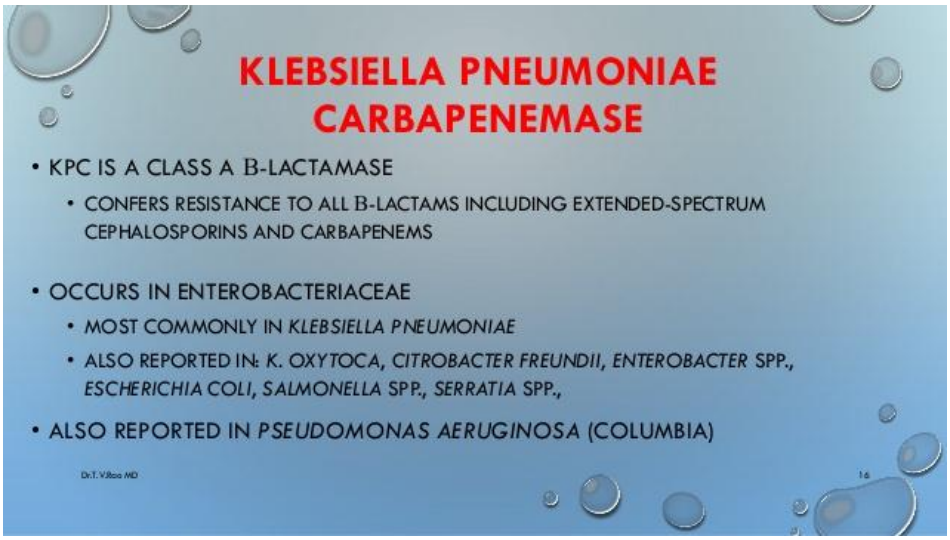
- تعتبر الكلبسيلا من العوامل الممرضة التي تسبب عداوى المستشفيات وخصوصا التهاب الرئة وعدوى السبيل البولي
- كما إن الكلبسيلا الرئوية عامل ممرض هام للطرق التنفسية خارج المستشفيات أيضا(68)
- توجد الكلبسيلا باستمرار في المعي الغليظ وتوجد أيضا في التراب والماء
- كما توجد في الطرق التنفسية لحوالي 10 % من الناس الطبيعيين فهم عادة معرضون لالتهاب الرئة إذا ضعفت مناعتهم(66)



- يرجح أن الكلبسيلا عامل ممرض بدئي غير انتهازي وتعود هذه الخاصة لمحفظتها المقاومة للبلعمة وعلى الرغم من ذلك فإن المرضى بها لديهم عادة عوامل مؤهبة كتقدم السن أو مرض رئوي مزمن أو السكري أو الكحولية (69)
- يتميز التهاب الرئة بالكلبسيلا بإنتاجها قشعا كثيفا مدمى أحيانا ويمكن أن يتطور إلى نخر وتشكيل خراج
- هناك نوعان اخران للكلبسيلا يسببان عداوى غير معتادة عند الانسان هما الكلبسيلاالخشمية K. ozaenae المترافقة مع

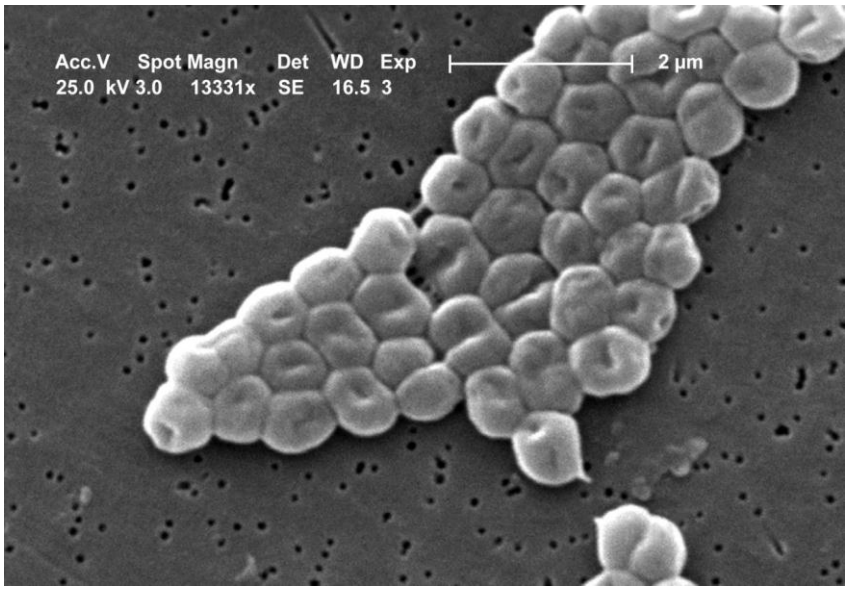
التهاب الأنف الضموري والكلبسيلاالتصلبية الأنفية . K rhinoscleromatis التي تسبب ورما حبيبيا مخربا في الأنف والبلعوم

- ان انتقاء الدواء المناسب يعتمد على نتائج اختبار الحساسية
- إن الجراثيم المعزولة من عداوى المستشفيات مقاومة عادة للعديد من الصادات
- يستخدم أمينوغليكوزيد كالجينتامايسين أو الأميكاسين مع سيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم تجريبيا حتى صدور نتائج الحساسية
- يمكن الوقاية من بعض عداوى المستشفيات التي تسببها الكلبسيلا وغيرها من العصيات سلبية الغرام باجراءات عامة كتغير أماكن القثاطر الوريدية وإزالة القثاطر البولية عندما تنتهي الحاجة إليها ، واتخاذ العناية المناسبة بأجهزة المعالجة التنفسية ولايوجد لقاح
- الـ KPC هي اختصار لاسم أنزيم كاربامينماز تنتجه بعض ذراري الكلبسيلا الرئوية Klebsiella pneumonia carbapenemase
- يمكن لذراري أخرى غير الكلبسيلا انتاج هذا الأنزيم مثل E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter, Salmonella, Serratia, and Enterobacterspp مسببة أخماج انتهازية صعبة العلاج (70)

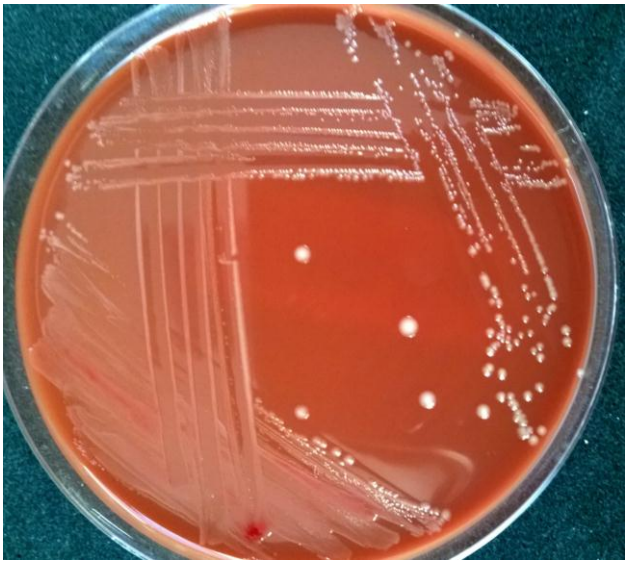


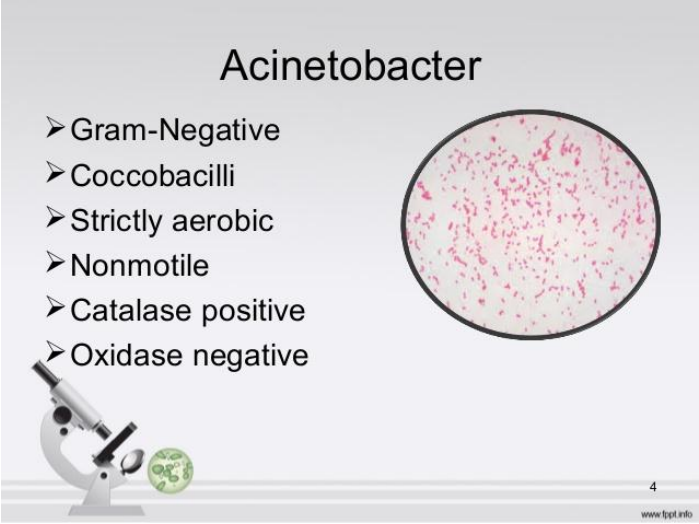
4 الراكدة Acinetobacter

وهي عصورات سلبية الغرام تلاحظ بشكل شائع في التربة والمياه ، ولكنها قد تكون جزءا من النبيت الطبيعي .
تعتبر من العوامل الممرضة الانتهازية تستعمر المرضى مضعفي المناعة.(71)
للراكدة أنواع عديدة ،
الراكدة البومانية acinetobacterbaumannii هي من أنواع الراكدة الممرضة للإنسان وهي مقاومة للعديد من الصادات ولذا فهي من الاصابات البكتيرية القاتلة وخصوصا في اصابات المشافي.
تدخل الراكدة جسم الإنسان عبر الجروح والقثاطر وأنابيب التنفس وتصيب مثبطي المناعة غالبا و بإمكانها أن تنشئ مستعمرات غير خطيرة لدى أسوياء المناعة محولة إياهم إلى ناقل خطير للراكدة في حال كانوا من الكادر الطبي أو عمال المشافي(72)



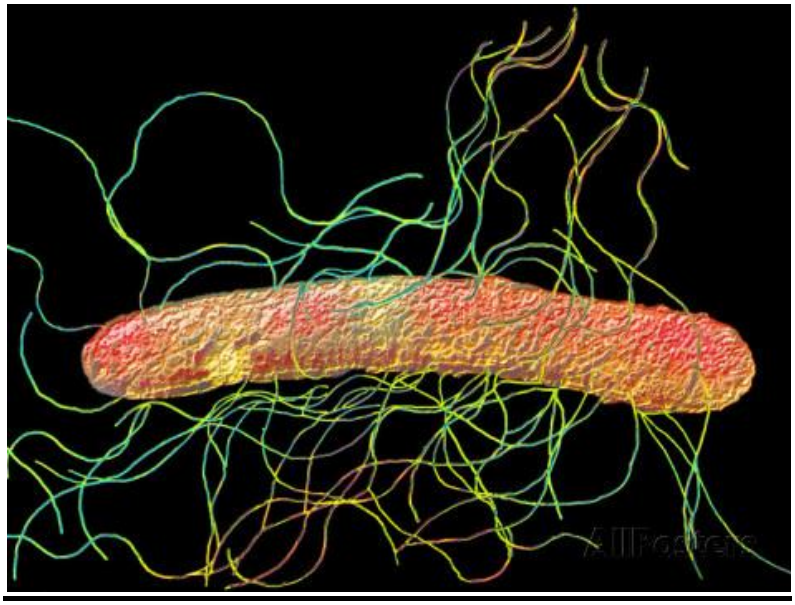
الأسينيتوباكتر آخذة بالازدياد بشكل ملحوظ في المشافي وهذا بسبب انها قادرة على العيش لخمسة أشهر على السطوح الغير ملموسة في حال توفر رطوبة مناسبة .





5 . ***المتقلبة Proteus spp***

- هي عصيات سلبية الغرام من عائلة الجراثيم المعوية
- هي جراثيم شديدة الحركة مسببة التسلق على الآغار الدموي
- تتميز عن الأعضاء الأخرى بعائلة الجراثيم المعوية قدرتها على انتاج الأنزيم نازع أمين الفينيل آلانين وبانتاجها اليورياز الذي يشطر اليوريا مسببة swarming مميزا على الآغار الدموي يتميز بحلقات متسعة (أمواج) من المتعضيات على سطح الآغار(73)

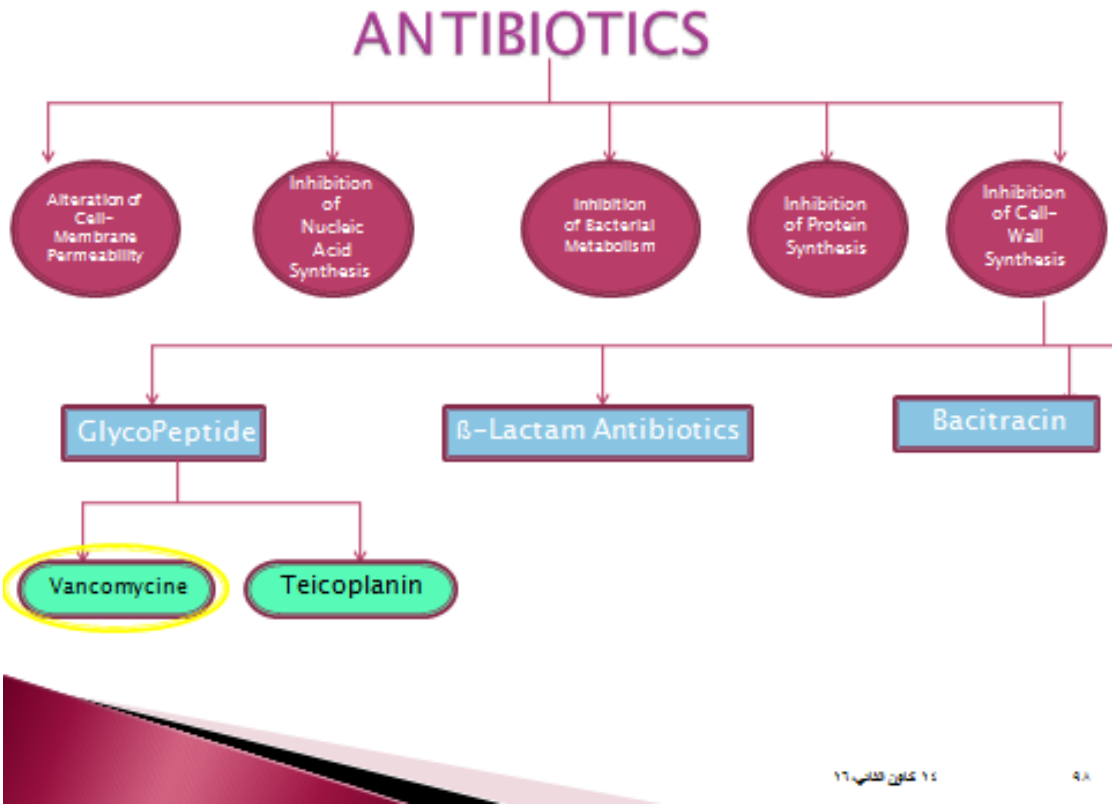


- توجد هذه الجراثيم في كولون الإنسان بالإضافة إلى التراب والماء
- تسبب هذه الجراثيم انتانات السبيل البولي وانتان الدم
- إن المتقلبة الرائعة P . mirabihis هي نوع المتقلبات الذي يسبب أكثر العداوى المكتسبة في المشفى وفي المجتمع

أهم الصادات المستخدمة في علاج انتانات الدم المكتسبة في المشافي :

الفانكومايسين Vancomycine

هو صاد من مجموعة الغليكوبيبيتيد Glycopeptides
يعمل بآلية Inhibition of Cell-Wall Synthesis
طيفه يشمل إيجابيات الغرام فقط



الاستطبابات :

الشكل الوريدي :

- التهاب الشغاف
- التهاب السحايا
- ذات عظم ونقي
- ذات رئة
- انتان الدم
- انتانات النسج الرخوة

الشكل الفموي :

- التهاب الكولون الغشائي الكاذب

التصنيف :

- يؤثر على الجدار الخلوي للخلية الجرثومية
- صاد قاتل

الطيف :

- ايجابيات الغرام :
- العنقوديات بما فيها MRSA

- العقديات الحالة للدم زمرة Aß
- العقديات الرئوية
- الوتديات
- المطثيات الصعبة
- المكورات المعوية

في الحمل : C

<u>فارموكولوجيا :</u>

- سيء الامتصاص هضميا
- يعبر CSF
- نصف عمره الحيوي (عند البالغين :5-8 ساعات يزداد عند مرضى القصور الكلوي)

التأثيرات الجانبية :

- نقص العدلات
- متلازمة الرجل الأحمر(التأثير الأخطر)
- أذية كلوية
- أذية سمعية
- هبوط ضغط
- أعراض هضمية (غثيان اقياء)

<u>piperacillin-tazobactam (tazocine)التازوسين</u>

- هو من البنسلينات المدمجة (40)
- التازوسين دواء مؤلف من مركبين (41)

* التازوباكتامtazobactam وهو من مثبطات البيتا لاكتامات beta-lactamase inhibitors

* البيبراسللين وهو من البنسلينات المضادة للزوائف antipseudomonalPenicillins أو كما تصنف حديثا بالجيل الرابع من البنسلينات Fourth generationPenicillins

- آلية تأثيره : تثبيط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي Inhibits bacterial cell wall synthesis
- طيف التازوسين يشمل (42)
  - الزوائف الزنجارية.Pseudomonas aeruginosa
  - العنقوديات المذهبة المنتجة للبيتالاكتاماز-beta, lactamase producing S. aureus
  - المستدميات النزلية H. influenzae ,
  - النيسريات البنية ,Neisseria gonorrhoeae
  - الامعائيات some Enterobacteriaceae
  - اللاهوائيات(including B fragilis) anaerobes

<u>الجيل الثالث والرابع من السيفالوسبورينات :</u>

<u>Third and fourth generation cephalosporins:</u>

هي مجموعة من الصادات تعتمد في تأثيرها على تثبيط البيتالاكتلم-ß Lactam Antibiotics وذلك عن طريق تثبيط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي Inhibition of Cell-Wall Synthesis(43)

يشمل طيفه : (44)

- الامعائيات بما في ذلك (الايشريشية كولي ، المتقلبات ،الراكدة ، الكلبسيلا ، السيراتية) Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus mirabilis, indole-positive Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter),
- النيسريات Neisseria
- المستدميات النزلية H. influenzae
- ,السيراتية Serratia
- أما بالنسبة للزوائف الزنجارية Pseudomonas فيقسم الجيل الثالث من السيفالوسبورين إلى قسمين :

- ✓ قسم ضعيف التأثير على الزوائف Poor activity against Pseudomonas مثل السيفترياكسون والسيفوتاكسيم والسيفوبودوكسيم
- ✓ والقسم الثاني فعال تجاه الزوائف Activity against Pseudomonasمثل السيفتازيديمceftazidime
- ✓ أما الجيل الرابع من السيفالوسبورينات فهو غالبا فعال تجاه الزوائف مثل السيفيبيم Cefepime

- يعتبر الجيل الثالث للسيفالوسبورينات أقل فعالية من الجيل الأول تجاه الجراثيم ايجابية الغرام
- السيفترياكسون والسيفوتاكسيم من الجيل الثالث والسيفيبيم من الجيل الرابع فعال تجاه المكورات الرئوية
- الجيل الثالث لا يغطي enterococci, Listeria,MRSA, and Acinetobacter

الكاربابينيمات : CARBAPENEMS

- هي مجموعة من الصادات تعتمد في تأثيرها على تثبيط البيتالاكتلم-ß Lactam Antibiotics وذلك عن طريق تثبيط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي Inhibition of Cell-Wall Synthesis

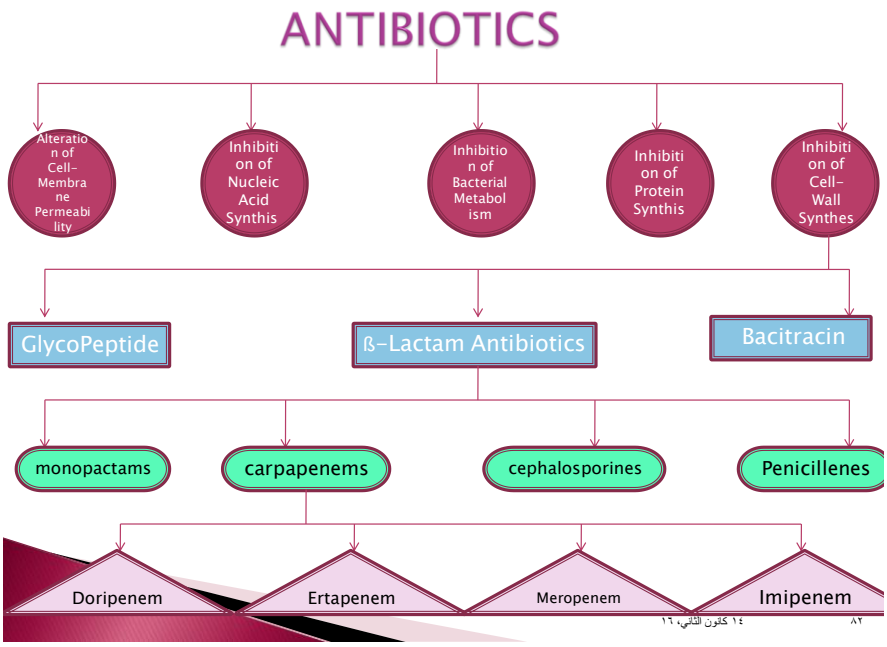
- تضم مجموعة الكاربابينيمات أربع أدوية . Imipenem2 . 1 Meropenem ، 3 . Ertapenem ، 4 . Doripenem

- تعتبر الكاربابينيمات الخط الأول في علاج الانتانات المسببة بالجراثيم المنتجة الانزيمالبيتالاكتاماز واسعة الطيف ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases)
- الكاربابينيمات من الصادات واسعة الطيف ويشمل طيفه :

✓ الجراثيم ايجابية الغرام بمافي ذلك العقديات المخضرة المنتجة للبيتالاكتاماز ، المكورات الرئوية ، المكورات المعوية والليستريا

✓ الجراثيم سلبية الغرام بمافي ذلك المستدميات النزفية H. influenzae والبنيات gonorrhoeae, والامعائيات .
والزوائف Enterobacteriaceae الزنجارية P. aeruginosa

✓ اللاهوائيات



التيغاسللين Tigecycline

- هو من الصادات الحديثة يتبع لمجموعة التتراسكلينات
- يعمل بآلية تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي تحت الوحدة 30 **Inhibition ofProteins*synthesis*** *30S*
- من الصادات واسعة الطيف : يشمل طيفه
  - ✓ الجراثيم ايجابية الغرام بمافي ذلك : العنقوديات المذهبة المنتجة للبيتالاكتاماز المقاومة لمجموعة المتسلينات MRSA ، المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين VRE ، العقديات الرئوية المقاومة للبنسللين
  - ✓ اللانموذجيات atypical species
  - ✓ معظم سلبيات الغرام باستثناء الزوائف Pseudomonas والمتقلبات Proteus species
- يوصى عالميا باستخدام التايغاسيللين في علاج :
  - * انتانات الجلد المختلطة

* انتانات داخل البطن المختلطة
* انتانات المسببة بالعنقوديات المذهبة المنتجة للبيتالاكتاماز المقاومة لمجموعة المتسلينات MRSA

الكوليستين Colistin

هو صاد يعمل بآلية التأثير على نفوذية الغشاء الخلوي الجرثومي Alteration of Cell-Membrane Permeability

هو صاد قاتل bactericidal

طيفه يشمل :

- P. aeruginosa and A. baumannii. الراكدة والزوائف الزنجاوية
- Escherichia coli, الايشريشية كولي
- some Enterobacterspp, الامعائيات
- Haemophilusinfluenzae, المستدميات النزلية
- Bordetella pertussis, البورتديلا
- Legionella pneumophila, الليجونيلا
- Klebsiellaspp, الكلبسيلا
- Salmonella spp, السالمونيلا
- Shigellaspp, الشيغلا

القسم العملي

القسم العملي :

أولا : هدف الدراسة :

تهدف الدّراسة إلى تحديد وجود انتانات دم مكتسبة في مستشفى المواساة الجامعي وتحديد أكثر الأماكن تواترا لمثل هذه الانتانات وتحديد أكثر الجراثيم شيوعا لدنيا في احداث هذه الانتانات ومقاومتها على الصادات

ثانيا : المواد والأساليب

1. **تصميم الدراسة :** دراسة مستقبلية حشدية
2. **مكان الدراسة** : تمت في مستشفى المواساة الجامعي
3. **زمن الدراسة** : في الفترة الواقعة من تشرين الأول 2012 الى أيلول 2013
4. **مجموعة الدراسة** : شملت الدراسة جميع المرضى البالغين المقبولين في المستشفى أياً كان سبب القبول (جراحة أو داخلية) أو مكان القبول (عناية أو أجنحة) ممن مضى لهم فترة مكوث في المشفى أكثر من 48 ساعة تطور لديهم ترفع حروري ≤ 38˚ بعد 48 ساعة أو أكثر من القبول
5. **طرق الدراسة :** تم اجراء زرع دم لهؤلاء المرضى على وسطين هوائي ولا هوائي ، **وتم اعتماد تعريف انتان دموي مكتسب في المشفى هم** *جميع المرضى سجل لديهم زرع دم واحد أو أكثر ايجابي ممن حدث لديهم ترفع حروري ≤ 38 بعد مرور 48 ساعة أو أكثر لقبولهم في المشفى*
   تم اجراء الزرع في مختبر المستشفى على جهاز B.D \Bactec 9050 والتحسس ايضا على جهاز B.D \Phoenix 100

   تم تحليل نتائج الزروع لمعرفة :
   - العضيات السائدة في المشفى والمسببة لانتانات دموية مشفوية
   - أكثر الاماكن تواترا لحدوث مثل هذه الانتانات والظروف المرافقة لذلك
   - متابعة هؤلاء المرضى وحساب نسبة الوفيات بين هؤلاء.
6. **مواد الدراسة :**
   - ✓ أوساط زرع دم هوائية وأخرى لا هوائية
   - ✓ جهاز زرع دم آلي نوع B.D \ Bactec 9050
   - ✓ جهاز تحسس دم آلي نوع B.D \Phoenix 100
   - ✓ استمارات لجمع المعلومات

الاســتبيان

انتانات الدم المكتسبة في المشافي

☒ الرقم المتسلسل :
☒ رقم الاضبارة :
☒ العمر:
☒ الجنس:
- ذكر
- انثى

☒ مكان القبول :
- العناية المشددة ICU
- عناية متوسطة
- جناح

☒ تاريخ القبول :
☒ تاريخ الخروج :
☒ معلومات عن التخريج
- تحسن
- وفاة
- انتقل إلى مشفى آخر

☒ تاريخ أخذ زرع الدم الايجابي :
☒ العضيات الناتجة في الزرع :
- سلبيات الغرام
- ايجابيات الغرام
- فطور

☒ اسم العضية الناتجة عن الزرع
☒ التحسس

ثالثا : حجم وطريقة أخذ العينة :

. معايير الاشتمال : شملت الدراسة جميع المرضى المقبولين في مستشفى المواساة الجامعي لأي سبب كان مضى على قبولهم في المشفى ≤ 48 ساعة وتطور لديهم ترفع حروري ≤ 38º لم يكن موجود أثناء القبول .

5 . معايير الاستبعاد :

- ☒ مرضى انتان دموي مكتسب بالمجتمع (مرضى لديهم زرع دم ايجابي اجري في فترة بين أقل من 48 ساعة من القبول).
- ☒ مرضى لديهم ترفع حروري من أول يوم من القبول
- ☒ مرضى لم يمضِ على مكوثهم في المشفى 48 ساعة .

رابعا : الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة وجود انتشار جيد لانتانات الدم المكتسبة في المشافي مع غلبة لسلبيات الغرام ونسبة وفيات عالية بين هؤلاء

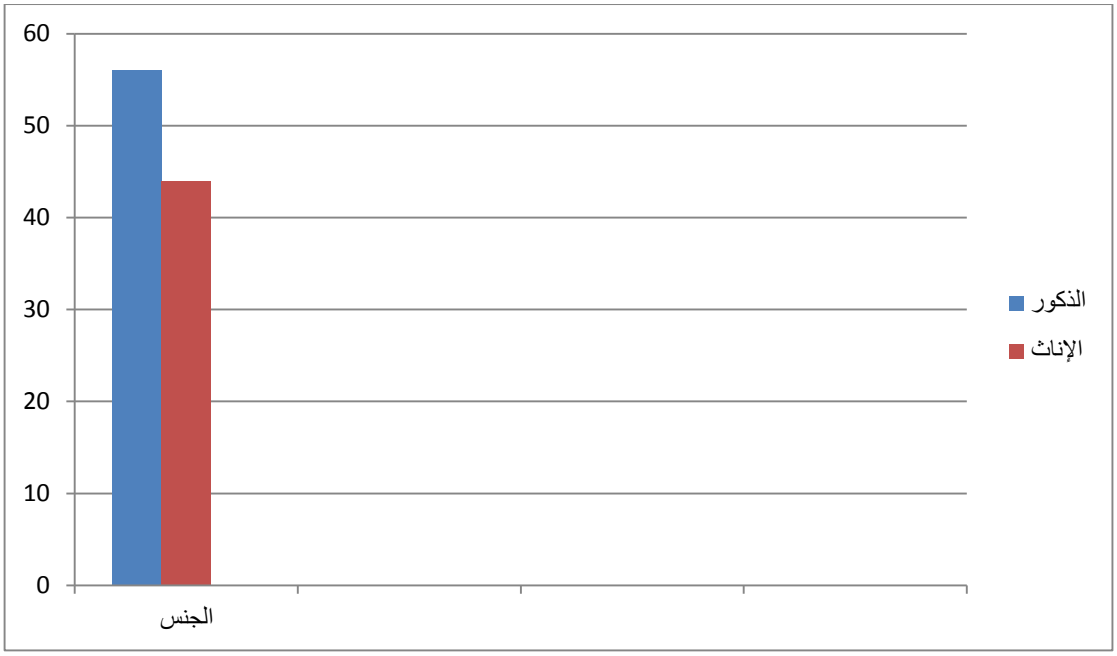
7 . السؤال البحثي :

- ما مدى حدوث انتانات دم لدى مرضى طوروا ترفع حروري بعد مضي 48 ساعة في القبول بالمشفى
- ما هي أهم الجراثيم المسببة لانتانات الدم المشفوية
- ما نسبة الوفيات لدى مرضى انتانات الدم المكتسبة بالمشافي

خامسا : النتائج :

- **حجم العينة :** خلال فترة الدراسة والتي استمرت حوالي عام كامل من تشرين الأول 2012 لغاية أيلول 2013 تم تسجيل حوالي *366* حالة انتان دموي مكتسب بالمشفى ، وما يقارب *384* عضية مسببة لهذه الانتانات في مختلف أقسام المشفى
- **وصف عينة البحث**

- العمر : العمر الوسطي لهؤلاء المرضى48.68 ± 14 سنة (range 16 -86 years)
- الجنس : نسبة الذكور لهؤلاء المرضى كانت حوالي 56% (المخطط الأول)

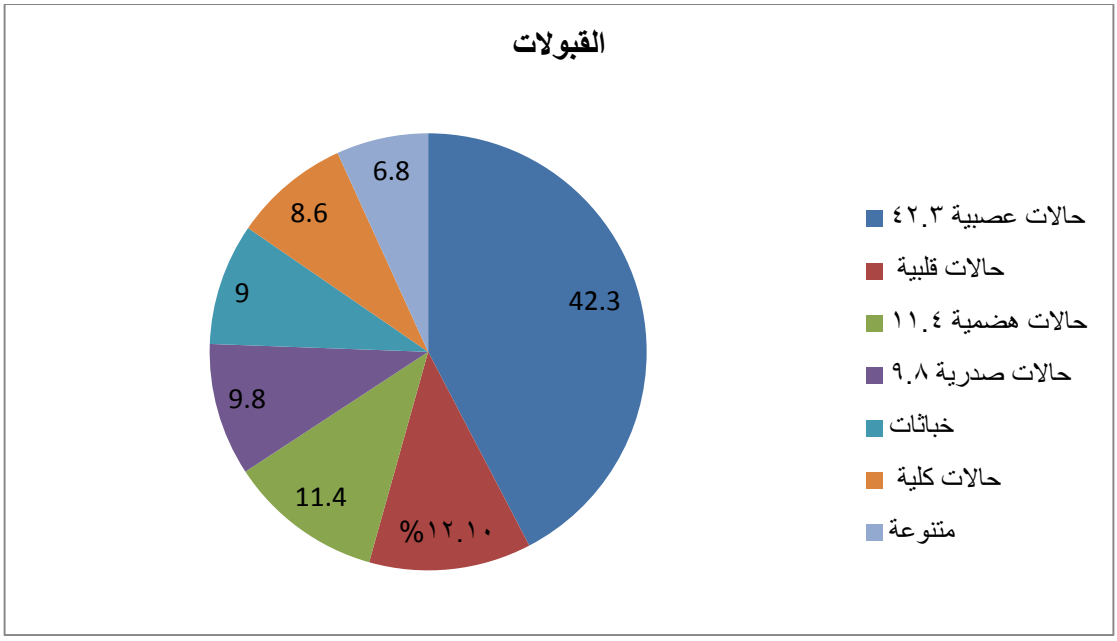


المخطط الأول : نسبة الذكور / الإناث

- ما يقارب نصف الحالات تقريبا 49 % سجلت في وحدات العناية المركزة ICU

- أسباب القبولات كانت متنوعة وتوزعت على الشكل الآتي وذلك كما هو مسجل في تسجيل القبول :

حالات عصبية : 89 مريض (24.3 %)
حالات قلبية : 44 مريض (12.1 %)
حالات هضمية 41 مريض (11.4 %)
حالات صدرية 35 مريض (9.8 %)
خباثات 32 مريض (9 %)
حالات كلية 31 مريض (8.6 %)



مخطط 2 : أسباب القبولات

- العوامل المؤهبة المحتملة لمثل هذه الانتانات :

1. الأجهزة داخل الأوعية :*intravascular devices*
   - المحيطيةperipheral intravenous257مريض (%71)
   - المركزيةCentral venous catheter 100 مريض (%27.4)
   - خط شرياني arterial catheters 7 مرضى (%1.9)

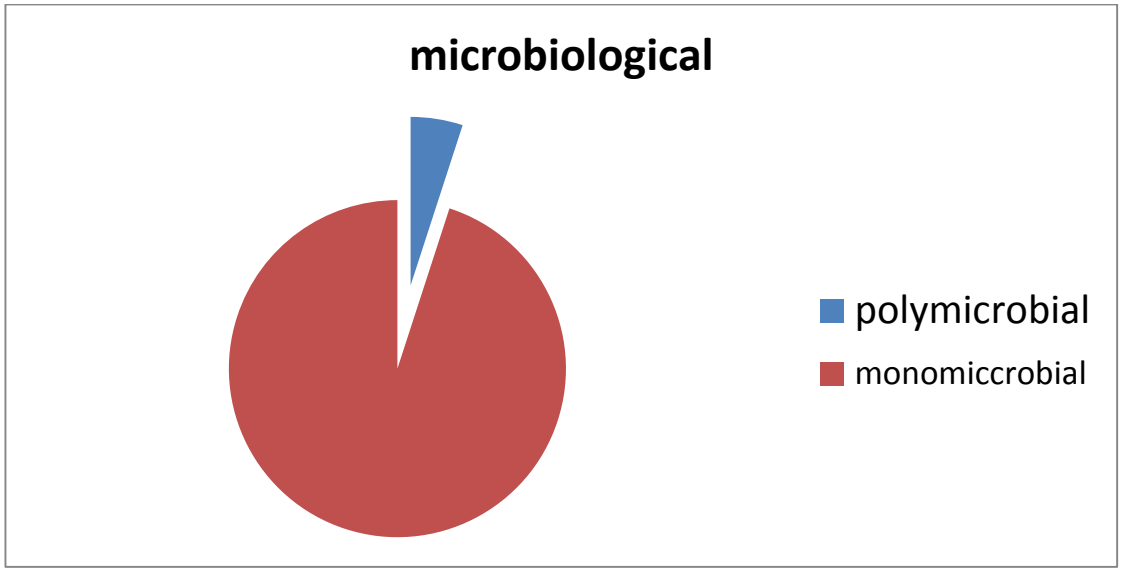
2. القثاطر البوليةUrinary catheter 150 مريض (%41)
3. التحال الدموي hemodialysis 20 مريض (%5.6)
4. التهوية الآلية MechanicalVentilator 123 مريض (33.8 %)

- ***<u>الوفيات :</u>***

توفي أثناء فترة الاستشفاء من بين هؤلاء المرضى المثبت لديهم انتان دموي مشفوي BSIs 146 مريض وهو مايمثل نسبة 40% (الجدول الأول)

- ***العضيات المسببة لهذه الانتانات :***

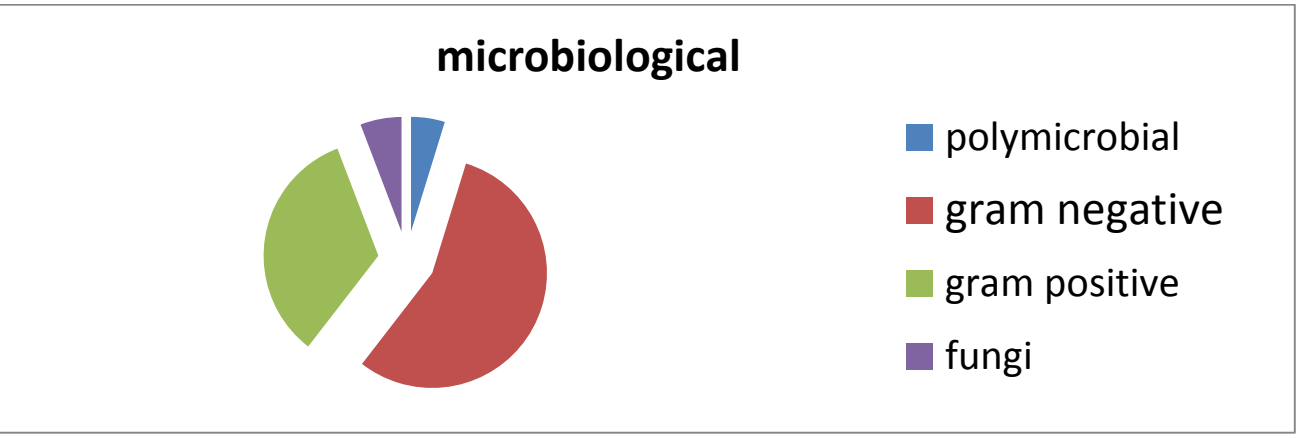
❖ 5 % من مجمل حالات انتانات الدم المكتسبة في المشافي المسجلة في دراستنا كانت متعددة العضيات



المخطط الثالث : نسبة العضيات المتعددة إلى العضيات الاحادية في نتائج الزوروعات

❖ من بين 349 زرع دم وحيد العضية كانت النتائج كالآتي :

- جراثيم سلبية الغرام 205 مريض (58%)
- جراثيم ايجابية الغرام 123 مريض (35.4%)
- فطور 21 مريض (6.1%)



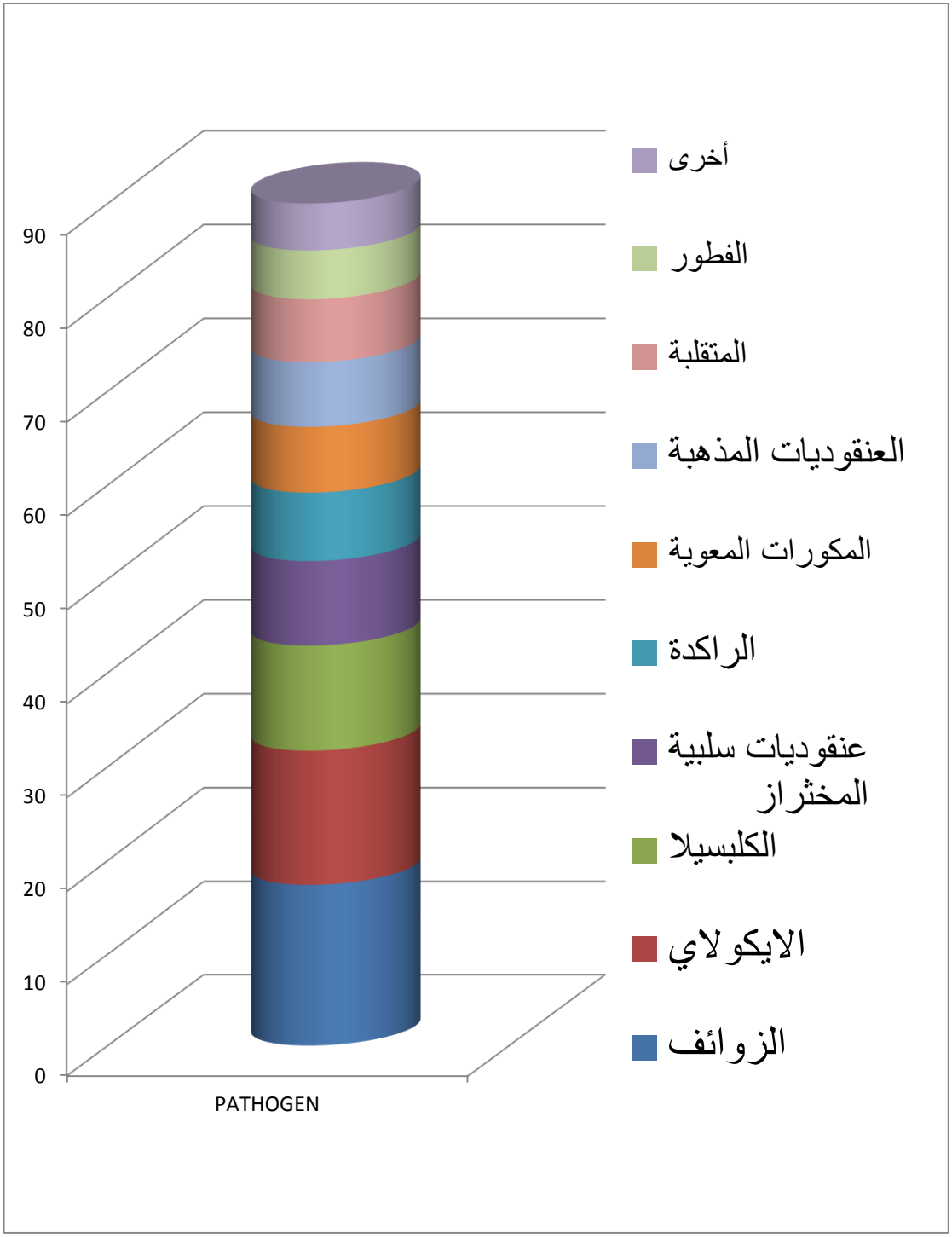
المخطط الرابع : العضيات المسببة (نسبة سلبيات الغرام إلى ايجابيات الغرام)

❖ أما نوع الجرثوم المعزول في الزروع

❖ تم تسجيل ما يقارب 384 عضية مسببة لهذه الانتانات في مختلف أقسام المشفى

❖ كانت النسب على النحو التالي :

- P. Aeruginosa الزوائف 67عضية (17.4%)
- E .Coli الايكولاي 55 عضية (14.3%)
- Klebsiellaspp الكلبسيلا 43 عضية (11.2 %)
- CoNS سلبيات المخثراز 35عضية (9%)
- Acinetobacter الراكدة 28 عضية (7.3 %)
- Enterococcus spp المكورات المعوية 27 عضية (7%)
- S. aureus العنقوديات المذهبة 26 عضية (6.9 %)
- Proteus spp المتقلبات 25 عضية (6.7%)
- Candida spp مبيضات 20 عضية (5.2%)



المخطط الخامس : نوع الجرثوم المعزول في الزروع

الحساسية والمقاومة للصادات.Antimicrobial susceptibility :

♣ *المقاومة على المتسللين Methicillin resistance:*

- تم في دراستنا الكشف عن المقاومة للمتسللين في 11 حالة عنقودية مذهبة (43.7 % من الزروعات المجراة)
- نسبة العنقوديات المذهبة المقاومة على المتسللين MRSA المعزولة لم يكن أعلى بكثير لدى مرضى وحدات العناية المركزة عما هو عليه في مرضى الأجنحة (49.3 مقابل 39.9 % ، P 0.08)

♣ *المقاومة على الفانكومايسين Vancomycin resistance :*

تم العثور على مقاومة الفانكومايسين في 25 % من enterococcal (VRE)

اسم العضية / المقاومة على :	**S. aureus** (26 عضية)	**CoNS** (35 عضية)	***Enterococcus* spp** (27 عضية)
Ampicillin			6عضيات مقاومة (21.7 %)
cloxacillin	11عضية مقاومة (43.7 %)	30 عضية مقاومة (86.4 %)	
Cefazolin	9عضيات مقاومة (34.4 %)	29 عضية مقاومة (85.2 %)	
Vancomycin	0	1 عضية مقاومة (.0.3%)	7 عضيات مقاومة (25 %)
Teicoplanin	0	1 عضية مقاومة (0.3 %)	8 عضيات مقاومة (32.2 %)
Linezolid	0	1عضية مقاومة (0.4%)	1 عضية مقاومة (1.2 %)
Clindamycin	12 عضية مقاومة (47.4 %)	26 عضية مقاومة (75.8 %)	

الجدول الثاني : نسب مقاومة بعض الجراثيم ايجابيات الغرام على الصادات

♣ المقاومة على مضادات سلبيات الغرام: أظهرت دراستنا مقاومة لصادات الموجهة للجراثيم سلبية الغرام المسببة لانتانات الدم المكتسبة في المشفى ، تم توضيح نسب هذه المقاومة في الجدول الثالث

Rates of antimicrobial resistance among Gram-negativeorganisms most frequently isolated from patients with nosocomial bloodstream infections
TABLE 3.

	K. pneumonia (%)	*Acinetobacter (%)*	*P. aeruginosa (%)*
Pip-Tazo	%33.5	%75.7	%33,9
Cefazolin	53.3	–	
Ceftriaxone	55.4	–	
Ceftazidime	54.4	70	36,6
Ceftazidime	50.2	77	42,9
Imipenem	0.3	55.9	36,8
Meropenem	1.3	56.4	35,8
Ciprofloxacin	36.2	73.4	45.6
Gentamicin	30.7	51.8	45.7

الجدول الثالث نسب مقاومة بعض سلبيات الغرام على الصادات

سادسا : المناقشة :

* إن الدراسات التي تهتم بعدوى المشافي هي دراسات هامة يمكنها اكتشاف قضايا محددة متعلقة بمقاومة الصادات ومدى انتشار الجراثيم وتحديد أنواعها
* أجريت دراسات عديدة على هذا الموضوع في الولايات المتحدة الأمريكية وأوربا
* نقاط الضعف في هذه الدراسة كانت في عدم امكانية تسجيل جميع الحالات التي تندرج تحت تعريف BSIs المعتمد في الدراسة وذلك لعدم الاخبار من قبل الأطباء الممارسين عن جميع الحالات المسجلة

في دراستنا :

* تم اختيار العينة المدروسة من المرضى المقبولين بمشفى المواساة الجامعي ومضى على قبولهم أكثر من يومين ، بلغ عدد المرضى المدروسين 366 مريض أثبت لديهم انتان دم مكتسب بالمستشفى وما يقارب 384 عضية مسببة لهذه الانتانات
* وبحسب الجنس فقد بلغ عدد الذكور 204 مريض (56%)
* تم اجراء زرع دم وتحسس لكل مريض طور ترفع حروري بعد مرور 48 ساعة فأكثر لمكوثه في المشفى وذلك لتحري وجود انتان دم مكتسب بالمشفى والعوامل المؤهبة لهذه الانتانات ونوع الجراثيم المسببة لهذه الانتانات ومقاومتها على الصادات
* وعند تحديد أماكن تسجيل هذه الانتانات كانت وحدات العناية المركزة هي الأشيع لحدوث هذه الانتانات فيها بنسبة (49%)
* تنوعت جالات القبول بين عصبية وقلبية وهضمية وصدرية والخباثات وكانت الأشيع هي الحالات العصبية بنسبة 24.3%
* تصدرت سلبيات الغرام قائمة الجراثيم المسببة لانتانات الدم المكتسبة في المشافي بنسبة 58%
* وكانت ال pseudomonasهي الجرثومة الأكثر تواترا في احداث هذه الانتانات بنسبة 17.4% تتلوها الايكولاي بنسبة 14.3 ثم الكلبسيلا 11.2%
* تم تسجيل حالات المقاومة على الصادات بنسب مختلفة :
* MRSAبنسبة 43.7%
* VREبنسبة 25.0%
* KPCبنسبة 1.3%

* تم دراسة هذا الموضوع عدة دراسات لعل أهمها الدراسة الامريكية
Nosocomial Bloodstream Infections in US
:Hospitals
Analysis of 24,179 Cases from a Prospective
Nationwide Surveillance Study
* والتي استمرت 7 سنوات شملت 49 مشفى في الولايات المتحدةالامريكية(1)

المعطيات	دراستنا	الدراسة الامريكية
متوسط العمر	48.68	51 سنة
الجنس (ذكور / إناث)	%56 / %44	%56 / %44
أكثر الأماكن تواترا	%49 ICU	% 51ICU
الوفيات	% 40	% 27
العوامل المؤهبة قثطرة محيطية	% 71	%35
قثطرة مركزية	%27	%72
خط شرياني	%12	%16
قثطرة بولية	%41	%11
تحال بيرتواني	% 5.6	%8
تهوية آلية	%33.8	%32

العضيات المسببة	دراستنا	الدراسة الامريكية
متعددة العضيات	% 5	% 13
سلبيات الغرام	% 58	% 25
ايجابيات الغرام	%35	% 65
فطور	% 6.1	% 9.5
العنقوديات سلبية المخثراز	% 9	% 31
العنقوديات المذهبة	% 6.9	% 20
المكورات المعوية	%7	% 9
الايكولاي	% 14.3	% 6
الكلبسيلا	% 11.2	% 5
الزوائف	% 17.4	% 4.3

* بمقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة الامريكية
* Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study

كانت التشابه في النقاط التالية :

متوسط العمر

الجنس (نسبة الذكور / الإناث)

نسبة الوقوع في العناية المركزة نسبة لبقية الأجنحة

* بينما كان الاختلاف كالآتي :

- العضيات المسببة كانت الغلبة لايجابيات الغرام في الدراسة الامريكية 65% في حين كانت الغلبة لدنيا لسلبيات الغرام 56%
- نسبة الزروع متعددة العضيات 13% في الدراسة الامريكية مقابل 5% في دراستنا
- زيادة نسبة انتشار الزوائف لدنيا وزيادة المقاومة عليها

تعود ارتفاع نسبة سلبيات الغرام لدينا إلى عدم تطوير سياسات لضبط العدوى والرقابة باستخدام الصادات وبالتالي نشوء ذراري معندة بالإضافة إلى البيئة الفقيرة لدنيا وقلة استخدام القثاطر التي يكثر نمو ايجابيات الغرام عليها قلل من نسبة ايجابيات الغرام ، نضف إلى ذلك البيئة الحارة التي تساعد في نمو سلبيات الغرام

- ارتفاع نسبة الفطور في الدراسة الامريكية مقارنة بدراستنا تعود إلى عدم الاهتمام لدينا بتشخيص الانتانات الفطرية
- ارتفاع نسب التعنيد لدنيا على الصادات يعود إلى الاستخدام العشوائي للصادات

سابعا : الخلاصة

- وجود نمط من انتانات الدم المكتسبة في مشفى المواساة الجامعي مختلف عما هو عليه في الولايات المتحدة الامريكية .
- وجود نسبة عالية من الجراثيم سلبية الغرام مسببة لهذه الانتانات .
- ارتفاح نسبة مقاومة الجراثيم وعلى الأخص سلبيات الغرام للصادات المتوفرة لدنيا .
- ارتفاع معدل الوفيات الناتج عن انتانات الدم المشفوية .
- نسبة انتان الدم بالمبيضات البيض نسبة لا يستهان بها توجه للاهتمام بالزروعات والمضادات الفطرية .

ثامنا : التوصيات والمقترحات

نظرا لشيوع انتانات الدم المكتسبة في المشافي وارتفاع نسبة الوفيات للمصابين بها لذا نوصي بأهمية تطوير سياسات لضبط العدوى بالانتانات المشفوية والاستخدام الحكيم للصادات لخفض نسب التنعنيد ما أمكن

كما نوصي بالاهتمام بالزروعات الفطرية باعتبارها جزء من الانتانات المكتسبة بالمشافي

كما يوصى بتثقيف المرضى بالاهتمام بالنظافة وقواعد ضبط العدوى والابتعاد عن الاستخدام اللاواعي للصادات

أقترح :

اجراء دراسة وبائية لتحديد نسبة حدوث هذه الانتانات في مشفانا بالتعاون مع الوزارت المعنية

اجراء دراسات أشمل تتضمن كل المرضى المقبولين في المشفى من أكثر من 48 ساعة حيث أن عينة الدراسة لدينا شملت فقط المرضى المقبولين من أكثر من 48 ساعة وطور ترفع حروري حديث

اجراء دراسة تهتم بالانتانات الفطرية المكتسبة بالمشافي وأنواعها والعلاجات المتاحة

- ***هذه النتائج قد تساعد مشفى المواساة الجامعي في تطوير قدراتها وال guidelines الخاص بها لتشخيص وعلاج انتانات الدَم المكتسبة في المشفى***

REFERENCES :المراجع

(1)Wisplinghoff, H., et al. 2004. Nosocomial bloodstream infections in US
hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance
study. Clin. Infect. Dis. 39:309–317.

(2)**Boucher, H. W., et al.** 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update
from the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. **48:**1–12.

(3)Freid VM, Prager K, MacKay AP, Xia H. Health, United States, 2003.
Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, **2003**.

(4)Collin, B. A., H. L. Leather, J. R. Wingard, and R. Ramphal. 2001. Evolution,
incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519
bone marrow transplant patients. Clin. Infect. Dis. **33:**947–953.

(5)**Warren, D. K., J. E. Zack, A. M. Elward, M. J. Cox, and V. J. Fraser.** 2001.
Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in
a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study.
Clin. Infect. Dis. **33:**1329–1335.

(6)**Pittet, D., D. Tarara, and R. P. Wenzel.** 1994. Nosocomial bloodstream
infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and
attributable mortality. JAMA **271:**1598–1601.

(7)Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing
the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year
validated, population-based model. Clin Infect Dis **1997**; 24:1068–78.

(8)Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial
nosocomial bloodstream infections with higher mortality. Eur J Clin
Microbiol Infect Dis **1993**; 12:813–9.

(9)Gatell JM, Trilla A, Latorre X, et al. Nosocomial bacteremia in a large
Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis.
Rev Infect Dis **1988**; 10:203–10.

(10)National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report,
data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. Am
J Infect Control **2000**; 28:429–48.

(11)Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel

RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a
three-year analysis. Clin Infect Dis **1999**; 29:239–44.

(12) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen
frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in
North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program,
1997–2000. Int J Antimicrob Agents **2002**; 20:412–8.

(13) Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial
use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project
ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
(ICARE) hospitals. Clin Infect Dis **1999**; 29:245–52.

(14) Smith TL, Jarvis WR. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*.
Microbes Infect **1999**; 1:795–805.

(15) Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due
to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial
susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin
America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY

Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. Clin Infect Dis
2001; 32(Suppl 2):S114–S132.
(16) Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin
resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med **1987**;
316:927–31.
(17)20. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Erwin M, Ramirez-Rhonda C. Multicenter
evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum betalactam
antimicrobial agents in Puerto Rico. The Puerto Rico Antimicrobial
Resistance Study Group. DiagnMicrobiol Infect Dis **1998**; 30:113–9.

(18) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, et al. Survey of bloodstream infections
due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States,BSI in US Hospitals • **CID 2004:39 (1 August)** • 317
Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance
Program, 1997. Clin Infect Dis **1999**; 29:595–607.

(19)Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002; 137:791.

(20) Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 1991; 91:86S.

(21)Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis 2006; 42:647.

(22)Burton DC, Edwards JR, Horan TC, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007. JAMA 2009; 301:727.

(23)Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine (Baltimore) 1983; 62:170

(24) Maradona JA, Carton JA, López-Alonso J, et al. Comparative study of community versus hospital-acquired Staphylococcus aureusbacteraemia. Eur J Med 1992; 1:113.

(25) Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections in western Sweden. Scand J Infect Dis 2007; 39:6.

(26) Kirmani N, Tuazon CU, Murray HW, et al. Staphylococcus aureus carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. Arch Intern Med 1978; 138:1657.

(27) Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some

common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3:915.
(28) Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41:848.
(29) Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. Am J Med 2002; 112:204.
(30) Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than P. aeruginosa. QJM 2003; 96:227.
(31) Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:760.
(32) Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. Clin Infect Dis 2002; 35:1484.
(33) Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al. Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med 2000; 160:501.
(34) Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, et al. Bacteraemia due to Stenotrophomonasmaltophilia: an analysis of 45 episodes. J Infect 2002; 45:47.
(35) Gikas A, Samonis G, Christidou A, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. Infection 1998; 26:155.

(36) Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA 2012; 308:502.
(37) Seigel TA, Cocchi MN, Salciccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. J Emerg Med 2012; 42:254.
(38) Fu CM, Tseng WP, Chiang WC, et al. Occult Staphylococcus aureus bacteremia in adult emergency department patients: rare but important. Clin Infect Dis 2012; 54:1536.
(39) Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996; 23:40
(40) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18:657
(41) www.lahey.org/studies/webt.htm (Accessed on June 01, 2012).
(42) Lascols C, Hackel M, Hujer AM, et al. Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel β-lactamases: a snapshot of extended-spectrum β-lactamases throughout the world. J Clin Microbiol 2012; 50:1632.
(43) Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B, et al. Abrupt emergence of a single dominant multidrug-resistant strain of Escherichia coli. J Infect Dis 2013; 207:919.
(44) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1. EUCAST, 2010. file://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (Accessed on May 16, 2012).

- (46)Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? Emerg Infect Dis 2001; 7:178
- (47)Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection from methicillin-susceptible S. aureus infection: a prospective investigation. Clin Infect Dis 2007; 44:471.
- (48) Miller LG, Quan C, Shay A, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible Staphylococcus aureus skin infection. Clin Infect Dis 2007; 44:483.
- (49) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52:e18.
- (50) Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2005; 40:1429.
- (51)Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA 2012; 308:502.
- (52) Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996; 23:40.
- (53) Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with

iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. Am J Med 1999; 107:119.
- (54) Strand CL, Wajsbort RR, Sturmann K. Effect of iodophor vs iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. JAMA 1993; 269:1004.
- (55) Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, et al. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. J Clin Microbiol 2011; 49:4047.
- (56) Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 2004; 38:1724.
- (57) Connell TG, Rele M, Cowley D, et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. Pediatrics 2007; 119:891.
- (58) Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2756.
- (59) El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of Pseudomonas aeruginosa pneumonia. J Antimicrob Chemother 2009; 64:229.
- (60) Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al. Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med 2000; 160:501.
- (61) Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 2005; 41:754.

- (62) Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev 1998; 11:142.
- (63) Yoder JS, Cesario S, Plotkin V, et al. Outbreak of enterotoxigenic Escherichia coli infection with an unusually long duration of illness. Clin Infect Dis 2006; 42:1513.
- (64) Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1995; 333:364.
- (65) Su C, Brandt LJ. Escherichia coli O157:H7 infection in humans. Ann Intern Med 1995; 123:698.
- (66) Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. Klebsiella pneumoniae genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. Clin Infect Dis 2007; 45:284.
- (67) Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11:589.
- (68) Fung CP, Chang FY, Lee SC, et al. A global emerging disease of Klebsiella pneumoniae liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? Gut 2002; 50:420.
- (69) Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11:589.
- (70) Anderson DJ, Richet H, Chen LF, et al. Seasonal variation in Klebsiella pneumoniae bloodstream infection on 4 continents. J Infect Dis njh2008; 197:752.

- (71) Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis 2006; 42:692.
- (72) Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates producing the carbapenemase OXA-40. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2941.
- (73) Roberts JA. Bacterial adherence and urinary tract infection. South Med J 1997; 80:347.