



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

علاقة مكان الإصابة الجهازية والتغطية الإنتانية المستخدمة عند مرضى الصدمة الإنتانية بمعدل الوفيات في العناية المشددة

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالب الدراسات العليا

د. زياد سليم هارون

بإشراف

الأستاذ الدكتور

حسام البردان

العام الدراسي: 2024-2025
1446-1447

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرخ بعلمي الكامل وقبولي:

١- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكاتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
18	الباب الثاني: القسم النظري
19	الفصل الأول: مقدمة عامة عن الإنتان والصدمة الإنتانية
19	1-1- مقدمة
20	1-2- تعريفات
25	1-3- وبائيات الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة
27	الفصل الثاني: الفزيولوجيا المرضية والمظاهر السريرية
27	2-1- مقدمة
28	2-2- الاستجابة الطبيعية للخمج
31	2-3- التحول إلى الإنتان (sepsis)
32	2-4- التأثيرات الجهازية للإنتان
35	2-5- المظاهر السريرية والمخبرية
40	الفصل الثالث: تقييم وعلاج الإنتان والصدمة الإنتانية
40	3-1- أدوات تقييم الإنتان
43	3-2- التدبير الفوري
45	3-3- الإنعاش المبكر وتحسين الديناميكا الدموية
48	3-4- العلاج بالصادات الحيوية
50	3-5- السيطرة على مصدر الخمج والعلاجات المساعدة
51	3-6- التهوية الآلية، ودعم الأعضاء، وتعديل الاستجابة المناعية

53	الفصل الرابع: العوامل الإنذارية في الإنتان والصدمة الإنتانية
53	٤-١- مقدمة
54	٤-٢- العوامل الإنذارية المتعلقة بالمضيف
58	٤-٣- تأثير موقع الخمج على نتائج الإنتان
55	٤-٤- تجرثم الدم (Bacteremia)
61	٤-٥- تأثير العامل الممرض على مسار الإنتان
62	٤-٦- تأثير العلاج المضاد للميكروبات على مسار الإنتان
64	الباب الثالث: القسم العملي
65	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
65	١-١- هدف البحث
66	١-٢- خلفية البحث وأهميته
67	١-٣- مناهج البحث وأدواته
76	الفصل الثاني: نتائج البحث
76	٢-١- الوفاة في وحدة العناية المشددة
77	٢-٢- مقارنة الخصائص الأساسية وفقاً لحدوث الوفاة
83	٢-٣- خصائص الخمج وفقاً لحدوث الوفاة
88	٢-٤- خصائص العلاج وفقاً لحدوث الوفاة
92	٢-٥- العوامل المستقلة للتنبؤ بحدوث الوفاة في العناية المشددة
94	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
101	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
101	٤-١- الخلاصة
102	٤-٢- المحددات
102	٤-٣- التوصيات
104	المراجع
111	الملاحق
113	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
24	تعريف الإنتان ومعاييرُهُ	1
42	حرزُ تقييمِ قصورِ الأعضاء المتسلسلِ (SOFA)	2
76	معدّلُ الوفياتِ في العنايةِ المُشدّدةِ لدى مرضى الصدمة الإنتانية في البحثِ	3
77	مقارنةُ متوسّطِ العمرِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	4
78	مقارنةُ توزّعِ فئتيِ العمرِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	5
78	مقارنةُ توزّعِ الذكورِ والإناثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	6
79	مقارنةُ الأمراضِ المُرافقةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	7
80	مقارنةُ متوسّطِ العلاماتِ الحيويّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ	8
81	مقارنةُ متوسّطِ التّحاليلِ المخبريّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ	9
82	مقارنةُ متوسّطِ حرزِ SOFA وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	10
83	مقارنةُ مواقعِ الخمجِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ لمرضى الصدمة الإنتانيةِ	11
84	مقارنةُ مكانِ اكتسابِ الخمجِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	12
86	مقارنةُ إيجابيّةِ زرعِ الدّمِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	13
86	مقارنةُ نوعِ الجراثيمِ المعزولةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	14
88	مقارنةُ الصّادّاتِ الحيويّةِ المناسبةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	15
89	مقارنةُ متوسّطِ الزّمنِ لإعطاءِ الصّادّاتِ الحيويّةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	16
90	مقارنةُ توزّعِ فئتيِ الزّمنِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	17
91	مقارنةُ الحاجةِ إلى التهويةِ الآليّةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	18
82	تحليلُ الانحدارِ اللّوجستيّ متعدّدُ المتغيّراتِ للعواملِ المُستقلّةِ المُتنبّئةِ بحدوثِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ	19
100	مقارنةُ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميّةِ	20

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
11	منحنى كابلان-ماير للبقيا في المستشفى وفقاً لملاءمة الصادات الحيوية في دراسة Suberviola Cañas وزملائه	1
27	رسم توضيحي يُظهر الفزيولوجيا المرضية للإنتان والصدمة الإنتانية والموجودات السريية	2
30	النتائج المحتملة لإطلاق الوسائط في الإنتان	3
46	الجدول الزمني المتكامل لتدبير الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة	4
76	توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة	5
77	مخطط box plot يُظهر توزع أعمار المرضى وفقاً لحدوث الوفاة	6
82	مخطط box plot يُظهر توزع قيم حرز SOFA وفقاً لحدوث الوفاة	7
85	مقارنة مكان اكتساب الخمج وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة	8
88	مقارنة ملاءمة الصادات الحيوية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة	9
89	مخطط box plot يُظهر توزع الوقت لإعطاء الصادات الحيوية وفقاً لحدوث الوفاة	10
91	مقارنة الحاجة إلى التهوية الآلية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة	11
93	مخطط forest plot يُظهر العوامل المنبئة المستقلة بحدوث الوفاة في العناية المشددة	12

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

باللغة العربية	باللغة الإنكليزية	الاختصار
غازات الدم الشرياني	arterial blood gases	ABGs
الأذية الكلوية الحادة	acute kidney injury	AKI
متلازمة الكرب التنفسي الحاد	acute respiratory distress syndrome	ARDS
أدينوزين ثلاثي الفوسفات	adenosine triphosphate	ATP
زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط	activated partial thromboplastin time	aPTT
البروتين الارتفاعي-C	C-reactive protein	CRP
القطرة الوريدية المركزية	central venous catheter	CVC
مراكز الرعاية الطبية والخدمات الطبية الأمريكية	Centers for Medicare and Medicaid Services	CMS
التخثر المنتشر داخل الأوعية	disseminated intravascular coagulation	DIC
الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر	danger-associated molecular patterns	DAMPs
الأكسجة الغشائية خارج الجسم	extracorporeal membrane oxygenation	ECMO
إنزيمات بيتا لاكتاماز ذات الطيف الممتد	extended-spectrum beta-lactamases	ESBL
الجمعية الأوروبية لطب العناية المشددة	European Society of Intensive Care Medicine	ESICM
إعطاء السوائل المحدد بالتصوير الصدوي الرئوي	Fluid Administration Limited by Lung Sonography	FALLS
الجزء الكسري للأكسجين المستنشق	fraction of inspired oxygen	FIO2
دراسة العبء العالمي للأمراض	Global Burden of Disease	GBD
الجمعية الأمريكية للأمراض الخمجية	Infectious Diseases Society of America	IDSA
النسبة الطبيعية الدولية	international normalized ratio	INR
وحدة العناية المشددة	intensive care unit	ICU
الضغط الشرياني الوسطي	mean arterial pressure	MAP
متلازمة اختلال وظائف الأعضاء المتعددة	multiple organ dysfunction syndrome	MODS
العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	MRSA
العنقوديات المذهبة الحساسة للميثيسيلين	methicillin-sensitive Staphylococcus aureus	MSSA

مُشعرُ الصَّدمة المُعدَّل	modified shock index	MSI
العاملُ النَّووي الخلوي-kb	nuclear factor kappa b	NF-kb
نسبة الأرجحية	Odds Ratio	OR
الأنماطُ الجزيئية المرتبطة بالعاملِ الممرض	pathogen-associated molecular patterns	PAMPs
الضَّغَطُ الجزيئيُّ للأكسجين في الدَّم الشَّرِياني	partial pressure of oxygen in the arterial blood	PaO2
التصويرُ بالأَمْواج فوق الصَّوتية في نقطة الرَّعاية	point-of-care ultrasound	POCUS
كريَّاتُ الدَّم البيضاء مُتعدِّدة الأشكال	polymorphonuclear leukocytes	PMNs
مُستقبلاتُ التَّعرُّفِ على الأنماط	pattern recognition receptors	PRRs
حررُ تقييم قصور الأعضاء المُتسلسل السَّريع	quick Sequential Organ Failure Assessment	qSOFA
جمعيَّة طبِّ الرَّعاية الحرجة	Society of Critical Care Medicine	SCCM
إشباعُ الأوكسي هيموغلوبين الوريدي المركزي	central venous oxyhemoglobin saturation	ScvO2
مُشعرُ الصَّدمة	shock index	SI
حررُ تقييم قصور الأعضاء المُتسلسل	Sequential Organ Failure Assessment	SOFA
حملةُ النِّجاة من الإنتان	Surviving Sepsis Campaign	SSC
متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية	systemic inflammatory response syndrome	SIRS
عاملُ نخر الورم-ألفا	tumor necrosis factor alpha	TNF-α
كريَّاتُ الدَّم البيضاء	white blood cells	WBC

المُلخَص

الخلفية: لا تزال الصدمة الإنتانية من الأسباب الرئيسية للوفيات في وحدات العناية المشددة حول العالم. ولا تزال الأهمية التنبؤية لمصدر الخمج، وتوقيت، ومدى ملاءمة التغطية الإنتانية التجريبية (الأولية) بالصادات الحيوية في نتائج الصدمة الإنتانية موضع جدل، مع وجود أدلة متضاربة حول دورها المستقل في الوفيات.

الهدف: هدفت هذه الدراسة إلى تحديد العوامل المستقلة التي تؤثر على معدل الوفيات في وحدة العناية المشددة بين المرضى الذين يعانون من الصدمة الإنتانية، مع التركيز بشكل خاص على أدوار مصدر الخمج، وتوقيت إعطاء الصادات الحيوية، وملاءمة الصادات الحيوية.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة حشدية مستقبلية في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، سوريا، بين شهري تشرين الثاني ٢٠٢٤ وتشرين الثاني ٢٠٢٥. سُجِّلَ ١٠٠ مريضٍ بالغٍ شخّصت إصابتهم بالصدمة الإنتانية وفقاً لإرشادات حملة النجاة من الإنتان (SSC). جُمعت البيانات الديموغرافية، والمعايير السريرية، والنتائج المخبرية، وخصائص الخمج (بما في ذلك موقع الخمج)، وتفاصيل العلاج (بما في ذلك توقيت وملاءمة الصادات الحيوية التجريبية). أُجريت تحليلات انحدار لوجستي أحادي ومتعدد المتغيرات لتحديد العوامل المستقلة المتنبئة بوفيات وحدة العناية المشددة.

النتائج: بلغ معدل الوفيات الإجمالي في وحدة العناية المشددة ٤٨% (١٠٠/٤٨ مريض). كانت أكثر مواقع الخمج شيوعاً هي الرئة (٣٧,٥% في غير الناجين، ٢٨,٨% في الناجين) والمسالك البولية (٢٠,٨% في غير الناجين، ٢٦,٩% في الناجين). ومع ذلك، لم يُظهر أي موقع إصابة مُحدّد ارتباطاً ذا دلالة إحصائية بالوفيات في التحليل متعدد المتغيرات. وقد حدّد الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات خمسة عوامل متنبئة مستقلة لوفيات وحدة العناية المشددة: حرزُ SOFA الأعلى (نسبة الأرجحية المعدلة: ١,٧٢ لكل نقطة زيادة، $p < 0.001$)، العمر ≤ 60 عاماً (نسبة الأرجحية المعدلة: ٣,٥٨، $p = 0.005$)، الحاجة إلى التهوية الآلية (نسبة الأرجحية المعدلة: ٣,٢٥، $p = 0.001$)، تأخير إعطاء الصادات الحيوية لأكثر من ساعة (نسبة الأرجحية المعدلة: ٢,٩٥، $p = 0.013$)، والصادات الحيوية التجريبية غير المناسبة (نسبة الأرجحية المعدلة: ٢,٤٦، $p = 0.018$).

الاستنتاج: على الرغم من أن موقع الخمج لم ينبئ بشكلٍ مُستقلٍ بالوفياتِ، إلا أن توقيت العلاج التجريبي (الأولي) بالصّاداتِ الحيويّة وملاءمته برزا كعاملين حاسمين قابلين للتّعديل يُؤثّران بشكلٍ كبيرٍ على بقاء مرضى الصّدمة الإنتانيّة على قيد الحياة. تُوكّد هذه النّائج أن الإعطاء المُبكر (خلال ساعة واحدة) والاختيار المُناسب للصّاداتِ الحيويّة يفوقان أهميّة المصدّر التّشريحي المُحدّد للخمج في تحديد النّائج، ممّا يبرزُ الأهميّة الحاسمة للتّدخل السّريع والمُستهدف بالصّاداتِ الحيويّة.

الكلمات المفتاحيّة: الصّدمة الإنتانيّة، وفيّاتُ العناية المُشدّدة، توقيتُ الصّاداتِ الحيويّة، مُلاءمة الصّاداتِ الحيويّة، حرزُ SOFA، عواملُ الخطورة.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

لا يزال الإنتان (sepsis) يُمثّل تحدياً كبيراً للصحة العامة، ويتميز باستجابة مضطربة من قبل المضيف للخمج (infection)، ما قد يؤدي إلى تلف الأنسجة وقصور الأعضاء والوفاة. سلّطت الدراسات الحديثة الضوء على تزايد حالات الإنتان، حيث أشارت مراجعة منهجية إلى أن العبء العالمي للإنتان أخذ في الارتفاع، لا سيما في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل [1]. وقد اعترفت منظمة الصحة العالمية بالإنتان كمشكلة صحية حرجية، مما دفع إلى دعوات لتحسين الوعي واستراتيجيات التدبير [2]. لا تزال الوفيات المرتبطة بالإنتان تُشكل مصدر قلق كبير. وتُشير التقديرات الأخيرة إلى أن الإنتان يُسبب ما يقرب من 11 مليون حالة وفاة سنوياً في جميع أنحاء العالم، مما يجعله سبباً رئيسياً للوفاة [3]. وفي الولايات المتحدة وحدها، يُصنّف الإنتان على أنه عاشر سبب رئيسي للوفاة، مع تداعيات كبيرة على أنظمة الرعاية الصحية [4]. يؤكد التباين في انتشار الإنتان ونتائجه عبر مختلف السكان الحاجة إلى إجراء أبحاث مستمرة لتحديد العوامل المساهمة في هذه التفاوتات [1].

تُمثّل الصدمة الإنتانية (septic shock) التعبير الأكثر خطورة عن الإنتان، وهي من أبرز أسباب الوفيات في وحدة العناية المشددة (ICU) (intensive care unit) حول العالم [1]. على الرغم من التقدم في الرعاية الطبية، لا يزال إنذار هؤلاء المرضى سيئاً، مع معدلات وفيات ترتفع لتصل إلى 50% وفقاً لبعض الدراسات [5]. ينشأ هذا الخطر من استجابة الجسم الشديدة للخمج، مما يتسبب في إطلاق عاصفة من السيتوكينات والوسائط الالتهابية تؤدي إلى خلل في وظائف الأوعية الدموية، وانخفاض حاد في ضغط الدم، ونقص تروية الأنسجة، متطوّراً في النهاية إلى متلازمة اختلال وظائف الأعضاء المتعددة (MODS) (multiple organ dysfunction syndrome) [1].

يظل حجر الزاوية في علاج الصدمة الإنتانية هو السيطرة السريعة والحاسمة على بؤرة الخمج الأساسية من خلال بدء العلاج بالصادات الحيوية المناسبة. وقد أولت الحملات الدولية مثل "حملة النجاة من الإنتان" (Surviving Sepsis Campaign) (SSC) اهتماماً كبيراً للتوقيت المبكر لإعطاء الصاد الحيوي، موصيةً بإعطائه في غضون الساعة الأولى من التشخيص [6]. يكمن المبرر الفيزيولوجي وراء ذلك في أن كل ساعة تأخير في القضاء على العامل الممرض تسمح باستمرار الاستجابة الالتهابية المدمرة للجسم. تشير الأدلة المستمدة من تحليل تلوي حديث إلى أن كل تأخير ساعة في إعطاء الصادات الحيوية يرتبط بزيادة ملحوظة في معدل الوفيات، حيث تصل هذه الزيادة إلى ٤,١% لكل ساعة تأخير لدى مرضى الصدمة الإنتانية [7].

بالتوازي مع عنصر التوقيت، يبرز عنصر "الملاءمة" (appropriateness) كعامل حاسم لا يقل أهمية. يُشير العلاج "المناسب" إلى اختيار صاد حيوي فعال ضد العامل الممرض المسبب للخمج، بناءً على المعرفة بالأنماط المحلية للمقاومة الجرثومية وموقع الخمج [8]. فالصاد الحيوي المبكر غير المناسب قد لا يفيد فائدة تذكر للمريض، بل قد يزيد من خطر الآثار الجانبية ويسهم في تفاقم مشكلة مقاومة الصادات الحيوية. حيث يؤكد Kumar وزملاؤه أن البدء بالصاد الحيوي غير الفعال يرتبط بزيادة كبيرة في معدل الوفيات، إذ أن كل ساعة تأخير في بدء العلاج المناسب بعد ظهور الصدمة الإنتانية ترتبط بزيادة الوفيات بنسبة ٧,٦% [9].

إلى جانب ذلك، تشير أدلة متزايدة إلى أن موقع الخمج (site of infection) الأساسي قد يكون له تأثير مستقل على إندار مرضى الصدمة الإنتانية. فقد أظهرت دراسة قائمة على قاعدة بيانات وطنية في الولايات المتحدة أن مواقع خمج معينة، مثل الخمج داخل البطن (٣٠,٧%) والخمج التنفسي السفلي (٢٧,٧%)، ترتبط بأعلى معدلات الوفيات بين مرضى الإنتان، مقارنةً بمواقع أخرى مثل خمج المسالك البولية أو إنتان مجرى الدم [10]. وهذا يثير تساؤلاً مهماً حول التفاعل المحتمل بين موقع الخمج والتغطية الإنتانية المستخدمة، وكيف يُشكل هذا التفاعل المعقد النتيجة النهائية للمريض.

ثانياً: المشكلة البحثية

تُشير الأدلة الحالية إلى أن موقع الخمج قد يكون عاملاً إنذارياً حاسماً، لكن النتائج عبر الدراسات غير متسقة وتعتمد بشدة على السياق. وجدت Leligdowicz وزملاؤها في دراسة حشدية متعددة المراكز شملت قرابة ٨٠٠٠ مريض مصاب بالصدمة الإنتانية أن المصدر التشريحي للخمج يُمثل عاملاً إنذارياً حاسماً يجب أخذه في الاعتبار، حيث سجل الخمج داخل البطن الناجم عن إقفار الامعاء أعلى معدل وفيات (٧٥%)، بينما سجل خمج المسالك البولية المرتبط بالانسداد البولي أدنى معدل (٢٦%) [11]. لم تستطع العوامل الفيزيولوجية وخصائص العلاج تفسير هذا التباين في الوفيات، مما يُشير إلى أن للمصدر التشريحي نفسه تأثيراً مستقلاً [11]. من ناحية أخرى، وجد Zahar وزملاؤه أن النتيجة في حالات الإنتان الشديد والصدمة الإنتانية لا تعتمد على موقع الخمج [12]. وتماشياً مع ذلك، وجد Kumar وزملاؤه أن فائدة العلاج بالصادات الحيوية المناسبة في بقاء مرضى الصدمة الإنتانية على قيد الحياة تعتمد على زرع العامل الممرض، ولكن ليس على موقع الخمج [9]. لذلك، تبرز الحاجة إلى دراسات توضح العلاقة بين مواقع الخمج المختلفة والوفيات بين مرضى الصدمة الإنتانية.

على الرغم من قوة التوصية المتعلقة بالتوقيت المبكر للصادات الحيوية والأدلة على دورها في خفض وفيات الإنتان [6]، لا يزال الجدل قائماً في الأوساط الأكاديمية حول العلاقة السببية المباشرة بين التوقيت والوفيات [13]. فبعض الدراسات الحديثة والمقاربات التحليلية تشير إلى أن العلاقة قد تكون أكثر تعقيداً، حيث يمكن أن تلعب عوامل أخرى مثل شدة المرض الأولية للمريض، ومصدر الخمج، والكائنات الميكروبية المحددة دوراً كبيراً. فالمرضى الأكثر خطورة من الناحية العملية يحصلون على العلاج بشكل أسرع، مما يجعل من الصعب عزل تأثير "التوقيت" بمفرده [14]. من هنا، تنشأ الحاجة إلى دراسات تحل هذه العلاقة بدقة في سياقات سريرية مختلفة، بهدف توضيح ما إذا كان هدف "الساعة الأولى" هو قاعدة صارمة تنطبق على جميع المرضى، أم أنه مبدأ توجيهي يحتاج إلى تكييفه بناءً على خصائص المريض والبيئة العلاجية.

ثالثاً: التساؤلات

التساؤلات الوصفية:

- ما هي العلاقة بين موقع الخمج الأساسي ومعدل الوفيات في العناية المُشدّدة لدى مرضى الصدمة الإنتانية؟
- ما هي قوّة الارتباط بين توقيت بدء العلاج بالصّادات الحيويّة (لكلّ ساعة تأخير) ومعدل الوفيات؟
- ما هو تأثير مُلاءمة الصّاد الحيوي التجريبي (الأولي) (مناسب مُقابل غير مناسب) على مُعدل الوفيات؟

التساؤلات التحليلية الأساسية:

- بعد ضبط تأثير العوامل الأخرى (مثل العمر، وشدّة المرض، وغيرها)، ما هي العوامل المُستقلّة المُتنبّئة بحدوث الوفاة في العناية المُشدّدة لدى مرضى الصدمة الإنتانية؟
- هل يظلّ موقع الخمج عاملاً مؤثراً بشكلٍ مُستقلّ على الوفيات بعد التّحكّم في تأثير توقيت وملاءمة الصّادات الحيويّة؟
- ما هو الأثر النسبيّ لكلّ من موقع الخمج، توقيت العلاج، مُلاءمة العلاج في التنبؤ بخطر الوفاة؟

رابعاً: هدف البحث

تحديد العوامل المُستقلّة المؤثّرة في وفيات العناية المُشدّدة بين المرضى المُصابين بالصدمة الإنتانية في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، مع التّركيز على دور موقع الخمج، توقيت إعطاء الصّادات الحيويّة، وملاءمة الصّادات الحيويّة.

خامساً: أهمية البحث

يأتي هذا البحث ليعالج فجوة حرجة في المعرفة، وله أهمية عالية على عدة مستويات:

الأهمية العلمية والمعرفية: تُقدّم الدراسة تحليلاً شاملاً يربط بين ثلاثة من أهم العوامل المثيرة للجدل في تدبير الصدمة الإنتانية (موقع الخمج، توقيت إعطاء الصادات الحيوية، ملاءمة الصادات الحيوية) في نموذج إحصائي واحد، ممّا يسمح بفهم الوزن النسبي لكلٍ منها. يُساعد التحليل مُتعدد المتغيرات في فكّ التداخل بين هذه العوامل والعوامل الأخرى مثل شدة المرض، ويجيب بشكلٍ حاسمٍ على سؤال "هل موقع الخمج عاملٌ مستقلٌّ؟" من خلال عزله إحصائياً عن تأثير "الملاءمة" و "التوقيت".

الأهمية السريرية والممارسة العملية: من خلال معرفة العامل ذي القوة التنبؤية الأعلى بالوفيات (هل هو موقع الخمج أم ملاءمة الصادات الحيوية أم توقيت إعطائها؟)، يمكن لفريق الرعاية الصحية ترتيب أولوياته في القرارات السريرية الصعبة أو عند محدودية الموارد. يمكن استخدام نتائج نموذج الانحدار النهائي للمساعدة في تطوير أدوات تنبؤية سريرية بسيطة لتقدير خطر الوفاة الفردي لكلٍ مريضٍ، ممّا يُساعد في التواصل مع الأهل وتوجيه الرعاية.

الأهمية على الصحة العامة: يسمح تحديد المجموعات الأكثر خطورة بتوجيه برامج المراقبة والوقاية وتحسين الجودة نحو هذه الفئات بشكلٍ أكثر كفاءةً.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم الدراسة ومكانها:

دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study) في مستشفى الموساة والوطني الجامعيين في دمشق، الجمهورية العربية السورية. امتدّت فترة جمع البيانات وإعداد الدراسة من شهر تشرين الثاني ٢٠٢٤ حتى تشرين الثاني ٢٠٢٥.

مجتمع الدراسة ومعايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى البالغين بعمر ١٨ سنة وما فوق من كلا الجنسين، والمصابين بالصدمة الإنتانية، سواء كان التشخيص قد تم في قسم الإسعاف أو في أجنحة المستشفى أو في العناية المشددة نفسها.

معايير الاشتمال:

- تشخيص الصدمة الإنتانية وفقاً لإرشادات حملة النجاة من الإنتان SSC لعام ٢٠٢١ [6].
- تأكيد الإصابة بالخمج عن طريق الزرع الجرثومي.
- الموافقة المستنيرة على الدخول في الدراسة من المريض أو الأولياء القانونيين.

معايير الاستبعاد:

- وجود أورام خبيثة أو أمراض مناعية ذاتية.
- الإصابة المشتركة بالسّل أو فيروس نقص المناعة البشرية أو التهاب الكبد.
- استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أو الهرمونية خلال أسبوع واحد قبل القبول.
- تجاوز الوقت من ظهور الأعراض إلى القبول ٢٤ ساعة.
- وصف الصادات الحيوية بعد أكثر من ١٢ ساعة من التشخيص.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

جمع البيانات والمتغيرات:

أخذت موافقة خطية مستنيرة من جميع المشاركين في الدراسة أو من أوليائهم القانونيين في الحالات التي استلزمت ذلك. جمعت البيانات في هذه الدراسة وفقاً لتصميم مستقبلي من خلال مقابلة المرضى أو ذويهم، بالإضافة إلى مراجعة شاملة للسجلات الطبية. جمعت البيانات باستخدام استمارة معدة خصيصاً لهذه الدراسة.

أ. نقطة الزمن المرجعية (time zero):

عُرِفَت "نقطة الزمن المرجعية" بأنها وقت توثيق تشخيص الصدمة الإنتانية لأول مرة في السجل الطبي، سواء في الإسعاف، أو أجنحة المستشفى، أو العناية المشددة. هذه النقطة هي الأساس لحساب جميع القياسات الزمنية اللاحقة.

ب. تعريف الصدمة الإنتانية:

شُخِّصَت الصدمة الإنتانية وفقاً لإرشادات حملة النجاة من الإنتان (SSC) لعام ٢٠٢١ بوجود^[6]:

١- خمج مُؤكِّدٍ أو مُشتبه به.

٢- نقص تروية نسيجية مستمر، يتمثل بانخفاض ضغط الدم المستمر (يتطلب أدوية مقوية للأوعية) و/أو ارتفاع مستوى اللاكتات في الدم (> ٢ ميلي مول/لتر أو < ١٨ مغ/دل).

ج. المتغيرات المدروسة:

المتغير التابع: الوفاة في وحدة العناية المشددة (متغير ثنائي: نعم/لا). وتُعرف بأنها وفاة المريض من أي سبب كان خلال مكثه في وحدة العناية المشددة (ICU).

المتغيرات المستقلة الرئيسية:

- موقع الخمج (تنفسي، بولي، داخل البطن، إلخ).
- توقيت إعطاء الصادات الحيوية: الفترة الزمنية بالساعة من نقطة الزمن المرجعية "time zero" حتى الجرعة الأولى من العلاج التجريبي (الأولي).
- ملاءمة (appropriateness) الصادات الحيوية: يُعرف العلاج بأنه "مناسب" إذا كان الصاد الحيوي التجريبي (الأولي) يمتلك فعالية في المختبر (in vitro) ضد العامل الممرض المعزول أو مناسباً للحالة السريرية في حالة عدم عزل عامل ممرض.

المتغيرات المشوشة:

- البيانات الديموغرافية: العمر والجنس.
- شدة المرض: عن طريق حزر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Failure Assessment) خلال أول ٢٤ ساعة من القبول في وحدة العناية المشددة.
- الأمراض المرافقة.
- خصائص الخمج (مكان الاكتساب، إيجابية زرع الدم).
- دعم الأعضاء (الحاجة للتهدية الآلية).

سابعاً: الدراسات المرجعية

١ - دراسة Leligdowicz وزملائها [11]

عنوان الدراسة:

Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock

هي دراسة حشدية بأثر راجع متعددة المراكز أجرتها Aleksandra Leligdowicz وزملاؤها في كندا، والولايات المتحدة، والسعودية، ونشرت عام ٢٠١٤ في مجلة American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. هدفت هذه الدراسة إلى تحديد العلاقة بين المصدر التشريحي للخمج والوفيات في المستشفى لدى المرضى البالغين المصابين بالصدمة الإنتانية.

أجريت الدراسة في ٢٩ وحدة عناية مشددة وشملت ٧٩٧٤ مريضاً مُشخصاً بالصدمة الإنتانية. تم تصنيف المرضى إلى ٢٠ مصدراً تشريحياً رئيسياً للخمج. كانت النتيجة الأساسية هي وفيات المستشفى.

في النتائج، كان متوسط عمر المرضى 63 سنة، وبلغت نسبة الذكور 57%. كان أكثر مواقع الخمج شيوعاً هو الرئة (40,1%)، تلاها الخمج داخل البطن (31%) وخرج المسالك البولية (11%). كان معدل الوفيات الإجمالي في المستشفى مرتفعاً بشكل ملحوظ، حيث بلغ 52,4% (178 حالة وفاة). تم تحديد تباين واسع في معدل الوفيات وفقاً لموقع الخمج، حيث تراوح بين 21,1% في حالات خمج المسالك البولية المرتبط بالانسداد، و77,9% في حالات الخمج داخل البطن الناتج عن إقفار الأمعاء. وجدت الدراسة أن 17,2% فقط من المرضى تلقوا صادات مناسبة (ملائمة) للخمج. بقي التباين في الوفيات عبر مواقع الخمج واضحاً حتى بعد التعديل الإحصائي للعوامل المسبقة (كالعمر والأمراض المرافقة) والعوامل اللاحقة (كشدة المرض وملاءمة الصادات الحيوية).

خلصت الدراسة إلى أن الموقع التشريحي للخمج يرتبط بشكل مستقل بوفيات المرضى الذين يعانون من الصدمة الإنتانية، حيث تختلف معدلات الوفيات بشكل كبير بين المواقع المختلفة للخمج. أوصت الدراسة بأهمية أخذ موقع الخمج في الاعتبار عند تصميم التجارب السريرية المستقبلية، وتحليلات البيانات، وتطوير أنظمة التنبؤ بإنذار مرضى الصدمة الإنتانية.

٢- دراسة Suberviola Cañas وزملائه [15]

عنوان الدراسة:

Effects of Antibiotic Administration Delay and Inadequacy upon the Survival of Septic Shock Patients

وهي دراسة حشدية مستقبلية أجراها Borja Suberviola Cañas وزملاؤه في إسبانيا ونشرت عام 2015 في مجلة Medicina Intensiva. هدفت الدراسة إلى تقييم تأثير تأخير إعطاء الصادات الحيوية وعدم ملاءمتها على بقاء مرضى الصدمة الإنتانية على قيد الحياة.

شملت الدراسة ٣٤٢ مريضاً بالصدمة الإنتانية، وقُسموا بناءً على البقاء على قيد الحياة أو الوفاة في المستشفى. جُمعت البيانات عن موقع الخمج، وتوقيت إعطاء الصادات الحيوية (الفرق الزمني بين ظهور الصدمة الإنتانية وإعطاء الجرعة الأولى)، وملاءمة العلاج (بناءً على اختبار الحساسية في المخبر).

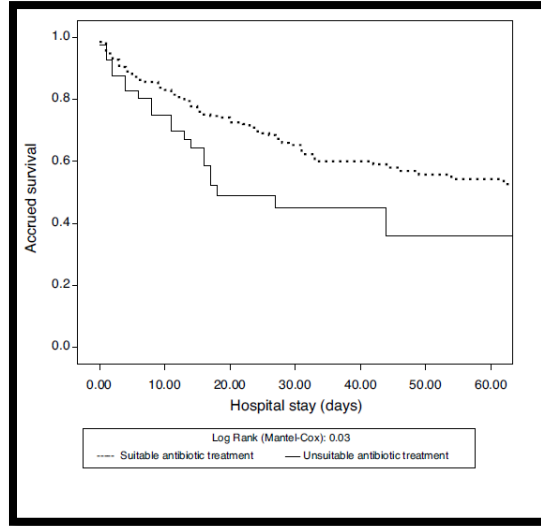
في النتائج، كانت مواقع الخمج الرئيسية هي البطن (٣٨,٦%) والرئتان (٣٠,٧%)، تليهما المسالك البولية (١٢,٩%). بلغ متوسط تأخير إعطاء الصادات الحيوية ١,٧ ساعة. كان معدل الوفيات في وحدة العناية المشددة ٢٦,٩% وفي المستشفى ٣٦%.

تلقى المتوفون الصادات الحيوية بشكل ملحوظ في وقت متأخر عن الناجين (٢,٧ ساعة مقابل ١ ساعة، $p=0.001$)، وارتبطت كل ساعة تأخير بزيادة نسبتها ٣% في خطر الوفاة. كانت نسبة عدم ملاءمة الصادات الحيوية ١٢%.

سجل المرضى الذين تلقوا علاجاً غير ملائم معدل وفيات أعلى بكثير (٥١,٢% مقابل ٣٣,٨%)، $p=0.03$. خلص التحليل متعدد المتغيرات إلى أن عدم ملاءمة الصادات الحيوية هو عامل مستقل قوي يزيد من خطر الوفاة، حيث قلل العلاج الملائم من خطر الوفاة بنسبة ٤٤%. كما أن وجود التأخير وعدم الملاءمة معاً ارتبط بأسوأ النتائج.

مقارنةً بالناجين، كانت أخماج البطن أكثر شيوعاً بين المتوفين (٣٧,٤% مقابل ٤٠,٦% على الترتيب) وأخماج المسالك البولية أقل شيوعاً (١٥,٥% مقابل ٨,١%). ومع ذلك، أظهر التحليل متعدد المتغيرات أن موقع الخمج لم يكن عاملاً مستقلاً أو مؤثراً في معدل الوفيات.

خلصت الدراسة إلى أن كلاً من تأخير إعطاء الصادات الحيوية وعدم ملاءمتها يؤثران سلباً على بقاء مرضى الصدمة الإنتانية على قيد الحياة، بغض النظر عن خصائص المرضى أو شدة حالتهم أو موقع الخمج. أوصت الدراسة بضرورة تطبيق تدابير لضمان التشخيص المبكر والعلاج الفوري بالصادات الحيوية واسعة الطيف.



الشكل (١): منحى كابلان-ماير للبقيا في المستشفى وفقاً لملاءمة الصادات الحيوية في دراسة

Suberviola Cañas وزملائه [15]

٣- دراسة Im وزملائها [16]

عنوان الدراسة:

Time-to-Antibiotics and Clinical Outcomes in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Prospective Nationwide Multicenter Cohort Study

وهي دراسة حشدية مستقبلية متعددة المراكز أجرتها Yunjoo Im وزملاؤها في كوريا الجنوبية ونشرت عام ٢٠٢٢ في مجلة Critical Care. هدفت الدراسة إلى تقييم تأثير توقيت إعطاء الصادات الحيوية على الوفيات في المستشفى لدى المرضى المصابين بالإنتان أو بالصدمة الإنتانية، والتحقق من وجود اختلاف في هذا التأثير بين المجموعتين.

شملت الدراسة ٣٠٣٥ مريضاً شخّصوا بالإنتان في قسم الإسعاف وفق معايير Sepsis-3، بمتوسط أعمار بلغ ٧١,٣ سنة، وكان ٦٠١ مريض (١٩,٨%) منهم يعانون من الصدمة الإنتانية. تم حساب

"الوقت حتى إعطاء الصادات الحيوية" من لحظة تقييم المريض في قسم الإسعاف. ومن الجدير بالذكر أن الدراسة استبعدت المرضى الذين تلقوا صادات حيوية غير مناسبة.

في النتائج، تلقى ١٦,٩% من المرضى الصادات الحيوية في غضون ساعة واحدة من التقييم. توفي ٢٥,٥% في المستشفى أثناء فترة الدراسة. بالنسبة للمرضى المصابين بالصدمة الإنتانية، كان لإعطاء الصادات الحيوية المناسبة خلال الساعة الأولى ارتباط مهم إحصائياً بانخفاض خطر الوفيات في المستشفى، حيث بلغت نسبة الأرجحية المعدلة ٠,٦٦ (فاصل ثقة ٩٥%: ٠,٤٤-٠,٩٩). بينما لم يظهر هذا الارتباط بشكل واضح لدى مرضى الإنتان دون صدمة. بين المرضى الذين تلقوا الصادات الحيوية خلال ٣ ساعات، أظهر مرضى الصدمة الإنتانية زيادة في خطر الوفاة بنسبة ٣٥% (نسبة الأرجحية ١,٣٥) مقابل كل ساعة تأخير في إعطاء الصادات الحيوية. لم يلاحظ هذا الاتجاه الخطير لدى المرضى دون صدمة.

خلصت الدراسة إلى أن الإعطاء المبكر للصادات الحيوية يحسن النتائج السريرية لمرضى الإنتان الذين يعانون من الصدمة الإنتانية، مما يدعم إعطاءها ضمن عتبة زمنية صارمة (ساعة واحدة) لهذه الفئة بالذات. بينما لم يكن الارتباط بين السرعة في إعطاء الصادات وتحسن النتائج واضحاً بنفس القدر لدى مرضى الإنتان دون صدمة، مما يشير إلى الحاجة إلى استراتيجيات مختلفة لإدارة توقيت العلاج لهم.

٤ - دراسة Phu وزملائه [17]

عنوان الدراسة:

Septic Shock Outcome and Factors Associated with Mortality in the Intensive Care Unit in Vietnam

وهي دراسة مقطعية تحليلية أجراها Tran Nguyen Trong Phu وزملاؤه في فيتنام ونشرت في مجلة Journal of the Medical Association of Thailand عام ٢٠٢١. هدفت الدراسة إلى تقييم معدل الوفيات والعوامل المرتبطة بها لدى مرضى الصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة. شملت الدراسة ١٥٠ مريضاً بالغاً مُشخصاً بالصدمة الإنتانية وفق معايير Sepsis-3، بمتوسط أعمار ٦٨,٥ سنة، وكانت نسبة الذكور ٥٤%.

في النتائج، كان موقع الخمج الرئيسي هو الجهاز التنفسي (ذات الرئة) بنسبة ٤٤,٧%، يليه الجهاز الهضمي (٣٠%)، والجلد والأنسجة الرخوة (٨,٧%)، والمسالك البولية (٨%). كان معدل الوفيات في وحدة العناية المشددة ٦٢,٧%. أظهر تحليل الانحدار متعدد المتغيرات أن الخمج التنفسي كان عاملاً تنبؤياً مستقلاً قوياً للوفيات، حيث بلغت نسبة الأرجحية ٣,٣٨ (بفاصل ثقة ٩٥%: ١,٤٥ إلى ٩,٩٥).

تلقى جميع المرضى علاجاً تجريبياً (أولياً) بالصادات الحيوية. وجد أن هذا العلاج كان ملائماً (سريرياً أو ميكروبيولوجياً) لدى ٦٣,٧% من المرضى. كان معدل الوفيات بين المرضى الذين تلقوا علاجاً ملائماً أقل بشكل ملحوظ (٤٨,٤%) مقارنةً بمن تلقوا علاجاً غير ملائم (٨٠,٦%)، وكان هذا الفرق ذا دلالة إحصائية (p=0.001). تم تحديد الخمج المكتسب في المستشفى (nosocomial infection) كأهم عامل خطر تنبؤي للوفيات، حيث بلغت نسبة الأرجحية ٤,٤ (بفاصل ثقة ٩٥%: ١,٢٢ إلى ١٥,٩٢).

خلصت الدراسة إلى أن معدل الوفيات بين مرضى الصدمة الإنتانية كان مرتفعاً جداً (٦٢,٧%)، مع تحديد الخمج التنفسي والخراج المكتسب في المستشفى كعوامل خطر رئيسية. كما أكدت على أهمية بدء العلاج التجريبي الملائم والمبكر بالصادات الحيوية لتحسين النتائج وخفض معدل الوفيات.

٥- دراسة Ko وزملائه [18]

عنوان الدراسة:

**Time-to-Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock:
A Propensity Score Analysis**

وهي دراسة مستقبلية متعددة المراكز أجراها Byuk Sung Ko وفريق "الجمعية الكورية للصدمة الإنتانية" في كوريا الجنوبية ونشرت عام ٢٠٢٠ في مجلة The American Journal of Medicine. هدفت الدراسة إلى تقييم العلاقة بين توقيت إعطاء الصادات الحيوية والوفيات في المستشفى لدى مرضى الصدمة الإنتانية في أقسام الإسعاف.

شملت الدراسة ٢٢٥٠ مريضاً بالصدمة الإنتانية من ١٠ مستشفيات، بمتوسط أعمار ٦٧,٩ سنة، وكانت نسبة الذكور ٥٨,٤%. قُسم المرضى إلى أربع مجموعات حسب الفترة من دخول الإسعاف إلى إعطاء أول جرعة صادات حيوية: المجموعة ١ (≥ 1 ساعة، واعتُبرت المجموعة المرجعية)، والمجموعة ٢ (١-٢ ساعة)، والمجموعة ٣ (٢-٣ ساعات)، والمجموعة ٤ (< 3 ساعات). كان المتوسط الزمني لإعطاء الصادات ٢,٢٩ ساعة. جُمعت البيانات من السجل الوطني للصدمة الإنتانية وتم تحليلها باستخدام طريقة "موازنة الميل الإحصائي" لتقليل التحيز.

في النتائج، كان معدل الوفيات الإجمالي في المستشفى ٢٢,٨%. وبعد تطبيق الموازنة الإحصائية، أظهرت التحليلات ما يلي:

- ارتبط التأخر في إعطاء الصادات الحيوية بزيادة خطر الوفيات. حيث كانت نسبة الأرجحية للوفاة في المجموعة ٢ والمجموعة ٤ أعلى بشكل ملحوظ مقارنةً بالمجموعة ١ (المرجعية)، حيث بلغت ١,٢ و ١,٤ على التوالي. لم يكن الفرق في الوفيات بين المجموعة ١ والمجموعة ٣ مهماً إحصائياً.

- كان موقع الخمج الأكثر شيوعاً هو الرئة، خاصةً في المجموعة التي تلقت الصادات مبكراً (المجموعة ١)، بينما كانت المسالك البولية هي الموقع الأكثر شيوعاً للخمج في المجموعات التي تأخر علاجها (المجموعتان ٣ و ٤).
- في التحليل الفرعي للمرضى الذين تلقوا صادات حيويةً مُلائمةً (أي كانت فعالةً ضد الجرثوم المسبب وفقاً للزرع، وعددهم ٢٠٤٣ مريضاً)، استمرت النتائج في إظهار نفس الاتجاه. حيث كانت نسبة الأرجحية للوفاة أعلى بشكلٍ كبيرٍ في المجموعة ٢ والمجموعة ٤ مقارنةً بالمجموعة ١ (١,٣ و ١,٤ على التوالي).

خُصت الدراسة إلى أن الإعطاء السريع للصادات الحيوية (خلال ساعة واحدة من التقييم في قسم الإسعاف) ارتبطَ عموماً بانخفاض معدل الوفيات في المستشفى لمرضى الصدمة الإنتانية، حتى عند من تلقوا صادات مُلائمة. ومع ذلك، لم تُلاحظ زيادةً خطيةً في مخاطر الوفاة مع كل ساعة تأخير، وهو ما يُثير نقاشاً حول صرامة التوصيات الحالية التي تُشير إلى "كل ساعة تهم".

تاسعاً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، مقدمة عامة عن الإنتان والصدمة الإنتانية:** يُقدّم الفصل تعريفاً للإنتان وتطوّر تعريفات الإنتان من Sepsis-1 الذي استند إلى متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS)، إلى Sepsis-2 الذي أضاف متغيرات سريرية ومخبرية أخرى، وصولاً إلى Sepsis-3 الذي عرّف الإنتان بأنه اضطراب وظيفي عضوي يُهدّد الحياة بسبب استجابة

المُضيف غير المنتظمة للخمج. يوضّح الفصل الفروقات بين هذه التعريفات ويُقدّم جدولاً مُقارناً يُلخّص تطوّر تعريف الإنتان والقضايا المتعلقة بالتعريف. كما يستعرض الفصل وبائيات الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدات العناية المُشدّدة، مُبرزاً معدّلات الحدوث والوفيات المرتفعة والتباينات الجغرافية والعوامل المُساهمة في هذه النتائج.

■ **الفصل الثاني، الفزيولوجيا المرضية والمظاهر السريرية:** يشرّح الفصل الاستجابة المناعية الطبيعية للخمج وآليات التحوّل إلى الإنتان، مُركّزاً على دور العوامل المُمرضة والوسائط المُقوية للالتهاب وتفعيل المُتممة. يُفصّل الفصل التأثيرات الجهازية للإنتان، بما فيها إقفار الأنسجة، وأذية الاعتلال الخلوي (بما يشمل خلل وظيفة المتقدّرات)، ومسارات موت الخلايا، وتنشيط المناعة، وتنشيط نظام التخثر. أخيراً، يستعرض الفصل المظاهر السريرية والمخبرية غير النوعية للإنتان والصدمة الإنتانية، ودور الدراسات التصويرية والميكروبيولوجية.

■ **الفصل الثالث، تقييم وعلاج الإنتان والصدمة الإنتانية:** يستعرض الفصل أدوات التقييم مثل حرز SOFA و qSOFA ومُشعر الصدمة. يوضّح الفصل أولويات التدبير الفوري، بما في ذلك تأمين التنفّس وفتح الطريق الوريدي وإجراء الاستقصاءات الأولية. يتحدّث الفصل بالتفصيل عن الإنعاش المبكر وتحسين الديناميكا الدموية، مُناقشاً تدبير السوائل (البلوريات المُتوازنة) واستخدام الأدوية القابضة للأوعية (مثل نورإبينفرين) ودور التصوير بالأموح فوق الصوتية. يُبرز الفصل أهمية العلاج المبكر بالصّادات الحيوية الواسعة الطيف والملائمة مبدئياً، تليها السيطرة على مصدر الخمج. أخيراً، يتناول الفصل العلاجات المساعدة مثل الستيروئيدات القشرية، وإجراءات دعم الأعضاء (مثل التهوية الوقائية للرئة والعلاج الكلوي المُعوض).

■ **الفصل الرابع، العوامل الإنذارية في الإنتان والصدمة الإنتانية:** يستعرض الفصل العوامل المتعلقة بالمضيف التي تُنبئ بسوء الإنذار، مثل فشل تطویر الحمى (انخفاض حرارة الجسم)، ونقص الكريات البيضاء، ونقص الصفائح، وفرط كلور الدم، والأنماط الظاهرية السريرية (α)، β ، γ ، δ . يناقش الفصل تأثير موقع الخمج على النتائج، مُشيراً إلى أنّ الإنتان الناتج عن

خمج المسالك البولية يكون إنذاره أفضل مقارنةً بالخمج الرئوي أو الخمج داخل البطن. كما يبحث الفصل في التأثير الإنذاري لتجرثم الدم ونوع العامل الممرض (مثل MRSA). أخيراً، يُبرز الفصل التأثير الحاسم للعلاج المضاد للميكروبات، مؤكداً على أن التوقيت المبكر وملاءمة الصاد الحيوي يرتبطان بتحسّن النتائج، بينما يرتبط التعرّض المُسبق للصادات الحيوية بزيادة خطر الخمج بالعوامل المقاومة وسوء الإنذار.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، ومواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).
- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ التوصل إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

- الفصل الأول: مقدمة عامة عن الإنتان والصدمة الإنتانية
- الفصل الثاني: الفزيولوجيا المرضية والمظاهر السريرية
- الفصل الثالث: تقييم وعلاج الإنتان والصدمة الإنتانية
- الفصل الرابع: العوامل الإنذارية في الإنتان والصدمة الإنتانية

الفصل الأول: مقدمة عامة عن الإنتان والصدمة الإنتانية

١-١- مقدمة:

يُعرفُ الإنتانُ بأنه اختلالٌ وظيفيٌّ في الأعضاء مُهدِّدٌ للحياة، ناتجٌ عن استجابةِ المُضيفِ المضطربةِ للخمج. يُشكِّلُ الإنتانُ أزمةً صحيَّةً عامَّةً عالميَّةً، خاصَّةً في وحداتِ العنايةِ المُشدَّدة، حيثُ يكونُ المرضى في أقصى درجاتِ الضَّعفِ [19]، إذ يُسجَّلُ نحوَ ٤٩ مليونَ حالةٍ و ١١ مليونَ وفاةٍ سنويًّا، مُساهمًا بنحو ٢٠% من الوفياتِ العالمية [3] [20]. وعلى الرُّغمِ من انخفاضِ مُعدَّلِ حدوثِ الإنتانِ والوفياتِ المُرتبطةِ به بين عامي ١٩٩٠ و ٢٠١٧ بنسبة ٣٧% و ٥٣% على التوالي [20]، إلَّا أنَّ هذه التَّحسيناتِ غيرُ موزَّعةٍ بالتساوي، حيثُ لا يزالُ الإنتانُ يُؤثِّرُ بشكلٍ غيرٍ مُتناسبٍ على البُلدانِ مُنخفضةِ ومُتوسِّطةِ الدَّخْلِ [20].

تتجلَّى خطورةُ الإنتانِ بشكلٍ أكبرٍ في وحداتِ العنايةِ المُشدَّدة، حيثُ تتراوحُ نسبةُ الوفياتِ بين ٣٠-٤٦% مُقابلَ ٢٧% بين مرضى الإنتانِ المُعالَجينَ في المستشفى (خارجَ وحدةِ العنايةِ المُشدَّدة) [20]، مع تفاوتٍ كبيرٍ في النَّتائجِ حسبَ المنطقةِ الجغرافيَّةِ، وتَّصميمِ الدِّراسةِ، ومعاييرِ تقييمِ الشِّدَّةِ [21]. لا تعكسُ هذه الأرقامُ المُتباينةُ فقط التَّأثيرَ المُدمِّرَ للإنتانِ في بيئاتِ الرِّعايةِ الحرجة، ولكن أيضًا التَّباينَ المنهجيَّ المُستمرَّ في كميَّةِ قياسِ نتائجِ الإنتانِ والإبلاغِ عنها عبرَ السياقاتِ الصحيَّةِ والإطاراتِ الزمنيَّةِ المُختلفةِ [19]. وفي مجموعاتٍ أوسعٍ من المرضى الذين عُولجوا في المستشفيات، يُقدَّرُ مُعدَّلُ الوفياتِ المُجمَعِ بـ ٢٦,٧% [21]. وتوكِّدُ الدِّراساتُ المُحدَّدةُ حسبَ المنطقةِ على وجودِ تباينٍ كبيرٍ آخر: حيثُ يبلغُ مُتوسِّطُ الوفياتِ خلالَ ٣٠ يومًا من الإنتانِ حوالي ٢٤%، مع مجالٍ يتراوحُ من ٣% إلى ما يقربُ من ٤٧%، ويبلغُ مُتوسِّطُ الوفياتِ خلالَ ٩٠ يومًا حوالي ٣٢%، مرَّةً أخرى مع تباينٍ واسعٍ يعتمدُ على المنطقةِ وتَّصميمِ الدِّراسةِ [22].

لا تعكس هذه الإحصاءات المقلقة فقط الشدة السريرية للإنتان، ولكن أيضاً التعقيد المتعلق بتشخيصه وتدييره. إذ أن الطيف الفيزيولوجي المرضي — بدءاً من التنشيط المناعي المبكر والشلالات الالتهابية إلى ما يليها من تثبيط مناعي واختلال وظيفي مُتعدد الأعضاء — يُعقد التشخيص في الوقت المناسب ويزيد من خطر النتائج السلبية [20] [23]. كما يسهم التأخير في التشخيص، وتباين توفر الموارد، والتطبيق غير المُتسق للبروتوكولات المبنية على الأدلة (مثل الصادات الحيوية المبكرة، وإنعاش الحجم، واستراتيجيات الحزمة العلاجية) في تفاقم النتائج السيئة، حتى في البلدان مُرتفعة الدخل. أمّا في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل، فإن هذه التحديات غالباً ما تتفاقم بسبب البنية التحتية المحدودة، ونظام الترصد الوبائي غير الكافي، والتأخر في الوصول إلى الرعاية [19].

٢-١- تعريفات:

تُعرف الممارسة السريرية للإنتان باعتباره طيفاً مرضياً مُتصلاً من الشدة، يبدأ من الخمج (infection) وتجريم الدم (bacteremia)، ليتطور إلى الإنتان ثم الصدمة الإنتانية، والتي قد تؤدي بدورها إلى متلازمة اضطراب وظيفة الأعضاء المُتعددة (MODS) وانتهاءً بالوفاة. تطورت تعريفات الإنتان والصدمة الإنتانية بسرعة منذ أوائل التسعينيات، مُنتقلة من التركيز على الاستجابة الالتهابية الجهازية إلى التركيز على اختلال وظائف الأعضاء [24].

٢-١-١- تعريف Sepsis-1:

في عام ١٩٩٢، عُرِف الإنتان لأول مرة بأنه متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (systemic inflammatory response syndrome) (SIRS) الناتجة عن خمج مُشتبه به أو مُؤكدٍ مع اثنين أو أكثر من المعايير التالية [24]:

- درجة حرارة أقل من ٣٦ درجة مئوية أو أعلى من ٣٨ درجة مئوية
- مُعدل ضربات القلب أكثر من ٩٠ نبضة في الدقيقة

- مُعدّل التنفس أكثر من ٢٠ مرّة في الدّقيقة، أو الضّغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدّم الشّريري > ٣٢ مم زئبق
- عدّد كريات الدّم البيضاء أقلّ من ٤×١٠^٩ /لتر أو أكثر من ١٢×١٠^٩ /لتر، أو خلايا شريطية أكثر من ١٠%.

عُرِفَ الإنتانُ الشّدِيدُ (severe sepsis) بأنّه تطوُّرُ الإنتانِ إلى خللٍ في وظائف الأعضاء، أو نقص تروية الأنسجة، أو انخفاض ضغط الدّم. وُصِفَتِ الصّدمةُ الإنتانيّةُ بأنّها انخفاضُ ضغطِ الدّمِ وخللٌ في وظائف الأعضاء يستمرّان رُغمَ الإنعاشِ الكافي بالسّوائل، ممّا يستلزمُ استخدامَ أدويةٍ فعّالةٍ وعائياً، مع وجودِ معيارين أو أكثر من معاييرِ متلازمةِ الاستجابةِ الالتهابيّةِ الجهازيةِ (SIRS) المذكورةِ أعلاه [24].

٢-١-٢ - تعريفُ Sepsis-2:

في عام ٢٠٠١، حُدِّثَتِ التّعريفاتُ بإضافةِ مُتغيّراتٍ سريريّةٍ ومخبريّةٍ أخرى [25]. وفي عام ٢٠٠٤، اعتمدت إرشاداتُ حملةِ النّجاةِ من الإنتانِ (SSC) هذه التّعريفاتِ، وتبعتها مراكزُ الرّعايةِ الطبيّةِ والخدماتِ الطبيّةِ الأمريكيّةُ (CMS) (Centers for Medicare and Medicaid Services)، حيثُ عُرِفَ الإنتانُ بأنّه وجودُ معيارين على الأقل من معاييرِ متلازمةِ الاستجابةِ الالتهابيّةِ الجهازيةِ (SIRS) بالإضافةِ إلى خمجٍ، والإنتانُ الشّدِيدُ بأنّه الإنتانُ المصحوبُ بخللٍ في وظائف الأعضاء (بما في ذلك مستوى لاکتات المصل < ٢ ميلي مول/لتر)، والصّدمةُ الإنتانيّةُ بأنّها انخفاضُ ضغطِ الدّمِ المُقاومِ للسّوائلِ، الذي يتطلّبُ استخدامَ مقبضاتِ الأوعيةِ الدّمويّةِ، أو مستوى لاکتات لا يقلُّ عن ٤ ميلي مول/لتر [25].

٢-١-٣ - تعريفُ Sepsis-3:

قدّمت جمعية طبّ الرّعاية الحرجة (SCCM) (Society of Critical Care Medicine) والجمعية الأوروبية لطبّ العناية المُشدّدة (European Society of Intensive Care Medicine) (ESICM) في عام ٢٠١٦ تعريفاً جوهرياً جديداً للإنتان بأنه اضطرابٌ وظيفيٌّ عضويٌّ يهدّد الحياة بسبب استجابة المضيف غير المنتظمة للخمج، وتتمحور التّغييرات الرّئيسية حول النّقاط التّالية [26]:

تشخيص اضطراب الوظيفة العضوية: عرّف من قبل فريق عمل SCCM/ESICM لعام ٢٠١٦ على أنه زيادة بمقدار نقطتين أو أكثر في حرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (SOFA). تمّ التّحقّق من صلاحية هذا الحرز من المرضى الحرجين المُشْتَبَه في إصابتهم بالإنتان من خلال مراجعة أكثر من مليون سجّل صحيّ إلكتروني من وحدات العناية المُشدّدة داخل وخارج الولايات المُتّحدة [26] [27] [28]. كانت الصّلاحية التنبؤية لحرز SOFA للوفيات داخل المستشفى أعلى من تلك الخاصّة بمعايير متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS). يعدّ حرزُ SOFA مؤشراً على اضطراب وظيفة الأعضاء، وهو ليس مُشخّصاً للإنتان ولا يُحدّد أولئك الذين يعانون من اضطراب وظيفي في الأعضاء بسبب الخمج، بل يساعد في تحديد المرضى الذين يُحتمل أن يكون لديهم خطرٌ كبيرٌ للوفاة بسبب الخمج. يمثّل حرزُ تقييم قصور الأعضاء المتسلسل السّريع (quick Sequential Organ Failure Assessment) (qSOFA) نسخة مُعدّلة من حرز SOFA. ترتبط الدّرجة ≤ 2 بنتائج سيّئة بسبب الإنتان. من السّهل حساب حرز qSOFA لأنّه يحتوي على ثلاثة مُكوّنات فقط، يمكنُ التّعرف عليها بسهولة بجانب السّرير وتخصّص نقطة واحدة لكلٍ منها: معدّل التنفّس ≤ 22 /دقيقة، وتغيّر الحالة العقليّة، وضغط الدّم الانقباضي ≥ 100 مم زئبق [28]. تمّ التّحقّق من صحّة حرز qSOFA في الأصل في عام ٢٠١٦ باعتباره مفيداً للعناية للمرضى المُشْتَبَه في إصابتهم بالإنتان خارج وحدة العناية المُشدّدة (ICU) [27]. ومنذ ذلك الحين دُرِسَ بأثر رجعي في قسم الإسعاف [28] ووحدة العناية المُشدّدة [29] مع بياناتٍ متضاربة فيما يتعلّق بقدرته على التّشخيص الدّقيق أو التنبؤ بخطر الوفاة بين هؤلاء

السكان. بالإضافة إلى ذلك، تتضارب أيضاً البيانات التي تقارن أداء qSOFA مع مشعرات التنبؤ الأخرى للوفيات، مثل معايير متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) [28] [30].

الخمج: لا توجد مبادئ توجيهية واضحة لمساعدة الطبيب على تحديد وجود الخمج أو ربط كائن حي مُحَدَّد بالإنتان. يعتمد الطبيب على الشك السريري المُستمد من علامات وأعراض الخمج بالإضافة إلى دعم البيانات الشعاعية والميكروبيولوجية والاستجابة للعلاج [25].

إلغاء مصطلح الإنتان الشديد: لم يعد مُصطلح الإنتان الشديد (severe sepsis) مستخدماً، حيث أصبح أي خمج مصحوب باختلال وظائف الأعضاء (زيادة SOFA ≥ 2) يُعتبر إنتاناً بحد ذاته [6].

تراجع دور معايير متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS): لم يعد استخدام معايير SIRS لتحديد المُصابين بالإنتان مُفضلاً نظراً إلى عدم نوعيتها، حيث يمكن أن تحدث في حالات غير مرتبطة بالخمج (مثل اضطرابات المناعة الذاتية، والتهاب البنكرياس، والتهاب الأوعية الدموية، والانصمام الخثاري، والحروق، والجراحة) [31]. بالإضافة إلى ذلك، فإن قدرتها على التنبؤ بالوفاة ضعيفة بالمقارنة مع الأدوات الأخرى مثل حُرز SOFA [27].

تعريف جديد للصدمة الإنتانية: الصدمة الإنتانية هي نوع من صدمة توسع الأوعية (vasodilatory shock) أو الصدمة التوزيعية (distributive shock). تُعرف الصدمة الإنتانية على أنها إنتان يتضمن شذوذاً دورانيةً وخلويةً واستقلابيةً والتي ترتبط بزيادة خطر الوفاة مقارنةً بالإنتان وحده [26]. سريريًا، يشمل ذلك المرضى الذين يستوفون معايير الإنتان والذين، على الرغم من الإنعاش الكافي بالسوائل، يحتاجون إلى رافعات الصَّغَطِ للحفاظ على ضغط شرياني وسطي (mean arterial pressure (MAP) ≤ 65 مم زئبق ولديهم اللاكتات < 2 ميلي مول/لتر (< 18 مغ/دل). وفقاً للتنبؤات من حُرز SOFA، فإن المرضى الذين يستوفون معايير الصدمة الإنتانية هذه لديهم معدَّل وفيات أعلى من أولئك الذين لا يستوفون هذه المعايير ($\leq 40\%$ مقابل $\leq 10\%$) [26].

تُسبب التعريف المتعددة التباساً. تُستخدم حالياً في الممارسة السريرية كل من تعريفات مراكز الرعاية الطبية والخدمات الطبية الأمريكية (CMS) والتعريفات المجمع عليها دولياً، بمصطلحات مختلفة ومعايير تعريف مختلفة، بما في ذلك ضغط الدم ونقاط اللاكتات الحديثة. لا يزال تعريف CMS يُوصى باستخدام SIRS لتشخيص الإنتان، بينما يستخدم تعريف Sepsis-3 حرز SOFA أو النسخة السريعة (qSOFA) لتعريف الإنتان. يلخص الجدول (1) تطوّر تعريف الإنتان والقضايا المتعلقة بالتعريف [24].

الجدول (1) تعريف الإنتان ومعاييرُهُ [24]

Sepsis-3 (٢٠١٦) [26]		Sepsis-2 (٢٠٠١) [33]	Sepsis-1 (١٩٩٢) [32]	التعريف
المعايير	التعريف			
خمج مشتبه أو مؤكد + زيادة حادة في حرز SOFA بمقدار نقطتين أو أكثر	اضطراب وظيفي عضوي يهدد الحياة بسبب استجابة المضيف غير المنتظمة للخمج	لم يتغير (ولكن لوحظ حدوث علامات SIRS في عدد من الحالات الخمجية وغير الخمجية، وبالتالي لا تساعد في التمييز بين الإنتان والحالات الأخرى)	استجابة جهازية للخمج مع ≤ 2 من معايير SIRS	الإنتان (sepsis)
لم يعد موجوداً	لم يعد موجوداً	لم يتغير	إنتان مع سوء وظيفة عضوية، أو هبوط ضغط، أو نقص تروية	الإنتان الشديد (severe sepsis)
إنتان مع حاجة إلى رافعات الضغط للحفاظ على MAP ≤ 65 مم زئبق مع لاكتات < 2 ميلي مول/لتر على الرغم من الإنعاش الكافي بالسوائل	مجموعة فرعية من الإنتان مع شذوآت مستبنة دورانية وخلوية/استقلابية شديدة بما يكفي لزيادة الوفيات	لم يتغير	إنتان مع هبوط ضغط الدم، على الرغم من الإنعاش الكافي بالسوائل إضافة إلى وجود شذوآت في التروية	الصدمة الإنتانية (septic shock)

٣-١- وبائيات الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة:

يُمثّل الإنتان والصدمة الإنتانية تحديين مستمرين في وحدات العناية المشددة، يتميزان بارتفاع معدل الحدوث ومعدل وفياتٍ مقلقٍ على الرغم من تطوّر نماذج العلاج. ووفقاً لدراسة العبء العالمي للأمراض (GBD) (Global Burden of Disease) لعام ٢٠١٧، سُجّل ما يقرب من ٤٨,٩ مليون حالة إنتانٍ جديدةٍ و ١١ مليون حالة وفاةٍ مرتبطةٍ بالإنتانٍ على مستوى العالم، وهو ما يُمثّل قرابة ٢٠% من إجمالي الوفيات العالمية [1]. تُوكّد هذه الأرقام على حجم الإنتان كآزمةٍ صحيّةٍ عامّةٍ.

بالتركيز على وحدة العناية المشددة، قدّرت مراجعة منهجيّة مُحدّثة أجراها Fleischmann-Struzek وزملاؤه أنّ معدل الإصابة بالإنتان المُعالج في المستشفى بلغ حوالي ١٨٩ حالة لكل ١٠٠ ألف شخصٍ سنوياً، بمعدل وفياتٍ مُجمّع يبلغ قرابة ٢٦,٧% [34]. وتزداد الشدّة عند النّظر في الإنتان المُعالج في وحدة العناية المشددة، حيث تقترب معدّلات الوفيات من ٤١,٩% في هذه الفئة عالية الخطورة [19].

تُسبّب الصدمة الإنتانية، وهي أخطر أنواع الإنتان، خسائر فادحة. أجرى Vincent وزملاؤه تحليلاً تلوياً شاملاً، حيث أفادوا بأنّ معدل الإصابة بالصدمة الإنتانية عند دخول وحدة العناية المشددة بلغ ١٠,٤%، بينما بلغ معدل الإصابة أثناء الإقامة فيها ٨,٣% [35]. والجدير بالذكر أنّ معدل الوفيات المُجمّع في وحدة العناية المشددة بين مرضى الصدمة الإنتانية بلغ حوالي ٣٧,٣%، وارتفع معدل الوفيات في المستشفى بشكلٍ طفيفٍ إلى ٣٩% [19]. عند دراسة النتائج بعد ٣٠ و ٩٠ يوماً، كشف تحليلٌ تلوياً شاملاً أوروبا وأمريكا الشماليّة وأستراليا أنّ معدل الوفيات بسبب الصدمة الإنتانية خلال ٣٠ يوماً بلغ في المتوسط ٣٤,٧%، وارتفع إلى ٣٨,٥% خلال ٩٠ يوماً [36]. أبرزت التحليلات الإقليمية تفاوتاتٍ جغرافيّةٍ متواضعةٍ -حيث بلغ معدل الوفيات بسبب الصدمة الإنتانية خلال ٣٠ يوماً ٣٣,٧% في أمريكا الشماليّة، و ٣٢,٥% في أوروبا، و ٢٦,٤% في أستراليا [36]. لا تعكس هذه النتائج الاختلافات

في التركيبة السكانية للمرضى ومواردهم فحسب، بل تعكس أيضاً التباينات في معايير التشخيص وعمليات الرعاية. وبعيداً عن هذه السياقات ذات الدخل المرتفع، تواجه البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل عبئاً أكبر. على سبيل المثال، أشار Mekuria وزملاؤه إلى تقديرات منظمة الصحة العالمية التي تشير إلى أكثر من ٢٤ مليون حالة جديدة من الصدمة الإنتانية سنوياً، مع تأثير غير متناسب على البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل حيث لا تزال معدلات الوفيات مرتفعة [37].

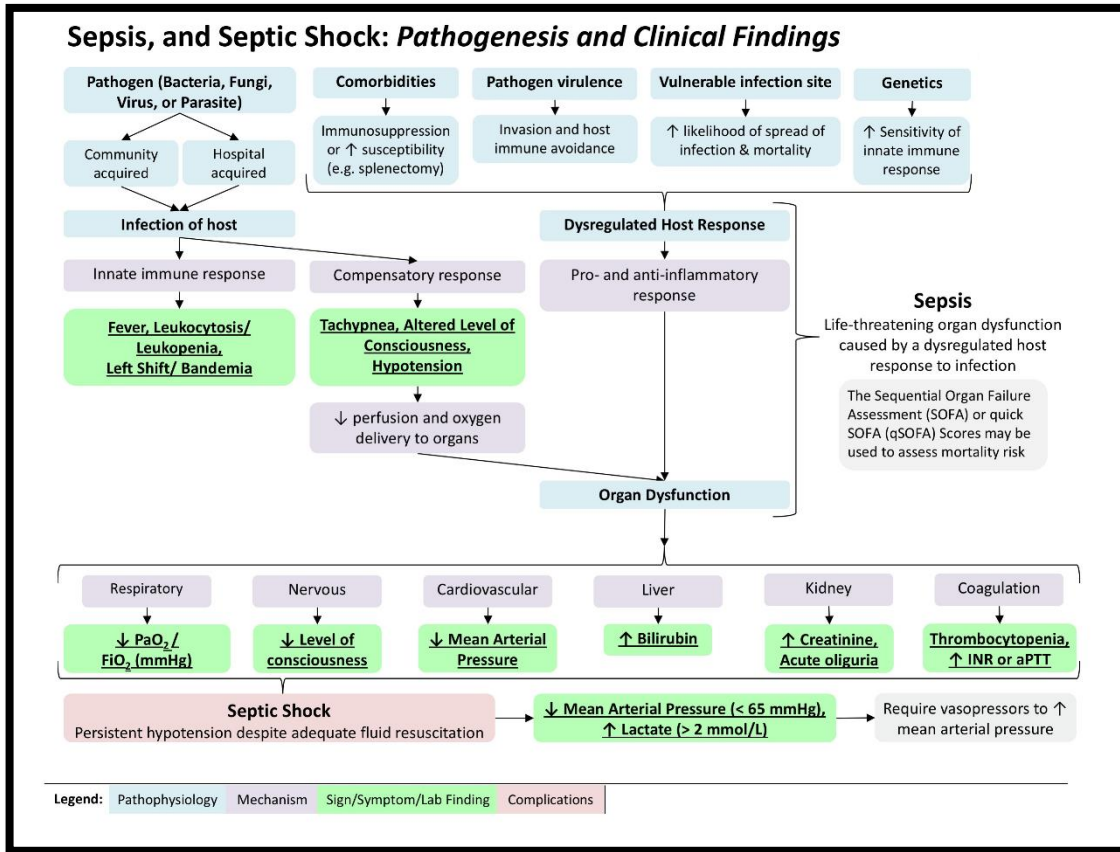
واستناداً إلى منظور استخدام موارد الرعاية الصحية، قدر Paoli وزملاؤه أن الإنتان يفرض عبئاً اقتصادياً كبيراً في الولايات المتحدة، مدفوعاً بإطالة فترات الإقامة في المستشفى والاستهلاك المكثف للموارد - على الرغم من عدم تفصيل التكاليف المحددة المتعلقة بوحدة العناية المشددة في ذلك التحليل [38].

على الرغم من التحسينات والرعاية القائمة على المبادئ التوجيهية، لا تزال وفيات وحدة العناية المشددة بسبب الإنتان والصدمة الإنتانية مرتفعة بشكل مقلق في جميع البيئات العالمية. وقد استقر الانخفاض الطفيف في الوفيات المبكرة (على سبيل المثال، بين عامي ٢٠٠٩ و ٢٠١١) منذ ذلك الحين، ولا يزال التباين في النتائج قائماً عبر المناطق الجغرافية وبيئات الرعاية [36]. تشمل العوامل المساهمة التباين في التعريفات التشخيصية (على سبيل المثال، Sepsis-2 مقابل Sepsis-3)، والتفيد غير المتسق للحزم القائمة على الأدلة، والتفاوت في البنية التحتية للرعاية الصحية وطواقم العمل [19].

الفصل الثاني: الفيزيولوجيا المرضية والمظاهر السريرية

١-٢- مقدمة:

الفيزيولوجيا المرضية للإنتان مُعقَّدة وتَقوُّدُها آليَّاتٌ تشملُ مُستضدَّاتِ العواملِ المُمرضةِ واستجاباتِ الجهازِ المناعي التَّكاملية. يُنتِجُ التَّفَاعُلُ بينِ العواملِ المُمرضةِ الغازيةِ ودِفَاعِ المُضيفِ المناعي تغيُّراتٍ في الاستتبابِ (التَّوَازِنِ الدَّاخِلِيِّ) (homeostasis) الطَّبيعي، مما يُوَدِّي إلى اختلالاتٍ في الوظائفِ الخلويَّةِ والنيولوجيَّةِ والدَّورانيَّةِ والاستقلابيَّةِ [39].



الشكل (٢): رسمٌ توضيحيٌّ يُظهرُ الفيزيولوجيا المرضية للإنتان والصدمة الإنتانية والموجودات السريرية

٢-٢ - الاستجابة الطبيعية للخمج:

يُمثّل الخمج المرحلة الأولى من الإنتان والصدمة الإنتانية، ويحفّز استجابةً متعددة الأوجه ومطوّلة لدى المضيف، تشمل آلياتٍ مقيّيةً للالتهابٍ وأخرى مضادّةً له. يمكن لهذه الاستجابة أن تلعب دوراً في القضاء على الخمج وتعزيز التئام الأنسجة، أو أن تتسبّب في ضررٍ للأعضاء وقد تؤدي إلى أخماج إضافية. تتأثر الاستجابة الخاصة بكلّ مريضٍ بنوع العامل الممرض (حمولته وفوعته) والسمات الوراثية للفرد والحالات الصحية المرافقة له، مع تباينٍ في الاستجابات على المستويات الموضعية والنّاحية والجهازية [40]. تبدأ استجابة المضيف للخمج عندما تتعرّف الخلايا المناعية الفطرية، وخاصةً البالعات، على المكونات الميكروبية وترتبطُ بها. قد يحدث هذا من خلال عدّة مسارات:

- يتكاثر العامل الممرض المُسبّب ويُطلق المكونات الميكروبية مثل السّموم الداخليّة (endotoxins) والسّموم الخارجيّة (exotoxins) والجمض النووي التي تمّ تحديدها كأنماطٍ جزيئية مرتبطةً بالعامل الممرض (pathogen-associated molecular patterns) (PAMPs). تتعرّف مُستقبلات التّعرف على الأنماط (pattern recognition receptors) (PRRs) الموجودة على سطح الخلايا المناعية المضيفة على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض (PAMPs) الميكروبية وترتبطُ بها [41].
- يمكن لـ PRRs أيضاً التّعرف على إشارات الخطر الداخليّة، والتي تُسمّى الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (danger-associated molecular patterns) (DAMPs) التي تُطلق أثناء الأذية الالتهابية. DAMPs عبارة عن هياكلٍ نووية أو سيتوبلازمية أو مُتقدّرات (mitochondria) تكتسب وظائفاً جديدةً عند إطلاقها في البيئة خارج الخلية [42].

ينتج عن ارتباط المُستقبلات السطحية للخلايا المناعية بالمكونات الميكروبية تأثيراتٌ مُتعدّدة [43]:

تظهر سلسلة إشارات عبر تنشيط العامل النووي الخوي (nuclear factor kappa b) (NF-kb). ينتقل NF-kb المنشط من السيتوبلازما إلى النواة، ويرتبط بمواقع النسخ، ويحفز تنشيط مجموعة كبيرة من الجينات المشاركة في الاستجابة الالتهابية للمضيف، مثل السيبتوكينات المقوية للالتهاب (عامل نخر الورم-ألفا، والإنترلوكين-1)، والكيموكينات (جزء الالتصاق بين الخلايا-1، وجزء الالتصاق الخلايا الوعائية-1)، وأكسيد النيتريك [43].

تصبح كريات الدم البيضاء متعددة الأشكال (polymorphonuclear leukocytes) (PMNs) نشطة وتُعبّر عن جزيئات الالتصاق التي تُسبب تكثفها وتموضعها على بطانة الأوعية الدموية. يتم تسهيل ذلك من خلال البطانة التي تُعبّر عن جزيئات الالتصاق لجذب الكريات البيضاء. تمر الخلايا PMNs بعد ذلك بسلسلة من الخطوات (التَّحْرُجُ، والالتصاق، والانسلال، والانجذاب الكيميائي) للانتقال إلى موقع الأذية. يعد إطلاق الوسائط من قبل الخلايا PMNs في موقع الأذية مسؤولاً عن العلامات الأساسية للالتهاب الموضعي وهي: الحمى والحرارة بسبب توسع الأوعية الموضعية والتنبُّع، والوذمة الغنيّة بالبروتين بسبب زيادة نفاذية الأوعية الدموية الدقيقة [43].

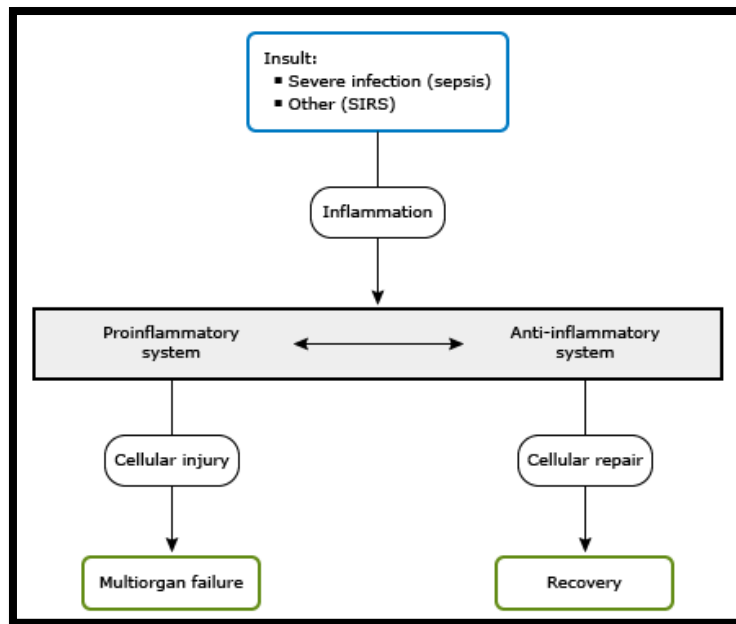
تُنظَّم هذه الحدثية من خلال مزيج من الوسائط المقوية للالتهاب (pro-inflammatory) والمضادة للالتهاب (anti-inflammatory) التي تفرزها البالعات، والتي يتم تحفيزها وتنشيطها عن طريق غزو الأنسجة بواسطة الجراثيم [43]:

الوسائط المقوية للالتهاب: تتضمن السيبتوكينات المقوية للالتهاب المهمة عامل نخر الورم-ألفا (tumor necrosis factor alpha) (TNF-α) والإنترلوكين-1، والتي تشترك في مجموعة من التأثيرات البيولوجية. يُعد إطلاق TNF-α مستداماً ذاتياً (إفراز ذاتي)، في حين أن السيبتوكينات والوسائط الأخرى (مثل الإنترلوكين-1، والإنترلوكين-2، والإنترلوكين-6، والإنترلوكين-8، والإنترلوكين-10، وعامل تنشيط الصفائح، والإنترفيرون) تزيد من مستويات

الوسائط الأخرى (أي إفراز نظير صماوي). تؤدي البيئة المقوية للالتهاب إلى تجنيد المزيد من الخلايا PMNs والبالعات [44].

- **الوسائط المضادة للالتهاب:** تُعدّ الوسائط التي تمنع إنتاج $TNF-\alpha$ والإنترلوكين-1 سيتوكينات مضادة للالتهاب. تمنع هذه الوسائط المضادة للالتهاب الجهاز المناعي عن طريق تثبيط إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا وحيدة النواة والخلايا التائية المساعدة المعتمدة على الوحيدات. ومع ذلك، فإن آثارها قد لا تكون مضادة للالتهاب عموماً. على سبيل المثال، يعمل كل من الإنترلوكين-10 والإنترلوكين-6 على تعزيز وظيفة الخلايا البائية (الكتاثر، وإفراز الغلوبولين المناعي) ويشجعان على تطوير الخلايا التائية السامة للخلايا [44].

يُنظّم التوازن بين الوسائط المقوية للالتهاب والمضادة للالتهاب الحداثيات الالتهابية، بما في ذلك الالتصاق، والتسمم الكيميائي، وبلعمة الجراثيم الغازية، وقتل الجراثيم، وبلعمة الحطام من الأنسجة المصابة. إذا وازنت الوسائط بعضها بعضاً وتمّ التعلّب على الخمج الأولي، فسيتمّ استعادة التوازن. وستكون النتيجة النهائية هي إصلاح الأنسجة والشفاء [44].



الشكل (3): النتائج المحتملة لإطلاق الوسائط في الإنتان [31]

٣-٢- التحوُّل إلى الإنتان (sepsis):

يحدث الإنتان عندما يتجاوز إطلاق الوسائط المقوية للالتهاب استجابةً للخمج حدود البيئة المحلية، مما يؤدي إلى استجابة أكثر عمومية (الشكل ٣) [31]. عندما تحدث عملية مماثلة استجابةً لحالة غير خمجية (مثل التهاب البنكرياس أو الرض)، يُشار إلى الحدثية باسم متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS).

٣-٢-١ - تأثيرات العوامل الممرضة:

قد تسهم مكونات جدار الخلية الجرثومية (الذيفان الداخلي، والببتيدوغليكان، وشائي الببتيد موراميل، وحمض الليبوتيكويك) والمنتجات الجرثومية (مثل الذيفان المعوي للمكورات العنقودية B، والذيفان الخارجي A للزائفة، والبروتين M للمجموعة A من العقديات الحالة للدم) في تطوُّر الخمج الموضعي إلى إنتان [31].

٣-٢-٢ - زيادة الوسائط المقوية للالتهاب:

قد تتسرَّب كميات كبيرة من السيتوكينات المقوية للالتهاب التي يتم إطلاقها في المرضى المصابين بالإنتان إلى مجرى الدم، ما يسهم في تطوُّر الخمج الموضعي إلى إنتان. وتشمل هذه العوامل عامل نخر الورم-ألفا ($TNF-\alpha$) والإنترلوكين-١، التي تبلغ مستوياتها في البلازما ذروتها مبكراً وتنخفض في النهاية إلى مستويات غير قابلة للاكتشاف. يمكن أن يسبب كلا السيتوكينات الحمى، وانخفاض ضغط الدم، وزيادة عدد الكريات البيضاء، وتحفيز السيتوكينات الأخرى المقوية للالتهاب، والتثبيط المتزامن للتخثر وانحلال الفيبرين [31].

٣-٢-٣ - تفعيل المتممة:

نظام المتممة عبارة عن شلال من البروتين يُساعد على إزالة العوامل الممرضة. هناك أدلة على أنّ تفعيل نظام المتممة يلعب دوراً مهماً في الإنتان، وأبرزها أنّ تثبيط شلال المتممة يُقلل الالتهاب ويُحسن معدّل الوفيات في النماذج الحيوانية [43].

٤-٢- التآثيرات الجهازية للإنتان:

قد تحدث أذية خلوية واسعة النطاق عندما تُصبح الاستجابة المناعية مُعممة. تعدّ الأذية الخلوية مُقدّمة لسوء وظيفة الأعضاء. الآلية الدقيقة للأذية الخلوية غير مفهومة، ولكنّ حدوثها أمر لا جدال فيه حيث أظهرت دراسات تشريح الجثة أذية خلوية بطانية وبرانشمية واسعة. تشمل الآليات المُقترحة لتفسير الأذية الخلوية ما يلي: إقفار الأنسجة (نقص الأكسجين بالنسبة إلى حاجة الأكسجين)، وأذية الاعتلال الخلوي (أذية مباشرة للخلية بسبب وسائط مقوية للالتهاب و/أو منتجات الالتهاب الأخرى)، تغيير معدّل موت الخلايا المُبرمج (apoptosis) [45].

٤-٢-١ - إقفار الأنسجة:

يُعدّ الخلل الكبير في التنظيم الذاتي الاستقلابي، وهي العملية التي تضمن توفّر الأكسجين بما يتوافق مع احتياجات الأكسجين المتغيرة للأنسجة، أمراً نموذجياً للإنتان. إضافة إلى ذلك، تتطوّر أذيات دورانية مجهرية وبطانية بشكلٍ مُتكرّر أثناء الإنتان. تُقلّل هذه الأذيات من المساحة المقطعية العرضية المتاحة لتبادل الأكسجين في الأنسجة، ممّا يُعطّل أكسجة الأنسجة ويُسبب إقفار الأنسجة وأذية خلوية [45].

- أذيات الدوران المجهرية: قد تكون هذه الأذيات نتيجة لاختلال التوازن في أنظمة التخلّص وتحلّل الفيبرين، وكلاهما يتمّ تنشيطهما أثناء الإنتان.

▪ **الأدبيات البطانية:** قد تكون هذه الأدبيات نتيجة للتفاعلات بين الخلايا البطانية والخلايا PMNs. تحفز زيادة التصاق العدلات بالخلايا البطانية إفراز أنواع الأكسجين التفاعلية، والإنزيمات الحادة، والمواد الفعالة وعائياً (مثل أكسيد النيتريك، والإندوثيلين، وعامل النمو المشتق من الصفائح، وعامل تنشيط الصفائح) في الوسط خارج الخلية، ما قد يؤدي الخلايا البطانية. هناك عامل آخر يسهم في إقفار الأنسجة في الإنتان وهو أن كريات الدم الحمراء تفقد قدرتها الطبيعية على تغيير شكلها داخل الدوران الدموي المجهرى الجهازى. تواجه كريات الدم الحمراء الصلبة صعوبة في التثقل في الدوران الدموي المجهرى أثناء الإنتان، ما يسبب عدم تجانس في جريان الدم في الدوران الدموي المجهرى وانخفاض تدفق الأكسجين في الأنسجة [45].

٤-٢-٢ - أذية الاعتلال الخلوي (cytopathic injury):

قد تتسبب الوسائط المقوية للالتهاب و/أو منتجات الالتهاب الأخرى في خلل وظيفي في المتقدرات ناجم عن الإنتان عبر مجموعة متنوعة من الآليات، بما في ذلك التثبيط المباشر لمعدات الإنزيمات التنفسية، وأذية الشدة التأكسدية، وتخرب الحمض النووي للمتقدرات. تؤدي هذه الأذية للمتقدرات إلى السمية الخلوية [46].

أفترحت الأهمية السريرية لسوء وظيفة المتقدرات في الصدمة الإنتانية من خلال دراسة أجريت على ٢٨ مريضاً حرجاً مصاباً بالإنتان والذين خضعوا لخزعة العضلات الهيكلية في غضون ٢٤ ساعة من القبول في وحدة العناية المركزة [47]. كانت تركيزات أدينوزين ثلاثي الفوسفات (adenosine triphosphate) (ATP) في العضلات الهيكلية، وهي علامة على الفسفرة التأكسدية للمتقدرات، أقل بشكل ملحوظ في المرضى الـ ١٢ الذين ماتوا بسبب الإنتان مقارنة بـ ١٦ مريضاً ناجياً. وبالإضافة إلى ذلك، كان هناك ارتباط بين الإفراط في إنتاج أكسيد النيتريك، واستنفاد مضادات الأكسدة، وشدة النتائج السريرية [47]. وبالتالي، يمكن تفسير أذية الخلايا وموتها في حالة الإنتان بالاعتلال الخلوي بنقص الأكسجين (cytopathic anoxia)، وهو عدم القدرة على استخدام الأكسجين حتى عند وجوده [43].

٤-٢-٣ - مسارات موت الخلايا:

يمكن أن تنتشط مسارات مختلفة لموت الخلايا أثناء الإنتان، بما في ذلك النخر (necrosis)، وموت الخلايا المبرمج (apoptosis)، و necroptosis، و pyroptosis، وموت الخلايا التاجم عن البلعمة الذاتية (autophagy). يتغير عدد من مسارات موت الخلايا هذه أثناء الإنتان، إما كنتيجة مباشرة للفيزيولوجيا المرضية للإنتان والالتهاب المرتبط به أو عن طريق التفاعل المباشر مع العامل المرضي [31].

يصف موت الخلايا المبرمج (apoptosis) مجموعة من التغيرات الخلوية الفيزيولوجية والمورفولوجية المنظمة التي تؤدي إلى موت الخلايا. هذه هي الآلية الرئيسية التي يتم من خلالها القضاء على الخلايا الهرمة أو المختلة وظيفياً، وهي العملية السائدة التي يتم من خلالها إنهاء الالتهاب بمجرد انحسار الخمج [31].

أثناء الإنتان، قد تُؤخر السيبتوكينات المقوية للالتهاب موت الخلايا المبرمج في البالعات والعدلات المنشطة، وبالتالي إطالة أو زيادة الاستجابة الالتهابية والمساهمة في تطور قصور الأعضاء المتعدد. يؤدي الإنتان أيضاً إلى موت الخلايا المبرمج للخلايا المفاوية والخلايا الجذعية، ما يُغير فعالية الاستجابة المناعية ويؤدي إلى انخفاض إزالة العوامل الممرضة الغازية. كما لوحظ موت الخلايا المبرمج في الخلايا البرانشيمية، والخلايا البطانية والظهارية. أظهر عدد من التجارب على الحيوانات أن تثبيط موت الخلايا المبرمج يحمي من قصور الأعضاء والموت [47].

٤-٢-٤ - تثبيط المناعة:

تُشير الملاحظات السريرية والدراسات على الحيوانات إلى أن الالتهاب الزائد الناتج عن الإنتان قد يتبعه تثبيط المناعة. يشير عدم القدرة على إفراز السيبتوكينات المقوية للالتهاب جنباً إلى جنب مع التعبير المعزز للمستقبلات والروابط المثبطة إلى تثبيط المناعة ذي الصلة سريرياً [45].

٤-٢-٥ - تنشيط نظام التخثر والبطانة الوعائية:

يترافق الإنتان بالتخثر المنتشر داخل الأوعية (disseminated intravascular coagulation) (DIC) وتنشيط الخلايا البطانية، والتي تلعب دوراً حاسماً في تطوّر سوء وظيفة الأعضاء. يمكن تعريف التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) في الإنتان على أنه متلازمة مكتسبة تتميز بتنشيط جهازٍ للتخثر داخل الأوعية الدموية مع تشبّط انحلال الفيبرين بالتّرافق مع التهابٍ جهازٍ يؤدي إلى خللٍ وظيفي في الأعضاء [48]. إلى جانب التحفيز الالتهابي الناجم عن الإنتان، تفقد الخلايا البطانية وظيفتها المضادة للتخثر، حيث ينخفض التعبير عن الثرومبومودولين على سطح الخلية ويزداد التعبير عن العامل النسيجي. يتضمّن الخلل البطانى الناجم عن الإنتان زيادة في التصاق كريات الدم البيضاء بالخلايا البطانية، ما يؤدي إلى تفاقم تلف الأنسجة وشلال التخثر. إضافة إلى ذلك، تُسهم الوحيدات والجسيمات الدقيقة للكريات البيضاء الملتصقة في تشبّط شلال التخثر. عموماً، تُسهم البطانة في تفاقم الالتهاب عبر إطلاق المواد المقوية للالتهاب، وتجنيد الخلايا الالتهابية، ونشاط التخثر، وفطر النُفوذية [48].

في حالة الإنتان، تتورط الصفائح الدموية في خلل التخثر الناجم عن الإنتان من خلال إطلاق وسائط مقوية للالتهاب، مثل عامل تنشيط الصفائح، وزيادة تكوين الفيبرين عن طريق التعبير عن جزيئات محفزة للتخثر، بما في ذلك P-selectin. الآليات التي تؤدي إلى نقص الصفائح المستمر في الإنتان ليست مفهومة تماماً. تُشير الأدلة المتزايدة إلى أنّ نقص الصفائح قد يُعزى إلى انخفاض إنتاج الصفائح الدموية، أو زيادة معدل تغلبها، أو التكدس العفوي للصفائح وزيادة استهلاكها من خلال تكوين الخثرات المجهرية [43].

٥-٢-المظاهر السريرية والمخبرية:

عادةً ما يُعاني المرضى المصابون بالإنتان المشتبه أو المؤتق من انخفاض ضغط الدم، وتسرع القلب، والحمى، وزيادة عدد كريات الدم البيضاء. مع تفاقم الشدة، تظهر علامات الصدمة (مثل الجلد

البارد والرقة) ويتطور سوء وظيفة في الأعضاء (على سبيل المثال، قلة البول، وأذية الكلية الحادة، وتغير الحالة العقلية) [6]. الأهم من ذلك، أن التظاهر غير نوعي حيث أن عدداً من الحالات الأخرى (مثل التهاب البنكرياس ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد) قد تتظاهر بشكل مشابه [6].

٥-٢-١ - الأعراض والعلامات السريرية:

أعراض وعلامات الإنتان غير نوعية ولكنها قد تشمل ما يلي [6]:

- الأعراض والعلامات الخاصة بالمصدر الخمجي (على سبيل المثال، قد يوحى السعال وضيق التنفس بذات الرئة، وقد يقترح الألم والمفرزات القيحية في جرح العملية وجود خراج كامن).
- انخفاض ضغط الدم الشرياني (على سبيل المثال، ضغط الدم الانقباضي > ٩٠ مم زئبق، أو الضغط الشرياني الوسطي > ٧٠ مم زئبق، أو انخفاض ضغط الدم الانقباضي بمقدار < ٤٠ مم زئبق).
- درجة الحرارة < ٣٨,٣ درجة مئوية أو > ٣٦ درجة مئوية.
- معدل القلب < ٩٠ نبضة/دقيقة أو أكثر من انحرافين معياريين أعلى من القيمة الطبيعية بالنسبة للعمر.
- تسرع النفس، معدل التنفس < ٢٠ مرة/دقيقة.
- علامات التروية في الأعضاء الانتهاية: قد يكون الجلد دافئاً ومتورداً في المراحل المبكرة من الإنتان. مع ترقى الإنتان إلى الصدمة، قد يصبح الجلد بارداً بسبب إعادة توجيه تدفق الدم إلى الأعضاء الأساسية. قد يشير انخفاض إعادة ملء الشعيرات الدموية أو الرقة أو التبقع (mottling) إلى حدوث صدمة. تشمل العلامات الإضافية لنقص التروية تغير الحالة العقلية، والتبدل أو الأرق، وقلة البول أو انقطاع البول. غالباً ما يكون العلوّض أو غياب أصوات الأمعاء علامة للمرحلة النهائية لنقص التروية.

يمكن أن تتغير هذه الموجودات بوجود أمراض أو أدوية مسبقة. على سبيل المثال، قد لا يظهر المرضى الأكبر سنًا، ومرضى الداء السكري، والمرضى الذين يتناولون حاصرات بيتا تسرعاً في القلب متناسباً مع انخفاض ضغط الدم. في المقابل، يُطوّر المرضى الأصغر سنًا في كثير من الأحيان تسرعاً شديداً ومطوَّلاً في دقات القلب ولا يصابون بانخفاض ضغط الدم حتى يحدث انكسار معاوضة حادّ لاحقاً، وغالباً ما يكون مفاجئاً. قد يُصاب المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المزمن بنقص تروية شديد عند مستوى من ضغط الدم أعلى مقارنةً بالمرضى الأصحاء (أي انخفاض ضغط الدم النسبي) [6].

٥-٢-٢ - العلامات المخبرية:

- وبالمثل، فإنّ المظاهر المخبرية غير نوعية وقد تترافق مع شذوذات ناجمة عن السبب الكامن وراء الإنتان أو نقص تروية الأنسجة أو سوء وظيفة الأعضاء بسبب الإنتان، وهي تشمل ما يلي [6]:
- كثرة الكريات البيضاء (leukocytosis) (عدد خلايا الدم البيضاء $< 12000 / \text{م}^3$) أو نقص الكريات البيضاء (leukopenia) (عدد خلايا الدم البيضاء $> 4000 / \text{م}^3$)
 - عدد كريات الدم البيضاء الطبيعي مع وجود أكثر من ١٠% من الأشكال غير الناضجة.
 - فرط سكر الدم (سكر البلازما < 140 مغ/دل) في ظلّ عدم وجود الداء السكري.
 - البروتين الارتكاسي-C (C-reactive protein) (CRP) في المصل أكثر من انحرافين معياريين عن القيمة الطبيعية.
 - نقص الأكسجة في الدم الشرياني: النسبة بين الضغط الجزئي للأكسجين في الدم الشرياني (partial pressure of oxygen in the arterial blood) (PaO_2) والجزء الكسري للأكسجين المستنشق (FiO_2) (fraction of inspired oxygen) أقل من ٣٠٠.

- قلّة البولِ الحادّة (الصّادرُ البولِي أقلُّ من ٠,٥ مل/كغ/ساعة لمُدّة ساعتين على الأقل على الرُّغم من الإنعاشِ الكافي بالسّوائل).
- زيادة الكرياتينين بمقدارٍ أكبر من ٠,٥ مغ/دل.
- شذوذاثُ النَّحْثُر: النِّسْبَةُ الطَّبِيعِيَّةُ الدُّوَلِيَّةُ (international normalized ratio) (INR) < ١,٥ أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المُنشَّط (activated partial thromboplastin) (aPTT) (time) < ٦٠ ثانية.
- نقصُ الصُّفِيحَاتِ (عدَدُ الصُّفِيحَاتِ الدَّمَوِيَّةِ أقلُّ من ١٠٠ ألف/مم^٣).
- فرطُ بيليروبينِ الدَّمِ (البيليروبين الكلي في البلازما أكبر من ٤ مغ/دل).
- قصورُ الغدّة الكظريّة (على سبيلِ المثال، نقصُ صوديومِ الدَّمِ، فرطُ بوتاسيومِ الدَّمِ)، ويمكنُ ملاحظة متلازمة مرضِ الغدّة الدرقيّة أيضاً في الإنتان.
- يمكنُ أن يكونَ فرطُ لاکتاتِ الدَّمِ (على سبيلِ المثال، < ٢ ميلي مول/لتر) مظهرًا من مظاهرِ نقصِ تروية الأعضاء في ظلِّ وجودِ أو عدمِ وجودِ انخفاضِ ضغطِ الدَّمِ وهو عنصرٌ مهمٌّ في التَّعْوِيمِ الأوَّلِي، لأنَّ ارتفاعَ اللاكتاتِ يرتبطُ بسوءِ الإنذارِ [49]. يتوافقُ مستوى اللاكتاتِ في المصلِ ≤ ٤ ميلي مول/لتر مع الصدمة الإنتانية، ولكنّه لا يُشخِّصُها. تشملُ الدِّراسَاتُ المخبريَّةُ الإضافيَّةُ التي تُساعدُ في تحديدِ شدَّةِ الإنتانِ انخفاضَ عددِ الصُّفِيحَاتِ الدَّمَوِيَّةِ وارتفاعَ النسبة الطبيعية الدولية والكرياتينين والبيليروبين. على الرُّغم من ارتباطِ اللاكتاتِ الشَّرِياني والوريدي، إلّا أنَّ قياساتِ اللاكتاتِ الشَّرِياني أكثرُ دقَّةً ومُفضَّلةً [50].
- بالرُّغم من عدمِ إجراءهِ روتينيًّا في كثيرٍ من المراكزِ، ترتبطُ مستوياتُ بروكالسيتونين المرتفعةُ في المصلِ (أكثرُ من انحرافين معياريين فوقَ القيمةِ الطَّبِيعِيَّةِ) بالخمجِ الجرثومي والإنتانِ [51]. على الرُّغم من ذلك، وجدَ التَّحليلُ النَّلوِي لـ ١٨ دراسةً أنَّ بروكالسيتونين لم يُميِّز بسهولة الإنتانَ عن الالتهابِ الجهازِي غيرِ الإنتاني (حساسية ٧% ونوعية ٧١%) [52].

٥-٢-٣ - دراسات التصوير:

لا توجد علامات شعاعية نوعية لتحديد الإنتان بخلاف تلك المتعلقة بالخمج في موقع مُعَيَّن (على سبيل المثال، ذات الرئة في التصوير الشعاعي للصدر، وتجمُّع السوائل في التصوير المقطعي المحوسب للبطن) [6].

٥-٢-٤ - الدراسة الميكروبيولوجية:

يدعم تحديد الكائن الحي في الزرع لدى المريض الذي يستوفي تعريف الإنتان بشكل كبير تشخيص الإنتان ولكنه ليس ضرورياً. السبب المنطقي وراء عدم إدراجه في المعايير التشخيصية للإنتان هو أنَّ العامل المُمرض المُسبب للإنتان لا يحدَّد في كثيرٍ من الأحيان فيما يصلُّ إلى ٥٠% من مرضى الإنتان ولا يلزم وجود زرع إيجابي لاتخاذ قرار بشأن العلاج بالصادات الحيوية التجريبية (الأولية) [53]. يكون زرع الدم أيضاً سلبياً في كثيرٍ من الأحيان، حيث أبلغت إحدى الدراسات عن زرع دم إيجابي لدى ٣١,٤% من المرضى قبل إعطاء الصادات الحيوية [54].

الفصل الثالث: تقييم وعلاج الإنتان والصدمة الإنتانية

١-٣-٣- أدوات تقييم الإنتان:

الإنتان هو متلازمة سريرية تُعرّف بقصور متعدّد الأعضاء بسبب استجابة المضيف غير المكتيفة للخمج. أمّا الصدمة الإنتانية، فهي مجموعة من العلامات والأعراض غالباً ما تترافق بخلل وظيفي في الجهاز القلبي الوعائي، مع تغييرات مخبرية مميزة مثل فرط لاكتات الدم وانخفاض ضغط الدم المستمر على الرغم من الإنعاش الكافي بالسوائل [55]. يعاني مرضى الإنتان من طيف واسع من الأعراض غير النوعية مثل الحمى، وتسرع القلب، وتسرع التنفس، والتخليط الذهني، وصعوبة التنفس، وقلة الصادر البولي. ونظراً لغموض هذه الأعراض والمُشعرات المخبرية، استُخدمت أدوات مثل مُشعر الصدمة (SI) (shock index)، ومُشعر الصدمة المعدّل (MSI) (modified shock index)، وحرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (SOFA)، وحرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل السريع (qSOFA)، وحرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل المعدّل (mSOFA) لتحسين إجراءات الفرز وتصنيف المخاطر والمساعدة في تحديد المرضى الحرجين بشكلٍ أسرع، حيث أنّ العلاج الموجّه بالهدف المبكر غالباً ما يُحسّن الإنذار [56].

١-٣-١ - مُشعر الصدمة (SI):

يُعدّ مُشعر الصدمة (SI)، المحسوب بقسمة مُعدّل ضربات القلب على الضّغط الانقباضي، أداة قيّمة للتعرف المبكر على الحالات الحرجة ولمتابعة استجابة المريض للإنعاش بالسوائل. أظهرت الدراسات أنّ مُشعر الصدمة (SI) ≤ 0.9 ، يتنبأ بألوية أعلى للعلاج في قسم الإسعاف، واحتمالية أكبر للقبول في المستشفى، والحاجة للعلاج المكثف، والوفيات داخل المستشفى [56]. كما يُساعد مُشعر الصدمة (SI) في التنبؤ بالاستجابة الديناميكية الدموية لتوسيع الحجم، خاصّة عند دمج مع الضّغط

الوريدي المركزي (CVP) (central venous pressure)، مما قد يُساعد في تجنب فرط الحمل بالسوائل [57].

١-٣-٢ - مُشعر الصدمة المُعدّل (MSI):

تم تطوير نسخة مُعدّلة من مُشعر الصدمة تسمى مُشعر الصدمة المُعدّل (MSI)، المحسوب بقسمة معدّل ضربات القلب على الضغط الشرياني الوسطي (MAP)، مما يُوفّر تقيماً أكثر شمولاً. أظهرت الدراسات أنّ مُشعر الصدمة المُعدّل (MSI) $< 1,3$ كان مُرتبطاً بخطر أعلى لخلل وظائف العضلة القلبية والوفيات في وحدة العناية المُشدّدة (ICU) والمُستشفى. كما أظهر مُشعر الصدمة المُعدّل (MSI) ≤ 1 حساسية عالية في التنبؤ بالدخول إلى وحدة العناية المُشدّدة والصدمة والوفاة [56].

١-٣-٣ - حرز تقييم قصور الأعضاء المُتسلسل (SOFA):

يُعدّ حرز SOFA (الجدول ٢) أداة أخرى لتقييم المراضة الحادة للأمراض الحرجة، حيث إنّ التغيّر في حرز SOFA بمقدار ٢ أو أكثر يُعدّ الآن من الخصائص المُحدّدة لمُتلازمة الإنتان [58]. أظهرت الدراسات أنّ حرز SOFA كان أداة تنبؤية دقيقة للوفيات في المُستشفى والوفيات خلال ٣٠ يوماً وقصور الأعضاء المُتعدّد [30].

١-٣-٤ - حرز تقييم قصور الأعضاء المُتسلسل السريغ (qSOFA):

أمّا حرز qSOFA، فهو طريقة سريعة لتحديد المرضى المُصابين بالخمج والإنتان، ويتضمّن ثلاثة مُكوّنات: معدّل التنفّس ≤ 22 /دقيقة، وتغيّر الحالة العقلية (سلم غلاسكو للسبات > 10)، وضغط الدّم الانقباضي ≥ 100 مم زئبق [28]. ومع ذلك، أظهر دور حرز qSOFA في تشخيص الإنتان في قسم الإسعاف نتائج مُتضاربة، فبينما وجدت بعض الدراسات أنّ له حساسية مُنخفضة ونوعية ضعيفة للتنبؤ بالوفاة [59]، وجدت دراسات أخرى أنّه أداة قيمة للتنبؤ بالوفيات في المُستشفى [60].

١-٣-٥ - حرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل المعدل (mSOFA):

لمواجهة هذه التحديات في التشخيص، تم تطوير نسخة معدلة من حرز SOFA تُسمى mSOFA، والتي تستخدم بدائل أكثر سهولة في الوصول للمشعرات القلبية والتنفسية، مما يجعلها عملية للاستخدام في أقسام الإسعاف [56]. أظهرت الدراسات أن حرز mSOFA يتنبأ بالوفيات بنفس فعالية حرز SOFA، ولكنة أسهل في التطبيق في البيئات ذات الموارد المحدودة [56].

الجدول (٢): حرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (SOFA) [58]

نقاط SOFA	0	1	2	3	4
التنفس:					
PaO ₂ /FIO ₂	٤٠٠ <	٤٠٠-٣٠١	٣٠٠-٢٠١	٢٠٠-١٠١	١٠٠ ≥
التخثر:					
الصفائح (x ١٠ ^٣ /مم ^٣)	١٥٠ <	١٥٠-١٠١	١٠٠-٥١	٥٠-٢١	٢٠ ≥
الكبد:					
البيليروبين (مغ/دل)	١,٢ >	١,٢-١,٩	٢-٥,٩	٦-١١,٩	١٢ ≤
الجهاز القلبي الوعائي:					
هبوط الضغط	لا هبوط ضغط	الضغط الشرياني الوسطي > ٧٠ مم زئبقي	دوبامين ≥ ٥ أو دوبوتامين بأي جرعة	دوبامين < ٥	دوبامين < ١٥
الجهاز العصبي المركزي:					
سلم غلاسكو	١٥	١٣-١٤	١٠-١٢	٦-٩	٦ >
الكلية:					
الكرياتينين أو الصادر البولي	١,٢ >	١,٢-١,٩	٢-٣,٤	٣,٥-٤,٩	٥ < > ٢٠٠ مل/يوم

٢-٣- التّدبير الفوري:

يُعدُّ تأمينُ الطّريقِ الهوائي (إذا لزم الأمر)، وتصحيحُ نقصِ الأكسجة، وفتحُ طريقِ وريدي من أجلِ الإِطاءِ المُبكرِ للسّوائلِ والصّادّاتِ الحيويّةِ أوّلويّاتٍ في تدبيرِ المرضى الذين يعانون من الإنتانِ والصدمة الإنتانيّة [61].

٢-٣-١- تأمينُ التّنفس:

يجبُ توفيرُ الأكسجينِ الإضافي لجميعِ المرضى المُصابين بالإنتانِ الذين يعانون من نقصِ الأكسجة، ويجبُ مراقبةُ الأكسجة بشكلٍ مُستمرّ باستخدامِ قياسِ الأكسجة النبضي. القيمُ الهدفيةُ المثاليّةُ لإشباعِ الأكسجينِ المُحيطي غيرُ معروفةٍ، ولكن عادةً ما تتراوحُ القيمُ الهدفيةُ بين ٩٠ و ٩٦%. المراقبةُ الرّوتينيّةُ لغازاتِ الدّمِ الشّراني (ABGs) (arterial blood gases) ليست ضروريّةً عموماً [61].

قد تكونُ هناك حاجةٌ إلى التّهوية غيرِ الغازية، أو العلاجِ بالأكسجينِ عالي الجريان، أو التّبيبِ والتّهوية الميكانيكيّة لدعمِ الأكسجة أو زيادةِ جهدِ التّنفسِ الذي يُصاحبُ الإنتانَ في كثيرٍ من الأحيان. إضافةً إلى ذلك، يمكنُ أن يُستطبَّ التّبيبُ والتّهوية الميكانيكيّة لحماية الطّريقِ الهوائي نظراً إلى أنّ الإنتانَ كثيراً ما يختلطُ بالاعتلالِ الدّماغي وانخفاضِ مستوى الوعي [61].

٢-٣-٢- فتحُ طريقِ وريدي:

يجبُ فتحُ طريقِ وريديّ في أقربِ وقتٍ ممكنٍ في المرضى الذين يُشتَبه في إصابتهم بالإنتان. في حين أنّ المدخلِ الوريديّ المُحيطيّ قد يكونُ كافياً لدى بعضِ المرضى، خاصّةً من أجلِ الإنعاشِ الأوّلي، فإنّ عدداً من المرضى يحتاجونَ إلى مدخلِ وريديّ مركزيّ في مرحلةٍ ما خلالَ مسارِ المرض. ومع ذلك، لا ينبغي لفتحِ الخطِّ المركزي أن يُوجَرَ إعطاءُ السّوائلِ والصّادّاتِ الحيويّة. يمكنُ استخدامُ القنطرة الوريديّة المركزيّة (CVC) (central venous catheter) لحقنِ السّوائلِ الوريديّة، والأدوية (خاصّةً رافعاتِ الضّغط)، ومُنْتَجَاتِ الدّم، بالإضافة إلى سحبِ الدّم لإجراءِ فحوصٍ مخبريّةٍ مُتكرّرة. في

حين يمكن استخدام القنطرة الوريدية المركزية (CVC) لمراقبة الاستجابة العلاجية عن طريق قياس الضغط الوريدي المركزي وإشباع الأوكسي هيموغلوبين الوريدي المركزي (central venous oxyhemoglobin saturation) (ScvO2)، فإن الأدلة من التجارب العشوائية تشير إلى أن قيمتها محدودة [62].

٢-٣-٣ - الاستقصاءات الأولية:

غالباً ما يتم الحصول على قصة مرضية موجزة وفحص سريع، بالإضافة إلى الدراسات المخبرية والميكروبيولوجية (بما في ذلك زرع الدم) والدراسات التصويرية في وقت واحد أثناء فتح الوريد وتأمين استقرار الطريق الهوائي. يُقدّم هذا التقويم الموجز أدلة على المصدر المشتبه به للإنتان واختلاطات الإنتان، وبالتالي يُساعد في توجيه العلاج التجريبي والاختبارات الإضافية. من الأفضل الحصول على ما يلي بسرعة (في غضون ٤٥ دقيقة من الظاهر)، ولكن لا ينبغي تأخير إعطاء السوائل والصادات الحيوية [61]:

- **الفحوص المخبرية الروتينية:** تعداد الدم الكامل مع الصيغة، والتحاليل الكيميائية، واختبارات وظائف الكبد، ودراسات التخثر (بما في ذلك مستوى D-dimer). قد تدعم نتائج هذه الدراسات التشخيص، وتشير إلى شدة الإنتان، وتوفر خط الأساس لمُتابعة الاستجابة العلاجية.
- **اللاكتات (lactate) في المصل:** قد يُشير ارتفاع اللاكتات في المصل (مثلاً < ٢ ميلي مول/لتر أو < الحد الأعلى الطبيعي في المخبر) إلى شدة الإنتان ويُستخدم لمُتابعة الاستجابة العلاجية.
- **الزرع الجرثومي:** زرع الدم الهوائي واللاهوائي من موقعين مختلفين على الأقل، وتحليل البول، والزرع من المصادر المشتبه بها (مثل القشع، أو البول، أو القنطرة الوعائية، أو الجرح أو موقع الجراحة، أو سوائل الجسم). ينبغي تجنب سحب الدم للزرع عبر القنطرة الوعائية الساكنة أو

المركزية كلما أمكن ذلك لأن المنافذ غالباً ما تكون مُستعمرة بالفلورا الجلدية، ما يزيد من احتمالية الإيجابية الكاذبة لزرع الدم [63].

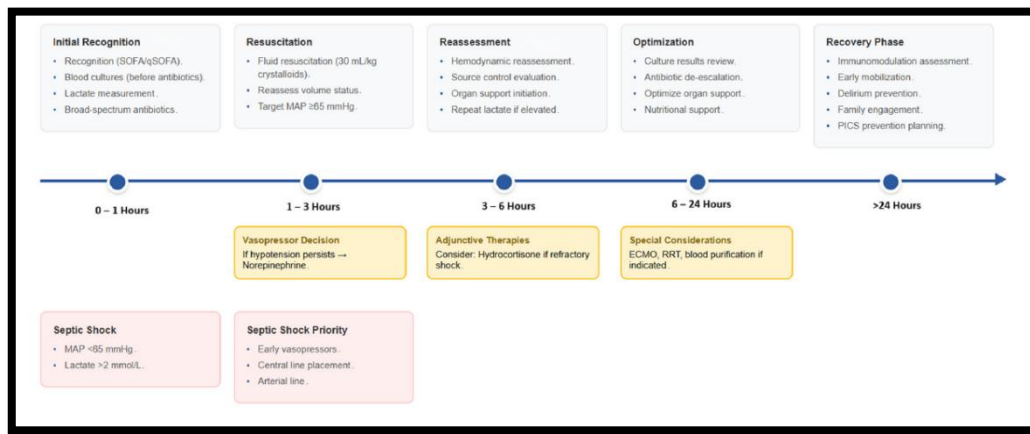
- تحليل غازات الدم الشرياني (ABGs): قد يكشف عن الحمض، أو نقص الأكسجة في الدم، أو فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم.
- التصوير: من الضروري إجراء تصوير يستهدف موقع الإصابة المشتبه به (على سبيل المثال، التصوير الشعاعي للصدر، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر و/أو البطن).
- بروكالسيتونين: في حين أن القيمة التشخيصية لبروكالسيتونين في مرضى الإنتان لا تدعمها الأدلة بشكل جيد، فإن قيمته في تخفيض العلاج بالصادات الحيوية راسخة، ولا سيما في مرضى ذات الرئة المكتسبة من المجتمع والإنتانات التنفسية [63].

٣-٣ - الإنعاش المبكر وتحسين الديناميكا الدموية:

تتطلب معالجة الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة نهجاً متعدد الجوانب، حساساً للوقت، وقائماً على الأدلة الإرشادية، يهدف إلى تحقيق الاستقرار السريع، والسيطرة على الخمج، والحد من الخلل الوظيفي في الأعضاء (الشكل ٤). في حين أن مبادئ الاكتشاف المبكر والتدخل في الوقت المناسب تُحظى بالإجماع عالمياً، فإن تنفيذها العملي يجب أن يتكيف مع الفيزيولوجيا الخاصة بكل مريض، والوبائيات الحيوية الدقيقة (الميكروبيولوجية) المحلية، وتوفر الموارد [42]. يظل الإنعاش السريع للديناميكا الدموية أساسياً لمعكسة نقص التروية النسيجية الناجم عن الصدمة الإنتانية [19].

تحتفظ المبادئ التوجيهية لحملة الناجين من الإنتان (SSC) لعام ٢٠٢١ بالتوصية بالإنعاش الأولي بالسوائل باستخدام ٣٠ مل/كغ من السوائل البلورية للمرضى الذين يعانون من نقص التروية المُحدث بالإنتان، على الرغم من أن هذا النهج أصبح موضع تساؤلٍ متزايدٍ في ضوء الأدلة الحديثة [6]. أظهرت تجربتا CLOVERS و CLASSIC أن استراتيجيات تقييد السوائل (التي تُعطي أولويةً للاستخدام المبكر

للأدوية القابضة للأوعية مع الحد من إعطاء السوائل) قد حققت نتائج مماثلة من حيث الوفيات خلال ٩٠ يوماً مقارنة بالإنعاش السخي (الليبرالي) بالسوائل، مع تقليل اختلاطات فرط حمل السوائل مُحتملة الحدوث [64] [65]. وبالتالي، فإن الممارسة الحالية تتجه نحو تدبير سوائلي أكثر تخصيصاً للمريض، حيث أصبحت توصية ٣٠ مل/كغ ثميل نقطة بداية وليس هدفاً صارماً، خاصةً في المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة قلبية سابق أو متلازمة الكرب التنفسي الحادة (acute respiratory distress syndrome (ARDS) [66].



الشكل (٤): الجدول الزمني المتكامل لتدبير الإنتان والصدمة الإنتانية في وحدة العناية المشددة [19]

برز التصوير بالأموح فوق الصوتية في نقطة الرعاية (point-of-care ultrasound) (POCUS) كأداة لا تُقدَّر بثمن لتوجيه عملية الإنعاش، مما يُمكن من التقييم في الوقت الفعلي للوظيفة القلبية، والحجم داخل الأوعية عبر تقييم انطواء (collapsibility) الوريد الأوجف السفلي، وماء الرئة من خلال قياس الخطوط-B، وتحديد مصادر الخمج الخفية [67]. يُعدُّ بروتوكول FALLS (إعطاء السوائل المحدد بالتصوير الصدوي الرئوي) (Fluid Administration Limited by Lung Sonography) مثالاً على دمج التصوير بالأموح فوق الصوتية في نقطة الرعاية (POCUS)، حيث يُستخدم النتائج التصويرية المتتالية للرئة لمعايرة العلاج بالسوائل وتحديد نقطة التحول المثلى لبدء الدعم بالأدوية القابضة للأوعية [68].

لا تزال السوائل البلورية المتوازنة، مثل محلول رينجر لاكتات أو Plasma-Lyte، مفضلة على المحلول الملحي الطبيعي بناءً على أدلة تُظهر انخفاضاً في الحماض مُفرط الكلور، والأدوية الكلوية الحادة (AKI) (acute kidney injury)، والوفيات [69]. بالنسبة للبالغين المُصابين بالإنتان أو الصدمة الإنتانية والذين يحتاجون إلى كميات كبيرة من السوائل البلورية، تُشير إرشادات "حملة الناجين من الإنتان" (SSC) إلى النظر في استخدام الألبومين بالإضافة إلى السوائل البلورية، بناءً على أدلة حول الفوائد الديناميكية الدموية المُحتملة وتقليل صافي توازن السوائل، على الرغم أن هذه لا تزال توصيةً ضعيفةً بأدلةٍ مُتوسطة الجودة [6].

تُظهر المؤشرات الديناميكية قيمةً تنبؤيةً فائقةً مقارنةً بالقياسات الساكنة (مثل الصغط الوريدي المركزي) لتقييم استجابة المريض للسوائل. وتشمل هذه المؤشرات تباين ضغط النبض (pulse pressure variation)، وتباين حجم الصربة (stroke volume variation)، واختبار رفع الساق السلبي مقترنةً بمراقبة النتاج القلبي. ومع ذلك، فإن موثوقيتها تتناقص في المرضى الذين يتنفسون عفوياً والمرضى الذين يعانون من اضطراب نظم القلب [19].

يكتسب مفهوم "تحمل السوائل" "fluid tolerance" بدلاً من "استجابة السوائل" "fluid responsiveness" زخماً مُتزايداً، إذ يُدرك أن القدرة على زيادة النتاج القلبي باستخدام السوائل لا تعني بالضرورة أن السوائل سُنحسُن من نتائج المريض [70].

تُسنتب الأدوية القابضة للأوعية في حالات انخفاض ضغط الدم المُستمر على الرغم من الإنعاش الأولي بالسوائل، ويظل نورإبينفرين هو الدواء الأساسي من الخط الأول بهدف الوصول إلى ضغط شرياني وسطي يبلغ 65 مم زئبق [6]. قد يمنع البدء المُبكر للأدوية القابضة للأوعية، حتى أثناء استمرار الإنعاش بالسوائل، تراكم السوائل المُفرط، وهناك دعوةً مُتزايدةً لتبني هذه الاستراتيجية [71]. يمكن إضافة فازوبريسين (حتى 0.03 وحدة/دقيقة) أو إبينفرين في الحالات المقاومة للعلاج، بينما يُنصح بعدم

استخدام الدوبامين إلا في حالاتٍ مُختارةٍ بعنايةٍ لمرضى بطء القلب ذوي الخطورة المنخفضة للإصابة باضطرابات النظم التسرعية [6]. برز أنجيوتنسين II كعلاج إنقاذي للصدمة الإنتانية المقاومة للكاتيكولامينات، حيث أظهر فعاليةً في رفع متوسط الضغط الشرياني وتحسين الوظيفة الكلوية محتملاً، على الرغم أن الفوائد النهائية في البقاء على قيد الحياة تنتظر التأكيد من خلال تجارب أكبر [19].

٤-٣- العلاج بالصادات الحيوية:

لا يزال بدء العلاج الفعال بالصادات الحيوية في الوقت المناسب أحد أقوى المؤشرات التنبؤية للبقاء على قيد الحياة في حالات الصدمة الإنتانية [9] [14]. توصي إرشادات "حملة الناجين من الإنتان" (SSC) لعام ٢٠١٦ بتلقي مرضى الإنتان والصدمة الإنتانية الصادات الحيوية في غضون ساعة واحدة من فرز حالاتهم في قسم الإسعاف [73]. ومع ذلك، لا تدعم الجمعية الأمريكية للأمراض الخمجية (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) هذه الإرشادات بسبب المخاوف من أنها قد تُشجّع على إساءة استخدام الصادات الحيوية والإفراط في تشخيص الإنتان [74]. أصدرت "حملة الناجين من الإنتان" (SSC) نسخة جديدة من إرشاداتها في عام ٢٠٢١، تنصح بإعطاء العلاج في غضون ساعة واحدة من تشخيص الصدمة الإنتانية، وفي غضون ثلاث ساعات من تشخيص الإنتان دون صدمة [6].

يجب أن تستند العلاجات الأولية "التجريبية" إلى مصدر الخمج المشتبه به، وأنماط المقاومة المحلية، وعوامل الخطر لدى المريض للإصابة بالعوامل الممرضة المقاومة للأدوية المتعددة [72]. من بين العوامل الممرضة المعزولة من مرضى الإنتان، تُعد الإشريكية الكولونية، والعنقوديات المذهبة، والكلبسيلا الرئوية، والعقديات الرئوية أكثرها شيوعاً، لذلك يجب مراعاة تغطية هذه الكائنات عند اختيار الصاد الحيوي [63]. ومع ذلك، عندما يكون العامل الممرض غير معروف، يجب على الطبيب أن يضع في اعتباره العوامل الممرضة المحتملة الأخرى عند وجود عوامل الخطر ويأخذ في الاعتبار ما يلي:

▪ العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين (methicillin-resistant)

(MRSA) (staphylococcus aureus): هي سبب للإنتان ليس فقط في المرضى المقبولين في المستشفى ولكن أيضاً في الأفراد الذين يعيشون في المجتمع دون دخول المستشفى مؤخراً. لذلك يُقترح إضافة فانكوميسين التجريبي الوريدي (المعدّل ليناسب وظيفة الكلية) إلى الأنظمة التجريبية، خاصةً عند المصابين بالصدمة أو المعرضين لخطر الإصابة بـ MRSA. ينبغي التفكير في الأدوية البديلة المحتملة لفانكوميسين (مثل دابتومايسين، لينزوليد) للمرضى المموجين بـ MRSA المقاومة أو عالية الفوعة أو بوجود مضاد استطباب لاستخدام فانكوميسين. عند مشاركته مع أحد أدوية بيتا لكتام، يجب إعطاء الفانكوميسين بعد البيتا لكتام [74]. إذا كانت الزائفة من العوامل الممرضة غير المحتملة، تُفضل مشاركة فانكوميسين مع واحد مما يلي: سيفالوسبورين من الجيل الثالث (سيفترياكسون أو سيفوتاكسيم) أو الجيل الرابع (سيفييم)، أو بيتا لكتام/منثبط بيتا لكتاماز (بيبيراسيلين-تازوباكتام)، أو كارباينيم (إيميبينيم أو ميروبينيم) [74].

▪ الزائفة الزنجارية (pseudomonas): إذا كانت الزائفة من العوامل الممرضة المحتملة،

تُفضل مشاركة فانكوميسين مع واحد أو اثنين مما يلي، اعتماداً على أنماط الحساسية للصادات الحيوية المحلية: سيفالوسبورين مضاد للزائفة (سيفتازيديم أو سيفييم)، كارباينيم مضاد للزائفة (إيميبينيم أو ميروبينيم)، بيتا لكتام/منثبط بيتا لكتاماز (بيبيراسيلين-تازوباكتام)، فلوروكينولون ذي نشاط جيد مضاد للزائفة (سيبروفلوكساسين)، أمينوغليكوزيد (جنتاميسين أو أميكاسين)، مونوباكتام (أزترينام) [74].

▪ الجراثيم سلبية غرام غير الزائفة (مثل الإشريكية الكولونية والكلبسيلا الرئوية): في الماضي،

كانت تغطي الجراثيم سلبية غرام روتينياً بعاملين من فئات مختلفة من الصادات الحيوية. ومع

ذلك، فشل عددٌ من التجارب السريرية والمرجعات المنهجية في إثبات الفعالية الشاملة المتوقعة للعلاج المركب مقارنةً بالعلاج الأحادي بسيفالوسبورين من الجيل الثالث أو الكاربابينيم. فضلاً عن ذلك، قد تتراقق التغطية المزدوجة التي تشمل أمينوغليكوزيد بزيادة السمية الكلوية. لهذا السبب، في المرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بجراثيم سلبية غرام، يوصى باستخدام عاملٍ واحدٍ ذي فعالية مثبتة وأقل سمية ممكنة، باستثناء المرضى الذين يعانون من قلة العدلات أو الذين يكون إنتانهم بسبب خمجٍ معروفٍ أو مشتبه بالزائفة، حيث يمكن التفكير بالعلاج المركب [74].

▪ الأخماج الفطرية الغازية: ليس هناك ما يُبرر عموماً الإعطاء الزوتيني للعلاج التجريبي المضاد للفطور في المرضى الحرجين غير المُصابين بقلّة العدلات [63].

يُعدّ "خفض العلاج" "de-escalation" أو تعديل طيفه بناءً على نتائج الزرع والمسار السريري للمريض أمراً بالغ الأهمية لتقليل الضغط الانتقائي الذي يُفضي لتطور المقاومة، ولمنع الخمج بالمطثية العسيرة [19].

٥-٣- السيطرة على مصدر الخمج والعلاجات المساعدة:

تُعدّ السيطرة على مصدر الخمج - والتي تُعرّف بالإجراءات المادية الرامية إلى القضاء على بؤرة الخمج والحدّ من التلوث المُستمر - حجر زاوية في علاج الإنتان. تتضمّن أمثلة ذلك تصريف الخزّاجات، وإزالة القسطرة الملوثة، وتخفيف انسداد القنوات الصفراوية، وإزالة الأنسجة الميتة. وقد ارتبط أي تأخير يتجاوز ٦-١٢ ساعة بعد التشخيص بزيادة كبيرة في معدّل الوفيات [75]. في وحدة العناية المُشدّدة، يجب أن تُوازن عملية اتخاذ القرار بين ضرورة التّدخل العاجل والمخاطر المحتملة للإجراءات الطبية، خاصّة في المرضى غير المُستقرين هيموديناميكياً [19].

يُوصى باستخدام الستيروئيدات القشرية، وتحديدًا هيدروكورتيزون الوريدي (٢٠٠ مغ/يوم)، للمرضى المُصابين بالصدمة الإنتانية الذين لا يستجيبون للسوائل والأدوية القابضة للأوعية، حيثُ قد تعملُ على تسريع انحسار الصدمة وتقليل الاعتماد على الأدوية القابضة للأوعية، على الرغم من أن فائدتها في تحسين البقاء على قيد الحياة لا تزال غير مُتسقة [6] [76].

أثارت استراتيجيات تقوية الدم لإزالة الليفانات الداخلية والسيتوكينات في الدوران الدموي اهتماماً كبيراً، لكنها تفتقر إلى أدلة قوية على تحسين النتائج في التجارب العشوائية الكبيرة [19]. كما أظهرت الغلوبولينات المناعية الوريدية، وخاصةً المُستحضرات المُدعمة بـ IGM، فائدةً مُحتملةً في مجموعات فرعيةً مُعيّنة من المرضى (مثل مُتلازمة الصدمة السمية)، ومع ذلك لا تزال التوصيات الإرشادية حذرة بشأنها في انتظار أدلة مُؤكدة [19].

٦-٣- التهوية الآلية، ودعم الأعضاء، وتعديل الاستجابة المناعية:

في المرضى المُصابين بمُتلازمة الكرب التنفسي الحادة (ARDS) المُحدثة بالإنتان، تُعدُّ التهوية الوقائية للرئة (lung-protective ventilation) - باستخدام أحجامٍ جارية تبلغ ٦ مل/كغ من وزن الجسم المتوقع وضغوطٍ هضبية أقل من ٣٠ سم ماء - المعيار الأساسي للرعاية [77]. تُحسّن وضعيّة الاستلقاء البطني (الانبطاح) من الأكسجة وتقلل من الوفيات في الحالات المتوسطة إلى الشديدة من المُتلازمة، ويجب تنفيذها مُبكراً حيثما أمكن ذلك [19].

يُستطبُّ العلاج الكلوي المُعيض في حالات الأذية الكلوية الحادة الشديدة المصحوبة باختلاطاتٍ مثل فرط بوتاسيوم الدم المُقاوم للعلاج، أو الحماض، أو فرط حمل السوائل. وتفضّل طرائق العلاج المُستمرّة في المرضى غير المُستقرين هيموديناميكياً، على الرغم من أن التحليلات التلوية لا تُظهر تفوقاً واضحاً لها من حيث تقليل الوفيات مقارنةً بالتحال الدوري [78]. قد يُؤخذ في الاعتبار استخدام الأكسجة الغشائية خارج الجسم (ECMO) (extracorporeal membrane oxygenation) كعلاج إنقاذي

في حالات نقص الأكسجة المقاوم أو الوهط الدوراني، وذلك عادةً في المراكز المتخصصة التي تضم فرقاً متعددة التخصصات ذات خبرة [179].

تمتدُّ الحديثة المناعية المرضية للإنتان لتمرَّ بمرحلة مبكرة من فرط الالتهاب تليها حالة من تثبيط المناعة [43]. تهدف استراتيجيات تعديل المناعة الدقيقة إلى تخصيص العلاج وفقاً للنمط الظاهري المناعي للمريض. لا تزال النجارب السريرية لمثبطات نقاط التفتيش المناعية (مضادات PD-1 و PD-L1) مستمرة على المرضى المصابين بالإنتان ومثبطي المناعة، بينما لا تزال الأدوية التي تستهدف الالتهاب المفرط (مضادات مستقبلات إنترلوكين-6) قيد البحث [19]. وأظهر العلاج بالخلايا الجذعية الميزانسيمة، بالاستفادة من قدراتها المنظمة للمناعة والمصلحة للأنسجة، درجة أمان وفعالية في تعديل المناعة في الدراسات المبكرة، على الرغم من أن الفائدة السريرية لم تُؤكَّد بعد [19].

الفصل الرابع: العوامل الإنذارية في الإنتان والصدمة الإنتانية

١ - ٤ - مقدمة:

يظلُّ الإنتان واحداً من أكثر التحدّيات إلحاحاً في الطبّ الحديث، حيثُ يُمثّل سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم. على الرّغم من التّقدّم الكبير في فهم الفزيولوجيا المرضيّة للإنتان والصدمة الإنتانيّة وتحسين بروتوكولات العلاج، لا يزال مُعدّل الوفيات مرتفعاً بشكلٍ كبيرٍ [80]، ممّا يُسلّط الصّوء على الحاجة الماسّة إلى تحديد العوامل التي يمكن أن تتنبأ بنتائج المرضى بدقّة أكبر. لا يقتصرُ التّعرفُ على هذه العوامل الإنذاريّة في وقتٍ مُبكرٍ على توفير معلوماتٍ حول الإنذار فحسب، بل يُوجّه أيضاً القرارات العلاجيّة، ويسمّح بتخصيص الموارد بشكلٍ أكثر فعاليّة، ويُمهّد الطريق نحو نهجٍ طبّي شخصيٍّ أكثر دقّة.

يتجاوز مفهوم الإنذار في الإنتان مُجرّد التنبؤ بالبقاء على قيد الحياة أو الوفاة، فهو يشمل طيفاً واسعاً من النّتائج، بما في ذلك مدّة الإقامة في المستشفى، والقصور العضويّ المُستمر، والنّتائج طويلة الأمد التي تُؤثّر على جودة حياة المرضى النّاجين. ولذلك، فإنّ تحليل العوامل الإنذاريّة يُعدّ ركيزةً أساسيّةً في الجهود المبذولة لتحسين نتائج مرضى الإنتان. يعتمدُ هذا التّحليل على فهم تفاعليٍّ مُعقّد بين ثلاثة عناصرٍ رئيسيّةٍ: المُضيف (المرضى)، والعامل المُمرض (المُسبّب للخمج)، والاستجابة العلاجيّة. فمن ناحية، تُؤثّر الحالة الفزيولوجيّة والمناعيّة الأساسيّة للمريض على كفيّة استجابته للخمج. ومن ناحيةٍ أخرى، يلعبُ نوعُ العامل المُمرض وموقعُ الخمج دوراً حاسماً في تحديد شدّة الاستجابة الالتهابيّة. وأخيراً، يُعدّ التّوقيت والملاءمة العلاجيّة، خاصّةً استخدام الصّادات الحيويّة واستعادة التّروية، عوامل حاسمة يمكن أن تُغيّر مسار المرض بشكلٍ كبيرٍ [81].

٢-٤-العوامل الإنذارية المتعلقة بالمضيف:

تُمثّل الاستجابة الفزيولوجية والمناعية للمضيف للخمج حجر الزاوية في تحديد مسار وشدة الإنتان. فبدلاً من كونها رد فعل مُوحّداً، تختلف هذه الاستجابة بشكل كبير بين الأفراد، وهو تباين ينبج عن مجموعة مُعقّدة من العوامل الوراثية، والعمر، والأمراض المُرافقة، والحالة المناعية الأساسية. إن هذا التباين في الاستجابة هو ما يجعل بعض المرضى أكثر عُرضة للإصابة بالإنتان الشديد والوفاة، بينما يتعافى آخرون. ولذلك، فإنّ تحديد الشذوذات السريرية والمخبرية التي تعكس استجابة مضيف غير منتظمة أو مفرطة يُعدّ أمراً بالغ الأهمية لتقييم الإنذار [81].

٢-٤-١- الفشل في تطوير الحمى:

تعدّ الحمى استجابة فزيولوجية وقائية تُساعدُ الجسم على مُحاربة الخمج، لذا فإنّ غيابها أو انخفاض حرارة الجسم (درجة حرارة أقل من ٣٥,٥ درجة مئوية) قد يُشير إلى خلل في آليات التنظيم الحراري أو استجابة مناعية غير كافية. وقد أظهرت دراسة أُجريت على المرضى المُسنين المُصابين بالإنتان أنّ انخفاض حرارة الجسم يرتبطُ بمعدّلات وفيات أعلى مقارنةً بالمرضى الذين لديهم حرارة طبيعية أو ارتفاع في الحرارة [82]. وفي دراسة أخرى، ارتبط انخفاض حرارة الجسم خلال الساعات الأولى من الإنتان بمعدّلات وفيات أعلى وزيادة خطر الإصابة بنقص المُفاوَيَات المُستمر [83]. بلغت مُعدّلات الوفاة بعد ٢٨ يوماً ٤٨% في المجموعة التي تُعاني من انخفاض حرارة الجسم، مقارنةً بـ ٣١% في المجموعة ذات الحرارة الطبيعية و ٢١% في المجموعة التي تُعاني من الحمى [83]. قد يكون هذا الشذوذ في درجة الحرارة مؤشراً على استجابة مناعية مُضطربة، حيث تفشل الخلايا المناعية في إنتاج الوسائط الالتهابية اللازمة لرفع درجة حرارة الجسم، ممّا يُشير إلى ضعف عام في القدرة على مكافحة الخمج [82] [83].

٢-٤-٢- نقص كريات الدم البيضاء (WBC) (white blood cells):

نقص كريات الدم البيضاء (عدد الكريات البيضاء أقل من $4000/م^3$) هو مؤشر آخر على سوء الإنذار. بينما يعتبر ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء استجابةً طبيعيةً للخمج، فإن نقصها قد يُشير إلى استنزافٍ احتياطيٍ نقوي العظم، أو تدمير الخلايا المناعية المتسارع، أو تثبيط المناعة الشديد. وقد أظهرت دراسة حديثة أن نقص كريات الدم البيضاء يرتبط بخطرٍ وفياتٍ أعلى مقارنةً بارتفاع كريات الدم البيضاء لدى المرضى الذين يعانون من خمجٍ مشتبهٍ به [84]. يعكس هذا حالةً من الإجهاد المناعي الشديد، حيث لم يُعد الجسم قادراً على الاستجابة للخمج بالطريقة المعتادة [84].

٢-٤-٣ - نقص الصفيحات:

يُعدُّ نقص الصفيحات (عدد الصفيحات أقل من $100,000/م^3$) من أكثر الشذوذات شيوعاً في الإنتان وله دلالة إنذارية قوية. تلعب الصفيحات دوراً حيوياً ليس فقط في تخثر الدم، بل أيضاً في الاستجابة المناعية والتهابية. يمكن أن يؤدي انخفاض عدد الصفيحات إلى زيادة خطر النزف، كما أنه يعكس شدة الاستجابة الالتهابية وتفعيل التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC). وقد أظهرت الدراسات أن خطر الوفاة يزداد مع شدة نقص الصفيحات، حيث وجدت إحدى الدراسات أن نقص الصفيحات الشديد يُضاعف خطر الوفاة خلال ٩٠ يوماً لدى مرضى الصدمة الإنتانية [85]. وأكد تحليلٌ تلويٌّ حديثٌ في عام ٢٠٢٥ على الأهمية السريرية لنقص الصفيحات في المرضى المصابين بالإنتان والصدمة الإنتانية، وارتباطه بزيادة الوفيات والنتائج السريرية الأسوأ [86].

٢-٤-٤ - فرط كلور الدم:

يُمثِّل فرط كلور الدم (الكلور ≤ 110 ميلي مكافئ/لتر) شذوذاً شاردياً له آثار إنذارية. غالباً ما يرتبط فرط كلور الدم بالكميات الكبيرة من المحاليل الملحية (مثل المحلول الملحي العادي) المستخدمة في إعادة التروية الأولية. وقد وجدت دراسةً حديثةً أن مسارات كلوريد المصل على المدى الطويل ترتبط بشكلٍ قويٍّ بالوفيات قصيرة وطويلة الأمد لدى مرضى الإنتان [87]. قد يُسهِّم فرط كلور الدم في حدوث

الحمض الاستقلابي مُفرط الكلور، ويمكن أن يؤثر على وظيفة الأوعية الدموية والكلية، ممّا يزيد من حدّة المرض [87].

٢-٤-٥ - عوامل أخرى مرتبطة بالمضيف:

بالإضافة إلى الشذوذات المحددة المذكورة أعلاه، تلعب العوامل الأساسية للمضيف مثل العمر (أكبر من ٤٠ سنة)، ووجود أمراض مزمنة مرافقة (مثل أمراض القلب والرئة والكبد والكلية المزمنة والداء السكري)، وارتفاع سكر الدم، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، دوراً حاسماً في تحديد النتائج. يؤدي التقدم في العمر إلى ضعف المناعة المرتبط بالشيخوخة (immunosenescence)، ممّا يقلل من قدرة الجسم على الاستجابة للخمج بشكلٍ فعّال [81]. أمّا الأمراض المرافقة فتقلل من الاحتياطي الفيزيولوجي للجسم، ممّا يجعله أقلّ قدرة على تحمل الإجهاد الناتج عن الإنتان [81]. ويرتبط ارتفاع سكر الدم بضعف وظيفة المناعة وزيادة خطر الخمج [81]. أمّا التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) فهو اختلاط خطير للإنتان يتميز بتنشيط غير منضبط لسبيل التخثر واستهلاك عوامل التخثر والصفائح، ممّا يؤدي إلى النزف وتشكل الخثرات الدقيقة في الأوعية الدموية، ممّا يسبب قصوراً عضوياً [81]. وأخيراً، فإن فشل مستويات بروكاسيتونين في الانخفاض بعد بدء العلاج يشير إلى استمرار الخمج أو استجابة التهابية غير مضبوطة، وهو مؤشّر على سوء الإنذار [81].

٢-٤-٦ - الأنماط الظاهرية السريرية للإنتان:

نظراً للطبيعة غير المتجانسة للإنتان، حيث يختلف المرضى بشكلٍ كبير في تظاهراتهم السريرية واستجاباتهم للعلاج، برزت الحاجة إلى تصنيف المرضى إلى مجموعات فرعية أكثر تجانساً. يهدف هذا النهج إلى تحديد الأنماط الظاهرية (phenotypes) المميزة التي تتشارك في خصائص سريرية وبيولوجية وإنذارية. وقد كان من أبرز الجهود في هذا المجال دراسة أجراها Seymour وزملاؤه في عام ٢٠١٩، التي استخدمت النّعلم الآلي لتحليل مجموعات بيانات كبيرة لتحديد أنماط ظاهرية سريرية مميزة للإنتان [88]. استندت هذه الدراسة إلى تحليلٍ بأثر رجعيٍّ لأكثر من ٢٠ ألف مريضٍ استوفوا معايير

Sepsis-3، وتمّ التّحقُّقُ من صِحَّةِ الأنماطِ النَّاتجةِ في مجموعةٍ مُستقلَّةٍ تضمُّ أكثرَ من ٤٣ ألفَ مريضٍ. وقد حدَّدَ الباحثونَ أربعةَ أنماطٍ ظاهريَّةٍ رئيسيَّةٍ، أطلقوا عليها أسماءَ ألفا (α)، وبيتا (β)، وغاما (γ)، ودلتا (δ)، والتي تختلفُ بشكلٍ كبيرٍ في خصائصِها السريريَّةِ وعلاماتِ الاستجابةِ الحيويَّةِ ومعدَّلاتِ الوفياتِ [88].

- **النَّمطُ الظَّاهريُّ ألفا (α):** يُمثِّلُ المجموعةَ الأكثرَ شيوعاً (حوالي ٣٣% من المرضى) ويتميَّزُ بأقلَّ درجةٍ من خللِ الوظائفِ الحيويَّةِ وأقلَّ عددٍ من النَّتائجِ المخبريَّةِ الشَّادَّةِ. يتلقَى هؤلاءُ المرضى عادةً أقلَّ جرعاتٍ من الأدويةِ الرَّافعةِ لضغطِ الدَّمِ، ولديهم أقلُّ معدَّلُ وفياتٍ، حيثُ يبلغُ حوالي ٥%. يُمكنُ اعتبارُ هذا النَّمطِ بمثابةِ الإنتانِ "الكلاسيكي" أو "الأقلَّ شدَّةً"، حيثُ تكونُ الاستجابةُ الالتهابيَّةُ موجودةً ولكنها لا تُسبِّبُ قصوراً عضويّاً واسع النطاق [88].
- **النَّمطُ الظَّاهريُّ بيتا (β):** يشملُ المرضى الأكبرِ سنّاً الذين يعانونُ من أمراضٍ مُزمنةٍ واضطرابٍ في وظائفِ الكلية. هؤلاءُ المرضى لديهم معدَّلُ وفياتٍ أعلى، يبلغُ حوالي ١٣%. يعكسُ هذا النَّمطُ تأثيرَ العُمُرِ والأمراضِ المُزمنةِ على قُدرةِ الجسمِ على التَّعاملِ مع الإجهادِ النَّاتجِ عن الإنتانِ، حيثُ تكونُ الأعضاء، خاصَّةً الكلية، أكثرَ عُرضةً للقصورِ [88].
- **النَّمطُ الظَّاهريُّ غاما (γ):** يتميَّزُ بالتهابٍ شديدٍ واضطرابٍ حادٍ في وظائفِ الرئة. يعاني هؤلاءُ المرضى عادةً من متلازمةِ الكربِ التنفسي الحادَّةِ (ARDS) واحتياجٍ كبيرٍ للأكسجينِ والتَّهويةِ الآليَّةِ. يرتبطُ هذا النَّمطُ بمعدَّلِ وفياتٍ مُرتفعٍ يصلُ إلى ٢٤%. يعكسُ هذا النَّمطُ استجابةً التهابيَّةً مُفرطةً تتركزُ بشكلٍ أساسيٍّ على الرئة، ممَّا يؤدي إلى قصورٍ تنفسيٍّ حادٍ [88].
- **النَّمطُ الظَّاهريُّ دلتا (δ):** يُمثِّلُ أخطرَ المجموعاتِ وأكثرَها قسوةً. يتميَّزُ هؤلاءُ المرضى باضطرابٍ شديدٍ في وظائفِ الكبدِ والصدمةِ الإنتانيَّةِ. لديهم أعلى معدَّلُ وفياتٍ، الذي يصلُ إلى ٤٠% [88].

تكمُن أهمية هذا التصنيف في قدرته على توفير إطار عمل أكثر دقة لتقييم المرضى والتنبؤ بمسارهم السريري. بدلاً من اعتبار جميع مرضى الإنتان مجموعة واحدة، يسمح هذا النهج بالتعرف على المرضى الأكثر عرضة لخطر الوفاة والذين قد يستفيدون من تدخلات علاجية أكثر عدوانية. على سبيل المثال، قد يحتاج المرضى الذين ينتمون إلى النمط دلتا إلى مراقبة حثيثة ودعم عضوي مكثف، بينما قد يكون نهج العلاج الأكثر تحفظاً مناسباً للمرضى في النمط ألفا [89].

٣-٤ - تأثير موقع الخمج على نتائج الإنتان:

لا يقتصر تأثير الإنتان على شدة الاستجابة الالتهابية فقط، بل يتأثر بشكل كبير أيضاً بموقع الخمج الأولي. يحدّد مصدر الخمج نوع الميكروبات المحتملة، وطريقة دخولها إلى مجرى الدم، والاستجابة المناعية الموضعية والجهازية. ولذلك، فإنّ تحديد موقع الخمج يُعدّ خطوة أساسية في التشخيص والعلاج، كما أنّه يحمل قيمة إنذارية مهمّة. وتُظهر البيانات أنّ الرئة هي المصدر الأكثر شيوعاً للخمج، تليها المسالك البولية ثمّ الجهاز الهضمي [11] [17].

تتفق الدراسات عموماً على أنّ الإنتان الناتج عن خمج المسالك البولية يرتبط عادةً بأقلّ معدلات الوفيات مقارنةً بمواقع الخمج الأخرى [1]. على سبيل المثال، وجدت دراسة أنّ معدّل وفيات الإنتان داخل المستشفى يختلف حسب مصدر الخمج، حيث بلغ ١٨,٩٣% للخمج داخل البطن، و١٩,٢٧% للخمج الرئوي، و١٢,٨١% لخمج المسالك البولية [90]. وتؤكد دراسة أخرى هذه النتائج، مُشيرة إلى أنّ خمج المسالك البولية، على الرغم من شيوعه، يتمتّع عموماً بمعدّلات وفيات أقلّ مقارنةً بالخمج التنفسي والخمج داخل البطن [11]. يمكن تفسير هذه الفروق بعدة عوامل. أولاً، يُعدّ خمج المسالك البولية، خاصّةً الذي تُسببه الجراثيم المعوية مثل الإشريكية الكولونية، أكثر استجابةً للصادات الحيوية الشائعة. ثانياً، يكون موقع الخمج في كثير من الأحيان أكثر محدوديةً ويُمكن السيطرة عليه بشكل أسهل، سواءً بالصادات الحيوية أو بإجراءات تدخلية مثل تصريف البول [91]. في المقابل، يرتبط الخمج التنفسي

والخمج داخل البطن بمعدلاتٍ وفياتٍ أعلى. فالرئة، على سبيل المثال، هي أحد أكثر مواقع الخمج شيوعاً في الإنتان والصدمة الإنتانية [10] [17]، ويمكن أن يؤدي خمج الرئة بسرعة إلى قصور تنفسي حادٍ ومتلازمة الكرب التنفسي الحادة (ARDS)، والتي لها إنذارٌ سيئٌ. كما أن تشخيص مصدر الخمج الرئوي يمكن أن يكون صعباً في بعض الأحيان، خاصةً في المرضى الذين يعانون من أمراض رئوية مزمنة [91]. أمّا الخمج داخل البطن، مثل التهاب البريتوان أو التهاب البنكرياس أو الخزجات داخل البطن، فتكون أكثر تعقيداً. فالجراثيم المسببة لهذا الخمج تكون غالباً مختلطة (أكثر من نوعٍ واحدٍ من الجراثيم)، وتشمل جراثيم لا هوائية ومقاومة للصادات الحيوية. فضلاً عن ذلك، غالباً ما تتطلب السيطرة على مصدر الخمج تدخلاً جراحياً بالإضافة إلى الصادات الحيوية، مما يزيد من تعقيد العلاج [91]. ويُعد الخمج مجهول المصدر (unknown source) من الحالات التي ترتبط أيضاً بمعدلات وفياتٍ عالية، حيث تصل إلى 50-55% في بعض الدراسات [91]. يُشير عدم تحديد المصدر إلى صعوبة في التشخيص، وتأخر في بدء العلاج المُوجّه، واحتمال وجود مصدرٍ خفيٍّ ومستمرٍ للخمج. تُؤكد الدراسات أن الذكور لديهم معدلات وفياتٍ أعلى من الإنثان الرئوي وداخل البطن، ومعدلات وفياتٍ أقل من الإنثان البولي مقارنةً بالإنثان [91].

٤-٤-٤ - تجرثم الدم (Bacteremia):

يُعد تجرثم الدم، وهو وجود جراثيم حية في مجرى الدم، حالة خطيرة تحدث في جزء كبير من مرضى الإنثان. يُمثل اختراق الجراثيم لمجرى الدم خطوة حاسمة في تطوّر الخمج، حيث يمكن أن يؤدي إلى انتشار الخمج إلى أعضاء بعيدة وتفاقم الاستجابة الالتهابية الجهازية. تُشير التقديرات إلى أن ما يقرب من نصف مرضى الإنثان لديهم تجرثم دم عند التشخيص [92]. وتؤكد الدراسات أن نسبة وجود زرع دم إيجابي تزداد مع شدة الإنثان، حيث تتراوح من 17% لدى مرضى الإنثان بدون صدمة، إلى ما يصل إلى 69% لدى مرضى الصدمة الإنتانية [92]. ومع ذلك، فإن العلاقة بين تجرثم الدم والنتائج السريرية ليست بسيطة ومباشرة كما قد يبدو. تقليدياً، كان يُنظر إلى تجرثم الدم على أنه علامة على

خمج أكثر شدة ويرتبط بزيادة خطر الوفاة. لكن الدراسات الحديثة التي تأخذ في الاعتبار العوامل المربكة مثل شدة المرض الأولية وعمر المريض والأمراض المرافقة، توصلت إلى نتائج أكثر دقة. فمن ناحية، وجدت دراسة أن معدل الوفيات لمرضى الإنتان في وحدة العناية المشددة كان أعلى بشكل كبير في مجموعة تجرثم الدم (٤٠,٦%) مقارنةً بالمجموعة التي لم يكن لديها تجرثم دم (٢٧,٣%) [93]. كما أن وجود تجرثم الدم المستمر (persistent bacteremia) يرتبط بزيادة كبيرة في خطر الوفاة، حيث ترافق بمعدل وفاة بعد ٣٠ يوماً بلغ ١٧,٢%، مقارنة بـ ٩,٦% لدى أولئك الذين لم يعانون منه [94]. ومع ذلك، من ناحية أخرى، تُشير بعض الأبحاث إلى أن إيجابية أو سلبية زرع الدم بحد ذاتها قد لا تكون العامل الحاسم في تحديد الإنذار، بل إن الإنذار يرتبط بشكل أوثق بشدة الإنتان ودرجة القصور العضوي المصاحب له [92]. بعبارة أخرى، قد يكون تجرثم الدم مجرد علامة على شدة المرض بدلاً من كونه العامل المسبب لسوء الإنذار. فالمرضى الذين يعانون من صدمة إنتانية شديدة هم أكثر عرضة لتطور تجرثم الدم، ولكن الوفاة في هذه الحالات قد تكون ناتجة عن الاستجابة الالتهابية المفرطة والقصور العضوي المتعدد بدلاً من وجود الجراثيم في الدم نفسه. ويجب أيضاً الأخذ في الاعتبار أن زرع الدم يمكن أن يكون سلبياً لدى ما يقرب من ٤٠-٥٠% من مرضى الإنتان، خاصة أولئك الذين يتلقون صادات حيوية قبل أخذ العينة. كما أن هناك احتمالية لحدوث تلوث في العينة، مما يؤدي إلى نتائج إيجابية كاذبة. لذلك، يجب تفسير نتائج زرع الدم بعناية وبالاقتان مع الصورة السريرية الكاملة للمريض. ومع ذلك، يظل تحديد العامل الممرض المسبب من خلال زرع الدم أمراً بالغ الأهمية لتوجيه العلاج بالصادات الحيوية، حيث يسمح بالتبديل من العلاج التجريبي إلى علاج موجّه ومحدد. كما أن بعض خصائص تجرثم الدم، مثل وقت الإيجابية، وهو الوقت الذي يستغرقه نمو الجراثيم في وسط الزرع، يمكن أن يكون له قيمة إنذارية. فالوقت القصير للإيجابية قد يُشير إلى حمل جرثومي عالٍ في الدم ويرتبط بنتائج أسوأ [95].

٥-٤- تأثير العامل الممرض على مسار الإنتان:

يلعب نوع العامل الممرض المُسبب للخمج دوراً حاسماً في تحديد مسار الإنتان ونتائجِه. فالخصائص الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية للكائنات الحية المُسببة للخمج، بالإضافة إلى مقاومتها للصادات الحيوية، تؤثر بشكل مباشر على شدة الاستجابة الالتهابية وفعالية العلاج. أحد أهم الفروقات التي تؤثر على الإنذار هو ما إذا كان الخمج مكتسباً في المجتمع (community-acquired) أو مكتسباً في المستشفى (hospital-acquired). عموماً، يرتبط الإنتان الناتج عن العوامل الممرضة المكتسبة في المستشفى بمعدلات وفيات أعلى من الإنتان الناتج عن عوامل ممرضة مكتسبة في المجتمع. يعود ذلك إلى أن العوامل الممرضة المكتسبة في المستشفى غالباً ما تكون أكثر مقاومة للصادات الحيوية، كما أن المرضى الذين يُصابون بهذا الخمج يكونون عادةً أكثر ضعفاً ويعانون من أمراض مرافقة أكثر شدة [81].

إضافة إلى ذلك، هناك فروق في الإنذار بناءً على نوع العامل الممرض. فزيادة الوفيات ترتبط بخمج مجرى الدم الذي تُسببه العقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، والمبيضات، والفظور غير المبيضات، والعقوديات المذهبة الحساسة للميثيسيلين (methicillin-sensitive Staphylococcus aureus) (MSSA)، والزائفة الزنجارية، وكذلك الأحمج متعدده الميكروبات. وتؤكد دراسة أجريت على مجموعة متنوعة من العوامل الممرضة أن MRSA كانت مرتبطة بأعلى معدل وفيات بين جميع العوامل الممرضة [96]. أما بالنسبة للجدل القديم حول ما إذا كان الخمج بالجراثيم سلبية غرام أم إيجابية غرام أسوأ إنذاراً، فلا يوجد إجماع واضح. تشير بعض الدراسات إلى أن الخمج بالجراثيم سلبية غرام قد يكون مرتبطاً بتركيزات أعلى من عوامل الالتهاب في الدم وبدرجة أكبر من شدة المرض [97]. ومع ذلك، عندما يصل الخمج إلى مرحلة الصدمة الإنتانية الشديدة، تكون النتائج مماثلة تقريباً بغض النظر عما إذا كانت العوامل الممرضة جراثيم سلبية أو إيجابية غرام [97].

٦-٤- تأثير العلاج المضاد للميكروبات على مسار الإنتان:

تعدّ الصّادات الحيويّة حجر الزّاوية في علاج الإنتان الجرثومي، ويؤثّر توقيت بدء العلاج وملاءمته بشكلٍ مباشرٍ على بقاء المريض. تُشير الأدلّة العلميّة بشكلٍ قاطعٍ إلى أنّ الاستخدام المُبكر للعلاج بالصّادات الحيويّة المناسبة يرتبطُ بتحسّن كبيرٍ في نتائج المرضى [7]، ويُقصدُ "بالصّادات المناسبة" هنا أنّ الصّاد الحيويّ المُختار يجبُ أن يكونَ فعّالاً ضدّ العاملِ المُمرضِ المُسبّبِ للخمج. في سياقِ الإنتان، حيثُ كلُّ دقيقةٍ تمرُّ دونَ علاجٍ فعّالٍ تزيدُ من خطرِ الوفاة وتفاقمُ القصورِ العضوي، يُصبحُ مفهومُ "الاستخدام المُبكر" حاسماً. توكّد حملة النّجاة من الإنتان (SSC) على ضرورة إعطاء الصّادات الحيويّة واسعة الطيف في غضون ساعة واحدة من تشخيص الصّدمة الإنتانيّة، وفي غضون ثلاث ساعاتٍ من تشخيص الإنتان دون صدمة [6]. هذه التّوصية مدعومة بدراساتٍ رصديةٍ واسعة أظهرت أنّ التّأخير في إعطاء الصّادات الحيويّة الفعّالة يرتبطُ بارتفاعٍ تدريجيٍّ في معدّل الوفيات [7] [9] [14].

يجبُ أن يستند اختيار الصّاد الحيويّ التجريبيّ الأوّلي إلى عدّة عوامل، بما في ذلك مصدرُ الخمج المُستبّه به، والنّمط الوبائيّ المحليّ للمقاومة الجرثوميّة، وسوابق المريض من الصّادات الحيويّة، والحالة المناعيّة للمريض. في المرضى الذين يعانون من صدمة إنتانيّة، يُوصى باستخدام مشاركةٍ من الصّادات الحيويّة لتغطية طيفٍ واسعٍ من الجراثيم المُحتملة، بما في ذلك تلك المُقاومة للأدوية الشّائعة. ومع ذلك، فإنّ مبدأ "أوسع طيفٍ مُمكنٍ" يجبُ أن يُوازَن مع مبدأ "أضيق طيفٍ ضروريٍّ" لتقليل ظاهرة المُقاومة الجرثوميّة والآثار الجانبية غير المرغوبة. لذلك، يوصى بإعادة تقييم العلاج بعد ٤٨-٧٢ ساعة، عندما تتوفّر نتائج الزّروعات واختبارات الحساسيّة، للتّبديل إلى صادٍ حيويٍّ أضيق طيفاً يستهدفُ العاملِ المُمرضِ المُحدّد. يُسمّى هذا التّهجُّ "تصعيد العلاج" (escalation) عند الحاجة، و "تخفيض العلاج" (de-escalation) عندما يُصبح ذلك مُمكناً [6].

في المقابل، فإنَّ التَّعَرُّضَ المُسَبِّقَ لِلصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ، خاصَّةً خلالَ فترةٍ زمنيَّةٍ قَريبَةٍ مِثْلَ الـ ٩٠ يوماً الماضيَّةِ، يُمثِّلُ عاملاً خطراً مُهمّاً لسوء النَّتائِجِ في مرضى الإنتانِ والصدمة الإنتانيَّةِ، على الأقل في أولئك الذين يعانونَ من خمجٍ بجراثيمٍ سلبيةِّ غرام [98]. يرجعُ السَّبَبُ الرَّئِيسِيُّ في ذلكِ إلى أنَّ المرضى الذين تلقَّوا علاجاً بالصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ مُؤخَّراً هم أكثرُ عُرضَةً للإصابةِ بـخمجٍ تُسبِّبُهُ جراثيمٌ مُقاومةٌ للأدوية [99]. لا تستهدفُ الصَّادَاتُ الحَيَوِيَّةُ فقط الجراثيمَ المُسبِّبَةَ للخمجِ الأصلي، بل تُؤثِّرُ أيضاً على الفلورا الموجودةِ بشكلٍ طبيعيٍّ في الجسمِ، خاصَّةً في الأمعاء. هذا التأثيرُ يُمكنُ أن يخلقَ بيئةً مواتيةً لنموِّ الجراثيمِ المُقاومةِ، والتي يُمكنُ أن تُسبِّبَ خمجاً لاحقاً يكونُ أكثرَ صعوبةً في العلاج. على سبيلِ المثالِ، يُمكنُ أن يؤدي استخدامُ الصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ واسعةِ الطَّيفِ إلى اختيارِ جراثيمٍ مثلِ الإشركيَّةِ الكولونيَّةِ المُنتجةِ لإنزيماتِ بيتا لاكتاماز ذاتِ الطَّيفِ المُمتدِّ (extended-spectrum beta-lactamases) (ESBL)، أو الرَّائفةِ الزنجاريةِ المُقاومةِ للأدويةِ المُتعدِّدةِ، أو الكلبسيلا الرئويَّةِ المُنتجةِ لكارباينيماز. هذه الجراثيمُ غالباً ما تكونُ مُقاومةً للعديدِ من الصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ الشَّائعةِ، ممَّا يجعلُ اختيارَ العلاجِ التَّجريبِيِّ المُناسبِ تحدياً كبيراً [99]. إذا كانَ العلاجُ التَّجريبِيُّ الأوَّلِيُّ لا يُعطي هذه الجراثيمَ المُقاومةَ، فإنَّ الخمجَ سيستمرُّ في التَّقدُّمِ دونَ سيطرةٍ، ممَّا يؤدي إلى تفاقمِ حالةِ المريضِ وزيادةِ خطرِ الوفاةِ. هذا الوضعُ يُوضِّحُ المفارقةَ الخطيرةَ للصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ: بينما هي أدواتٌ حيويَّةٌ لإنقاذِ الحياةِ، فإنَّ استخدامها يُمكنُ أن يُسهمَ أيضاً في ظهورِ مُشكلةِ المُقاومةِ الميكروبيَّةِ، والتي بدورها تجعلُ العلاجَ المُستقبليَّ للخمجِ أكثرَ صعوبةً [99]. لذلك، فإنَّ معرفةَ تاريخِ المريضِ مع الصَّادَاتِ الحَيَوِيَّةِ أمرٌ بالغُ الأهميَّةِ عندَ اتِّخاذِ قراراتِ العلاجِ. يجبُ على الأطباءِ أن يأخذوا في الاعتبارِ أنَّ المرضى الذين تلقَّوا صَادَاتٍ حيويَّةً مُؤخَّراً قد يكونونَ عُرضَةً لخمجٍ بعواملٍ ممرضةٍ غيرِ نمطيَّةٍ ومُقاومةٍ. هذا يتطلَّبُ اختيارَ علاجٍ تجريبيٍّ أكثرَ قُوَّةً واتساعاً للطَّيفِ، مع الاستعدادِ لتعديلهِ بسرعةٍ بناءً على نتائجِ المِخبرِ واستجابةِ المريضِ السَّريريَّةِ [99].

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

١-١- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد العوامل المستقلة المؤثرة في وفيات العناية المشددة بين مرضى الصدمة الإنتانية في مستشفى المواساة الوطني الجامعيين بدمشق، مع التركيز على دور موقع الخمج، وتوقيت إعطاء الصادات الحيوية، وملاءمة الصادات الحيوية.

الأهداف المحددة:

- وضع توصيف ديموغرافي وسريري أساسي لعينة الدراسة، يتضمن تحديد ما يلي: توزيع مواقع الخمج، ومتوسط الوقت المنقضي من التشخيص حتى إعطاء الجرعة الأولى من الصادات الحيوية، والنسبة المئوية للمرضى الذين تلقوا صاداً حيوياً تجريبياً (أولياً) مناسباً.
- تقييم العلاقة غير المعدلة بين الوفاة في العناية المشددة وكل متغير على حدة: (موقع الخمج، وتوقيت إعطاء الصادات، وملاءمة الصادات) لتحديد المتغيرات التي لها علاقة إحصائية مع النتيجة.
- بناء نموذج انحدار لوجستي متعدد المتغيرات (multivariate logistic regression) لتحديد العوامل المستقلة المؤثرة في الوفاة في العناية المشددة لدى مرضى الصدمة الإنتانية.
- اختبار ما إذا كان موقع الخمج يظل عاملاً إنذارياً مستقلاً بعد التحكم في تأثير توقيت وملاءمة الصادات الحيوية وغيرها من العوامل المشوشة المحتملة (مثل شدة المرض والعمر).
- قياس القوة التنبؤية لكل عامل من العوامل المستقلة من خلال حساب نسب الأرجحية (Odds Ratios) (OR).

٢-١ - خلفيّة البحث وأهميته

تُمثّل الصدمة الإنتانية التّعبير الأكثر خطورةً عن الإنتان، وهي من أبرز أسباب الوفيات في وحدة العناية المشددة (ICU) حول العالم [1]. على الرغم من التّقدم في الرّعاية الطبيّة، لا يزال إنذار هؤلاء المرضى سيئاً، مع معدّلات وفياتٍ ترتفع لتصل إلى ٥٠% وفقاً لبعض الدّراسات [5]. ينشأ هذا الخطر من استجابة الجسم الشّديدة للخمج، ممّا يتسبّب في إطلاق عاصفةٍ من السيّتوكينات والوسائط الالتهابيّة تؤدي إلى خللٍ في وظائف الأوعية الدّمويّة، وانخفاضٍ حادٍ في ضغط الدّم، ونقص تروية الأنسجة، مُتطوّراً في النّهاية إلى متلازمة اختلال وظائف الأعضاء المتعدّدة (MODS) [1].

يظلّ العلاج المبكّر والمناسب بالصّادات الحيويّة حجر الزاوية في تدبير الصدمة الإنتانيّة، حيث توصي الإرشادات الدّوليّة مثل "حملة النّجاة من الإنتان" (SSC) ببديئه خلال السّاعة الأولى من التّشخيص [6]. تدعم هذا التّوصية أدلّة قويّة، إذ يُظهر تحليلٌ تلوّي حديثٌ أنّ كلّ ساعة تأخيرٍ في إعطاء الصّادات الحيويّة ترتبطُ بزيادة قدرها ٤,١% في مُعدّل الوفيات بين مرضى الصدمة الإنتانيّة [7]. بالتّوازي مع التّوقيت، تبرز "ملاءمة" العلاج كعاملٍ حاسمٍ لا يقلُّ أهميّةً. فالصّاد الحيوي غير الفعّال، حتّى وإن أُعطي مبكراً، يرتبطُ بزيادةٍ في الوفيات، حيث تُشير دراسة Kumar وزملائه إلى أنّ كلّ ساعة تأخيرٍ في بدء العلاج المناسب بعد ظهور الصدمة الإنتانيّة ترتبطُ بزيادة الوفيات بنسبة ٧,٦% [9].

على الرّغم من هذه الأدلّة، لا يزال الجدل قائماً حول العلاقة السببيّة المباشرة بين توقيت الصّادات الحيويّة والوفيات [13]. إذ تُشير بعض الدّراسات إلى أنّ هذه العلاقة أكثر تعقيداً، حيث تلعب عواملٌ مثل شدّة المرض الأوّليّة للمريض، ومصدر الخمج، والكائنات الميكروبيّة دوراً كبيراً. ففي الممارسة العمليّة، غالباً ما يحصل المرضى الأكثر خطورةً على العلاج بشكلٍ أسرع، ممّا يُصعّب عزل تأثير "التّوقيت" بمفرده [14].

تُشير الأدلة الحالية إلى أنّ موقع الخمج قد يكون عاملاً إنذارياً حاسماً، لكنّ النتائج عبر الدراسات غير مُتسقة وتعتمد بشدّة على السياق. أظهرت دراسة قائمة على قاعدة بياناتٍ وطنيةٍ في الولايات المُتحدة أنّ مواقع خمجٍ مُعيّنة، مثل الخمج داخل البطن (٣٠,٧%) والخرج التّفنسي السّفلي (٢٧,٧%)، ترتبط بأعلى مُعدّلات الوفيات بين مرضى الإنتان، مُقارنته بمواقعٍ أخرى مثل خمج المسالك البوليّة أو إنتانٍ مجرى الدم [10]. ووجدت Leligdowicz وزملاؤها في دراسةٍ حشديّةٍ متعدّدة المراكز أنّ المصدر التّشريحِي للخرج يُمثّل عاملاً إنذارياً حاسماً ومستقلاً يجب أخذه في الاعتبار في الصّدمة الإنتانيّة، حيثُ سجّل الخمج داخل البطن النّاجم عن إقفار الأمعاء أعلى مُعدّل وفياتٍ (٧٥%)، بينما سجّل خمج المسالك البوليّة المُرتبط بالانسداد البولي أدنى مُعدّلٍ (٢٦%) [11]. من ناحيةٍ أخرى، وجد Zahar وزملاؤه أنّ النّتيجة في حالات الإنتان الشّديد والصّدمة الإنتانيّة لا تعتمد على موقع الخمج [12]. وتماشياً مع ذلك، وجد Kumar وزملاؤه أنّ فائدة العلاج بالصّادات الحيويّة المُناسبة في بقاء مرضى الصّدمة الإنتانيّة على قيد الحياة تعتمد على زرع العامل المُمرض، ولكن ليس على موقع الخمج [9].

انطلاقاً ممّا سبق، أُجريت هذه الدّراسة لتحديد العوامل المُستقلّة المُؤثّرة في وفيات العناية المُشدّدة بين مرضى الصّدمة الإنتانيّة في مستشفى الموساة الوطني الجامعيين بدمشق، مع التّركيز على دور موقع الخمج، توقيت إعطاء الصّادات الحيويّة، وملاءمة الصّادات الحيويّة

٣-١-١-٣ - مناهج البحث وأدواته:

٣-١-١-٣ - مكان الدّراسة وزمنها:

المكان: مستشفى الموساة الوطني الجامعيين بدمشق.

الزّمن: في الفترة ما بين شهري تشرين الثاني ٢٠٢٤ وتشرين الثاني ٢٠٢٥.

٣-١-٢ - تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).

٣-١-٣ - مجتمع الدراسة ومعايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى البالغين من كلا الجنسين المقبولين في وحدات العناية المشددة والمصابين بالصدمة الإنتانية، حيث يمكن أن يكون التشخيص قد تم في قسم الإسعاف، أو في أجنحة المستشفى، أو في العناية المشددة نفسها، وحققوا الشروط التالية:

- تشخيص الصدمة الإنتانية وفقاً لإرشادات حملة النجاة من الإنتان SSC [6].
- تأكيد الإصابة بالخمج عن طريق الزرع الجرثومي.
- الموافقة المستنيرة على الدخول في الدراسة من المريض أو الأولياء القانونيين.

استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:

- وجود أورام خبيثة أو أمراض مناعية ذاتية.
- الإصابة المشتركة بالسلي أو فيروس نقص المناعة البشرية أو التهاب الكبد.
- استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أو الهرمونية خلال أسبوع واحد قبل القبول.
- تجاوز الوقت من ظهور الأعراض إلى القبول ٢٤ ساعة.
- وصف الصادات الحيوية بعد أكثر من ١٢ ساعة من التشخيص.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

٣-١-٤ - حجم العينة:

بهدف تحديد الحد الأدنى المطلوب من حجم العينة لضمان قوة إحصائية كافية، جرى حساب حجم

العينة باستخدام الحاسبة الإلكترونية المتوفرة على موقع www.raosoft.com/samplesize.html.

بالاعتماد على المعطيات التالية:

- فاصل الثقة: ٩٥%
- هامش الخطأ: ٥%
- نسبة التوزيع المتوقعة في المجتمع: ٥٠%
- حجم المجتمع الأصلي: ١٣٦ (وهو العدد التقريبي للمرضى المؤهلين الذين يُقبلون سنوياً في وحدات العناية المُشددة محلّ الدّراسة)

بناءً على هذه المُعطيات، كان الحد الأدنى لحجم العيّنة المطلوب هو ٩٠ مريضاً. ولتعزيز موثوقية الدّراسة، تمّ الأخذ بالاعتبار الحاجة إلى قوّة إحصائية أعلى ($\leq ٨٠\%$) وتجنباً لأثر البيانات غير الكاملة أو حالات الانسحاب المُحتملة، تمّ توسيع حجم العيّنة المُستهدفة ليشمل ١٠٠ مريضاً.

٣-١-٥ - طريقة الدّراسة:

أُخذت موافقة خطية مُستتيرة من جميع المشاركين في الدّراسة أو من أوليائهم القانونيين في الحالات التي استلّمت ذلك (المُلحق رقم ١) بعد تقديم شرح شاملٍ حول أهداف البحث وإجراءاته. جُمعت البيانات في هذه الدّراسة وفقاً لتصميم مُستقبليّ (prospective) من خلال مُقابلة المرضى أو ذويهم، بالإضافة إلى مُراجعة شاملةٍ للسجلات الطبيّة. لضمان السريّة، تمّ إخفاء هويّة المرضى واستبدلت أسماؤهم بأرقام السجلات الطبيّة بدلاً من ذلك.

أولاً، تأكيدُ تشخيصِ الصدمة الإنتانية:

شخّصت الصدمة الإنتانية وفقاً لأحدث إرشادات حملة النّجاة من الإنتان (SCC) عند اشتباه الطّبيب المُعالج، سواءً كان المريض موجوداً في أقسام الإسعاف، أو أجنحة المستشفى، أو العناية المُشددة. واعتُبر وقتُ التّشخيص المُسجّل في السجّل الطبي هو الوقت المرجعيّ لبدء حساب جميع القياسات الرّمزيّة اللاحقة (بما في ذلك توقيت إعطاء الصّادات الحيويّة). يتحقّق التّشخيصُ باستيفاء المعيارين

التّاليين [6]:

١- وجود إنتانٍ مُؤكِّدٍ أو مُشتبهٍ به

٢- وجود نقص تروية نسيجيةٍ مُستمرٍ رغم الإماهة المناسبة، ويتجلى من خلال: انخفاض ضغط

الدم المُستمر الذي يتطلَّب استخدام الأدوية المُقوية للأوعية للحفاظ على ضغطٍ شريانيٍّ وسطيٍّ

(MAP) ≤ 65 مم زئبق، ارتفاع مُستوى اللاكتات في الدم < 2 ميلي مول/لتر (١٨ مغ/دل).

ثانياً، جمع البيانات الـديموغرافية والسريية والمخبرية:

جمعت البيانات باستخدام استمارةٍ مُعدَّةٍ خصيصاً لهذه الدراسة (المُلحق رقم ٢)، وشملت البيانات:

أ. التقييم السريي عند القبول:

عند قبول المريض في وحدة العناية المُشدَّدة، أُجري تقييم سرييٍّ شاملٍ تضمَّن الخصائص الـديموغرافية

(العمر والجنس)، والأمراض المُرافقة، والعلامات الحيوية، والوعي وفقاً لسلمِ غلاسكو للسبات. تمَّ تقييم

شدة المرض وفقاً لحرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (SOFA) بعد صدور نتائج التحاليل المخبرية.

ب. التقييم المخبري عند القبول:

سُجبت عيّنات دمٍ وريديّ عند القبول لتحليل مجموعةٍ واسعةٍ من المتغيرات:

- البروتين الارتكاسي-C (CRP).
- البيليروبين والكرياتينين لتقييم وظائف الكبد والكلية.
- تعداد الدم الكامل، وتمَّ توثيق عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والصفيحات باستخدام أجهزة تحليل الدم الآلية المُعمَّدة في المختبر.

ج. زرع العوامل المُمرضة وتحديد مصدر الخمج:

لتأكيد مصدر الخمج وتحديد العامل المُمرض المُسبِّب، جمعت عيّنات من مواقع الخمج المُشتبه بها

(مثل القشع، سوائل البطن، البول، المفرزات الموضعية، والدم، والسائل الدماغي الشوكي) وإرسالها فوراً

للمختبر الجرثومي. استخدمت أنظمة الزرع الآلية المتطورة لتنمية الجراثيم، يليها استخدام أنظمة التعريف الميكروبي الآلية لعزل وتحديد هوية العامل الممرض بدقة. أُجريت اختبارات الحساسية للصادات الحيوية.

د. بروتوكول العلاج والمتابعة الموحد:

لضمان توحيد الرعاية وتقليل العوامل المشوشة، تم تطبيق بروتوكول علاجي موحد على جميع مرضى الدراسة وفقاً لإرشادات حملة النجاة من الإنتان، ويشمل [6]:

- تأمين الاستقرار الأولي: تم تقديم العلاج بالأكسجين فور القبول (عبر قناع أو شوكة أنفية)، مع تقديم التهوية غير الغازية للمرضى الذين يعانون من قصور تنفسي، وفتح خط وريدي.
- الصادات الحيوية: تم البدء فوراً بإعطاء صادات حيوية واسعة الطيف التي تغطي الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، مثل (بيبيراسيلين-تازوباكتام، ميرابينيم، أو فانكومايسين). بعد ظهور نتائج الزرع واختبار الحساسية، تم تحويل العلاج إلى صاد حيوي موجّه وفعل ضد العامل الممرض المعزول.
- الإماهة: تم إعطاء ٣٠ مل/كغ من السوائل الوريدية البلورية خلال أول ٣ ساعات من التشخيص.
- الأدوية المقوية للأوعية: أعطيت الأدوية المقوية للأوعية (مثل النورأدرينالين) إذا كان ضغط الدم الشرياني الوسطي أقل من ٦٥ مم زئبق.
- كانت الأهداف العلاجية كالتالي: ضغط الدم الوريدي المركزي ٨-١٢ مم زئبق، ضغط شرياني وسطي لا يقل عن ٦٥ مم زئبق، صادر بولي يزيد عن ٣٠ مل/ساعة، إشباع أكسجين الدم الوريدي المركزي لا يقل عن ٧٠%، وانخفاض واضح في مستويات اللاكتات.

- **الدعم الدوائي والغذائي:** بعد تحقيق الاستقرار الهيموديناميكي، تم تقديم الدعم الغذائي عبر الأمعاء للمرضى القادرين على التحمل، بينما أُعطِيَ المرضى الآخرون التغذية الوريدية. واتُخذت التدابير الوقائية لمنع قرحة الشدة وارتفاع سكر الدم.
- **المتابعة:** تمت مراقبة جميع المرضى عن كثب حتى حدوث الوفاة أو تحقيق التعافي الكامل والتخريج من العناية المشددة.

ثالثاً، المتغيرات المدروسة:

المتغير التابع: الوفاة في العناية المشددة، وهي وفاة المريض من أي سبب كان خلال مكثه في وحدة العناية المشددة (متغير ثنائي: نعم/لا).

المتغيرات المستقلة الرئيسية:

- **موقع الخمج:** حُدِدَ الموقع التشريحي للخمج بناءً على التقييم السريري والشعاعي ونتائج الزروعات، وصُنِفَ إلى مجموعات: الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي، الجهاز العصبي المركزي، الكبد والمرارة والبنكرياس، المسالك البولية، الخمج داخل البطن، الجلد والأنسجة الرخوة، خمج مجرى الدم.
- **توقيت إعطاء الصادات الحيوية:** الفترة الزمنية بين وقت تسجيل تشخيص الصدمة الإنشائية (سواءً في الإسعاف، أو أجنحة المستشفى، أو العناية المشددة) ووقت إعطاء الجرعة الأولى من الصاد الحيوي التجريبي (الأولي). قُسم المرضى إلى مجموعتين: المرضى الذين تلقوا الجرعة الأولى من الصاد الحيوي في غضون ساعة من التشخيص، والمرضى الذين تلقوها بعد أكثر من ساعة.
- **ملاءمة (appropriateness) الصادات الحيوية:** يُعرَّف العلاج بأنه "مناسب" إذا كان الصاد الحيوي التجريبي يغطي العامل الممرض المعزول لاحقاً ويتوافق مع نتائج اختبار الحساسية.

المتغيرات المشوشة المحتملة (potential confounding variables):

- البيانات الديموغرافية: العمر والجنس.
- شدة المرض: عن طريق حرز تقييم قصور الأعضاء المتسلسل (SOFA) خلال أول ٢٤ ساعة من القبول في وحدة العناية المشددة.
- الأمراض المرافقة، تم توثيق وجود الأمراض المزمنة التالية بشكل محدد: ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، قصور القلب، المرض الوعائي الدماغي، أمراض الرئة المزمنة، المرض الكلوي المزمن، المرض الكبدي المزمن.
- مكان اكتساب الخمج (في المجتمع مقابل المستشفى).
- إيجابية زرع الدم.
- دعم الأعضاء: الحاجة للتهدية الآلية.

٣-١-٦ - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

٣-١-٧ - الاعتبارات الأخلاقية:

تلتزم هذه الدراسة بجميع المبادئ الأخلاقية المتعارف عليها في بحوث الإنسان وفق التصنيفات الدولية مثل إعلان هلسنكي، وضوابط لجان الأخلاقيات المؤسسية. تأتي الاعتبارات الأخلاقية في هذه الدراسة كالتالي:

- الموافقة المستنيرة: تلقى جميع المشاركين شرحاً وافياً عن أهداف البحث وإجراءاته، مع توضيح مخاطر وفوائد المشاركة، وتم الحصول على موافقة كتابية مستنيرة قبل البدء بجمع البيانات. تم

التوضيح للمشاركين أنّ مشاركتهم طوعيةً بالكامل، ولهم الحق في الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون أي تأثير سلبي على الرعاية الطبية المقدمة لهم.

- **سريّة وخصوصيّة المعلومات:** تمّ حماية جميع البيانات الشخصية والطبية للمشاركين بصراحة. لم تُربط أي بيانات نشر أو تحليل بالهوية الشخصية للمشارك. خُزنت البيانات المُجمّعة بشكل آمنٍ ومُشفّرٍ، مع الوصول المُقيّد للباحثين الرئيسيين فقط. استُخدمت الرموز (أرقام التعريف) بدلاً من الأسماء في جميع مراحل جمع البيانات وتحليلها ونشرها لضمان إخفاء الهوية.
- **الموافقة المؤسسية:** تمّ الحصول على موافقة مسبقة من اللجنة الأخلاقية في كلية الطب بجامعة دمشق، والالتزام بأي إرشادات أو شروط إضافية تفرضها اللجنة الأخلاقية.
- **التواصل مع الباحث:** تمّ توفير معلومات الاتصال بالباحث الرئيسي والمُشرف للرد على أي استفسار أو قلق قد ينشأ خلال أو بعد الدراسة.
- **العدالة:** وُضعت معايير الاشتمال والاستبعاد لضمان اختيار المشاركين بعدالة، بناءً على الاعتبارات العلمية للدراسة فقط، وبدون تمييز.
- **المصداقية والشفافية:** يلتزم الباحثون بالنزاهة العلمية في جمع وتحليل ونشر النتائج، مع الإفصاح عن مصادر التمويل وأي تضاربٍ مُحتملٍ في المصالح.

٣-١-٨ - تحليل البيانات:

جمعت البيانات بشكلٍ منهجيّ باستخدام استمارةٍ مُخصّصةٍ لكلٍ مريضٍ. لضمان دقة التحليل الإحصائي، اتبعت الخطوات التالية:

١. **التنظيف والفحص الأولي للبيانات:** أُدخلت البيانات في برنامج Microsoft Excel 2013 لتنظيمها وتنظيفها. اختُبر التوزيع الطبيعي للمتغيرات المستمرة باستخدام اختبار Kolmogorov-Smirnov وفُحصت المخططات البيانية (Histograms) بصرياً للتأكد.

٢. وصف البيانات: تم التعبير عن المتغيرات الفئوية كقيم عددية (نسبة مئوية)، وعن المتغيرات المستمرة ذات التوزيع الطبيعي على شكل وسيط \pm انحراف معياري، بينما عُبر عن المتغيرات ذات التوزيع غير الطبيعي على شكل وسيط (النطاق الربيعي).

٣. التحليل الإحصائي: نُقلت البيانات إلى برنامج IBM SPSS الإصدار ٢٦ لإجراء التحليلات الإحصائية المتقدمة. لمقارنة المتغيرات المستمرة بين مجموعتين: استُخدم اختبار t للعينات المستقلة (Student's t -test) للمتغيرات ذات التوزيع الطبيعي، واختبار U Mann-Whitney للمتغيرات ذات التوزيع غير الطبيعي. لمقارنة المتغيرات الفئوية: استُخدم اختبار كاي مربع (Chi-square test)، أو اختبار فيشر الدقيق (Fisher's Exact test) عندما كانت التكرارات المتوقعة أقل من ٥.

٤. نمذجة العوامل المستقلة (الثنائية): من أجل تحديد العوامل المستقلة المرتبطة بخطر الوفاة في العناية المشددة (كمُتغير ناتج ثنائي) (Binary Outcome)، أُجري تحليل الانحدار اللوجستي الثنائي (Binary Logistic Regression). شمل النموذج جميع المتغيرات التي أظهرت قيمة $p < 0.1$ في التحليل أحادي المتغير، أو تلك ذات الأهمية السريرية بغض النظر عن دلالتها الإحصائية. حُسبت نسب الأرجحية (Odds Ratios) وفواصل الثقة ٩٥% لتقدير قوة ودرجة دقة الارتباط. اختُبرت تفاعلات المتغيرات (Interactions) ذات الأهمية السريرية المحتملة في النموذج. استُخدم اختبار Hosmer-Lemeshow لتقييم جودة ملاءمة نموذج الانحدار اللوجستي للبيانات.

٥. مستوى الدلالة الإحصائية: اعتُبرت القيمة الاحتمالية (P-value) أقل من ٠,٠٥ ذات دلالة إحصائية في جميع التحليلات، فيما عدا اختبار Hosmer-Lemeshow حيث تُشير القيمة الأكبر من ٠,٠٥ إلى ملاءمة جيدة للنموذج.

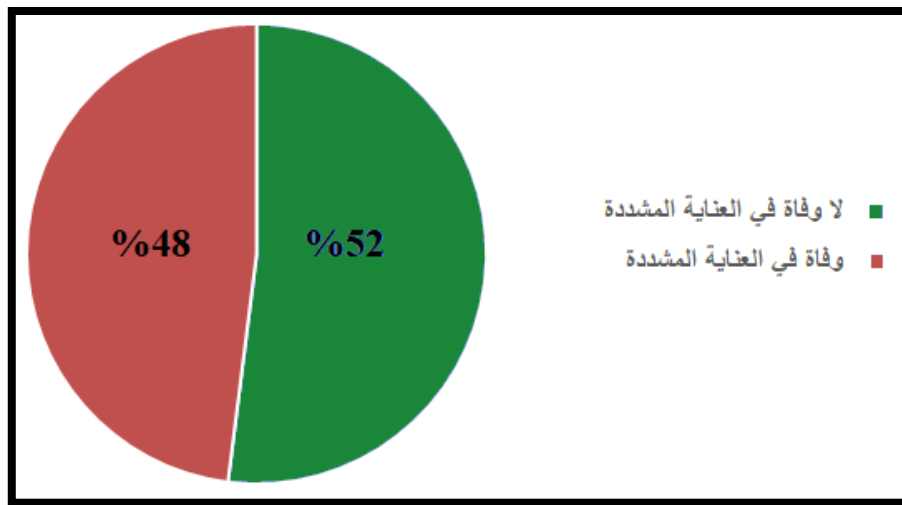
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

١-٢- الوفاة في وحدة العناية المشددة:

من بين ١٠٠ مريضٍ مُصابٍ بالصدمة الإنتانية مشمولٍ في هذه الدراسة، حدثت الوفاة في وحدة العناية المشددة لدى ٤٨ مريضاً، وهو ما يمثل معدّل وفياتٍ يبلغ ٤٨%، كما هو موضّح في الجدول (٣) والشكل (٥).

الجدول (٣): معدّل الوفيات في العناية المشددة لدى مرضى الصدمة الإنتانية في البحث

الوفاء في العناية المشددة	العدد	النسبة المئوية
نعم	٤٨	٤٨%
لا	٥٢	٥٢%
المجموع	١٠٠	١٠٠%



الشكل (٥): توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

٢-٢ - مقارنة الخصائص الأساسية وفقاً لحدوث الوفاة:

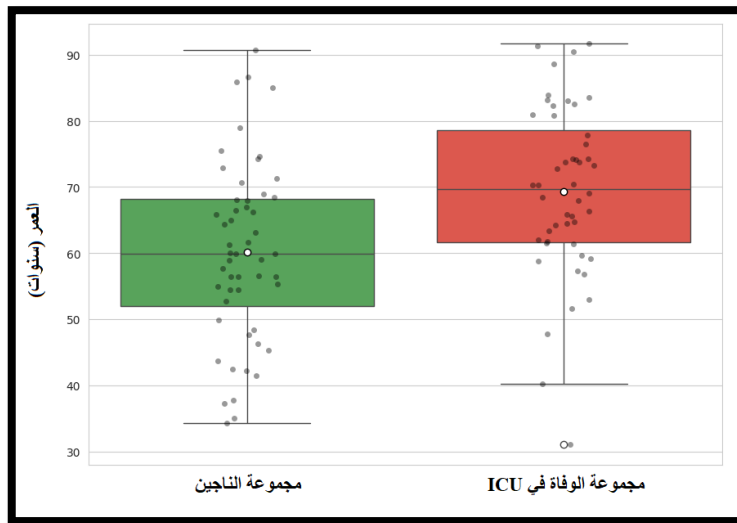
٢-٢-١ - العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى في مجموعة الوفيات $69,3 \pm 14,5$ سنة، والمرضى في مجموعة الناجين $60,1 \pm 14,8$ سنة. يوضح الجدول (٤) مقارنة لمتوسط العمر وفقاً لحدوث الوفاة في وحدة العناية المشددة، ويعرض الشكل (٦) مقارنة لتوزيع العمر بين مجموعتي البحث.

الجدول (٤): مقارنة متوسط العمر وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

المتغير	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	$69,3 \pm 14,5$	$60,1 \pm 14,8$	3.14	0.002

كان متوسط عمر المرضى الذين توفوا أعلى بفرق مهم إحصائياً من متوسط عمر الناجين ($P=0.002$)، سريراً، يُعدُّ العُمُرُ المُتقدِّمُ عاملاً تنبؤياً مهماً يجب أخذه في الاعتبار عند تقييم خطورة مرضى الصدمة الإنتانية وتحديد استراتيجيات الرعاية.



الشكل (٦): مخططُ box plot يُظهر توزع أعمار المرضى وفقاً لحدوث الوفاة

شكّل المرضى بعمر ٦٠ سنة وما فوق نسبة ٧٩,٢% من المرضى في مجموعة الوفيات، ونسبة ٥١,٩% من المرضى في مجموعة الناجين. يوضّح الجدول (٥) مقارنةً لتوزّع فئتي العمر بين مجموعتي البحث.

الجدول (٥): مقارنةً توزّع فئتي العمر وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشدّدة

العمر	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	X ² -test	P-value
> ٦٠ سنة	١٠ (٢٠,٨%)	٢٥ (٤٨,١%)	8.143	0.004
≤ ٦٠ سنة	٣٨ (٧٩,٢%)	٢٧ (٥١,٩%)		

يُظهر التحليل الإحصائي علاقةً مهمةً بين التقدّم في العمر (٦٠ سنة وما فوق) وزيادة معدّل الوفيات في وحدة العناية المُشدّدة لدى مرضى الصدمة الإنشائية (P=0.004).

٢-٢-٢ - الجنس:

شكّل الذكور نسبة ٦٠,٤% من المرضى في مجموعة الوفيات، ونسبة ٥٠% من المرضى في مجموعة الناجين. يوضّح الجدول (٦) مقارنةً لتوزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث.

الجدول (٦): مقارنةً توزّع الذكور والإناث وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشدّدة

الجنس	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	٢٩ (٦٠,٤%)	٢٦ (٥٠%)	1.094	0.295
إناث	١٩ (٣٩,٦%)	٢٦ (٥٠%)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائياً في نسب الذكور والإناث بين المرضى الذين توفّوا وأولئك الناجين (P=0.295).

٢-٢-٣ - الأمراض المرافقة:

يعرض الجدول (٧) مقارنةً للأمراض المرافقة وفقاً لحدوث الوفاة في وحدة العناية المشددة.

الجدول (٧): مقارنة الأمراض المرافقة وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

الأمراض المرافقة	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	X ² -test	P-value
ارتفاع التوتّر الشرياني	٢٩ (٦٠,٤%)	٢٣ (٤٤,٢%)	2.79	0.095
الداء السكري	٢٦ (٥٤,٢%)	٢١ (٤٠,٤%)	2.02	0.155
قصور القلب	١٧ (٣٥,٤%)	٨ (١٥,٤%)	5.48	0.019
مرض وعائي دماغي	١٢ (٢٥%)	٦ (١١,٥%)	3.25	0.071
أمراض الرئة المزمنة	١٤ (٢٩,٢%)	١٠ (١٩,٢%)	1.51	0.219
المرض الكلوي المزمن	١٩ (٣٩,٦%)	١٠ (١٩,٢%)	5.15	0.023
مرض كبدي مزمن	١٢ (٢٥%)	٥ (٩,٦%)	4.39	0.036

كانت الأمراض المرافقة التي تتمثل بخلل وظيفي مزمن في أعضاء حيوية هي الأكثر ارتباطاً بالوفاة. فقد سُجّلت علاقة إحصائية مهمة بين الوفاة وكلّ من قصور القلب ($P=0.019$)، والمرض الكلوي المزمن ($P=0.023$)، والمرض الكبدي المزمن ($P=0.036$). تُشير هذه النتائج إلى أنّ المرضى الذين يعانون من قصور مسبق في وظائف القلب أو الكلية أو الكبد يمتلكون "احتياطياً فزيولوجياً" أقلّ لمواجهة العبء الهائل الذي تفرضه الصدمة الإنتانية على الجسم. هذا الخلل المزمن يزيد من احتمالية تطوّر قصورٍ حادٍّ ومتعدّد الأعضاء عند الإصابة بالخمج، مما يرفع من معدّل الوفيات بشكلٍ كبير. في المقابل، لم تُظهر أمراض شائعة أخرى مثل ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري وأمراض الرئة المزمنة علاقة مهمة مع الوفاة في هذه المجموعة من المرضى.

٢-٢-٤ - العلامات السريرية عند القبول في ICU:

يوضح الجدول (٨) مقارنةً لمتوسط العلامات الحيوية عند القبول في وحدة العناية المشددة بين مجموعتي البحث.

الجدول (٨): مقارنةً متوسط العلامات الحيوية عند القبول وفقاً لحدوث الوفاة

العلامات الحيوية	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	t-test	P-value
الضغط الانقباضي (مم زئبق)	١٢ ± ٧٩	١٠ ± ٨٢	1.36	0.176
الضغط الانبساطي (مم زئبق)	١١ ± ٥٥	١٢ ± ٦٠	1.8	0.08
الضغط الوسطي (مم زئبق)	٩ ± ٦٥	١٠ ± ٧٢	2.12	0.04
النبض (مرة/الدقيقة)	٢٥ ± ١١٨	٢٢ ± ١٠٥	2.71	0.008
إشباع الأكسجين (%)	٩ ± ٩٠	٧ ± ٩٤	2.42	0.02

يكشف الجدول عن اختلالات هيموديناميكية واضحة عند القبول، تميز المرضى الذين توفوا في العناية المشددة عن أولئك الناجين. فقد أظهرت مجموعة الوفاة انخفاضاً في متوسط الضغط الشرياني الوسطي، مصحوباً باستجابات تعويضية فزيولوجية مثل تسرع القلب وعلامات نقص الأكسجة.

٢-٥-٢ - التحاليل المخبرية عند القبول في ICU:

يوضّح الجدول (٩) مقارنةً لمتوسط التحاليل المخبرية عند القبول في وحدة العناية المشددة وفقاً لحدوث الوفاة.

الجدول (٩): مقارنةً متوسط التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لحدوث الوفاة

P-value	t-test	مجموعه الناجين (٥٢ مريض)	مجموعه الوفاة (٤٨ مريض)	التحاليل المخبرية
0.001 >	4.61	٥,٣ ± ١١,٢	٤,١ ± ٦,٨	WBC (X ١٠ ^٩ /لتر)
0.003	3.05	٨١ ± ١٦٢	٦٨ ± ١١٥	الصفيحات (X ١٠ ^٩ /لتر)
0.002	3.24	٠,٩ ± ١,٤	١,٢ ± ٢,١	الكرياتينين (مغ/دل)
0.001 >	12.08	٩,١ ± ٢٣,٨	١١,٣ ± ٤٨,٥	CRP (مغ/دل)
0.005	2.89	١,١ ± ١,٣	١,٨ ± ٢,٢	البيليروبين الكلي (مغ/دل)

أظهرت القياسات المخبرية عند تشخيص الصدمة الإنتانية تبايناً حاداً بين المجموعتين. ففي المرضى الذين توفوا في العناية المشددة، سُجّل انخفاض مهمّ إحصائياً في تعداد الصفيحات وتعداد كريات الدم البيضاء، مع ارتفاع ملحوظ في مؤشرات الالتهاب (CRP) ومؤشرات القصور العضوي مثل الكرياتينين والبيليروبين. تعكس هذه المؤشرات مجتمعةً استجابةً التهابيةً شديدةً وقصوراً مُتعدّد الأعضاء، ممّا يجعلها مشعرات تنبؤيةً قويةً لسوء النتائج وارتفاع معدّل الوفيات.

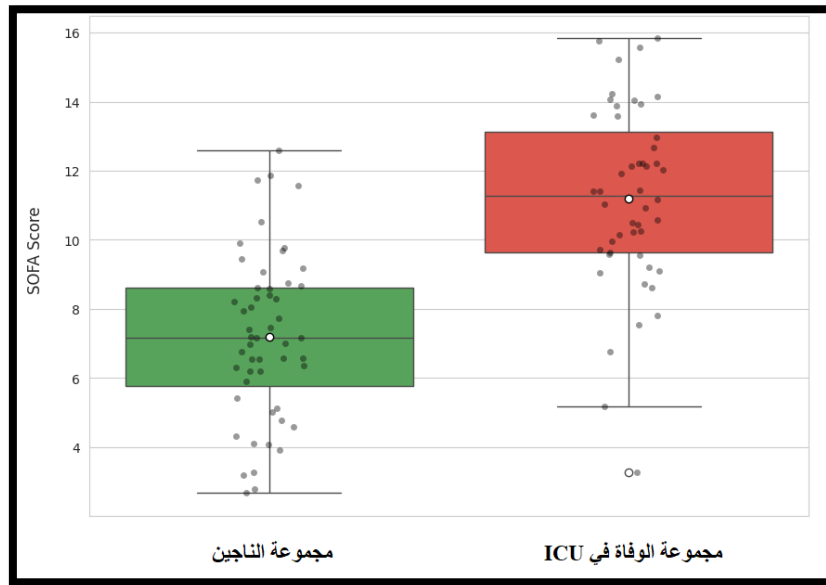
٢-٢-٦ - حرزُ SOFA عند القبول:

بلغ متوسطُ حرزِ SOFA عند القبول في وحدة العناية المُشدَّدة لدى المرضى في مجموعة الوفياتِ $11,2 \pm 3$ ، ولدى مجموعة الناجين $7,2 \pm 2,6$. يوضِّح الجدولُ (١٠) والشكل (٧) مقارنةً لمتوسطِ حرزِ SOFA وفقاً لحدوثِ الوفاة.

الجدول (١٠): مقارنةً متوسطِ حرزِ SOFA وفقاً لحدوثِ الوفاة في العناية المُشدَّدة

المتغير	مجموعةُ الوفاة	مجموعةُ الناجين	t-test	P-value
	(٤٨ مريض)	(٥٢ مريض)		
حرزُ SOFA	$3 \pm 11,2$	$2,6 \pm 7,2$	7.1	$0.001 >$

كانَ متوسطُ حرزِ SOFA أعلى في مجموعة المرضى الذين توفُّوا مقارنةً بالمرضى الناجين وبفريقي ذي دلالةٍ إحصائيةٍ عاليةٍ ($p < 0.001$). هذه النتيجة تُؤكدُ أنَّ قصورَ الأعضاء المُتعَدِّد، الذي يقيسه حرزُ SOFA، هو المُحرِّكُ الرَّئيسيُّ لسوءِ النَّتائجِ والوفاة في الصَّدمة الإنتانية.



الشكل (٧): مخطَّطُ box plot يُظهر توزُّعَ قيمِ حرزِ SOFA وفقاً لحدوثِ الوفاة

٣-٢- خصائص الخمج وفقاً لحدوث الوفاة:

٣-٢-١- موقع الخمج:

يوضح الجدول (١١) مقارنة لمواقع الخمج وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة.

الجدول (١١): مقارنة مواقع الخمج وفقاً لحدوث الوفاة لمرضى الصدمة الإنتانية

موقع الخمج	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	X ² -test	P-value
الرئة	١٨ (%٣٧,٥)	١٥ (%٢٨,٨)	0.89	0.345
المسالك البولية	١٠ (%٢٠,٨)	١٤ (%٢٦,٩)	0.53	0.466
الجهاز الهضمي	٦ (%١٢,٥)	٨ (%١٥,٤)	0.18	0.671
الكبد والمرارة والبنكرياس	٥ (%١٠,٤)	٤ (%٧,٧)	0.22	0.639
داخل البطن	٤ (%٨,٣)	٥ (%٩,٦)	0.05	0.823
الأنسجة الرخوة	٣ (%٦,٣)	٤ (%٧,٧)	0.08	0.777
الجهاز العصبي المركزي	١ (%٢,١)	١ (%١,٩)	0.003	0.961
خمج مجرى الدم	١ (%٢,١)	١ (%١,٩)	0.003	0.961

كانت الرئة الموقع الأكثر شيوعاً للخمج في كلا المجموعتين، حيث شكَّلت ٣٧,٥% من حالات الوفاة و٢٨,٨% من حالات النجاة. على الرغم من ارتفاع النسبة في مجموعة الوفيات، إلا أن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية (P=0.345). جاءت المسالك البولية في المرتبة الثانية من حيث الانتشار، وكانت

نسبتها أعلى في مجموعة الناجين (٢٦,٩%) مقارنةً بمجموعة الوفيات (٢٠,٨%)، لكن الفرق لم يكن مهمًا إحصائيًا (P=0.466).

كانت المواقع الأخرى، مثل الجهاز الهضمي، والكبد والمرارة والبنكرياس، وداخل البطن، والأنسجة الرخوة، والجهاز العصبي المركزي، وخصج مجرى الدم، جميعها أقل شيوعاً ولم تُظهر أي فروق ذات دلالة إحصائية في توزيعها بين مجموعتي الوفاة والنجاة (P > 0.05 للجميع).

وبالتالي، لم يُظهر تحليل مواقع الخصج وجود فرق ذي دلالة إحصائية في توزيع مواقع الخصج بين مرضى الصدمة الإنتانية الذين توفوا في وحدة العناية المشددة وأولئك الذين نجوا. هذا يشير إلى أن موقع الخصج بحد ذاته، في هذه العينة من المرضى، لم يكن عاملاً مُحدداً رئيسياً للوفاة، مما يدعم فرضية أن شدة الاستجابة الالتهابية الجهازية للمضيف ومدى القصور العضوي الناتج (كما ينعكس في حُرر SOFA والمؤشرات الحيوية الأخرى) هي العوامل الأكثر أهمية في تحديد إنذار المرضى، بغض النظر عن البؤرة الخمجية الأصلية.

٣-٢-٢ - مكان اكتساب الخمج:

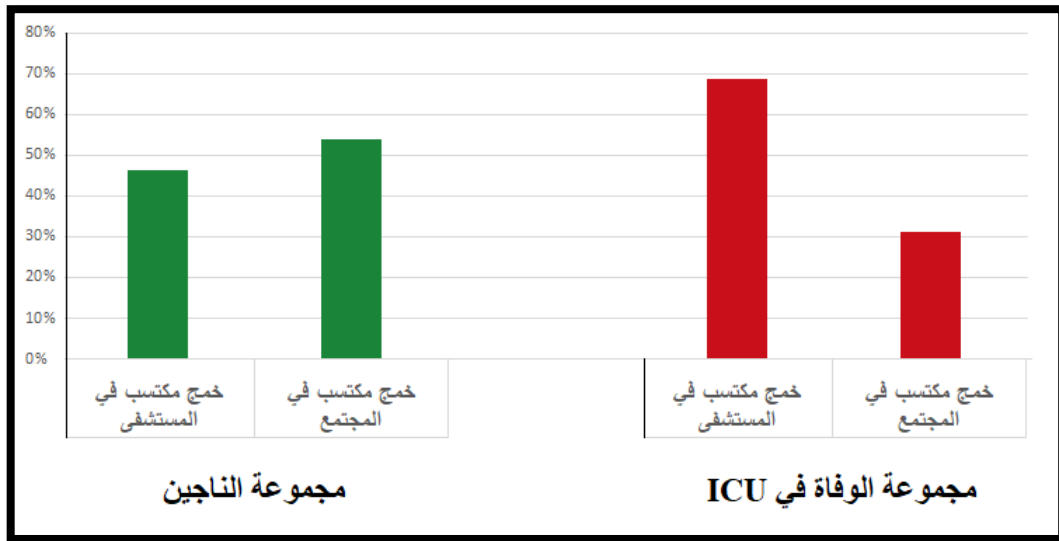
يوضّح الجدول (١٢) والشكل (٨) مقارنةً لمكان اكتساب الخمج وفقاً لحدوث الوفاة في وحدة العناية المشددة.

الجدول (١٢): مقارنةً مكان اكتساب الخمج وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

P-value	X ² -test	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مكان اكتساب الخمج
0.02	5.43	٢٨ (٥٣,٨%)	١٥ (٣١,٣%)	المجتمع
		٢٤ (٤٦,٢%)	٣٣ (٦٨,٧%)	المستشفى

يُقدِّم الجدولُ السابقُ دليلاً قوياً على أنَّ مصدرَ الخمجِ هو عاملٌ مُحدِّدٌ أساسيٌّ لنتائجِ مرضى الصدمة الإنتانية. فبينما شكَّلتِ الأخماجُ المكتسبةُ في المجتمعِ الغالبيةَ بين الناجين (٥٣,٨%)، طغتِ الأخماجُ المشفويةُ (nosocomial infection) على مجموعةِ الوفياتِ بنسبةٍ كبيرةٍ وصلت إلى ٦٨,٧%، وهو فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ واضحةٍ ($P=0.02$).

هذه العلاقةُ لا تعكسُ مجردَ صدفةٍ إحصائيةٍ، بل تُجسِّدُ حقيقةً سريريةً مُعقَّدةً، فالخمجُ المكتسبُ في المستشفى غالباً ما يكونُ أكثرَ شراسةً وتسببهُ كائناتٌ دقيقةٌ أكثرُ مقاومةً للأدويةِ مُتعدِّدةِ الأصنافِ (Multi-drug resistant organisms). بالإضافةِ إلى ذلك، فإنَّ المريضَ الذي يكتسبُ الخمجَ في المستشفى يكونُ في العادةِ في وضعٍ ضعيفٍ بالفعلِ، مع ضعفٍ في المناعةِ أو وجودِ أمراضٍ مُزمنةٍ أو أجهزةٍ غازيةٍ، ممَّا يجعلُهُ أقلَّ قدرةً على مُحاربةِ الخمجِ وأكثرَ عُرضةً لتطوُّرِ المرضِ إلى صدمةٍ إنتانيةٍ وقصورٍ مُتعدِّدِ الأعضاء.



الشكل (٨): مقارنة مكان اكتساب الخمج وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشدَّدة

٣-٢-٣ - إيجابية زرع الدم:

يوضح الجدول (١٣) مقارنة لإيجابية زرع الدم وفقاً لحدوث الوفاة في وحدة العناية المشددة.

الجدول (١٣): مقارنة إيجابية زرع الدم وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

P-value	X ² -test	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	زرع الدم
0.105	2.62	١٦ (٣٠,٨%)	٢٢ (٤٥,٨%)	إيجابي
		٣٦ (٦٩,٢%)	٢٦ (٥٤,٢%)	سلبي

يُظهر الجدول السابق أنّ نسبة إيجابية زرع الدم كانت مُرتفعة بشكلٍ وصفيّ في مجموعة الوفيات (٤٥,٨%) مقارنةً بمجموعة الناجين (٣٠,٨%). ولكن، لم يكن هذا الفرق ذا دلالة إحصائية (P=0.105)، ممّا يعني أنه لا يمكن الجزم بوجود علاقة حقيقية بين إيجابية زرع الدم وزيادة خطر الوفاة في هذه الدراسة.

٣-٢-٤ - الجراثيم المعزولة:

يوضح الجدول (١٤) مقارنة لنوع الجراثيم المعزولة وفقاً لحدوث الوفاة في وحدة العناية المشددة.

الجدول (١٤): مقارنة نوع الجراثيم المعزولة وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

P-value	X ² -test	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	الجراثيم المعزولة
0.527	0.4	١٨ (٣٤,٦%)	١٤ (٢٩,٢%)	إيجابية غرام
0.095	2.79	١٢ (٢٣,١%)	١٨ (٣٧,٥%)	سلبيّة غرام
		٢٢ (٤٢,٣%)	١٦ (٣٣,٣%)	غير معزولة

يكشف الجدول السابق عن اتجاه سريري مهم، حيث لوحظ ميل واضح لارتفاع نسبة الإصابات بالجراثيم سالبة غرام في مجموعة الوفيات (37,5%) مقارنةً بمجموعة الناجين (23,1%)، بالرغم من أن هذا الفرق كان على حافة الدلالة الإحصائية ($P=0.095$). يُعزّز هذا الاتجاه المعرفة السريرية بأن السموم الداخلية (endotoxin) في جدار هذه الجراثيم تُحفّز استجابةً التهابيةً جهازيةً شرسةً، ممّا قد يفسّر جزئياً سوء الإنذار.

في المقابل، لم يُظهر انتشار الجراثيم إيجابية غرام فرقاً بين المجموعتين، مما يؤكّد أنّ خطورة الحالة لا ترتبط بمجرد وجود الخمج، بل بطبيعة العامل الممرض وشدة استجابة الجسم له.

كما تجدر الإشارة إلى أنّ نسبة كبيرة من العينات لم يُعزل فيها جرثوم في كلا المجموعتين، وهو أمر شائع في الممارسة السريرية، ممّا يُعزّز أهمية العلاج التجريبي (الأولي) المبكر والشامل بالصادات الحيوية بناءً على السير السريري وليس انتظار نتائج الزرع.

٤-٢- خصائص العلاج وفقاً لحدوث الوفاة:

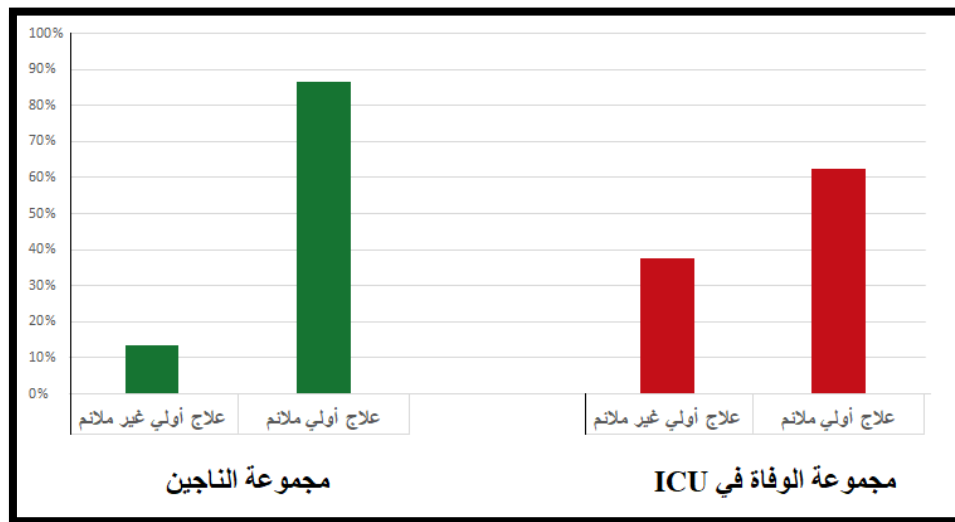
٤-٢-١- الصادات الحيوية المناسبة:

يوضح الجدول (١٥) والشكل (٩) مقارنة لإعطاء الصادات الحيوية المناسبة بين مجموعتي البحث.

الجدول (١٥): مقارنة الصادات الحيوية المناسبة وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

P-value	X ² -test	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	الصادات الحيوية المناسبة
0.005	7.94	٤٥ (٨٦,٥%)	٣٠ (٦٢,٥%)	نعم
		٧ (١٣,٥%)	١٨ (٣٧,٥%)	لا

يكشف الجدول السابق عن واحدة من أقوى وأكثر النتائج أهمية في هذه الدراسة، حيث يُثبت وجود علاقة حاسمة بين ملاءمة العلاج بالصادات الحيوية الأولى وبقاء المريض على قيد الحياة. حيث تلقى ٨٦,٥% من المرضى في مجموعة الناجين علاجاً أولياً مناسباً، مقابل ٦٢,٥% فقط في مجموعة الوفاة (p=0.005).



الشكل (٩): مقارنة ملاءمة الصادات الحيوية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

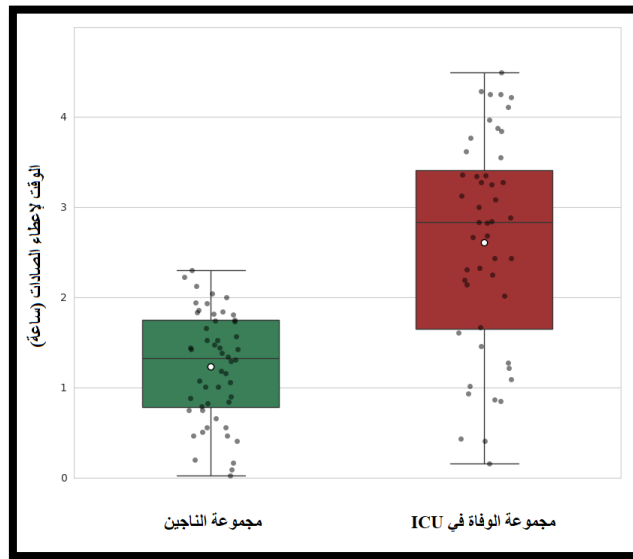
٤-٢-٢- توقيت إعطاء الصادات الحيوية:

يوضح الجدول (١٦) والشكل (١٠) مقارنةً لمتوسط الزمن لإعطاء أول جرعة من الصادات الحيوية منذ تشخيص الصدمة الإنتانية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشددة.

الجدول (١٦): مقارنةً متوسط الزمن لإعطاء الصادات الحيوية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشددة

المتغير	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	t-test	P-value
زمن إعطاء الصادات (ساعة)	١,٥ ± ٢,٨	٠,٨ ± ١,٢	6.41	0.001 <

يُظهر الجدول بوضوح أن متوسط الوقت الذي استغرقه إعطاء الصادات الحيوية لمجموعة الوفيات كان ٢,٨ ساعة، وهو ما يفوق بكثير من الضعف المتوسط المسجل لمجموعة الناجين (١,٢ ساعة)، وكان الفرق ذا دلالة إحصائية عالية ($p < 0.001$).



الشكل (١٠): مخطط box plot يُظهر توزع الوقت لإعطاء الصادات الحيوية وفقاً لحدوث الوفاة

يقارن الجدول (١٧) الفرق في توقيت تلقي الصادات الحيوية بين المرضى الذين توفوا في العناية المشددة وأولئك الناجين.

الجدول (١٧): مقارنة توزع فئتي الزمن وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المشددة

P-value	X ² -test	مجموعة الناجين (٥٢ مريض)	مجموعة الوفاة (٤٨ مريض)	زمن إعطاء الصادات الحيوية
0.007	7.2	٢٠ (٣٨,٥%)	٧ (١٤,٦%)	≥ ١ ساعة
		٣٢ (٦١,٥%)	٤١ (٨٥,٤%)	< ١ ساعة

كشف تحليل بيانات المرضى عن وجود علاقة وثيقة بين التأخير في بدء العلاج بالصادات الحيوية وارتفاع معدل الوفيات، حيث أظهرت النتائج فرقاً مهماً إحصائياً في توقيت إعطاء الصادات الحيوية بين مجموعتي الوفاة والناجين (P=0.007). فقد تلقى ما نسبته ٣٨,٥% من المرضى الناجين الجرعة الأولى من الصادات الحيوية خلال الساعة الأولى من تشخيص الصدمة الإنتانية، بينما انخفضت هذه النسبة إلى ١٤,٦% فقط بين المرضى الذين توفوا. في المقابل، تأخر إعطاء الصادات الحيوية لأكثر من ساعة لدى الغالبية العظمى من مرضى مجموعة الوفاة (٨٥,٤%)، مقارنة بـ ٦١,٥% في مجموعة الناجين.

تؤكد هذه النتائج بشكل قاطع على الأهمية البالغة للتدخل المبكر في تدبير حالات الصدمة الإنتانية، حيث يُشكل التوقيت السريع لإعطاء الصادات الحيوية المناسبة عاملاً حاسماً في كسر حلقة الاستجابة الالتهابية الجهازية وتحسين التوقع السريري للمرضى.

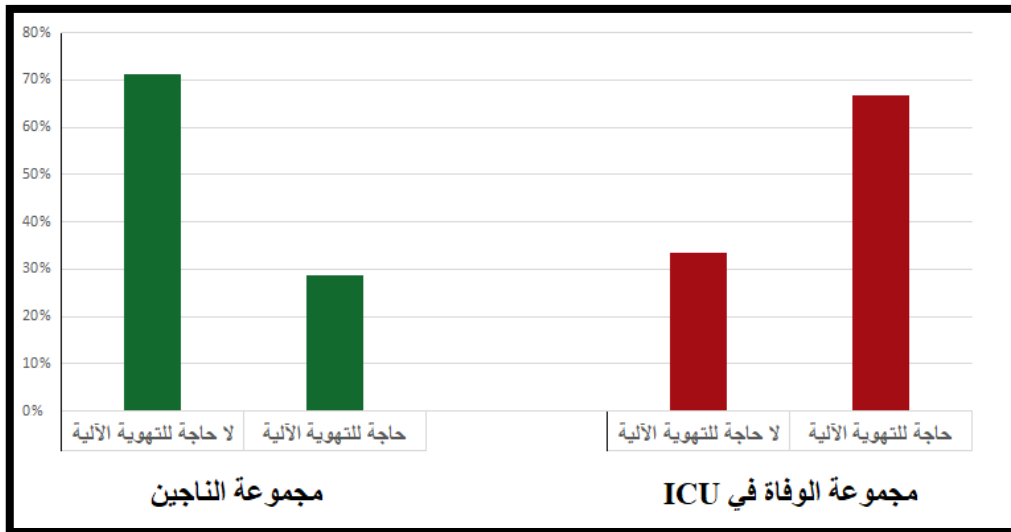
٤-٢-٣- الحاجة إلى التهوية الآلية:

يوضّح الجدول (١٨) والشكل (١١) مقارنةً للحاجة إلى التهوية الآلية بين مجموعتي البحث.

الجدول (١٨): مقارنة الحاجة إلى التهوية الآلية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشدّدة

P-value	X ² -test	مجموعه النّاجين (٥٢ مريض)	مجموعه الوفاة (٤٨ مريض)	الحاجة إلى التهوية الآلية
0.0001	14.33	١٥ (٢٨,٨%)	٣٢ (٦٦,٧%)	نعم
		٣٧ (٧١,٢%)	١٦ (٣٣,٣%)	لا

يكشف الجدول عن علاقة قوية ودالة إحصائياً بين الحاجة للتهوية الآلية وزيادة معدّل الوفيات لدى مرضى الصدمة الإنتانية. فمن الواضح أنّ الحاجة إلى هذا الإجراء المنقذ للحياة كانت أكثر شيوعاً بكثير بين المرضى الذين لم ينجوا، حيث احتاج إلى التهوية الآلية نسبة ٦٦,٧% من المرضى في مجموعة الوفيات، مقارنةً بنسبة ٢٨,٨% فقط في مجموعة النّاجين (P=0.0001).



الشكل (١١): مقارنة الحاجة إلى التهوية الآلية وفقاً لحدوث الوفاة في العناية المُشدّدة

٥-٢- العوامل المستقلة للتنبؤ بحدوث الوفاة في العناية المشددة:

من أجل تحديد العوامل الأكثر تأثيراً في التنبؤ بحدوث الوفاة في العناية المشددة لدى مرضى الصدمة الإنتانية، أُجري تحليل الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيرات. شمل النموذج جميع المتغيرات التي أظهرت دلالة إحصائية في التحليل الأحادي ($P < 0.1$)، وذلك لاستبعاد تأثير العوامل المركبة وتحديد المتنبئات المستقلة.

الجدول (١٩): تحليل الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيرات للعوامل المستقلة المتنبئة بحدوث الوفاة

في العناية المشددة

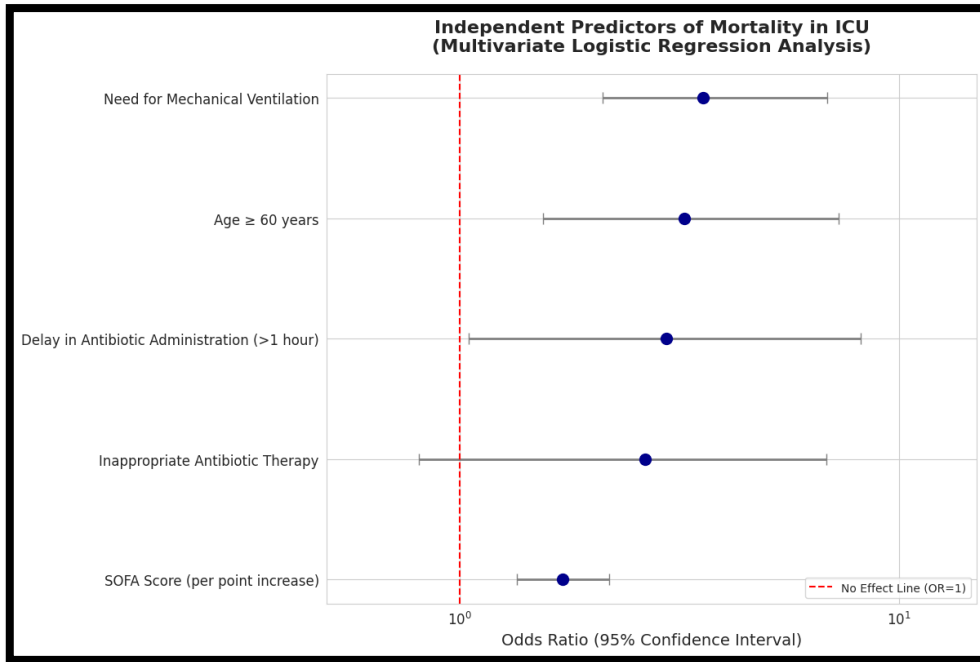
المُتغير	نسبة الأرجحية	فاصل الثقة ٩٥%	P-value
حرزُ SOFA (لكل نقطة زيادة)	١,٧٢	٢,١٩-١,٣٥	$0.001 >$
العمر ≤ 60 سنة	٣,٢٥	٧,٤٥-١,٤٢	0.005
الحاجة إلى التهوية الآلية	٣,٥٨	٨,٨٢-١,٦٨	0.001
تأخير إعطاء الصادات (< ساعة)	٢,٩٥	٦,٩٨-١,٢٥	0.013
عدم ملاءمة الصادات الحيوية	٢,٦٤	٥,٩١-١,١٨	0.018

كان اختبار Hosmer-Lemeshow غير ذي دلالة إحصائية ($p=0.58$)، ممّا يُشير إلى توافقٍ جيّدٍ للنموذج (أي النموذج دقيق في تنبؤاته). وكانت جميع قيم عامل تضخم التباين أقلّ من ٢، ممّا يوحي بعدم وجود تعدّد خطّي كبير (أي النموذج موثوق لأنّ المتغيرات التي استخدمها مستقلة ولا تتداخل مع بعضها).

أظهر التحليل النهائي خمسة عوامل مستقلة تنبؤية قوية لزيادة خطر الوفاة، وهي:

١- حرزُ SOFA: حيثُ تزدادُ خطورة الوفاة بنسبة ٧٢% مع كلِّ نقطة زيادة في هذا الحرز.

- ٢- التقدُّم في العمر (٦٠ سنة فما فوق): حيث يزيدُ خطرُ الوفاةِ إلى أكثر من ثلاثة أضعاف.
- ٣- الحاجةُ إلى التَّهويةِ الآليَّة: التي تزيدُ خطرَ الوفاةِ إلى ما يقاربُ أربعة أضعاف.
- ٤- تأخيرُ إعطاءِ الصَّادَاتِ الحيويَّة: حيث يزيدُ الخطرُ إلى ثلاثة أضعافٍ تقريباً عند التأخيرِ لأكثر من ساعة.
- ٥- عدمُ ملاءمةِ الصَّادَاتِ الحيويَّة: الذي يرفعُ خطرَ الوفاةِ إلى ما يقاربُ ضعفين ونصف.
- تؤكدُ هذه النتائجُ على الأهميةِ الحاسمةِ للتدخلِ المُبكرِ والعلاجِ المناسبِ في تحسينِ نتائج مرضى الصدمة الإنتانية، حيث تُظهرُ أنَّ التوقيتَ السريعَ للعلاجِ وملاءمةِ الصَّادَاتِ الحيويةِ تمثِّلُ عواملَ يمكنُ التحكمُ بها وتعديلها لتحسينِ النتائجِ السريَّة.



الشكل (١٢): مخطط forest plot يُظهر العوامل المُنبئة المستقلة بحدوث الوفاة في العناية المُشدَّدة

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

تُعدُّ الصَّدمة الإنتانيَّة واحدةً من أخطر الحالات التي تواجهها وحدات العناية المُشدَّدة حول العالم، وتظلُّ سبباً رئيسياً للوفيات رغمَ التقدُّم المُستمرِّ في استراتيجيات التشخيص والعلاج. تتميزُّ هذه الحالة باستجابة التهابية جهازية مُفرطة وعنيفة تؤدي إلى خللٍ في وظائف الأعضاء وموت الخلايا، ونقص تروية الأنسجة. يُعدُّ البحث عن العوامل المُستقلة التي تؤثر في إندار المرضى والتدخل فيها أمراً بالغ الأهمية لتطوير بروتوكولات العلاج وتحسين نتائج المرضى. في هذا السياق، جاءت دراستنا لتحدِّد العوامل المُستقلة المؤثرة في وفيات العناية المُشدَّدة بين مرضى الصَّدمة الإنتانية في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق، مع التركيز على دور موقع الخمج، وتوقيت إعطاء الصَّادات الحيوية، وملاءمة الصَّادات الحيوية.

بلغ مُعدَّل الوفيات الإجمالي في وحدة العناية المُشدَّدة بين مرضى الصَّدمة الإنتانية في دراستنا ٤٨%، وهو مُعدَّل يقع ضمنَ المجال المُسجَّل في العديد من الدَّراسات العالمية. ففي الدَّول المُتقدِّمة، تتراوح مُعدَّلات الوفيات بين ٣٤,٧% و ٣٩% وفقاً لتحليلات تلوية شملت أوروبا وأمريكا الشماليَّة [36]، بينما تصل هذه النسبة إلى مستويات أعلى في الدَّول منخفضة ومتوسَّطة الدَّخل. على سبيل المثال، سجَّلت دراسة Leligdowicz وزملائها مُعدَّل وفيات بلغ ٥٢,٤% في مجموعة كبيرة من المرضى شملت ٧٩٧٤ مريضاً عبر ٢٩ مركزاً في كندا والولايات المُتحدة والسُّعودية [11]. وفي فيتنام، سجَّلت دراسة Phu وزملائه مُعدَّل وفيات مُرتفعاً جداً وصل إلى ٦٢,٧% [17]. من ناحية أخرى، أظهرت دراسة أحدث أجراها Ko وزملاؤه في كوريا الجنوبيَّة مُعدَّل وفيات أقلَّ نسبياً (٢٢,٨%) [18]، وهو ما قد يُعزى إلى التقدُّم في بروتوكولات العلاج والرعاية في سياق نظام صحي مُتطوِّر. في سياقٍ مُحلِّي، أظهرت دراسة سوريَّة أُجريت في مستشفى دمشق (المجتهد) عام ٢٠٢٣ مُعدَّل وفيات بلغ ٩١,٢٨% [100]، وهو

أعلى بكثير من معدّل دراستنا. هذا التباين في النتائج السوريّة قد يُعزى إلى اختلاف جودة الرعاية، أو اختلاف معايير اشتغال المرضى، أو الفترة الزمنية التي أُجريت فيها الدراسة. يقع معدّل الوفيات في دراستنا (٤٨%) في منطقة وُسطى، مما يُعكس تحدياً سريريّاً حقيقياً في تدبير هذه الحالات في مستشفياتنا السوريّة، ولأنّه يُشير أيضاً إلى وجود مجالٍ للتّحسين من خلال تطبيق الحزم العلاجيّة القائمة على الأدلّة.

أكدت دراستنا أنّ حرز تقييم قصور الأعضاء المُتسلسل (SOFA) عند القبول في وحدة العناية المُشدّدة هو أقوى عاملٍ مُنبئٍ مُستقلٍ للوفاة. فقد زادت احتماليّة الوفاة بنسبة ٧٢% مع كلّ نقطة زيادة في هذا الحرز (نسبة الأرجحية ١,٧٢، فاصل الثقة ٩٥% ١,٣٥-٢,١٩، $p < 0.001$). هذه النتيجة تتوافق تماماً مع الأدب الطبي العالميّ. ففي دراسة Phu وزملائه، زادت احتماليّة الوفاة بنسبة ٣٠% مع كلّ نقطة زيادة في حرز SOFA [17]. كما وجدت دراسة Suberviola Cañas وزملائه أنّ كلّ نقطة زيادة في حرز APACHE II تزيد خطر الوفاة بنسبة ١٧% [15]. وتأكيداً على هذه النتائج، أظهرت دراسة Chen وزملائه التي أُجريت عام ٢٠٢٥ أنّ كلّاً من حرز SOFA و APACHE II كانا من العوامل المُستقلّة المُهمّة للتنبؤ بالوفيات [101]. يُعدّ حرز SOFA مؤشراً دقيقاً لقياس شِدّة قصور الأعضاء، وهو يُقيّم سنّة أجهزة حيويّة رئيسيّة (الجهاز التنفسيّ، الجهاز الدّورانيّ، الكبد، الكليّة، الجهاز العصبيّ المركزيّ، وتخرُّب الدّم). كلّما زاد القصور، زاد خطر الوفاة. تُبرز أهمية استخدام هذا الحرز عند قبول المريض في العناية المُشدّدة لتقييم إنذاره وتوجيه العلاج.

كان التقدّم في العمر (≤ 60 سنة) عاملاً مُستقلّاً قوياً في دراستنا، حيثُ زاد من خطر الوفاة بأكثر من ثلاثة أضعاف (نسبة الأرجحية ٣,٢٥، فاصل الثقة ٩٥% ١,٤٢-٧,٤٥، $p = 0.005$). هذا الأمر متوقّع في الأدبيات الطبيّة نظراً لتراجع الاحتياطي الفيزيولوجي، وكثرة الأمراض المُرافقة، وضعف الاستجابة المناعيّة لدى كبار السنّ، وهو نمطٌ متكرّرٌ عبر الدّراسات. وتأكيداً على ذلك، وجدت دراسة Chen وزملائه أنّ العمر كان من العوامل المُستقلّة المُهمّة للتنبؤ بالوفيات (نسبة الأرجحية ٢,٢٧)

[101]. يبدو أن التراكم بين ارتفاع حُرْزِ SOFA والتقدم في العمر يخلق عبئاً مضاعفاً على المريض. فكبار السن الذين يعانون من قصورٍ مُتعدِّد الأعضاء يواجهون تحدياتٍ مضاعفةً في التعافي، حيث تضعف قدرتهم أعضاءهم الحيوية على التحمل والصمود أمام العاصفة الالتهابية الجسدية التي تطلقها الصدمة الإنتانية.

على عكس بعض الدراسات السابقة التي أبرزت دور موقع الخمج كعاملٍ إنذاريٍّ مُستقلٍّ، لم نجد في تحليلنا الإحصائي أي فرق ذي دلالة إحصائية في توزيع مواقع الخمج بين مجموعة الناجين ومجموعة الوفيات. كان موقع الخمج الرئوي هو الأكثر شيوعاً في كلا المجموعتين (٣٧,٥% في الوفيات مقابل ٢٨,٨% في الناجين)، يليه الخمج في المسالك البولية (٢٠,٨% مقابل ٢٦,٩%)، ولكن هذه الفروق لم تحمل دلالة إحصائية ($P > 0.05$ للجميع).

هذا يتعارض مع ما خلصت إليه دراسة Leligdowicz وزملائها والتي وجدت تبايناً واسعاً في معدلات الوفيات حسب الموقع التشريحي، حيث تراوحت بين ٢١,١% في حالات خمج المسالك البولية المرتبط بالانسداد، و ٧٧,٩% في حالات الخمج داخل البطن الناتج عن إقفار الأمعاء [11]. كما حددت دراسة Phu وزملائه الخمج التنفسي كعاملٍ تنبؤيٍّ مُستقلٍّ قويٍّ للوفيات (نسبة الأرجحية ٣,٣٨) [17].

من ناحيةٍ أخرى، تدعم نتائجنا وجهة نظر دراساتٍ أخرى لم تجد لموقع الخمج دوراً مُستقلاً مهماً. ففي دراسة Suberviola Cañas وزملائه، أظهر التحليل مُتعدِّد المتغيرات أن موقع الخمج لم يكن عاملاً مؤثراً في معدل الوفيات [15]. وكذلك لم تجد دراسة Chen وزملائه أي علاقة بين موقع الخمج وإنذار مرضى الصدمة الإنتانية [101].

يمكن تفسير هذا التناقض بين الدراسات عبر عدّة فرضيات:

- **التشويش بالعوامل الأقوى:** يُحتمل أن التأثير الحقيقي لموقع الخمج يكون "مُشوشاً" بواسطة عواملٍ أخرى أكثر قوة وتأثيراً على نتائج العلاج، مثل شِدَّة المرض الإجمالية (المُمثلة بحرز

(SOFA) ومدى ملاءمة العلاج بالصّادات الحيويّة. وَجَدَتْ دَراسَتُنَا أَنَّ الأثرَ الظَّاهِرَ لموقع

الخمج قد تَلاشى عندَ ضَبْطِ تأثيرِ هذهِ العوالمِ القويّةِ في نَمُودِجِ الانحدارِ اللوجستيّ.

▪ **سيادةِ العوالمِ المرَضِيّةِ والمناعيّةِ:** قد تَلعبُ الخصائصُ الميكروبيولوجيّةُ للعاملِ المُسبِّبِ

واستجابةُ المناعةِ الذاتيةِ للمُضيفِ دوراً أكبرَ وأكثرَ حَسَماً في تحديدِ مَصيرِ المريضِ مِنْ مجردِ

الموقعِ التشريحيّ للخمجِ بحدِّ ذاته.

▪ **فَعَالِيَةُ البَرُوتُوكُولِ المُوَحَّدِ:** قد تَعكِّسُ هذهِ النَتائِجُ نِجَاحَ البَرُوتُوكُولِ العِلاجيّ المُوَحَّدِ المُطَبَّقِ

في دَراسَتِنَا، والذي يَتعاملُ معَ مُختلفِ بُورِ الخمجِ بنفسِ الدَّرَجَةِ مِنَ الجِدِّيَّةِ والكفّاءَةِ، ممّا يُسَهِّمُ

في تَخفيفِ التَّبَايُنِ في النَتائِجِ الذي قد تَرصُدُهُ دَراساتٌ أُخرى بَيْنَ تلكِ المَواقِعِ.

رغمَ هذهِ الاختلافاتِ، يَبقى الاتِّجاهُ العامُّ ثابتاً في الأدبياتِ الطبيّةِ: حيثُ يَتَمَنَّعُ خَمَجُ المسالكِ البوليّةِ

بأفضَلِ إنذارٍ، يليه خَمَجُ الجِلدِ والأنسجةِ الرخوةِ، في حينَ أَنَّ الخَمَجَ الرئويّ وخَمَجَ داخلِ البطنِ والخَمَجَ

مجهولِ المصدرِ ترتبُتُ بأسوأِ إنذارٍ. يُساعدُ فهمُ هذهِ الفروقِ الأطباءَ على تَقْيِيمِ شِدَّةِ المرضِ بِشكلٍ أدقّ،

وَتَوَقُّعِ المسارِ السَّريريّ المُحتمَلِ، كما يُرشدُ البَحْثَ عن مَصدرِ الخَمَجِ ويُسَهِّمُ في تحديدِ الاستراتيجيّةِ

العلاجيّةِ الأمثلِ [91].

أُكِّدَتِ نَتائِجُنَا بِشكلٍ قاطعٍ على الأهميّةِ الحاسمةِ للإعطاءِ المُبكرِ للصّاداتِ الحيويّةِ في تحسينِ

إنذارِ مرضى الصّدمةِ الإنتانيّةِ. حيثُ كانَ مُتوسِّطُ وقتِ الإعطاءِ في مجموعةِ الوفياتِ (٢,٨ ساعة)

أكثرَ مِنْ ضعفِ نظيره في مجموعةِ النّاجينِ (١,٢ ساعة)، وكانَ هذا الفرقُ ذا دلالةٍ إحصائيّةٍ عاليةٍ

($p < 0.001$). وبشكلٍ أكثرَ تحديداً، ارتبَطَ تأخيرُ إعطاءِ الجرعةِ الأولى لأكثرَ مِنْ ساعةٍ واحدةٍ بزيادةِ

خطرِ الوفاةِ في العنايةِ المُشدّدةِ بنسبةِ ١٩٥% (نسبةُ الأرجحيةِ ٢,٩٥)، حتّى بعدَ التّحكُّمِ في العُمُرِ

وحرزِ SOFA والحاجةِ للتّهويةِ الآليّةِ.

تتماشى هذه النتائج مع جوهر الأدلة المتزايدة في هذا المجال. فقد وجدت دراسة Suberviola Cañas وزملائه أن المتوقّين تلقوا الصّادات بشكل ملحوظ في وقت متأخر عن النّاجين (٢,٧ ساعة مقابل ١ ساعة)، وارتبطت كل ساعة تأخير بزيادة قدرها ٣% في خطر الوفاة [15]. كما أنّ دراسة Im وزملائها خلّصت إلى أنّ الإِطاءَ خلال السّاعة الأولى من التّقييم في قسم الإسعاف ارتبط بانخفاض خطر الوفيات في المستشفى بنسبة ٣٤% (نسبة الأرجحية ٠,٦٦) بين مرضى الصّدمة الإنتانية تحديداً [16].

توصي "حملة النّجاة من الإنتان" (SSC) بإِطاءِ الصّادات الحيويّة خلال السّاعة الأولى من تشخيص الصّدمة الإنتانية [6]. وتؤكد العديد من الدّراسات على أنّ كلّ ساعة تأخير تزيد من خطر الوفاة [7] [9] [16] [102]. غير أنّ مناقشة توقيت الصّادات لا تخلو من تعقيد. فقد أكّدت دراسة Ko وزملائه، التي استخدمت تحليلاً إحصائياً متقدّماً (موازنة الميل الإحصائي)، أنّ الإِطاءَ السّريع (خلال ساعة) ارتبط بنتائج أفضل، لكنّها لم تجد علاقة خطيّة واضحة حيث أنّ "كلّ ساعة تأخير تهم"، بل لاحظت أنّ الخطر كان أعلى في المجموعتين اللتين تلقيتا العلاج بعد ١-٢ ساعة وبعد ٣ ساعات، ولكن ليس في المجموعة التي تلقّت العلاج بعد ٢-٣ ساعات [18]. هذا يُشير إلى أنّ العلاقة قد لا تكون خطيّة بحتة، وأنّ عوامل أخرى مثل دقّة التّشخيص الأولي وطبيعة الاستجابة الالتهابيّة الفرديّة قد تلعب دوراً. ومع ذلك، تبقى الرّسالة العمليّة الرّئيسيّة من دراستنا وجميع الدّراسات المرجعيّة موحّدة: أيّ تأخير في إعطاءِ الصّادات الحيويّة بعد تشخيص الصّدمة الإنتانية يزيد من الخطر على المريض، ويجب السّعي جاهدين لتقليص هذا الوقت إلى أدنى حدّ ممكن، ويُفضّل أن يكون ضمن السّاعة الأولى.

كانت ملاءمة العلاج التجريبي (الأولي) بالصّادات الحيويّة أحد أقوى العوامل التنبؤيّة بالبقاء على قيد الحياة في دراستنا. فقد تلقى ٨٦,٥% من النّاجين علاجاً ملائماً، مقابل ٦٢,٥% فقط من المتوقّين (P=0.005). وبعد التّحكّم في العوامل الأخرى، ظلّ تلقي علاج غير ملائم عاملاً مُستقلّاً يزيد من خطر الوفاة بنسبة ١٦٤% (نسبة الأرجحية ٢,٦٤).

تتماشى هذه النتيجة بقوة مع الأدلة الحالية التي تُثبت أن السرعة وحدها لا تكفي دون الدقة في اختيار العلاج. ففي دراسة Suberviola Cañas وزملائه، سجّل المرضى الذين تلقوا علاجاً غير ملائم معدّل وفيات أعلى بكثير (٥١,٢% مقابل ٣٣,٨%، $p=0.03$). خلّص التحليل متعدّد المتغيرات إلى أن عدم ملاءمة الصّادات الحيوية هو عاملٌ مستقلٌّ قويٌّ يزيدُ من خطر الوفاة، حيث قلّ العلاج الملائم من خطر الوفاة بنسبة ٤٤% [15]. ومن المثير للانتباه أن دراسة Phu وزملائه وجدت أن معدّل الوفيات قفز من ٤٨,٤% في مجموعة العلاج الملائم إلى ٨٠,٦% في مجموعة العلاج غير الملائم [17]. حتّى في الدراسة الكورية المتقدّمة لـ Ko وزملائه، والتي ركّزت على المرضى الذين تلقوا علاجاً ملائماً فقط، استمرّ الارتباط بين التأخير في الإطاء وسوء النتائج، ممّا يؤكّد على أهميّة الجمع بين "السرعة" و "الدقة" [18].

تُشير هذه النتائج مُجمعةً إلى أن الاستراتيجية المثلى في تدبير الصدمة الإنشائية لا تقتصر على البدء السريع بأيّ صادٍ حيويّ، بل يجب أن يكون البدء السريع بصادٍ حيويّ واسع الطيف وعالي الفعاليّة، يكون مُغطياً على الأرجح للعوامل المُمرضة المُتوقّعة حسب السّياق الوبائي المحلّي وموقع الخمج المُشتبه به، ثم يتمّ تعديله لاحقاً (de-escalation) بناءً على نتائج الزرع والحساسة. يشير ارتفاع نسبة عدم الملاءمة في بعض الدراسات (١٢% في دراسة Suberviola Cañas وزملائه [15] و ٨٢,٨% في دراسة Leligdowicz وزملائها [11]، و ٣٧,٥% في مجموعة الوفيات في دراستنا) إلى حاجة ماسّة لتحسين السياسات الإرشادية المحليّة للعلاج التجريبي، وربما زيادة استخدام الأدوية ذات الطيف الأوسع في البداية في البيئات التي تنتشر فيها الجراثيم المقاومة.

يقارن الجدول (٢٠) بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية.

الجدول (٢٠): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	Leligdowicz et al [11]	Suberviola Cañas et al [15]	Im et al [16]	Phu et al [17]	Ko et al [18]
سوريا	كندا، الولايات المتحدة، السعودية	إسبانيا	كوريا الجنوبية	فيتنام	كوريا الجنوبية	
الزمن	٢٠٢٥	٢٠١٤	٢٠١٥	٢٠٢٢	٢٠٢١	٢٠٢٠
طريقة الدراسة	حشدية مستقبلية	بأثر راجع	حشدية مستقبلية	حشدية مستقبلية	مقطعية تحليلية	حشدية مستقبلية
العينة	١٠٠ مريض صدمة إنشائية	٧٩٧٤ مريض صدمة إنشائية	٣٤٢ مريض صدمة إنشائية	٣٠٣٥ مريض إنشائي (٦٠١ صدمة إنشائية)	١٥٠ مريض صدمة إنشائية	٢٢٥٠ مريض صدمة إنشائية
الوفاة في ICU	%٤٨	%٥٢,٤	%٢٦,٩	%٢٥,٥ (لجميع مرضى الإنشائي)	%٦٢,٧	%٢٢,٨
تأثير موقع الخمج	غير مستقل ($P>0.05$)	مستقل قوي ($P<0.05$)	غير مستقل ($P>0.05$)	غير وارد بالتفصيل	مستقل قوي ($P<0.05$) (نسبة أرجحية ٣,٣٨ للخمج التنفسي)	لوحظ اختلاف في التوزيع
تأثير توقيت الصادات	مستقل قوي (نسبة أرجحية ٢,٩٥ للتأخير < ١ ساعة)	غير مستقل بعد الضبط	مستقل (زيادة ٣% لكل ساعة)	مستقل في الصدمة الإنشائية (نسبة أرجحية ٠,٦٦ للإعطاء > ١ ساعة)	غير مدرّوس بشكل منفصل	مستقل (نسبة أرجحية ١,٤ للتأخير < ٣ ساعات)
تأثير ملائمة الصادات	مستقل قوي (نسبة أرجحية ٢,٦٤ لعدم الملائمة)	%١٧,٢ فقط تلقوا علاجاً ملائماً	مستقل قوي (تقلل الملائمة من الوفاة بنسبة ٤٤%) (نسبة أرجحية ٠,٤٤)	تم استبعاد غير الملائمين من التحليل	مستقل قوي ($P=0.001$)	استمر تأثير ملائمة حتى في المرضى مع علاج ملائم

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

١ - ٤ - الخلاصة:

خلصت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية إلى أن معدل الوفيات بين مرضى الصدمة الإنتانية في المستشفيات السورية المشاركة لا يزال مرتفعاً بشكل لافت، حيث بلغ ٤٨%، مما يؤكد على خطورة هذه الحالة وشدة إنذارها.

حدّد التحليل خمسة عواملٍ مُستقلةٍ رئيسيةٍ تتنبأ بزيادة خطر الوفاة، من بينها: شدة المرض عند القبول في وحدة العناية المشددة كما يقيسها حرزُ SOFA، والتقدم في العمر (٦٠ سنة فما فوق)، والحاجة إلى التهوية الآلية.

على عكس بعض الأدبيات، لم يُثبت أن موقع الخمج بحدّ ذاته كان عاملاً مُستقلاً في تحديد المصير، مما يُشير إلى أن شدة الاستجابة الجهازية للمضيف وقصور الأعضاء الناتج قد يفوقان في أهميتهما الموقع التشريحي للخمج نفسه.

الأهم من ذلك، أن الدراسة سلّطت الضوء على عاملين حاسمين يمكن التّدخل بهما وتحسينهما في الممارسة السريرية لتحسين النتائج، وهما: توقيت وملاءمة العلاج بالصادات الحيوية. حيث أدى التأخير في إعطاء الجرعة الأولى لأكثر من ساعة، وعدم ملاءمة العلاج التجريبي للعامل الممرض، إلى زيادة خطر الوفاة بشكلٍ مُستقلٍ بغض النظر عن شدة المرض.

تؤكد هذه النتائج مجتمعةً على الحاجة الملحة لتنفيذ بروتوكولات وإجراءات مؤسسية صارمة في أقسام الإسعاف ووحدات العناية المشددة، لضمان التشخيص السريع والتدبير الفوري الذي يجمع بين سرعة إعطاء صادات حيوية واسعة الطيف وملاءمتها للسباق الوبائي المحلي.

٢-٤- المحددات:

عند تفسير نتائج هذه الدراسة، يجب مراعاة المحددات التالية:

١- العينة والموقع: أجريت الدراسة في مركزين طبيين جامعيين في دمشق فقط، وقد لا تكون النتائج قابلة للتعميم على جميع المستشفيات أو المناطق الجغرافية الأخرى، خاصة تلك ذات الإمكانيات المختلفة.

٢- حجم العينة: على الرغم من أن حجم العينة كان كافياً للتحليلات الإحصائية الأساسية، فإن عددًا محدوداً من الحالات في بعض فئات متغيرات الدراسة (مثل مواقع الخمج النادرة) قد يحد من قدرة الدراسة على اكتشاف فروق ذات دلالة إحصائية في تلك المتغيرات بشكل خاص.

٣- التصميم الرصدى (غير التداخلي): كونها دراسة حشدية مستقبلية، يمكنها إثبات العلاقات الارتباطية ولكن لا يمكنها إثبات علاقة سببية بشكل قاطع. فقد تكون هناك عوامل مشوشة غير مقاسة أثرت على النتائج.

٤- تحديد التوقيت الزمني: اعتمد تعريف نقطة "زمن التشخيص" على التسجيل في السجلات الطبية، وهو عرضة للتباين بين الأطباء في سرعة التشخيص والدقة في التوثيق. كما أن "زمن إعطاء الصاد الحيوي" قد يتأثر بعوامل لوجستية (مثل وقت تحضير الدواء من الصيدلية) لم يتم قياسها، مما قد يؤدي إلى تحيز في تقدير العلاقة الحقيقية بين التوقيت والوفيات.

٥- تحديد الملاءمة: تم تعريف "ملاءمة الصادات الحيوية" بناءً على نتائج الزرع واختبار الحساسية. من المهم ملاحظة أن بعض العينات قد لا تعطي نتائج زرع إيجابية بسبب العلاج المسبق بالصادات الحيوية أو صعوبات في أخذ العينة، مما قد يؤدي إلى تصنيف خاطئ لبعض الحالات.

٣-٤- التوصيات:

انطلاقاً من نتائج هذه الدراسة، يمكن تقديم التوصيات والمقترحات التالية:

١- تعزيز الرعاية المبكرة والمناسبة:

- التوصية بتكثيف الجهود المؤسسية لضمان إعطاء الجرعة الأولى من الصادات الحيوية واسعة الطيف في أسرع وقت ممكن، وهدفياً خلال الساعة الأولى من تشخيص الصدمة الإنتانية.
- التأكيد على أهمية اختيار الصادات الحيوية التجريبية (الأولية) بناءً على المعطيات الوبائية المحلية للمستشفى وأنماط المقاومة، لزيادة فرص الملاءمة.

٢- تحسين التقييم الأولي والمراقبة:

- الاستخدام الروتيني لحرز SOFA عند دخول العناية المشددة لتحديد المرضى الأعلى خطورة والذين يحتاجون إلى تدخل أكثر كثافة ومبكر.
- الاهتمام بتقييم المرضى كبار السن ومن يعانون من أمراض مرافقة مزمنة بعناية فائقة، نظراً لضعف احتياطيهم الفيزيولوجي.

٣- مكافحة الأحماج المشفوية:

- تكثيف برامج مكافحة العدوى والترصد الجرثومي داخل المستشفى للحد من انتشار الأحماج المشفوية ومقاومة الصادات الحيوية، والتي أظهرت الدراسة ارتباطها الواضح بنتائج أسوأ.

٤- اتجاهات البحث المستقبلية:

- إجراء دراسات مستقبلية بأعداد أكبر من المرضى ومتعددة المراكز لتأكيد هذه النتائج وتعميمها، والتحقق من دور مواقع خمج محددة بشكل أوسع.
- استكشاف دور الواسمات الحيوية الجديدة أو الأدوات التشخيصية السريعة التي قد تساعد في اختيار الصادات الحيوية المناسبة بسرعة أكبر.

المراجع:

1. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, Marino A, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia (Basel)*. 2024; 5(3): 456-478.
2. WHO Calls for Global Action on Sepsis—Cause of 1 in 5 Deaths Worldwide. Consultato: 11 Giugno 2024. [(accessed on 1 June 2024)]. Available online: <https://www.who.int/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395(10219): 200-211.
4. Hu JR, Yo CH, Lee HY, Su CH, Su MY, Huang AH, et al. Risk-standardized sepsis mortality map of the United States. *Digit Health*. 2022; 8: 20552076211072400.
5. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): 1180-1189.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47(11): 1181-1247.
7. Tang F, Yuan H, Li X, Qiao L. Effect of delayed antibiotic use on mortality outcomes in patients with sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2024; 129: 111616.
8. Takahashi N, Imaeda T, Nakada TA, Oami T, Abe T, Yamao Y, et al. Short- versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study. *J Intensive Care*. 2022; 10(1): 49.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6): 1589-1596.
10. Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017; 41: 170-176.
11. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(10): 1204-1213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1875OC>
12. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011; 39(8): 1886-18895. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821b827c>
13. Taylor SP, Anderson WE, Beam K, Taylor B, Ellerman J, Kowalkowski MA. The association between antibiotic delay intervals and hospital mortality among patients treated in the emergency department for suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2021; 49: 741-747.
14. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2015; 43(9): 1907-1915. <https://doi10.1097/CCM.0000000000001142>
15. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega Á. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva.* 2015; 39(8): 459-466. <https://doi10.1016/j.medin.2014.12.006>
 16. Im Y, Kang D, Ko RE, Lee YJ, Lim SY, Park S, et al. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care.* 2022; 26(1): 19. <https://doi10.1186/s13054-021-03883-0>
 17. Phu TNT, Thao DT, Thu VPM, Truyen NV. Septic Shock Outcome and Factors Associated with Mortality in the Intensive Care Unit in Vietnam. *J Med Assoc Thai.* 2021; 104: 1249-1254. <https://doi10.35755/jmedassocthai.2021.08.11596>
 18. Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH, et al. Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *Am J Med.* 2020; 133(4): 485-491.e4. <https://doi10.1016/j.amjmed.2019.09.012>
 19. La Via L, Maniaci A, Lentini M, Cuttone G, Ronsivalle S, Tutino S, et al. The Burden of Sepsis and Septic Shock in the Intensive Care Unit. *J Clin Med.* 2025; 14, 6691.
 20. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46(8): 1552-1562.
 21. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024; 403(10440): 2100-2132.
 22. Marino A, Maniaci A, Lentini M, Ronsivalle S, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The Global Burden of Multidrug-Resistant Bacteria. *Epidemiologia.* 2025; 6(2): 21.
 23. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis.* 2024; 24(9): 974-1002.
 24. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J.* 2019; 49(2): 160-170.
 25. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020; 87(1): 53-64.
 26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-810.
 27. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 762-774.
 28. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(8): 1490-1497.
 29. Anand V, Zhang Z, Kadri SS, Klompas M, Rhee C; CDC Prevention Epicenters Program. Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment Criteria in Undifferentiated Patients and Association With Suspected Infection and Sepsis. *Chest.* 2019; 156(2): 289-297.

30. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018; 35(6): 345-349.
31. PD Gopalan. Pathophysiology of sepsis . *South Afr J Anaesth Analg*. 2022; 28 (5): 23-29.
32. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6): 864-874.
33. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31(4): 1250-1256.
34. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(3): 259-272.
35. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 196.
36. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24(1): 239.
37. Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, et al. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J*. 2020; 61(5): 429-439.
38. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med*. 2018; 46(12): 1889-1897.
39. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020; 104(4): 573-585.
40. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9): 840-851.
41. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside. *Presse Med*. 2016; 45(4 Pt 2): e93-98.
42. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016; 353: i1585.
43. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med*. 2021; 8: 628302.
44. Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 1011.
45. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019; 7: 2050312119835043.
46. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(2): 143-149.
47. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM 2nd, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*. 2002; 287(13): 1716-1721.
48. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(1): 89-95.

49. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015; 43(3): 567-573.
50. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2018; 33:116.
51. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med.* 2009; 24(1): 63-71.
52. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 210.
53. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(5): 581-614.
54. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med.* 2019; 171(8): 547-554.
55. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018; 392 (10141): 75-87.
56. Aggrawal K, Verma S, Stoltzfus MT, Singh B, Anamika F, Jain R. Tools for Screening, Predicting, and Evaluating Sepsis and Septic Shock: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024; 16(8): e67137.
57. Lanspa MJ, Brown SM, Hirshberg EL, Jones JP, Grissom CK. Central venous pressure and shock index predict lack of hemodynamic response to volume expansion in septic shock: a prospective, observational study. *J Crit Care.* 2012; 27(6): 609-615.
58. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23(1): 374.
59. Wani ZA, Gulzar K, Yatoo H, Kole T. Validation of 'Quick Sequential Organ Failure Assessment Score' as a Screening Tool for Early Identification of Sepsis Patients in the Emergency Department. *Cureus.* 2023; 15(5): e39251.
60. Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Subhan Khan M, Mujtaba S, et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turk J Emerg Med.* 2018; 18(4): 148-151.
61. Carvey MM, Glauser J. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock: A Novel Update and Bedside Reference Guide. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2025; 13: 7. <https://doi.org/10.1007/s40138-025-00310-4>
62. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015; 41(9): 1549-1560.
63. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2017; 317(8): 847-848.
64. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 2023; 388(6): 499-510.

65. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022; 386(26): 2459-2470.
66. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1): 66.
67. Sanfilippo F, La Via L, Dezio V, Santonocito C, Amelio P, Genoese G, et al. Assessment of the inferior vena cava collapsibility from subcostal and trans-hepatic imaging using both M-mode or artificial intelligence: a prospective study on healthy volunteers. *Intensive Care Med Exp*. 2023; 11(1): 15.
68. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel*. 2013; 5(3): 142-147.
69. Semler MW, Self WH, Rice TW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1951.
70. Kattan E, Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Castro R, Cecconi M, Ferri G, et al. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit Care*. 2020; 24(1): 23.
71. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2020; 55: 145-148.
72. Marino A, Augello E, Bellanca CM, Cosentino F, Stracquadanio S, La Via L, et al. Antibiotic Therapy Duration for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: An Evidence-Based Review. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(14): 6905.
73. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3): 304-377.
74. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(10): 1631-1635.
75. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1799-1802.
76. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018; 378(9): 809-818.
77. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(9): 1253-1263.
78. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016; 375(2): 122-133.
79. Cuttone G, La Via L, Misseri G, Martucci G, Sorbello M, Patroniti N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Awake or Extubated Patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2025; 39(10): 2818-2826.
80. Li A, Ling L, Qin H, Arabi YM, Myatra SN, Egi M, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(9): 1107-1116.

81. Chen C, Wu X, Zhang W, Pu Y, Xu X, Sun Y, et al. Predictive value of risk factors for prognosis of patients with sepsis in intensive care unit. *Medicine*. 2023; 102(23): e33881.
82. Tiruvoipati R, Ong K, Gangopadhyay H, Arora S, Carney I, Botha J. Hypothermia predicts mortality in critically ill elderly patients with sepsis. *BMC Geriatr*. 2010; 10: 70.
83. Drewry AM, Fuller BM, Skrupky LP, Hotchkiss RS. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia. *Crit Care Med*. 2015; 43(6): 1165-1169.
84. Belok SH, Bosch NA, Klings ES, Walkey AJ. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0252206.
85. Jiménez-Zarazúa O, González-Carrillo PL, Vélez-Ramírez LN, Alcocer-León M, Salceda-Muñoz PAT, Palomares-Anda P, ET AL. Survival in septic shock associated with thrombocytopenia. *Heart Lung*. 2021; 50(2): 268-276
86. Alqeeq BF, Ayyad M, Albandak M, Almadhoun WJ, Kullab M, Ghabayen AW, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2025; 25(1): 327.
87. Lei M, Ma M, Zhang Y, Hu N, Xie J. Longitudinal serum chloride trajectories and their correlation with all-cause mortality in critically ill sepsis patients: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2025; 25(1): 890.
88. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019; 321(20): 2003-2017.
89. Edathadathil F, Gutajhr G, T S Dipu, Singh S. Determination of novel clinical phenotypes among sepsis patients from an Indian sepsis registry. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025; 12 (1): ofae631.1021
90. Pieroni M, Olier I, Ortega-Martorell S, Johnston BW, Welters ID. In-Hospital Mortality of Sepsis Differs Depending on the Origin of Infection: An Investigation of Predisposing Factors. *Front Med*. 2022; 9: 915224.
91. Prest J, Nguyen T, Rajah T, Prest AB, Sathananthan M, Jeganathan N. Sepsis-Related Mortality Rates and Trends Based on Site of Infection. *Crit Care Explor*. 2022; 4(10): e0775.
92. Verway M, Brown KA, Marchand-Austin A, Diong C, Lee S, Langford B, et al. Prevalence and Mortality Associated with Bloodstream Organisms: a Population-Wide Retrospective Cohort Study. *J Clin Microbiol*. 2022; 60(4): e0242921.
93. Kim TW, Lee SU, Park B, Jeon K, Park S, Suh GY, et al. Clinical effects of bacteremia in sepsis patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2023; 23(1): 887.
94. Ong SWX, Luo J, Fridman DJ, Lee SM, Johnstone J, Schwartz KL, et al. Epidemiology and clinical relevance of persistent bacteraemia in patients with Gram-negative bloodstream infection: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2024; 79(8): 2053-2061.
95. Maffezzoli P, Kestler M, Burillo A, Corcione S, De Rosa FG, Muñoz P, et al. Diagnostic and prognostic value of time to positivity in blood cultures. An opinion paper. *Rev Esp Quimioter*. 2025; 38(1): 8-20.
96. Umemura Y, Ogura H, Takuma K, Fujishima S, Abe T, Kushimoto S, et al. Current spectrum of causative pathogens in sepsis: A prospective nationwide cohort study in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021; 103: 343-351.
97. Tang A, Shi Y, Dong Q, Wang S, Ge Y, Wang C, et al. Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27(1): 467.

98. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011; 39(8): 1859-1865.
99. de la Fuente-Nunez C, Cesaro A, Hancock REW. Antibiotic failure: Beyond antimicrobial resistance. *Drug Resist Updat*. 2023; 71: 101012.
100. Alrras AK, Alratta HS, Haj Ali D, Daher N. Septic shock in Damascus Hospital. 2023; PREPRINT (Version 1) available at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3668214/v1>
101. Chen J, Tan M, Xiang T. Expression of inflammatory factors and distribution of pathogens in patients with septic shock and their correlation with prognosis: a cross-sectional study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2025; 67: e45. <https://doi:10.1590/S1678-9946202567045>
102. Leung LY, Huang HL, Hung KK, Leung CY, Lam CC, Lo RS, et al. Door-to-antibiotic time and mortality in patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2024; 129: 48-61. <https://doi:10.1016/j.ejim.2024.06.015>

الملاحق

المُلحق رقم (١): الموافقة المُستنيرة:

نحنُ بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ بعنوان "علاقة مكان الإصابة الجهازية والتغطية الإنتانية المستخدمة عند مرضى الصدمة الإنتانية بمعدل الوفيات في العناية المُشدّدة"، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مُطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن تُنشر أيّة معلومات متعلّقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أنّ عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يُرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

إذا كان لديك أي استفسار أو سؤال عن البحث بشكل عام، أو عن دورك في البحث بشكل خاص، فلا تتردد في طرحه على الباحث (د. زياد هارون) إمّا بشكل مباشر أو من خلال الاتصال على الرّقم 0936170714 أو التواصل من خلال البريد الإلكتروني التالي: Dr.ziadharon@gmail.com

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

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور حسام البردان

التوقيع:

اسم الباحث: د. زياد هارون

التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

ملاحظة: بالنسبة للمرضى الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تمّ شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم

الشفهية بحضور فردٍ من عائلتهم والذي قام بالتوقيع نيابة عنهم.

الملحق رقم (٢): استمارة البحث:

علاقة مكان الإصابة الجهازية والتغطية الإنتانية المستخدمة عند مرضى الصدمة
الإنتانية بمعدل الوفيات في العناية المشددة

د. زياد هارون

رقم التعريف (ID):	رقم الإصابة:	تاريخ جمع البيانات:
الجنس:	العمر:	
الأمراض المرافقة/السوابق المرضية:		
توقيت تشخيص الصدمة الإنتانية:		
العلامات الحيوية عند القبول في ICU		
الضغط الانقباضي (مم زئبق):	معدل القلب:	
الضغط الانبساطي (مم زئبق):	إشباع الأكسجين:	
الضغط الوسطي (مم زئبق):		
نتائج التحاليل المخبرية عند القبول في ICU		
WBC (X ١٠ ^٩ /لتر):	الكرياتينين (مغ/دل):	
الصفائح (X ١٠ ^٩ /لتر):	البيليروبين الكلي (مغ/دل):	
CRP (مغ/دل):		
حز SOFA عند القبول:		
خصائص الخمج		
موقع الخمج:		
مكان اكتساب الخمج (مجتمع/مستشفى):		
زرع الدم (إيجابي/سلب):		
جراثيم معزولة (نعم/لا):		
الجراثيم المعزولة (إيجابية غرام/سلبية غرام):		
العلاج الأولي بالصادات الحيوية		
توقيت أول جرعة صادات حيوية:		
الصاد الحيوي يغطي العامل المعزول (نعم/لا):		
الصاد الحيوي مناسب لموقع الخمج (نعم/لا):		
النتائج السريرية		
الوفاة في العناية المشددة (نعم/لا):		
الحاجة إلى تهوية آلية (نعم/لا):		

توقيع الباحث: _____

(Abstract) الملخص باللغة الإنكليزية

Background: Septic shock remains a leading cause of mortality in intensive care units (ICUs) worldwide. The prognostic significance of infection source and the impact of timing and appropriateness of empiric antimicrobial therapy in septic shock outcomes remain debated, with conflicting evidence regarding their independent roles in mortality.

Aim: This study aims to identify the independent factors influencing ICU mortality among patients with septic shock, with a specific focus on the roles of infection site, timing of antibiotic administration, and antibiotic appropriateness.

Materials and methods: A prospective cohort study was conducted at Al-Mouassat and National University Hospitals in Damascus, Syria, between November 2024 and November 2025. One hundred adult patients diagnosed with septic shock according to the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines were enrolled. Data on demographics, clinical parameters, laboratory results, infection characteristics (including infection site), and treatment details (including timing and appropriateness of empiric antibiotics) were collected. Univariate and multivariate binary logistic regression analyses were performed to identify independent predictors of ICU mortality.

Results: The overall ICU mortality rate was 48% (48/100 patients). The most common infection sources were pulmonary (37.5% in non-survivors, 28.8% in survivors) and urinary tracts (20.8% in non-survivors, 26.9% in survivors). However, no specific infection site showed significant association with mortality in multivariate analysis. Multivariate logistic regression identified five independent predictors of ICU mortality. Higher SOFA score (adjusted Odds Ratio [aOR]: 1.72 per point increase; 95% CI: 1.35-2.19; $p < 0.001$), age ≥ 60 years (aOR: 3.25; 95% CI: 1.42-7.45; $p = 0.005$), need for mechanical ventilation (aOR: 3.58; 95% CI: 1.68-8.82; $p = 0.001$), delayed antibiotic administration > 1 hour (aOR: 2.95; 95% CI: 1.25-6.98; $p = 0.013$), and inappropriate empiric antibiotics (aOR: 2.64; 95% CI: 1.18-5.91; $p = 0.018$).

Conclusion: While infection site did not independently predict mortality, the timing and adequacy of empiric antimicrobial therapy emerged as critical modifiable factors significantly impacting survival in septic shock patients. These findings emphasize that early administration (within 1 hour) and appropriate antimicrobial selection outweigh the specific anatomical source of infection in determining outcomes, highlighting the crucial importance of rapid, targeted antimicrobial intervention.

Keywords: Septic Shock, ICU Mortality, Antibiotic Timing, Antibiotic Appropriateness, SOFA Score, Risk Factors.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



The Relationship between the Site of Systemic Infection and the Empiric Antimicrobial Coverage Used with Mortality Rates in the Intensive Care Unit for Patients with Septic Shock

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Internal Medicine

Graduate student preparation

Ziad Haroon

Supervisor

Prof. Dr. Hussam Albardan

2024–2025

1446–1447